



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

“Monitorización de digoxina en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva del Hospital Regional Vicente Corral Moscoso por métodos Bayesianos”.

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTORAS:

ROCÍO JACQUELINE CEDILLO HERAS

C.I. 0105374938

NATALY ESTEFANÍA LÓPEZ MONTERO

C.I. 0302260989

DIRECTOR:

DR. FAUSTO LEONARDO ZARUMA TORRES, PhD

C.I. 1102127980

CUENCA-ECUADOR

2018



RESUMEN

La insuficiencia cardíaca congestiva es un problema asociado a una disminución del funcionamiento del ionotropismo del corazón. Para controlar este proceso patológico se requiere de medicamentos cardiotónicos como digitálicos, los cuales presentan un estrecho margen terapéutico lo que hace complejo el manejo terapéutico de los pacientes afectados. Por tanto, el objetivo del presente estudio fue la monitorizar la digoxinemia y optimizar su dosis en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva del Hospital Vicente Corral Moscoso por métodos bayesianos.

Esta investigación se efectuó en 39 pacientes a quienes se les determinó los niveles plasmáticos de digoxina mediante enzimoanálisis. En base a estos resultados se procedió a la estimación de los parámetros farmacocinéticos y simulación bayesiana para realizar el ajuste de dosis utilizando el software PKS ABBOTTBASE compartido por el Departamento de Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Salamanca, España. Los resultados obtenidos de las concentraciones plasmáticas determinaron que los 46,15% pacientes estuvieron subdosificados, 43,59% en ventana terapéutica, y 10,26% en rango tóxico. De estos últimos sujetos, dos fueron mujeres y dos en varones, ambos en edad avanzada con clearance $<60 \text{ ml/min/1,72m}^2$. En cuanto a la comedicación, 3 pacientes tomaban digoxina más espironolactona y 1 paciente recibió tratamiento combinado de digoxina más espironolactona y verapamilo, factores que influyeron en el aumento de la digoxinemia. El ajuste de dosis mediante el modelo bayesiano se realizó en 38 pacientes (97,44%) y sin ajuste a 1 paciente (2,56%). De los sujetos con ajuste fue necesario revisar la dosis e intervalo a 30 pacientes (76,92%), 7 pacientes únicamente su dosis (17,95%), 1 paciente se ajustó el intervalo (2,36%) y tan sólo 1 paciente no se modifica (2,36%).

Palabras claves: monitorización, digoxinemia, ajuste de dosis por método bayesiano.



ABSTRACT

Congestive heart failure is a problem associated with a decrease in the functioning of the heart's inotropism. To control this pathological process, cardiotonic drugs such as digitalis are required, which present a narrow therapeutic margin, which makes the therapeutic management of affected patient's complex. Therefore, the objective of the present study was to monitor digoxinemia and optimize its dose in patients with congestive heart failure at Hospital Vicente Corral Moscoso by Bayesian methods.

This investigation was carried out in 39 patients who were determined plasma levels of digoxin by enzyme immunoassay. Based on these results, the pharmacokinetic and bayesian simulation parameters were estimated to perform the dose adjustment using the PKS ABBOTTBASE software shared by the Pharmaceutical Technology Department of the University of Salamanca, Spain. The results obtained from the plasma concentrations determined that 46.15% patients were underdosed, 43.59% in therapeutic window, and 10.26% in toxic range. Of the latter subjects, two were women and two were men, both of whom were elderly with clearance $<60 \text{ ml / min / } 1.72\text{m}^2$. Regarding polypharmacy, 3 patients were taking digoxin plus spironolactone and 1 patient received combined treatment with digoxin plus spironolactone and verapamil, factors that influenced the increase in digoxinemia. The dose adjustment using the Bayesian model was performed in 38 patients (97.44%) and without adjustment to 1 patient (2.56%). Of the subjects with adjustment it was necessary to review the dose and interval to 30 patients (76, 92%), 7 patients only their dose (17, 95%), 1 patient adjusted the interval (2, 36%) and only 1 patient was not modified (2, 36 %).

Keywords: monitoring, digoxinemia, dose adjustment by Bayesian method.



ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	2
ABSTRACT.....	3
ÍNDICE GENERAL.....	4
ÍNDICE DE TABLAS	7
ÍNDICE DE FIGURAS	8
ÍNDICE DE ANEXOS	9
ABREVIATURAS	10
AGRADECIMIENTO	16
DEDICATORIA	17
INTRODUCCIÓN	18
OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS	20
OBJETIVO GENERAL	20
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
CAPITULO I	21
MARCO TEÓRICO.....	21
1.1 INSUFICIENCIA CARDIACA.....	21
1.2 INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA.....	21
2. INCIDENCIA.....	22
3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	23
3.1 DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON INSUFICIENCIA CARDIACA.....	25
4. MONITORIZACIÓN DE FÁRMACOS.....	26



4.1 SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS PARA MONITORIZAR.....	28
4.1.1 <i>Fármacos para los que existe una definida relación concentración-respuesta</i>	29
4.1.2 <i>Fármacos con un índice terapéutico pequeño</i>	29
4.1.3 <i>Fármacos con acusada variabilidad en su comportamiento cinético</i>	29
4.1.4 <i>Fármacos con dificultad para valorar clínicamente su eficacia o toxicidad</i>	30
4.2 MONITORIZACIÓN DE DIGOXINA.....	30
4.3 FARMACOLOGÍA DE DIGOXINA.....	31
4.3.1 <i>Mecanismo de acción</i>	31
4.4 FARMACOCINÉTICA DE LA DIGOXINA.....	32
4.4.1 <i>Absorción</i>	32
4.4.2 <i>Distribución</i>	32
4.4.3 <i>Metabolismo</i>	32
4.4.4 <i>Eliminación</i>	33
4.5 FACTORES ASOCIADOS A LA DIGOXINEMIA Y LA TOXICIDAD.....	34
4.5.1 <i>Tratamiento de la intoxicación digitálica</i>	34
4.5.2 <i>Situaciones que disminuyen la digoxinemia</i>	35
4.5.3 <i>Situaciones en las que aumentan la sensibilidad de la digoxinemia</i>	36
5. MÉTODOS PARA CUANTIFICAR LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE LA DIGOXINA	36
5.1 MÉTODO QUIMIOLUMISCENTE (QL).....	37
5.2 INMUNOENSAYO POR FLUORESCENCIA POLARIZADA (FPIA).....	37
5.3 RADIOINMUNOANÁLISIS (RIA).....	38
5.4 INTERACCIÓN CINÉTICA DE MICROPARTICULAS EN SOLUCIÓN (KIMS).....	38
5.5 CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA EFICIENCIA ACOPLADA A ESPECTROMETRÍA DE MASAS (LC-MS/MS).....	39
6. MÉTODO BAYESIANO	39
CAPÍTULO II	43
METODOLOGÍA	43
2.1 TIPO DE ESTUDIO.....	43
2.2 ÁREA DE INVESTIGACIÓN.....	43
2.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	43
2.4 SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	43
2.5 RECOLECCIÓN Y TRANSPORTE DE MUESTRAS.....	44
2.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	44
2.6.1 <i>Criterios de inclusión</i>	44
2.6.2 <i>Criterios de exclusión</i>	45
2.6.3 <i>Criterios de eliminación</i>	45
2.7 CONSIDERACIONES BIOÉTICAS:.....	45
2.8 MATERIALES Y MÉTODOS.....	45



UNIVERSIDAD DE CUENCA

2.8.1 Materiales para recolectar la información.....	45
2.8.2 Materiales para procesar la información.....	45
2.8.3 Materiales para la determinación de la concentración plasmática	45
2.9 MÉTODO.....	46
2.9.1 Principios de la técnica analítica.....	47
2.10 PROCEDIMIENTO REALIZADO EN EL EQUIPO IMMULITE 1000 ®	47
2.10.1 Calibración del equipo IMMULITE 1000 ® con el kit de reactivo.....	47
2.10.2 Preparación de la muestra.....	48
2.11 RECOPIACIÓN DE DATOS NECESARIOS PARA LA APLICACIÓN DEL MÉTODO BAYESIANO	49
2.12 APLICACIÓN DEL MODELO BAYESIANO	49
CAPITULO III	59
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	59
3.1 RESULTADOS.....	59
3.1.1 Datos de la población	59
3.1.2 Datos demográficos de la población de estudio.....	60
3.1.3 Pacientes con comedicación.....	60
3.1.4 Dosificación e intervalo de digoxina en pacientes con ICC /semanales	61
3.1.5 Número de pacientes con sus digoxinemas correspondientes.....	63
3.1.6 Parámetros farmacocinéticos y de ajuste después de realizar el método PKS.....	64
3.1.7 Resultado del ajuste de dosis por el método PKS ABBOTT.....	64
3.2 DISCUSIÓN	65
CAPITULO IV	69
4.1 CONCLUSIONES	69
4.2 RECOMENDACIONES	70
BIBLIOGRAFÍA.....	75



UNIVERSIDAD DE CUENCA

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: DATOS DE LA POBLACIÓN (AUTORAS).....	59
TABLA 2: DATOS DEMOGRÁFICOS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO (AUTORAS).	60
TABLA 3: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DESPUÉS DEL AJUSTE (AUTORAS)	64



ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: ALGORITMO DEL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ICFER (ALFARO, CASTRO ET AL. 2015).....	24
FIGURA 2: INGRESO DEL CÓDIGO DEL PACIENTE (AUTORAS).	50
FIGURA 3: SELECCIÓN DEL MODELO DEL FÁRMACO (AUTORAS).....	51
FIGURA 4: INGRESO DE LOS DATOS DEL PACIENTE (AUTORAS).	51
FIGURA 5: PROCEDIMIENTO PARA EL PREVIO INGRESO DE PATIENT HISTORY (HISTORIA DEL PACIENTE) (AUTORAS).....	52
FIGURA 6: PROCEDIMIENTO PARA EL INGRESO A DISPOSITION FACTORS (FACTORES DE DISPOSICIÓN) (AUTORAS).	52
FIGURA 7: INGRESO DE LOS DATOS DE LA POLIMEDICACIÓN (AUTORAS).....	53
FIGURA 8: INGRESO DE LA PRESCRIPCIÓN DE LA DIGOXINA (AUTORAS).	54
FIGURA 9: INGRESO DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE DIGOXINA (AUTORAS).....	54
FIGURA 10: INTRODUCCIÓN DE LOS DATOS DE LA CREATININA (AUTORAS).	55
FIGURA 11: CÁLCULO DEL NÚMERO DE INTERACCIONES (AUTORAS).....	56
FIGURA 12: GRÁFICA DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA (AUTORAS).....	56
FIGURA 13: MÉTODO PARA AJUSTAR LA DOSIS (AUTORAS).	57
FIGURA 14: CARACTERÍSTICAS DEL MÉTODO AJUSTADO (AUTORAS).....	58
FIGURA 15: GRÁFICA DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA CON DOSIS AJUSTADA (AUTORAS).	58
FIGURA 16: PACIENTES CON COMEDICACIÓN (AUTORAS).....	61
FIGURA 17: DOSIFICACIÓN DE DIGOXINA EN PACIENTES CON ICC/SEMANALES (AUTORAS).....	62
FIGURA 18: INTERVALO DE DOSIFICACIÓN (AUTORAS).	62
FIGURA 19: NÚMERO DE PACIENTES CON SUS DIGOXINEMIAS CORRESPONDIENTES (AUTORAS).	63
FIGURA 20: RESULTADO DEL AJUSTE DOSIS POR EL MÉTODO PKS ABBOTT (AUTORAS).....	65



UNIVERSIDAD DE CUENCA

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	71
ANEXO 2: AUTORIZACIÓN DEL HVCM.....	73
ANEXO 3 CALIBRACIÓN DEL EQUIPO IMMULITE 1000 CON EL KIT DE REACTIVO.....	74



ABREVIATURAS

ICC	Insuficiencia Cardíaca Congestiva
HTA	Hipertensión Arterial
EC	Enfermedad coronaria
IC	Insuficiencia cardíaca
CV	Cardiovascular
LA	Latinoamérica
DM	Diabetes Mellitus
CARMELA	Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluación in Latin America
INEC	Instituto Nacional de Estadística y Censos
FEVI	Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo
ICFER	Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida
ICFEP	Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Preservada
FC	Frecuencia Cardíaca
FA	Fibrilación Auricular
MTF	Monitorización Terapéutica de Fármacos
DIG	Grupo de Investigación de Digitalis
BB	β -bloqueantes
ADME	Absorción, Distribución, Metabolismo, Eliminación
SA	Sinoauricular



UNIVERSIDAD DE CUENCA

AV	Aurículo ventricular
QL	Quimioluminiscente
FPIA	Inmunoensayo por Fluorescencia Polarizada
RIA	Radioinmunoensayo
KIMS	Interacción cinética de micropartículas en solución
LC-MS/MS de Masas	Cromatografía Líquida De Alta Eficiencia Acoplada A Espectrometría de Masas
HVCM	Hospital Vicente Corral Moscoso



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Cláusula de licencia y autorización para la publicación en el Repositorio Institucional

NATALY ESTEFANÍA LÓPEZ MONTERO en calidad de autor /a y titular de los derechos morales y patrimoniales de trabajo de titulación **“Monitorización de digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva del Hospital Regional Vicente Corral Moscoso por métodos Bayesianos”**, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Así mismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repertorio Institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 114 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 20 de diciembre de 2017

NATALY ESTEFANÍA LÓPEZ MONTERO
C.I. 0302260989



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Cláusula de propiedad intelectual

NATALY ESTEFANÍA LÓPEZ MONTERO, autor /a del trabajo de titulación **“Monitorización de digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva del Hospital Regional Vicente Corral Moscoso por métodos Bayesianos”**, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, 20 de diciembre de 2017

NATALY ESTEFANÍA LÓPEZ MONTERO
C.I. 0302260989



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Cláusula de propiedad intelectual

ROCÍO JACQUELINE CEDILLO HERAS, autor /a del trabajo de titulación **“Monitorización de digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva del Hospital Regional Vicente Corral Moscoso por métodos Bayesianos”**, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, 20 de diciembre de 2017

ROCÍO JACQUELINE CEDILLO HERAS
C.I. 0105374938



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Cláusula de licencia y autorización para la publicación en el Repositorio Institucional

ROCÍO JACQUELINE CEDILLO HERAS en calidad de autor /a y titular de los derechos morales y patrimoniales de trabajo de titulación "**Monitorización de digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva del Hospital Regional Vicente Corral Moscoso por métodos Bayesianos**", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Así mismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repertorio Institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 114 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 20 de diciembre de 2017

ROCÍO JACQUELINE CEDILLO HERAS
C.I. 0105374938



UNIVERSIDAD DE CUENCA

AGRADECIMIENTO

Queremos agradecer a Dios por permitirnos llegar a culminar la meta quien nos ha cuidado y nos ha protegido en todo momento.

A nuestro tutor de tesis el Dr. Fausto Zaruma quien desde el principio depositó su confianza y dedicación en este proyecto tanto en los momentos buenos y malos en el transcurso de esta investigación gracias por su colaboración.

A la Dra. Maritza Lamulle Técnico Docente del Laboratorio de Atención al Público de la Universidad de Cuenca, quien nos brindó su paciencia, tiempo y conocimientos en la parte técnica de la tesis.

Al Md. Anabel López Montero quien fue punto clave en la recolección de las muestras con buena voluntad nos ayudó con sus conocimientos para los criterios de inclusión, exclusión y eliminación de las muestras.

ROCÍO CEDILLO HERAS

NATALY LÓPEZ MONTERO



UNIVERSIDAD DE CUENCA

DEDICATORIA

A mis padres:

Lizandro y María; por su amor, cariño y apoyo incondicional en todos estos años; gracias a ustedes he logrado llegar hasta aquí y convertirme en lo que soy. Es un privilegio ser su hija, son los mejores padres. LOS AMO.

Rocío Cedillo H.

A mis padres:

Gustavo y Zaida quienes han sido mi soporte espiritual y mental me alentaron siempre a seguir adelante y a no dejarme vencer por ningún obstáculo me siento orgullosa de ser su hija.

A mis hermanas:

Katherine y Anabel quienes me ayudaron a levantarme en los momentos malos y buenos estaré siempre agradecida con ustedes.

A mi esposo:

Damián, gracias por nunca cortarme las alas por dejarme volar y por entender lo que significa mi profesión.

Nataly López M.



INTRODUCCIÓN

En Estados Unidos más de 80 millones de personas sufren alguna forma de enfermedad cardiovascular debido a factores de riesgo como la hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, obesidad, sobrepeso, tabaquismo, sedentarismo a consecuencia de esto la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) representa una de las principales causas de muerte cardiovascular y su prevalencia está en más del 70% de las dos enfermedades cardiovasculares más frecuentes tal como la hipertensión arterial (HTA) y la enfermedad coronaria (EC) (Jackson and Wenger 2011). Sin embargo, en América Latina otra causa frecuente son las enfermedades valvulares, que llegan hasta estado terminal por diversos motivos y explican aproximadamente 25-30% de los casos de ICC. La ICC es dos veces más frecuente en individuos con HTA y cinco en pacientes con cardiopatía isquémica. Aunque, en pacientes hipertensos estado II, la incidencia es cinco veces mayor y si hay hipertrofia ventricular izquierda aumenta a 17 veces (Amarís 2006).

Los glucósidos cardíacos o digitálicos, han ejercido un prominente rol en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC), aunque la toxicidad clínica evidenciada en concentraciones séricas mayores a 2,4 ng/mL han limitado su uso, por lo que debe ser rutinariamente monitorizado para evitar su potencial riesgo clínico, cuyas consecuencias a menudo son serias e involucran estancias intrahospitalarias más frecuentes y prolongadas (Glasziou, Irwig et al. 2005, Chen and Fang 2010).

La intoxicación digitálica no es un hecho aislado, pues en un estudio referencial muy serio basado en el seguimiento de los pacientes tratados con digoxina en 666 centros hospitalarios de EEUU, llegó a demostrarse que el 6.7% de los niveles estudiados, superaron los niveles de 2.6 ng/mL, siendo mayoritario este hallazgo (23%) en instituciones hospitalarias pequeñas (menores a 150 camas); esto da una idea de la complejidad de su manejo empírico (Howanitz and Steindel 1993). La experiencias no deseadas del uso de este fármaco se resumen con molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), con síntomas neurológicos (confusión mental, temblores en las extremidades) o cardiovasculares (bloqueos aurícula-ventriculares, latidos ventriculares



UNIVERSIDAD DE CUENCA

prematuros, taquicardia auricular con bloqueos aurículo-ventrículo variables). En estos individuos debe retirarse el fármaco (Figueiredo and Machado 2010).

Mediante un estudio realizado a 15 pacientes con insuficiencia cardiaca atendidos a nivel ambulatorio en pacientes del Hospital das Clínicas de la Universidad Federal de Goiás, Brasil, se detectaron respuestas tóxicas asociadas a concentraciones séricas de digoxina a partir de 1,7 ng/mL y, a pesar que en ciertos eventos, se evidencian contradicciones entre niveles séricos y resultados clínicos. Asimismo, una digoxinemia inferior a 0,5 ng/mL puede presentarse con una respuesta terapéutica adecuada y una digoxinemia superior a 2,0 ng/mL no condiciona necesariamente la presencia de signos o síntomas de intoxicación digitalica. La elevada prevalencia de IC y el problema que ésta siga aumentando a pesar de los modernos tratamientos, representando un verdadero problema de salud pública. El pronóstico es desalentador por la historia de la enfermedad, la elevada incidencia de muerte súbita y la comorbilidad asociadas. Ensayos clínicos recientes confirman la relación entre la mortalidad y la gravedad de la IC, que oscila entre el 1.0 y el 5.4 % del coste sanitario total (López 2008).

Al no existir datos comparativos sobre ajuste de dosis o monitorización de digoxina en Ecuador y en el Austro de nuestro país, se plantea ejecutar este proyecto que abarque la monitorización, ajuste de dosis de este fármaco y/o individualización de la dosis; debido a que su estrecho índice terapéutico (concentración plasmática de 0,8 a 2,4 ng/mL) conducirían una causa intoxicación digitalica (Escobar 2016); y al contrario, niveles inferiores de digoxina implicarían a un estado subterapéutico. En tal virtud, es necesario realizar ajuste individualizados de dosis mediante métodos bayesianos que permiten estimar a partir de una base de información obtenida u observada en paciente, sus parámetros farmacocinéticos y así realizar una simulación y estimación prospectiva. Con esto se conseguirá optimizar las posologías dirigidas a los pacientes ambulatorios y hospitalizados y en consecuencia, la reducción de gastos extras de estancia hospitalaria.



UNIVERSIDAD DE CUENCA

OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

OBJETIVO GENERAL

- Monitorizar los niveles plasmáticos de digoxina y optimizar su dosis en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva del Hospital Vicente Corral Moscoso.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar los niveles de digoxina en los pacientes hospitalizados.
- Determinar la prevalencia de niveles no terapéuticos de digoxina en pacientes internados en las áreas de emergencia, cirugía y clínica del Hospital Vicente Corral Moscoso en el año 2017.
- Identificar los factores de riesgos que modifiquen la farmacocinética de la digoxina.
- Aplicar la modelación Bayesiana en las observaciones plasmáticas de digoxina.
- Establecer el ajuste de dosis adecuada en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva.



CAPITULO I

MARCO TEÓRICO

1.1 Insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico que responde a la falla en la función de la bomba del corazón, definida como la incapacidad de mantener adecuadamente la circulación acorde con los requerimientos metabólicos del organismo en reposo y esfuerzo. Este síndrome es multiorgánico (compromete primariamente el corazón, pero también el sistema vascular periférico, renal, neurohumoral, músculo esquelético y el resto del organismo). Los pacientes pueden presentar anomalías cardíacas estructurales o funcionales asintomáticas (disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo) (Liniado, Pereiro et al. 2015).

1.2 Insuficiencia cardiaca congestiva

La ICC consiste en un cuadro clínico donde el corazón no puede bombear la cantidad de sangre requerida para satisfacer las necesidades de oxígeno y nutrientes que son suministrados por la sangre lo que produce reducción del flujo sanguíneo, como resultado, la sangre no fluye adecuadamente y la sangre también se puede acumular en los tejidos causando congestión este hecho explica su denominación como ICC. La acumulación de sangre en el lado izquierdo del corazón produce congestión pulmonar (encharcamiento) y consecuentemente dificultad respiratoria. En tanto, el encharcamiento en el lado derecho produce edema en las piernas y el hígado. Como consecuencia, los músculos de los brazos y de las piernas se cansan con mayor rapidez y los riñones tienden a colapsar fisiológicamente, lo que implica un incremento importante de la volemia y del gasto cardiaco (Malcolm and Arnold 2012).



2. Incidencia

La ICC constituye un problema grave de salud pública por su creciente prevalencia y el elevado número de ingresos hospitalarios y mortalidad (Amarís Peña 2006). Un hallazgo común a todos los estudios epidemiológicos de IC es que su prevalencia y su incidencia se incrementan con la edad. El estudio de Framingham demostró que la incidencia de casos de IC se duplica con cada década de vida, afecta anualmente a aproximadamente el 1% de los sujetos mayores de 65 años y alcanza un 2-3% por año en sujetos de 85 a 94 años de edad. La prevalencia de la IC también se incrementa con la edad y llega a ser tan alta como un 2-5% de los sujetos de 70 a 79 años de edad y casi el 15% de los varones mayores de 80 años (Hernández-Leiva 2011).

La enfermedad cardiovascular (CV) es la principal causa de muerte en Latinoamérica (LA), lo que se puede atribuir a cambios demográficos y de hábitos de vida inherentes a la transición epidemiológica. Esta región geográfica presenta la más alta carga de factores de riesgos CV, especialmente sobrepeso, dislipemia y diabetes mellitus (DM); mismos que tendrían un impacto significativo en la incidencia de eventos coronarios e IC en un futuro cercano. Además, factores infecciosos, especialmente Chagas y fiebre reumática afectan a enormes grupos de población vulnerables en la región (Hernández-Leiva 2011).

Varios estudios epidemiológicos han demostrado que el perfil de riesgo CV de la población de (LA) es muy alto, así el Proyecto denominado Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America (CARMELA) fue un estudio observacional para evaluar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en 11.550 sujetos de siete países latinoamericanos. Los hallazgos de este trabajo mostraron que LA está sufriendo una pandemia de diabetes, con Brasil, Colombia y México entre los diez países del mundo con más casos de diabetes como determinante en el riesgo CV. Además, aún en ciudades de baja prevalencia como Lima (5%) se evidencia que se está aproximando ya a la del mundo desarrollado; y las de más alta prevalencia fueron Bogotá y Ciudad de México > 8%, lo cual enciende las señales de alerta epidemiológica. Otro factor CV, hipertensión arterial del 18% similar a la del resto del mundo; la dislipemia era altamente prevalente, 14% síndrome metabólico, 20%; obesidad 23%, y tabaquismo 30%. La



prevalencia de tabaquismo entre las mujeres de Santiago y Buenos Aires igualmente está entre las más altas del mundo (Hernández-Leiva 2011).

En el Ecuador, según el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) las principales causas de mortalidad general en el 2013 por cada 100.000 habitantes, se registraron 4.695 muertes a causa de DM, convirtiéndose en la principal causa de mortalidad general con un porcentaje de 7,44% y una tasa de mortalidad de 29,76, HTA es la segunda causa de muerte con un porcentaje de 6,64% y una tasa de 26,56 (Usiña 2014).

3. Tratamiento farmacológico

El tratamiento de la IC se inicia de acuerdo a la fracción de eyección ventrículo izquierdo (FEVI) que varía de acuerdo al valor del mismo. En la actualidad existen 2 grupos: IC con fracción de eyección reducida (ICFER) <40%, IC con fracción de eyección preservada (ICFEP) >50%. Sin embargo, entre ellos existe una zona gris o grupo intermedio, comprendido entre las FEVI 41 y 49%, que no tiene una definición muy clara, pero cuyas características en general están más cerca del grupo ICFEP (**Figura 1**) (Alfaro, Castro et al. 2015).

La ICFEP es un síndrome complejo caracterizado por hipertrofia patológica que puede ser tanto primaria (miocardiopatía hipertrófica) o bien secundaria como ocurre en casos de HTA, envejecimiento. El tratamiento se encuentra firmemente asociada a las condiciones como la hipertensión arterial y sus síntomas como en el caso de edema (Ovares and Villegas 2016).

La ICFER se produce por una pérdida/disfunción miocitarias aceleradas y de mayor amplitud, siendo las patogenias más frecuentes el infarto agudo de miocardio (Borlaug and Redfield 2011).

Los objetivos del tratamiento de la ICC son:

- Pronóstico: reducir la mortalidad.

- Morbilidad: aliviar los síntomas y signos, eliminar el edema y la retención de líquidos, aumentar la capacidad de ejercicio, reducir la fatiga, disminuir las internaciones, proveer una mejor calidad de vida.
- Prevención: eventos isquémico necróticos, remodelación y apoptosis (Barisani 2010).

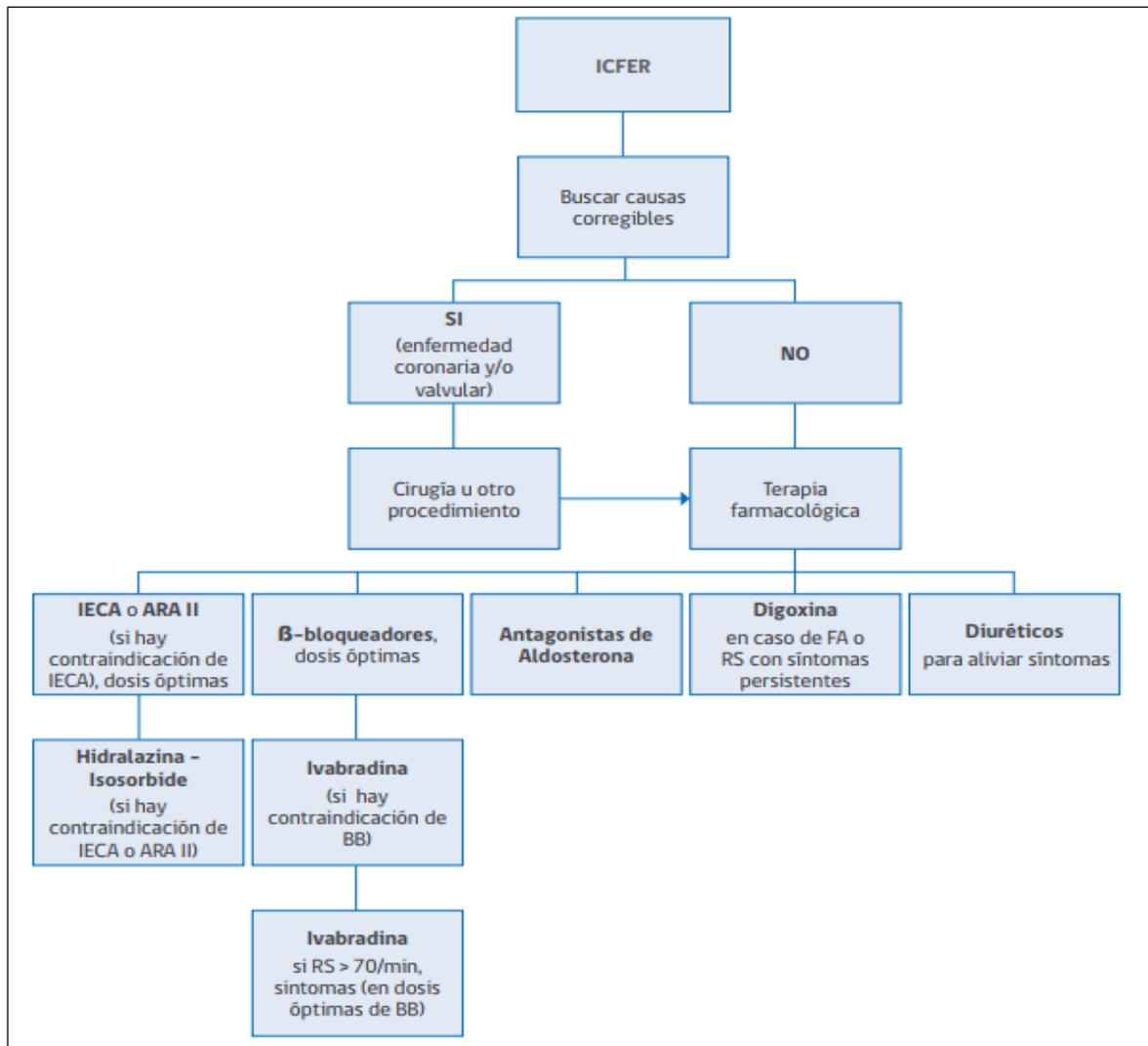


Figura 1: Algoritmo del tratamiento de pacientes con ICFER (Alfaro, Castro et al. 2015).

ICFER: Insuficiencia Cardiaca con Fracción de Eyección Reducida.

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

ARA II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II.

FA: Fibrilación auricular.



RS: Ritmo sinusal.

BB: Betabloqueantes.

3.1 Descripción del tratamiento del paciente con insuficiencia cardiaca.

En aquellos pacientes que presentan ICFEP por patologías como HTA, DM, dislipidemias el objetivo es evitar el desarrollo de una enfermedad coronaria mediante el control de los factores de riesgo CV mediante prevención primaria caso contrario el tratamiento sería un intervención quirúrgica para reparar o sustituir las válvulas (Alfaro, Castro et al. 2015).

El tratamiento farmacológico para la IC se basa en la ICFER <40%, el uso de IECA es para estados de IC leve o grave en casos de limitaciones o incapacidad para realizar actividad física, a menos que existan contraindicaciones o no se toleren se recomienda el uso de los ARA II (Alfaro, Castro et al. 2015). En casos que no se toleren ni los IECA ni de ARA II se puede optar por el uso de Hidralazina y dinitrato de isosorbide (**Figura 1**) (Barisani 2010).

El uso de espirinolactona es una alternativa segura y debe considerarse como opción complementaria a IECA o ARA II en pacientes post Infarto Agudo de Miocardio (IAM). En menor grado se puede utilizar β - bloqueantes para el control de la frecuencia cardíaca (FC) (Alfaro, Castro et al. 2015).

El uso de antagonistas de los receptores de aldosterona en aquellos pacientes con IC moderada o grave en casos de limitaciones grave y moderada de la actividad física o en aquellos que hayan sufrido un Infarto Agudo de Miocardio (3 a 14 días) (Barisani 2010).

Se recomienda el uso de digitálico para tratar la (ICC) y fibrilación auricular (FA) con ICFER sintomática para reducir el riesgo de hospitalización (Ponikowski, Voors et al. 2016).

Se puede utilizar la digoxina en combinación con IECA/ARAI, β - bloqueantes (BB), diuréticos, en pacientes con limitación leve que no se controlan con otros tratamientos y en pacientes con limitaciones severa e incapaz se utiliza la digoxina en combinación con IECA/ARAI, β - bloqueantes, diuréticos y antagonistas de aldosterona. La digoxina en los



dos casos debe ser individualizada la dosis y regulada con respecto a la digoxinemia y la función renal entre otros.

A diferencia de otros agentes con propiedades inotrópicas positivas, la digoxina no aumenta la mortalidad. Las guías de consenso han sido recientemente publicadas por el Colegio Americano de Cardiología / Asociación Americana de Cardiología, y contienen las siguientes recomendaciones para el tratamiento con digoxina:

- La dosis de digoxina debe ser de 0.125-0.25 mg al día en la mayoría de los pacientes. La dosis más baja se debe usar en pacientes mayores de 70 años, aquellos con insuficiencia renal o aquellos con baja masa corporal magra. No es necesario cargar dosis de digoxina durante el inicio del tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.
- Su eficacia clínica ya no puede ponerse en duda y su seguridad ha sido verificada por el ensayo Grupo de Investigación de la Digitalis (DIG) multicéntrico. Los avances futuros en farmacogenética deberían facilitar la identificación de aquellos pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse de sus efectos farmacológicos (Dec 2003).

El uso de **Diuréticos** induce la excreción de sodio y agua su uso apropiado es determinante para obtener una adecuada respuesta de los IECA y BB, el objetivo es disminuir la precarga cardíaca y la tensión de la pared, y una disminución efectiva de la congestión pulmonar y sistémica sintomática. se pueden utilizar diuréticos de asa, del tipo furosemida (Alfaro, Castro et al. 2015).

4. Monitorización de fármacos

La monitorización terapéutica de fármacos (MTF) también conocida ampliamente como TDM por su nombre en inglés de Therapeutic Drug Monitoring. Con la monitorización de los tratamientos se buscan dos objetivos principales: aumentar su eficacia y limitar los efectos adversos. Además, es una actividad de gran utilidad en el manejo de intoxicaciones, la detección de interacciones y el seguimiento del cumplimiento de los tratamientos. La MTF es un sistema de control de la terapéutica que utiliza datos de



concentraciones de fármacos en fluidos biológicos, junto con criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos, con el fin de individualizar la posología de los tratamientos farmacológicos o realizar ajuste de dosis en pacientes concretos orientados por la de determinación analítica de las concentraciones del fármaco en el paciente (División Garrote 2016). Habitualmente se utilizan criterios clínicos, aumentando la dosis hasta que se consigue la eficacia deseada o aparece la toxicidad.

La farmacocinética clínica es una parte importante de la MTF, que nos permite interpretar el comportamiento de los medicamentos en los pacientes mediante el estudio de las concentraciones plasmáticas. Esto es especialmente importante para los fármacos con un margen terapéutico estrecho, en los que la monitorización farmacocinética nos ayuda a garantizar tratamientos seguros y eficaces, además de optimizar la atención al paciente mediante una individualización del tratamiento. Por tanto, la seguridad y la eficacia son las dos razones principales que justifican la monitorización de los tratamientos. La monitorización implica el seguimiento del tratamiento farmacológico, realizar los cambios necesarios según la evolución clínica del paciente y considerar el esquema ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción) del fármaco. Las concentraciones plasmáticas, así como las medidas directas o indirectas de la eficacia del tratamiento, ayudan en el seguimiento y la toma de decisiones. Otras veces permiten detectar las causas de ineficacia o estudiar la evolución de intoxicaciones medicamentosas. La monitorización farmacocinética se basa en la relación entre la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de un determinado fármaco y la respuesta farmacológica esto es especialmente útil cuando es difícil medir la respuesta en la práctica clínica y cuando hay una alta variabilidad interindividual en el comportamiento cinético. Por lo tanto, es importante conocer la relación entre la concentración y el efecto (Martínez, Barrena et al. 2011).

Hay que tener en cuenta la edad, peso corporal ideal, función renal (aclaramiento de creatinina), patologías y medicación concomitante, para obtener una optimización del tratamiento, asegurando la máxima eficacia terapéutica con la mínima incidencia de efectos adversos o toxicidad del tratamiento. También se debe considerar todas las etapas del proceso: la indicación de la prueba, la extracción de la muestra, el traslado al



UNIVERSIDAD DE CUENCA

laboratorio, la determinación de las concentraciones, la interpretación de los resultados, el ajuste de las dosis y la comunicación de las recomendaciones (Martínez, Barrena et al. 2011).

Este proceso consiste en medir la concentración de un fármaco en alguna matriz biológica, normalmente sangre, a un tiempo determinado y evaluar el cumplimiento de un rango terapéutico definido. Sirve para relacionar la dosis administrada con el efecto terapéutico esperado. Debido a que es casi imposible medir la concentración del fármaco en el sitio de acción, se estima que la concentración en plasma puede relacionarse con un efecto farmacológico. Se considera que la sangre es un reflejo de lo que ocurre en los tejidos. Por lo tanto, sin necesariamente tener la misma concentración, si se observan cambios de concentración en la sangre, podría también haberla en el sitio de acción. Este supuesto farmacológico asume la relación dosis - tiempo - efecto, por lo que variaciones en la dosis significan cambios en la concentración plasmática y con ello conseguir una respuesta, la que podría ser **subterapéutica**, **terapéutica** o **tóxica** según el rango de concentración establecido al momento de la monitorización. Si bien podría pensarse que todos los medicamentos en uso deberían monitorizarse, en la práctica no es así. Cuando sea posible contar con un parámetro de seguimiento para el fármaco, no es necesario monitorizar con niveles plasmáticos (División Garrote 2016)

4.1 Selección de medicamentos para monitorizar

No todos los fármacos utilizados en el tratamiento de las patologías, necesitan ser monitoreados, tales como:

- Antiepilépticos: Fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, y clonazepam.
- Antibióticos: Tobramicina, gentamicina, amikacina, estreptomina y vancomicina.
- Agentes cardíacos: Digoxina y quinidina
- Analgésicos: Paracetamol y salicilatos
- Inmunosupresores: Ciclosporina A
- Fármacos del aparato respiratorio: Teofilina y cafeína



- Fármacos activos sobre el sistema nervioso central: Litio y antidepresivos tricíclicos
- Toxicología: Anfetaminas, barbituratos, benzodiazepinas, cannabinoides, cocaína, metadona y opiáceos(Dyce 2000).

Existen criterios bien definidos para incluir aquellos medicamentos que realmente lo necesitan, entre ellos se citan los siguientes:

4.1.1 Fármacos para los que existe una definida relación concentración-respuesta.

La determinación de las concentraciones de un fármaco sólo tiene razón de ser si existe una relación cuantitativa y previsible entre dichas concentraciones y los efectos farmacológicos, tanto terapéuticos como tóxicos, ya que sólo entonces el dato o datos de concentraciones sirven de referencia para individualizar la posología, para valorar si determinados síntomas son indicativos o no de toxicidad o ineficacia, y como guía en la optimización del tratamiento.

4.1.2 Fármacos con un índice terapéutico pequeño.

Cuando las dosis necesarias para lograr la eficacia terapéutica de un fármaco son muy próximas a las que determinan efectos tóxicos serios, la individualización de la dosis en función de la respuesta observada en los pacientes es difícil, ya que el incremento paulatino en la dosis hasta lograr el efecto deseado compromete la seguridad e incluso la eficacia de la terapia y puede producir intoxicaciones, especialmente en los pacientes en que está reducida la eliminación, como sucede con la teofilina en los enfermos con IC y hepática.

4.1.3 Fármacos con acusada variabilidad en su comportamiento cinético.

Para estos fármacos las características de absorción, distribución y eliminación son muy diferentes de un individuo a otro y, en consecuencia, las concentraciones alcanzadas tras la administración de una determinada dosis son difíciles de predecir. Estas diferencias interindividuales son debidas a los numerosos factores que influyen en la farmacocinética.



4.1.4 Fármacos con dificultad para valorar clínicamente su eficacia o toxicidad.

En aquellos casos que no se puede medir directamente el efecto clínico de los medicamentos, como por ejemplo en la profilaxis de la crisis convulsivas de los anti-epilépticos, es más útil ajustar la dosis midiendo la concentración sérica de ellos (Calvo, García et al. 2000).

4.2 Monitorización de digoxina

Durante los siglos XVI y XVII, la digital fue considerada la hierba de la gracia o «curalotodo», utilizándose para múltiples procesos como para el tratamiento de la hidropesía, epilepsia, escrófula, lesiones de piel, expectorante, purgante y ansiolítico, hasta que aparece la destacada figura de William Withering, el verdadero descubridor de la digital orientó sobre su uso en afectaciones cardiovasculares y establece su dosificación correcta para el uso en situaciones de hidropesía por su efecto inotrópico y en taquiarritmias por su efecto cronotrópico negativo. Pero solamente en el transcurso del siglo XIX y XX ha sido posible aislar otros principios activos de *Digitalis purpurea*: la *gitalina* y la *gioxina*. Además, el químico suizo Stoll descubrió, en las hojas de *Digitalis lanata*, dos glucósidos que no existen en *D. purpurea*: el *lanatósido C* y un derivado de este último, la digoxina, sintetizándose su principio activo en 1930 a partir de la variante *Digitalis lanatta*, al que se denominó “Digoxina” (De Micheli Serra and Pastelín Hernández 2015).

El estudio DIG en 1993 es el mayor estudio realizado sobre el efecto de la digoxina en la IC. En él, 6800 pacientes ambulatorios con una FEVI $\leq 45\%$, pacientes con limitaciones ligera - marcada de la actividad física y ritmo sinusal fueron aleatorizados a recibir digoxina o placebo. El estudio refiere que el digitálico disminuye la incidencia de hospitalización y muerte por IC pero no tiene efectos sobre la mortalidad CV. Los pacientes que mantenían la digoxinemia entre 0,5-0,9 ng/mL presentaban efectos beneficiosos; pero aquellos con niveles superiores de digoxina se asociaban a un aumento de la mortalidad total (Figueiredo and Machado 2010).



4.3 Farmacología de digoxina

Su estructura química presenta una aglicona o genina, constituida por un núcleo pentanoperhidrofenantreno al que se une en el C17 un anillo lactónico, no saturado, de 5 miembros y en el C3 una fracción glucídica, compuesta por tres moléculas de digitoxosa, unidas por enlaces glucosídicos 1-4. Es un fármaco de estrecho margen terapéutico, siendo su rango tradicional de 0,8-2 ng/mL. En la actualidad, las guías recomiendan concentraciones entre 0,5-0,9 ng/mL para el tratamiento de la IC y concentraciones mínimas en el estado de equilibrio menores a 1 ng/mL para la fibrilación auricular, ya que parecen ser más seguras, disminuyen el número de ingresos y probablemente aumente la supervivencia (Avila 2012).

4.3.1 Mecanismo de acción

Efecto ionotrópico positivo: La digoxina es un glucósido digitálico que actúa directamente sobre la célula muscular cardíaca. Se fija de manera específica y reversible a la ATPasa dependiente de Na^+/K^+ , bloqueando su actividad. Esto incrementa la concentración intracelular de Na^+ y activa el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. El resultado es un aumento de la concentración de Ca^{2+} almacenada que se libera hacia el citosol durante la sístole e interactúa con las proteínas contráctiles, produciendo un incremento de la contractilidad cardíaca. La digoxina también tiene efectos directos sobre la FC a través del aumento del tono vagal. La digoxina estimula el nervio vago y lleva a una conducción prolongada a través de los nódulos sinoauricular (SA) y auriculoventricular (AV) este efecto mejora el llenado ventricular y el bombeo cardíaco (González , Fernández et al. 2008).

Además, puede existir una reducción en los niveles de norepinefrina plasmática, de aldosterona sérica y de la actividad de la renina plasmática. En pacientes con IC con retención de líquidos, la digoxina induce a la diuresis al incrementar el gasto cardíaco y la hemodinamia renal, inhibiendo la reabsorción tubular de sodio y aumentando la secreción de péptidos natriuréticos auriculares (Figueiredo and Machado 2010)

Efecto cronotrópico negativo: la digital actúa también sobre el sistema nervioso autónomo, aumentando la estimulación parasimpática e inhibiendo la simpática a nivel del corazón. Además, sobre el propio sistema de conducción disminuye el automatismo y



aumenta los periodos refractarios, disminuyendo por lo tanto la frecuencia sinusal y retrasando la conducción a través del nodo (AV) (Iglesias, González et al. 2017).

4.4 Farmacocinética de la digoxina

4.4.1 Absorción:

La digoxina se puede administrar tanto por vía oral como intravenosa, teniendo la vía oral una absorción del 75%; no se aconseja la vía intramuscular al ser dolorosa y producir una absorción errática. La biodisponibilidad de digoxina administrada por vía oral es de un 63% en forma de comprimidos y de un 75% en forma de solución pediátrica siendo absorbida rápidamente.

Los alimentos retrasan la velocidad de absorción pero no la cantidad total absorbida. El tiempo preciso para que aparezca la acción es de 1-2 h (oral) y de 15-30 minutos (intravenosa), la duración de la misma es de (2-6 días)(Iglesias, González et al. 2017).

4.4.2 Distribución:

El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 25%. Las concentraciones más elevadas se observan en el corazón, hígado y riñón, de forma que la concentración en el corazón es, como promedio, 30 veces superior a la concentración en la circulación sistémica. Una de las características farmacocinéticas de la digoxina con más relevancia clínica es la gran variabilidad interindividual, tanto en su aclaramiento, como en su volumen de distribución. Esta gran variabilidad justifica la necesidad de monitorizar las concentraciones de digoxina para asegurar que se mantienen concentraciones dentro del margen terapéutico (Iglesias, González et al. 2017).

4.4.3 Metabolismo:

Se une poco a proteínas plasmáticas (25 %) y se distribuye ampliamente por el organismo (volumen de distribución= 4 - 7 l/kg), atravesando la barrera hematoencefálica y la placenta. Las concentraciones terapéuticas plasmáticas de digoxina oscilan entre 0,5 y 2 ng/ml. La digoxina apenas se biotransforma en el hígado (10 - 20 %), eliminándose mayoritariamente por vía renal, el 75 - 80 % de forma inalterada (Tamargo 2003).



4.4.4 Eliminación:

Esta eliminación diaria, que representa el 33 % de sus depósitos corporales, es proporcional a la velocidad de filtración glomerular, por lo que la dosis de mantenimiento estará en consonancia con el aclaramiento de creatinina. La excreción renal varía con la edad, siendo 1,5 - 3 veces más rápida en niños que en adultos aproximadamente 75%, mientras que en ancianos es 2 - 3 veces más lenta que en adultos jóvenes. La semivida es de 35- 45 horas, por lo que sus acciones persisten 4 - 6 días después de suspender el tratamiento. Por vía biliar se excreta el 30 % de la digoxina de forma inalterada, pero en el intestino sufre un proceso de recirculación enterohepática, de tal forma que la eliminación diaria por mecanismos extrarrenales alcanza el 14 %. Esta recirculación contribuye también a la prolongada semivida de la digoxina (Tamargo 2003)

La estimación de la función renal en pacientes ancianos es de especial importancia, debido a que muchos de ellos están comedificados y la eliminación de muchos de estos fármacos depende de la tasa de filtración renal. La mayoría de los pacientes mayores de 70 años tienen una tasa de filtración glomerular estimada por debajo de 60 mL/min/1,73m². Esto no quiere decir que padezcan insuficiencia renal crónica, sino que sea una causa del envejecimiento fisiológico. La fórmula más usada en clínica para calcular el aclaramiento renal es la de Cockcroft-Gault, que estima el aclaramiento de creatinina por medio de la concentración sérica de creatinina, la edad, el sexo y el peso (Iglesias, González et al. 2017).

El 10 % de los pacientes contiene en su intestino *Eubacterium lentum* bacteria que convierte la digoxina en metabolitos inactivos en el tubo digestivo; en estos pacientes, el ajuste de la dosis de digoxina es más difícil que en la población general. El 50 % de la digoxina corporal se fija a la ATPasa-Na⁺/K dependiente del músculo esquelético, disminuyendo este porcentaje en el anciano. En pacientes con insuficiencia renal, su semivida se prolonga 2-4 veces, debiendo reducirse la dosis a la mitad y en nefropatías graves, además del intervalo de dosis (Tamargo 2003).



4.5 Factores asociados a la digoxinemia y la toxicidad

La mayoría de los pacientes tratados con digoxina están comedificados y hay que tenerlo en cuenta antes de comenzar un nuevo tratamiento. En adultos, ingestas superiores a 2 - 3 mg pueden producir síntomas, pero en las intoxicaciones agudas no suelen observarse trastornos CV de riesgo vital con dosis inferiores a 5 mg. Situaciones de parada cardiaca se presentan, generalmente, con dosis ≥ 10 mg. También se ha descrito supervivencias con ingestas de 20mg de digoxina. La intoxicación presenta efectos indeseables tanto a nivel extracardiaco (visión amarillenta, cefaleas, náuseas, etc) como a nivel cardiaco: aparición de nuevos focos ectópicos por hiperexcitabilidad, bradicardia exagerada (efecto vagotónico) o bloqueos en la conducción de los nodos SA y AV (Nogué, Cino et al. 2012).

Son factores predisponentes a la toxicidad digitálica las miocardiopatías estructurales previas, situaciones que cursen con hipoxemia crónica, la alcalosis metabólica, el hipotiroidismo y la edad muy avanzada, peso/talla, hábitos (café, alcohol, tabaco). La hipopotasemia, hipomagnesemia, hipercalcemia e hipernatremia potencian esta toxicidad, así como la administración medicamentos asociados como furosemida, tiazidas, dipiridamol, amiodarona, quinidina, nifedipina o verapamilo; antecedentes de intoxicación digitálica; algunos macrólidos (eritromicina, entre ellos) inhiben una bomba de flujo transmembrana intestinal, y favorecen la absorción de digoxina y por ello su toxicidad (Capilla and Ramallal 2010).

La hiperpotasemia suele acompañar a las intoxicaciones agudas, y constituye además un indicador de gravedad. La hipopotasemia es frecuente en la intoxicación crónica. Es preciso evaluar la función renal como posible causa de este último tipo de intoxicación y como predictivo de la semivida de eliminación de la digoxina, así como el equilibrio ácido-base y las concentraciones plasmáticas de calcio y magnesio (Nogué, Cino et al. 2012).

4.5.1 Tratamiento de la intoxicación digitálica

Intoxicación aguda: se precisa la administración de carbón activado en las primeras horas de la ingesta.



En caso de presentar bradiarritmias se tratan con atropina como fármaco de primera elección y las arritmias ventriculares con fenitoina o lidocaína.

Intoxicación crónica: el tratamiento específico en riesgo de muerte son los fragmentos Fab de anticuerpos específicos antidigoxina. Estos fragmentos, que se administran durante 30 - 60 min por vía intravenosa disueltos en suero salino, forman un complejo con la digoxina unida a la célula cardíaca que se elimina rápidamente por orina, suprimiendo las arritmias ventriculares graves en pocos minutos. Este tratamiento es particularmente efectivo en enfermos con hiperpotasemia ($>5,5\text{mEq/l}$), hipertiroidismo, cardiopatía avanzada o en ancianos, pero puede interferir con los inmunoanálisis de digoxina (Nogué, Cino et al. 2012).

4.5.2 Situaciones que disminuyen la digoxinemia

- a) Cuando existe incumplimiento terapéutico y/o una disminución de la absorción oral de la digoxina. La absorción intestinal puede disminuir como consecuencia del edema de la mucosa digestiva producido por la propia IC o por causa iatrogena, antiácidos, espasmolíticos, neomicina, colestiramina, sulfasalazina, fenobarbital o fenitoina reducen la absorción de digoxina en más del 25 %. La administración de digoxina 2 horas antes que estos fármacos minimiza la disminución de la absorción de digoxina. También disminuye la absorción en pacientes que reciben fármacos que aceleran el tránsito intestinal (metoclopramida), con diarrea o con procesos inflamatorios intestinales
- b) Al aumentar la velocidad de aclaramiento renal de la digoxina, algo que sucede en niños o cuando se administran fármacos vasodilatadores, como el nitroprusiato o la hidralazina, que aumentan el flujo sanguíneo renal.
- c) Cuando aumenta el volumen de distribución (en niños o embarazadas), proceso que puede asociarse a mayor aclaramiento renal de digoxina (tiroxina o hipertiroidismo) (Nogué, Cino et al. 2012).



4.5.3 Situaciones en las que aumentan la sensibilidad de la digoxinemia

- a) Al aumentar la biodisponibilidad oral de la digoxina con fármacos que retrasan el tránsito digestivo (anticolinérgicos) o que inhiben su destrucción gástrica (omeprazol), tras la administración de dosis altas de mantenimiento de digoxina de antibióticos (tetraciclinas y eritromicina), que destruyen el *Eubacterium lentum*, que degrada la digoxina en el intestino.
- b) Cuando disminuye la eliminación renal de digoxina en ancianos, tras dosis excesivas de diuréticos y en pacientes hipotiroideos o con insuficiencia renal. En todas estas circunstancias, aunque aumenta la eliminación biliar de digoxina, es necesario reducir la dosis de digoxina. Algunos medicamentos como captoprilo, quinidina, amiodarona y algunos bloqueantes de los canales de Ca^{2+} (verapamilo, diltiazem, nifedipino) disminuyen el volumen de distribución y la excreción renal de digoxina, incrementando la digoxinemia y el riesgo de intoxicación digitalica (bloqueo AV). Con estos fármacos se debe reducir a la mitad la dosis de digoxina, monitorizar la digoxinemia y vigilar el electrocardiograma. Los diuréticos ahorradores de K^+ (espironolactona) disminuyen la fijación cardíaca y la secreción tubular renal de digoxina, aumentando la digoxinemia, aun cuando su efectividad disminuya.
- c) Cuando disminuye su volumen de distribución, como sucede en obesos; por ello, en estos pacientes la dosis se debe calcular en función del peso magro y no del peso total del enfermo.
- d) Tras administrar fármacos que desplazan a la digoxina de su unión a proteínas plasmáticas (fenitoína, antidiabéticos orales, anticoagulantes orales y clofibrato) (Nogué, Cino et al. 2012).

5. Métodos para cuantificar la concentración plasmática de la digoxina

- Método quimioluminiscente.
- Inmunoensayo por fluorescencia polarizada.
- Radioinmunoensayo.



- Interacción cinética de micropartículas en solución.
- Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia acoplada a Espectrometría de Masas.

5.1 Método quimioluminiscente (QL)

Este método se fundamenta en la detección de la emisión de radiación electromagnética producida por la reacción antígeno-anticuerpo. Para que se dé la QL es necesario que la reacción produzca un exceso de energía, que depende en gran medida de la estructura molecular de los intermedios o productos de reacción. Estas reacciones pueden generarse mediante dos mecanismos, de manera directa es la emisión de luz que es causada por los productos de una reacción específica química, en la cual se involucran las siguientes sustancias según el sistema automatizado que sea utilizado: éster de acridina, peróxido-ácido, hidróxido de sodio, fosfatasa alcalina y de manera indirecta donde se requiere además de la presencia de un fluoróforo favorezca la QL (Burbano and Sánchez 2013).

5.2 Inmunoensayo por fluorescencia polarizada (FPIA).

El origen de este ensayo radica en la emisión de luz a distintas longitudes de onda con distintas orientaciones espaciales al azar, desde una lámpara de tungsteno. Dicha radiación se filtra de tal modo que solo pasa luz azul (481-489 nm), la cual a su vez atraviesa un polarizador de cristal líquido para producir un rayo de luz azul polarizada plana que será el que incida sobre la muestra. Es un inmunoensayo competitivo en el que un antígeno marcado con trazador (fluoresceína) se disputa, con el antígeno presente en la muestra, la unión del anticuerpo específico. Al incidir la luz emitida sobre el trazador, lo eleva a un estado de excitación, tras el cual dicho trazador vuelve a estado de equilibrio emitiendo luz verde (525-550 nm). Cuando la fluoresceína está ligada a una molécula de anticuerpo de gran tamaño, su rotación en el seno de la muestra disminuye y permite que la emisión de luz verde sea en el mismo plano de polarización que la radiación recibida, mientras que si dicho fluoróforo está unido solo al antígeno (de pequeño tamaño) la rotación es rápida y cuando emite luz verde lo hace ya en otro plano de polarización. Todo esto implica que cuanto mayor sea la concentración de antígeno (sustancia a medir) en la



muestra, menor será la polarización detectada debido a que existirán menos uniones anticuerpo-antígeno-trazador. No obstante su amplia utilización, el inmunoensayo de digoxina presenta interferencias analíticas con fármacos semejantes y con metabolitos presentes en la matriz biológica (Macana, Martínez et al. 2015).

Utilidad: es utilizada en la determinación de las sobredosis en pacientes tratados con glucósidos cardíacos (Medeiros, Da Madeira Freitas et al. 2014).

5.3 Radioinmunoanálisis (RIA)

Se basa por la competencia entre un anticuerpo por su antígeno específico marcado y no marcado radiactivamente. Los complejos Ag-Ac formado son separados mediante electroforesis, centrifugación, adsorción, etc., midiéndose su emisión radiactiva, la cual, para una cantidad constante de Ag marcado será inversamente proporcional a la concentración de Ag problema. Mediante curvas de calibración elaboradas con cantidades conocida de Ag marcado y no marcado, se extrapola la radiactividad medida a la concentración de Ag problema. Se utiliza en Microbiología para la determinación de Ag virales como el de la hepatitis y Sida (Bermejo and Silva 2006).

5.4 Interacción cinética de micropartículas en solución (KIMS)

La KIMS se mide mediante los cambios producidos en la transmisión de la luz. En ausencia de droga en la muestra, el anticuerpo libre se fija a los conjugados droga-micropartícula, produciendo la formación de agregados de partículas y el cambio de absorción aumenta. Cuando se trata de una muestra de orina que contiene la droga en cuestión, esta droga compite con el derivado de la droga fijado a partículas por el anticuerpo libre. El anticuerpo fijado a la droga de la muestra deja de ser disponible para estimular la agregación de partículas, inhibiéndose la formación subsiguiente de retículos de partículas.

La presencia de droga en la muestra disminuye la absorción creciente con relación a la concentración de la droga en la muestra. El contenido de droga en la muestra se determina en relación al valor obtenido para una concentración del punto de corte conocida de la droga (J.M, Díaz et al. 2002).



5.5 Cromatografía líquida de alta eficiencia acoplada a espectrometría de masas (LC-MS/MS)

La Cromatografía Líquida (LC) o de gases (GC) acoplada a espectrometría, ofrece una poderosa técnica analítica que combina la cromatografía (de líquidos o de gases) como técnica de separación, y la espectrometría de masas como técnica de detección, identificación y cuantificación para compuestos orgánicos/organometálicos.

La espectrometría de masas es una potente técnica instrumental de análisis, de alta sensibilidad, basada en la ionización de las moléculas y en la separación y registro de los iones producidos según su relación masa/carga (m/z) en un sistema a vacío. Los iones que llegan al detector producen una señal eléctrica que es ampliada, procesada y registrada en un ordenador, dando lugar al correspondiente espectro de masas que no es más que una representación gráfica de la abundancia de los iones detectados en función de su relación m/z . Esta técnica fue validada para la realización de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de comprimidos de digoxina, demostrando ser específico, sensible y rápido para la cuantificación sérica de la digoxina, sin interferentes tales como fármacos, metabolitos o sustancias endógenas. Es por ello que esta técnica mostró una tendencia a presentar valores de concentración sérica más bajos que la técnica de inmunoensayo (Medeiros, Da Madeira Freitas et al. 2014).

6. Método bayesiano

Una técnica alternativa y de utilización creciente en monitorización es la estimación bayesiana. Su particularidad es la incorporación en el ajuste de los datos al modelo propuesto, no sólo de la información experimental (concentración-tiempo) obtenida en el individuo, sino también de la información conocida "a priori" sobre el comportamiento cinético del fármaco en una población con características fisiopatológicas similares a las del paciente tratado (información poblacional). La aplicación de la estimación bayesiana exige disponer de información sobre la farmacocinética en la población de estudio, como pueden ser neonatos prematuros, niños, ancianos, insuficientes renales o pacientes



críticos. Los parámetros poblacionales necesarios para su implementación en un algoritmo bayesiano son de tres tipos:

1. Parámetros de efectos fijos, que cuantifican el comportamiento cinético medio de la población y las relaciones entre diferentes variables fisiopatológicas (edad, aclaramiento de creatinina, sexo) y los parámetros farmacocinéticos.
2. Parámetros de efectos aleatorios interindividuales, que cuantifican la magnitud de la variabilidad interindividual de cada uno de los parámetros farmacocinéticos del modelo al que se ajusta el fármaco.
3. Parámetros de efectos aleatorios residuales, que cuantifican la magnitud de la variabilidad residual, la cual incluye fundamentalmente la variabilidad intraindividual y el error analítico de las determinaciones. La estimación individualizada de los parámetros mediante esta técnica es similar a la empleada en regresión no lineal por mínimos cuadrados. En este caso la suma de cuadrados incluye un término adicional que evalúa las diferencias entre los parámetros estimados en el paciente, a partir de sus concentraciones séricas, y los parámetros predichos considerando la población a la que pertenece dicho paciente(Calvo, García et al. 2000).

El valor de la varianza de los parámetros limita el rango de valores que pueden presentar los parámetros estimados, de forma que a menor varianza menor será la amplitud del rango alrededor del valor medio que puedan tomar los parámetros individuales. La aplicación de la estimación bayesiana exige disponer de información sobre la farmacocinética en la población de estudio, como pueden ser neonatos prematuros, niños, ancianos, insuficientes renales o pacientes críticos. La utilización de los métodos bayesianos en monitorización presenta una serie de ventajas que han contribuido a su amplia utilización en clínica, y que podemos resumir en las siguientes:

- a) **Información experimental mínima:** Teóricamente el número de muestras preciso será menor que el necesario para estimar los parámetros farmacocinéticos individuales mediante regresión no lineal ($n > 1$). Esto puede contribuir a mejorar la relación coste-efectividad de la monitorización.



UNIVERSIDAD DE CUENCA

- b) Flexibilidad en los tiempos de muestreo:** La selección de los tiempos de muestreo es menos crítica cuando se utilizan métodos bayesianos, debido a la mayor contribución de los parámetros de población en la estimación, especialmente cuando el número de concentraciones obtenidos en el paciente es mínimo (1 ó 2 datos).
- c) Versatilidad de modelos farmacocinéticos:** Aunque los fármacos monitorizados habitualmente intentan ajustarse a modelos sencillos, como el mono o bicompartimental, las técnicas bayesianas han mostrado su utilidad para modelos más complejos como el tricompartmental. La utilización de modelos no lineales y de concentraciones en situación de no equilibrio pueden ser contemplados por esta técnica (Calvo, García et al. 2000).

Consistencia en los resultados: La estimación bayesiana evita obtener parámetros muy alejados del margen de variación de los parámetros poblacionales, minimizando, entre otros, los riesgos inherentes a la técnica analítica y errores de medicación. Proporcionan, además, recomendaciones de dosificación consistentes, ventaja importante cuando los programas de monitorización implican la participación de personal diferente. Es preciso señalar también algunas de las limitaciones que presenta la utilización de métodos bayesianos:

- Complejidad de cálculo. La aproximación bayesiana, desde el punto de vista metodológico, es compleja y requiere un software específico. No obstante, se han desarrollado numerosos programas de fácil utilización que realizan este tipo de estimación.
- Fiabilidad de los parámetros de población. Una inadecuada selección de la información poblacional o una incorrecta caracterización de la misma, influyen notablemente en la fiabilidad y capacidad predictiva de los métodos bayesianos, especialmente si la información individual es limitada. Aunque idealmente el paciente debe ser representativo del grupo de población, en muchas ocasiones se utilizan parámetros poblacionales, obtenidos de fuentes bibliográficas, que pueden no corresponder con el paciente monitorizado. La ausencia de información poblacional limita la utilización de esta estrategia para nuevos fármacos o para



UNIVERSIDAD DE CUENCA

poblaciones específicas como pediatría, geriatría, pacientes críticos, etc (Calvo, García et al. 2000).



UNIVERSIDAD DE CUENCA

CAPÍTULO II

METODOLOGÍA

2.1 Tipo de estudio

El tipo de estudio fue descriptivo, transversal, no experimental.

2.2 Área de investigación

La recolección de las muestras se llevó a cabo en el Laboratorio del Hospital Vicente Corral Moscoso (HVCM); mientras que el proceso de cuantificación de la concentración de digoxina se llevó a cabo en el Laboratorio de Atención al Público del Campus Central de la Universidad de Cuenca con el apoyo y supervisión de la Dra. Maritza Lamulle ubicado en la Avenida 12 de Abril y Agustín Cueva.

2.3 Población de estudio

Se enrolaron dentro de nuestro estudio todos los pacientes con ICC que estuvieron en tratamiento con digoxina vía oral que se encontraron internados en las áreas de emergencia, cirugía, clínica del HVCM que reúnan los criterios de selección (inclusión, exclusión y eliminación) durante el periodo febrero - mayo 2017.

2.4 Selección y tamaño de la muestra

Esta investigación se ejecutó mediante un diseño piloto que fue aprobado en 50 pacientes por precaución se recolectó 65 muestras en el hospital mediante los criterios de exclusión, y eliminación se descartó 26 muestras debido a que estaban lipémicos, hemolizados, pacientes que tenían menos de 6 meses de haber empezado el tratamiento con digoxina y aquellos individuos que una vez recogidos los datos habían solicitado el alta, el estudio finalmente fue realizado con 39 pacientes adultos con ICC quienes fueron invitados a participar en el estudio y quienes firmaron su consentimiento informado (**Anexo1**). El



UNIVERSIDAD DE CUENCA

proceso de escrutinio de los pacientes tuvo una duración de 4 meses (febrero - mayo 2017) en el área de emergencia, cirugía y clínica del HVCM. Durante estos cuatro meses se recolectó una muestra sanguínea máximo de dos horas previas a la administración de la siguiente dosis la misma que va a coincidir con la toma de muestra para los análisis requeridos en el hospital de los cuales se determinaran la concentración plasmática y se realizara el ajuste de dosis. Además se realizó un levantamiento de la información desde su historia clínica para determinar sus características antropométricas y parámetros bioquímicos de interés.

2.5 Recolección y transporte de muestras

Las 39 muestras fueron obtenidas por parte del personal de laboratorio clínico (para los análisis requeridos en el hospital) mediante punción venosa, las muestras se recolectaron en tubos al vacío, para lo cual las investigadoras estuvieron presentes. Los sueros fueron retiradas del laboratorio del HVCM después de que se hayan realizado los análisis respectivos fueron rotulados y transportados a temperatura de (2-8°C); luego se procedió a conservar a (-20°C) en el Laboratorio de Atención al Público del Campus Central de la Universidad de Cuenca.

2.6 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

2.6.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes diagnosticados con ICC y que hayan estado en tratamiento con digoxina en un tiempo mayor a 6 meses.
- Pacientes en edad adulta
- Ambos sexos.
- Pacientes con o sin insuficiencia renal
- Pacientes en completa competencia mental.
- Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado.



2.6.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes que se les haya modificado o iniciado recién su tratamiento con digoxina en un tiempo menor de 6 meses.
- Niños.
- Pacientes con diagnóstico de ICC no confirmado.
- Pacientes que hayan solicitado el alta médica.

2.6.3 Criterios de eliminación

- Pacientes que hayan retirado su consentimiento.
- Pacientes que no entreguen suficiente información, ni muestras sanguíneas.
- Pacientes que hayan sido transferidos a otras unidades de atención.
- Sueros lipemicos y hemolizados,

2.7 Consideraciones bioéticas:

Este proyecto fue evaluado y autorizado por el Comité Ético de Investigación del HVCM, siendo aprobado en diciembre 2016 (**Anexo 2**).

2.8 Materiales y métodos

2.8.1 Materiales para recolectar la información

- Hoja de cálculo Excel 2010

2.8.2 Materiales para procesar la información

- Microsoft Excel 2010, EEUU
- Microsoft Word 2010, EEUU
- Método PKS ABBOTTBASE Pharmacokinetic Systems versión 1.0, EEUU
- IBM SPSS Statistics versión 24, EEUU

2.8.3 Materiales para la determinación de la concentración plasmática

- Equipo de quimioluminiscencia (IMMULITE 1000®)
- Pipetas automáticas de 500ul y 250ul
- Puntas para las pipetas automáticas



- Tubos tapa roja sin anticoagulante
- Tubos Ependorf
- Copas desechables
- Gradillas

2.9 Método

Técnica de estudio: determinación por enzimoimmunoanálisis competitivo quimioluminiscente en fase sólida, se basa en el principio de emisión luminosa a través de una reacción (Enzima-Sustrato).

Antes de abordar la técnica definimos los siguientes datos: el antígeno (suero), en los pocillos que son de poliestireno recubiertos de (anticuerpos de ratón anti-digoxina) en fase sólida (poliestireno), que se encuentra dentro de la unidad de reacción diseñada para el analizador, la enzima (fosfatasa alcalina conjugada con digoxina en buffer como preservante), y el sustrato (quimioluminiscente).

La determinación se realiza por enzimoimmunoanálisis competitivo o también llamado ELISA (Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas) competitivo, en donde existen dos anticuerpos compitiendo por el mismo antígeno fijado en la fase sólida, un anticuerpo conjugado y el otro anticuerpo propio de la muestra, Primero se añade la muestra y tras un periodo de incubación se lava para eliminar los anticuerpos no específicos. A continuación se añade el anticuerpo conjugado, se incuba y se lava. Por último se añade el sustrato enzimático y se libera el producto cuya absorbancia es inversamente proporcional a la concentración de los anticuerpos del paciente es decir menor concentración de antígeno marcado unido indica mayor concentración de antígeno presente en la muestra. (García, Molina et al.)

El método para detectar la concentración es mediante quimioluminiscencia en fase sólida, el cual se basa en la emisión de la luz al producir una reacción química, en la cual se involucran las siguientes sustancias según el sistema automatizado que sea utilizado: éster de acridina, peróxido-ácido, hidróxido de sodio, fosfatasa alcalina.



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Así existen dos tipos de quimioluminiscencia: directa e indirecta la directa utiliza el éster de acridina y la indirecta o amplificada, el cual emplea como marca una enzima, la fosfatasa alcalina que cataliza la hidrólisis del éster de fosfato del sustrato adamantil diaxetano (el cual es un compuesto estable) para formar constantemente un anión inestable el cual produce una fuerte emisión de luz. La emisión de luz es detectada por un tubo fotomultiplicador y el reporte es impreso y generado en el computador externo para cada muestra (García Rodríguez and Martínez Maldonado 2007)

2.9.1 Principios de la técnica analítica

El sistema IMMULITE® opera con una unidad de test exclusiva la cual contiene en su interior una perla de poliestireno de 6.4 mm, dicha perla está recubierta de anticuerpo (Ac) monoclonal de ratón anti-digoxina. Las unidades de test son identificadas por códigos de barras las cuales funcionan como tubo de reacción durante todo el procedimiento. Es decir que una vez ingresada la muestra del paciente en el equipo se pueden colocar a continuación las diversas unidades de test para los diferentes analitos a dosificar. Los reactivos utilizados en éste sistema son marcados con fosfatasa alcalina la cual permite una separación rápida y el lavado eficiente de la esfera. Quedando la esfera libre de material no ligado residual. El material ligado es cuantificado por medio del sustrato quimioluminiscente que produce luz hasta su hidrólisis. La medición de la señal se realiza midiendo las cuentas de fotones en tubo fotomultiplicador, los conteos por segundos son convertidos a concentraciones de analitos utilizando las curvas estándar que fueron guardadas en el software del equipo y las cuales deben ser periódicamente ajustadas, por medio de dos ajustadores alto y bajo. El resultado de ésta es la obtención de inmunoensayo precisos y sensibles tanto en altas concentraciones como bajas (Gordillo and Polo 2013).

2.10 Procedimiento realizado en el equipo IMMULITE 1000 ®

2.10.1 Calibración del equipo IMMULITE 1000 ® con el kit de reactivo

Como se indica en el Anexo 3.



2.10.2 Preparacion de la muestra

Para determinar la concentración plasmática de la digoxina se realizó de la siguiente manera:

- El suero utilizado para este análisis, debe ser previamente llevado a temperatura ambiente.
- Las muestras debían ser colocadas en copas transparentes desechables en un volumen mínimo de 150 ul, pero para evitar defectos durante la aspiración de la muestra se colocaron 250 ul.
- Previo al análisis se realizó el ingreso de los datos de los pacientes en el monitor del equipo IMMULITE 1000®:
 - Se ingresa a DATA ENTRY, se escoge la opción PATIENT ENTRY y se ingresa el código de la prueba de acuerdo al número de copa correspondiente a cada paciente de la siguiente manera (#21), junto con la abreviatura del test (DGX), el lote (322), código del ajustador (126) y el nombre del ajustador (LOW o HIGH). **Ejemplo:** #21DGX322126LOW.
- Las copas fueron colocadas en el carrusel de muestras, en el orden ingresado en la computadora anteriormente, seguidas cada una de una copa de reacción.
- En el display del equipo se presiona GO, de esta manera comienzan a ser procesadas.
- Las muestras fueron analizadas automáticamente por el IMMULITE 1000® luego de 1 ciclo de incubación (37°C), es decir 30 minutos.

Proceso de incubación del equipo IMMULITE 1000® se realiza de la siguiente manera

- Identificación de la muestra y reactivos, por medio del código de barras.
- Pipeteo de las muestras y reactivos dentro de la copa de reacción.
- Incubación a 37°C con agitación periódica.
- Lavado por centrifugación.
- Adición del sustrato.
- Lavado.



UNIVERSIDAD DE CUENCA

- Reporte de resultados (Burbano and Sánchez 2013).

Los resultados de las concentraciones plasmáticas se obtienen impresos para ser utilizados en el método bayesiano.

Valor de referencia:

La concentración plasmática indicada por la técnica es de 0,8-2,4 ng/ml. Sin embargo, para la realización de la estimación bayesiana se asumió, por defecto, el rango terapéutico de 0,9-2,2 ng/ml recomendado en el sistema PKS ABBOTT® cedido gentilmente por el Departamento de Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Salamanca, España.

2.11 Recopilación de datos necesarios para la aplicación del método bayesiano

Los datos se recopilaron en una hoja de cálculo de Excel en donde a cada paciente se le asignó un número correlativo para garantizar su derecho a la confidencialidad. Además, la base de datos se construyó con la inclusión de la edad, hora de toma de la digoxina, hora de la toma de muestra, dosis de la digoxina/intervalo, concentración plasmática, peso, sexo, talla, procedencia, creatinina sérica, aclaramiento de creatinina, patologías asociadas y polimedicación según la requerida en el método PKS.

2.12 Aplicación del modelo bayesiano

A partir del resultado de las concentraciones obtenidas en los respectivos tiempos, y con la información de las variables bioquímicas y terapéuticas de interés se realizó la aplicación del modelo bayesiano mediante el uso del paquete informático especializado PKS ABBOTTBASE Pharmacokinetic, el mismo que se basa en la probabilidad de encontrar un suceso o evento de acuerdo a información conocida previamente.

Se procedió de la siguiente manera:

- Se ingresa al sistema PKS ABBOTTBASE mediante el acceso con la herramienta DOSBox, que es un sistema operativo para ejecutar programas con versiones antiguas de MSDOS. Estos dos softwares fueron compartidos por la Dra. María

José García del Departamento de Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Salamanca, España.

- Se escoge **Add/ Edit Patient** (Añadir/ Editar paciente) en el cual se va a señalar y aparecerá una ventana que indicara ID aquí se colocara un código o abreviatura del nombre del paciente como se indica en la **Figura 2**.

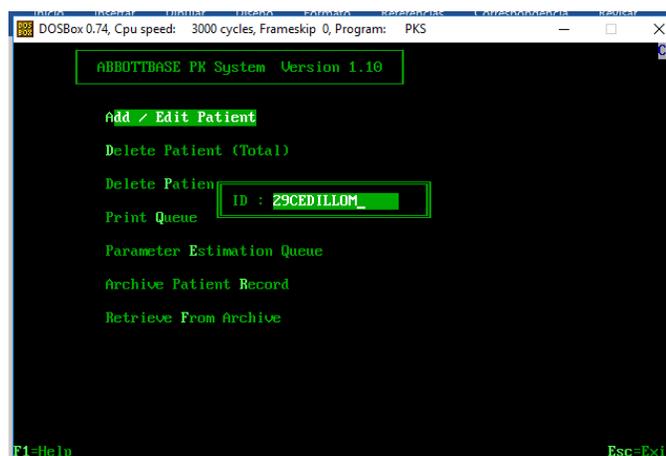


Figura 2: Ingreso del código del paciente (Autoras).

- Se selecciona el modelo del fármaco **Select drug** (selección de la droga) con el que se aplicó el método bayesiano: en este caso se seleccionó **Drug Name** (nombre de la droga) DIGOXINA y la población de estudio: PACIENTES 18-65 años como se indica en la **Figura 3**.

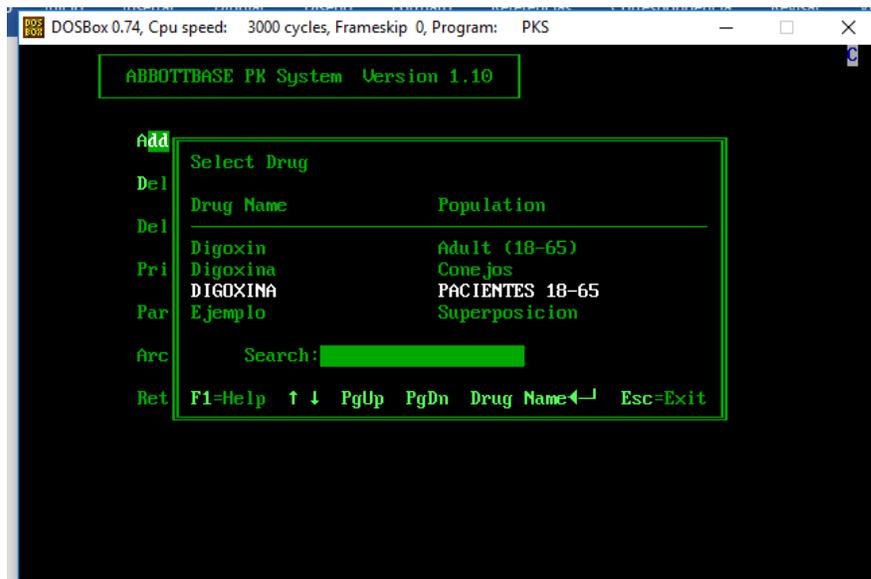


Figura 3: Selección del modelo del fármaco (Autoras).

- Se introducen los datos del paciente como: last name, first name, age, sex, height y weights (apellido, nombre, edad, sexo, talla y peso) como se indica en la **Figura 4**.



Figura 4: Ingreso de los datos del paciente (Autoras).

- Para salir de esa interfaz se regresa al menú principal con **esc** desde el teclado del computador.
- Inmediatamente se escoge la opción **Patient History** (historia del paciente) seguido de **enter** y luego la opción **Disposition factors** (factores de disposición) como se indica en la **Figura 5 y 6**.

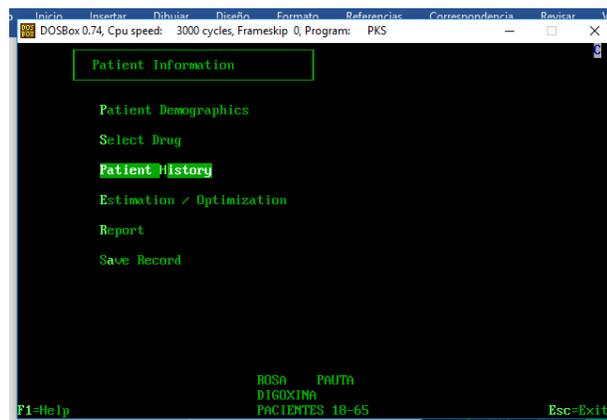


Figura 5: Procedimiento para el previo ingreso de Patient History (historia del paciente) (Autoras).

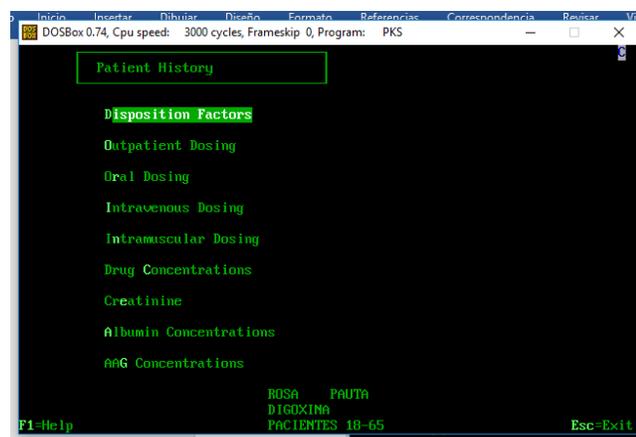


Figura 6: Procedimiento para el ingreso a Disposition Factors (factores de disposición) (Autoras).

- En esta opción de **Disposition factors** (factores de disposición) se debe elegir la polimedicación que toma el paciente (clortalidona, verapamilo, quinidina), e inmediatamente se debe también introducir la información del inicio de la medicación con **start (date, time)** (inicio, fecha y hora), y del fin de la misma con la instrucción **end (date, time)** (fin, fecha y hora), como se indica **Figura 7**.

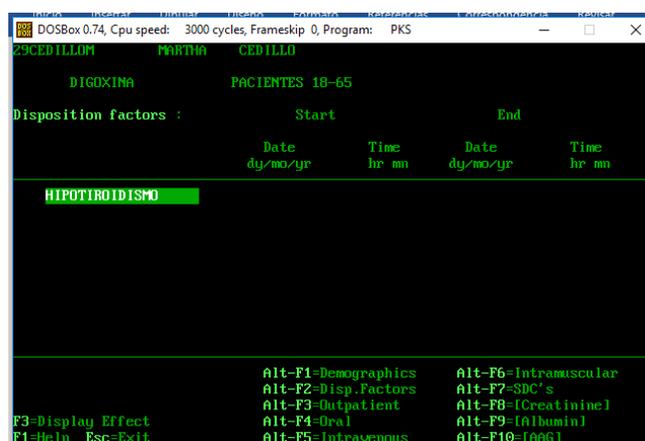


Figura 7: Ingreso de los datos de la polimedicación (Autoras).

- Para salir de esa interfaz se utiliza **esc** que se ingresa al menú de **Patient History** (historia del paciente). A continuación, se escoge la opción **Oral Dosing** (dosis oral), para ingresar la posología recibida de cada paciente desde su inicio del tratamiento hasta la fecha de la toma de la muestra. Para ello en dosis oral se rellenan los siguientes datos **date, time, dose, interval, doses** (fecha, tiempo, dosis, intervalo, cálculo del número de dosis), como se indica en la **Figura 8**.

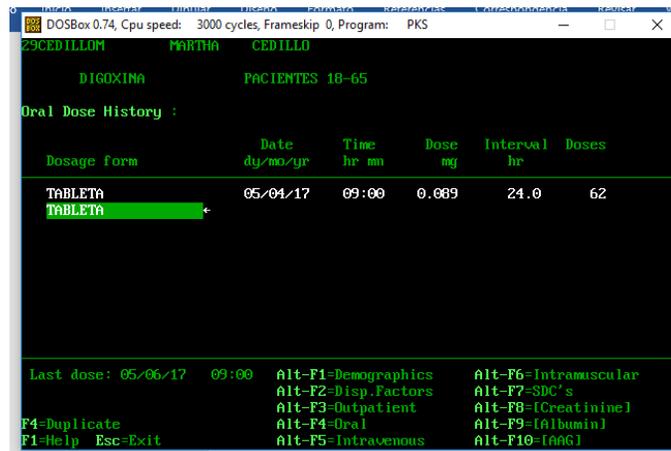


Figura 8: Ingreso de la prescripción de la digoxina (Autoras).

- Para salir de esa interfaz se utiliza **esc** que se ingresa al menú de **Patient History** (historia del paciente). A continuación, se escoge la opción **Drug Concentrations** (concentraciones de la droga), ahí se debe añadir la hora de la toma de muestra y la respectiva **SDC (serum drug concentration)** (concentración plasmática) como se indica en la **Figura 9**.

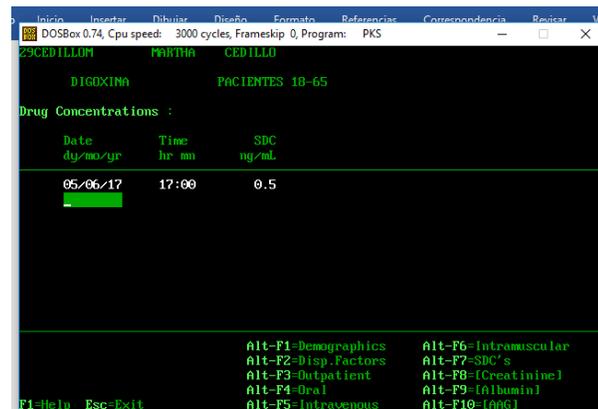


Figura 9: Ingreso de la concentración plasmática de digoxina (Autoras).

- Para salir de esa interfaz se utiliza **esc** que se ingresa al menú de **Patient History** (historia del paciente). A continuación, se escoge la opción **Creatinine** (creatinina): donde se incluirá el valor de creatinina, la fecha y hora, así como su aclaramiento (llenar los datos de date, time, Cr, CrCl) como se indica en la **Figura 10**.

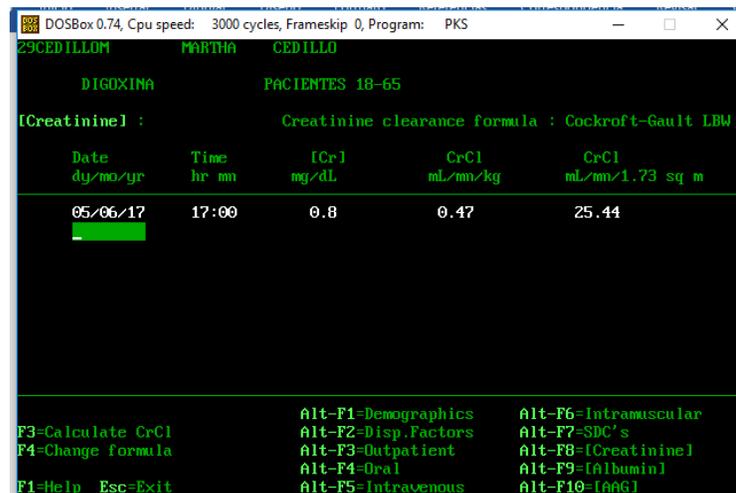


Figura 10: Introducción de los datos de la creatinina (Autoras).

- Para salir de esa interfaz se regresa al menú principal con **esc** desde el teclado del computador.
- Se escoge **Estimates/ Optimization** (estimación / optimización): sirve para ejecutar el modelo de simulación. Al escogerla aparecerá una nueva interfaz de **Estimate Parameters** (estimación de parámetros).
- Luego, se deslizará una ventana que indica el número de interacciones esto quiere decir el número de cálculos que realiza el programa con respecto a los datos ingresados, y la sumatoria de mínimos cuadrados indica el promedio de errores entre la dosis tomada y la concentración de dosis encontrada.
- Si el valor de la sumatoria mínimos de cuadrados es menor a 1 nos indica que la dosis y la concentración están correlacionadas como se indica **Figura 11**.

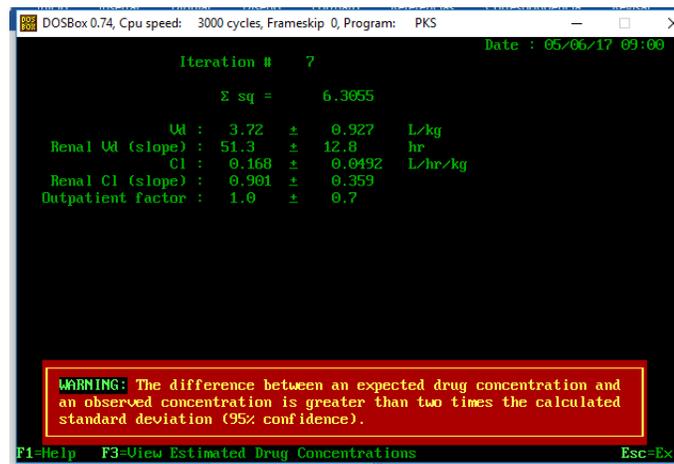


Figura 11: Cálculo del número de interacciones (Autoras).

- Para salir de esa interfaz se regresa al menú principal con **esc** desde el teclado del computador.
- Se presiona **Graph** (gráfica): aquí se podrá determinar si está se encuentra fuera de la ventana terapéutica y si el o los puntos de la dosis no son coincidentes, por lo que se hace necesario realizar el ajuste de dosis como se indica en la **Figura 12**.

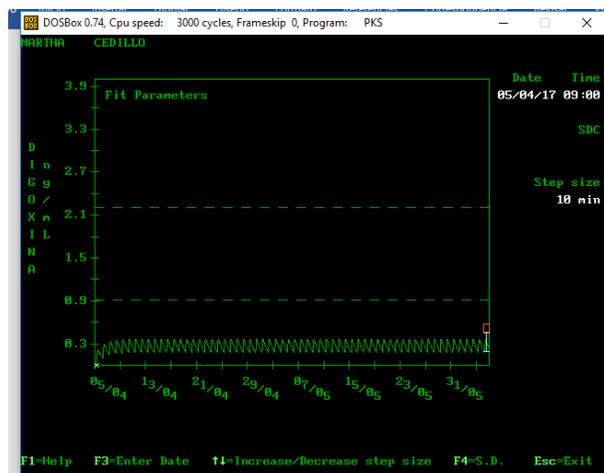


Figura 12: Gráfica de la concentración plasmática (Autoras).

Ajuste de dosis en PKS

- Para salir de esa interfaz se regresa al menú principal con **esc** desde el teclado del computador.
- Luego, entrar en **dose calculator** (calculador de dosis): se debe poner la fecha en que va iniciar la nueva terapia ajustada, dosis del fármaco sea el caso mayor o menor a la dosis que se encuentra administrada y el intervalo al cual el paciente tomara la medicación como se indica en la **Figura 13**.

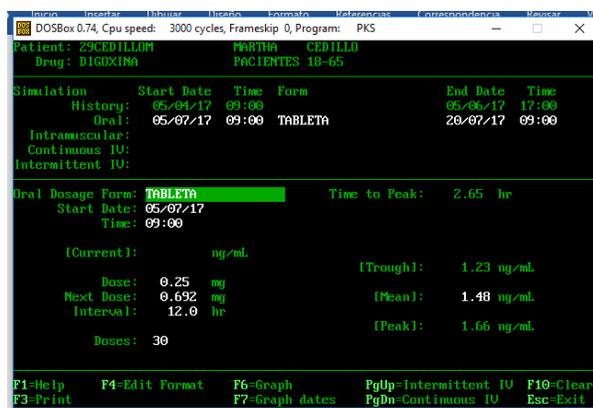


Figura 13: Método para ajustar la dosis (Autoras).

- Para salir de esa interfaz se regresa al menú principal con **esc** desde el teclado del computador.
- Luego presionar **Display Parameters Estimates** (mostrar estimación de parámetros) como se indica en la **Figura 14**.

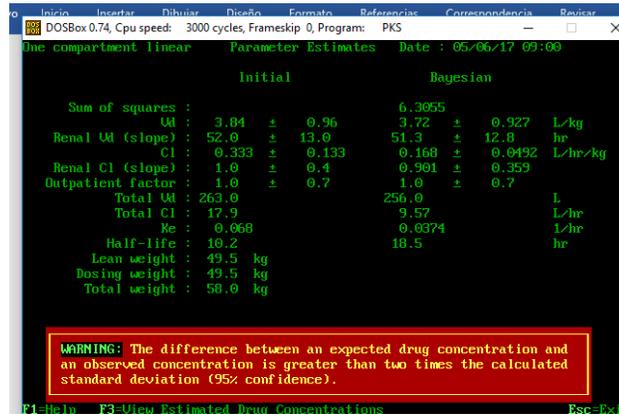


Figura 14: Características del método ajustado (Autoras).

- Luego presionar Graph (gráfico) esto nos muestra la concentración plasmática en ventana terapéutica como se indica en la Figura 15.

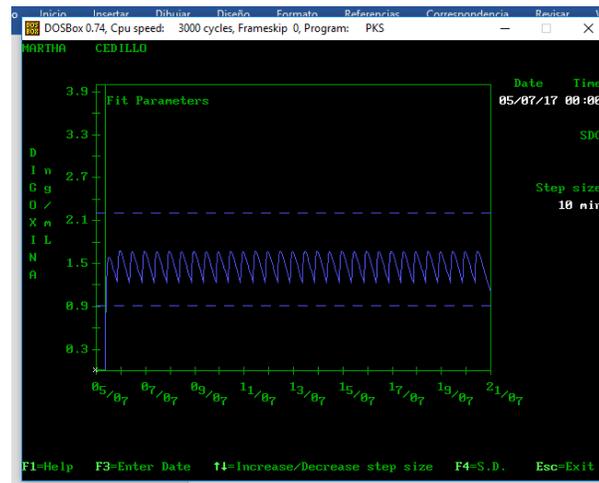


Figura 15: Gráfica de la concentración plasmática con dosis ajustada (Autoras).



CAPITULO III

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Resultados

3.1.1 Datos de la población

Para esta investigación se evaluó 39 pacientes de ambos sexos en etapa adulta, cuyas variables escalares corresponden a datos de la población y parámetros bioquímicos que fueron necesarios para la ejecución del método bayesiano que constan en la **Tabla 1** lo que nos permite observar que las variables como edad, peso, creatinina y aclaramiento están en una distribución normal ya que el valor de $p > 0,05$ lo cual se verifico en test de Kolmogrov- Smirnov (KS), mientras que la talla no está en una distribución normal ya que $p < 0,05$ y en las variables nominales como el sexo la mayor población está representada por mujeres que representan 51,3%.

Tabla 1: Datos de la población (Autoras).

PARÁMETRO	MEDIA \pm DS	$p < 0,05$
EDAD (años)	77,31 \pm 9,244	0,2
PESO (Kg)	57,05 \pm 5,000	0,2
TALLA (cm)	160 (150-169)	0,022 *
CREATININA (mg/ml)	1,03 \pm 0,246	0,2
ACLARAMIENTO DE CREATININA (ml/min)	46,26 \pm 16,689	0,2
SEXO (Mujeres n, %; Hombres n, %)	Mujeres (20, 51,3%; Hombres 19, 48,7%)	

*Se indica el valor de la mediana y los límites por no cumplir el criterio de homogeneidad dado por KS ($p < 0.05$)

n: número, %:porcentaje



3.1.2 Datos demográficos de la población de estudio

En la **Tabla 2** se observan las variables nominales como la procedencia mayoritariamente de la ciudad de Cuenca con 53,8%, seguido de las ciudades de Machala y Loja con 7,7% de los casos con ICC que son atendidos en el HVCM en el periodo febrero- mayo 2017.

Tabla 2: Datos demográficos de la población de estudio (Autoras).

PROCEDENCIA		
CIUDADES	FRECUENCIA (n)	%
CUENCA	21	53,8
MACHALA	3	7,7
LOJA	3	7,7
OÑA	2	5,1
MÉNDEZ	2	5,1
GUALACEO	2	5,1
SANTA ISABEL	1	2,6
NABÓN	1	2,6
PAUTE	1	2,6
PASAJE	1	2,6
SIGSIG	1	2,6
CHORDELEG	1	2,6

3.1.3 Pacientes con comedición

En la **Figura 16** se muestra la distribución de las interacciones medicamentosas que encuentra la digoxina con otros fármacos los cuales determinan un impacto importante en la farmacocinética de la digoxina, por incrementar sus niveles plasmáticos, así se puede ver 18 pacientes que representan (46%) estuvieron bajo este riesgo potencial, lo cual fue registrado en los ajustes del paquete informático PKS, por modificar el coeficiente de variación en la zona verde indica la distribución de pacientes que reciben digoxina como tratamiento base para ICC aunque algunos si reciben otros fármacos auxiliares (estatinas, hipotensores, warfarina, insulina, biguanidas) como es conocido la más fuerte interacción es la digoxina con los diuréticos de techo alto en este estudio fue remplazado por diuréticos ahorradores de potasio para evitar consecuencias nocivas (31%) con la digoxina.

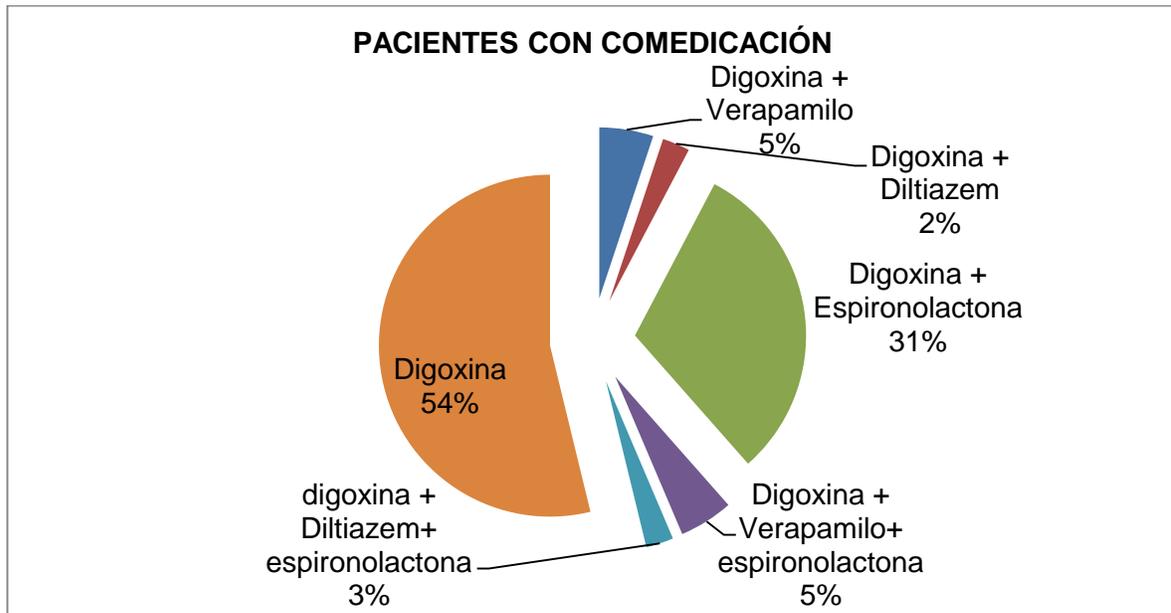


Figura 16: Pacientes con comedificación (Autoras).

3.1.4 Dosificación e intervalo de digoxina en pacientes con ICC /semanales

En la **Figura 17** se muestra la dosificación que fue calculada en la semana en este reporte en el color morado nos muestra que la mayor pauta de dosis fue de 0,125 (33%); mientras que la **Figura 18** nos muestra que el intervalo de dosificación más utilizado fue de 12 horas que representa el (43%).

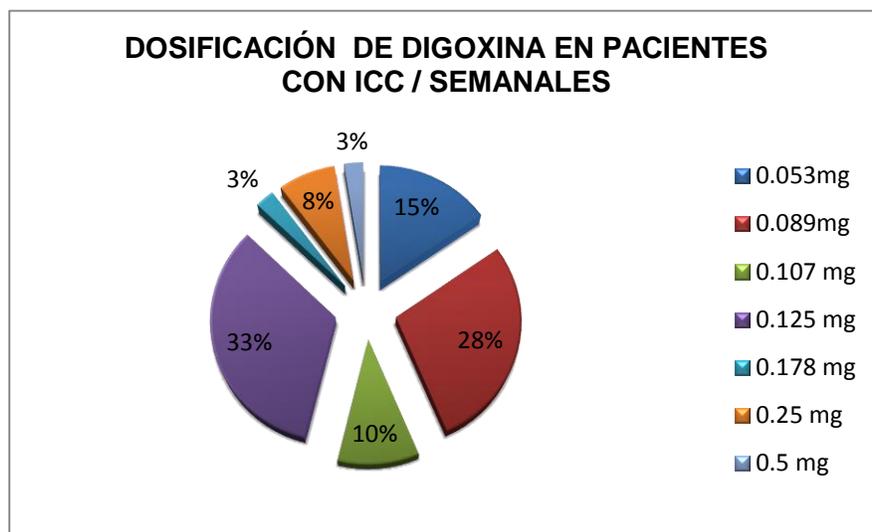


Figura 17: Dosificación de digoxina en pacientes con ICC/semanales (Autoras).

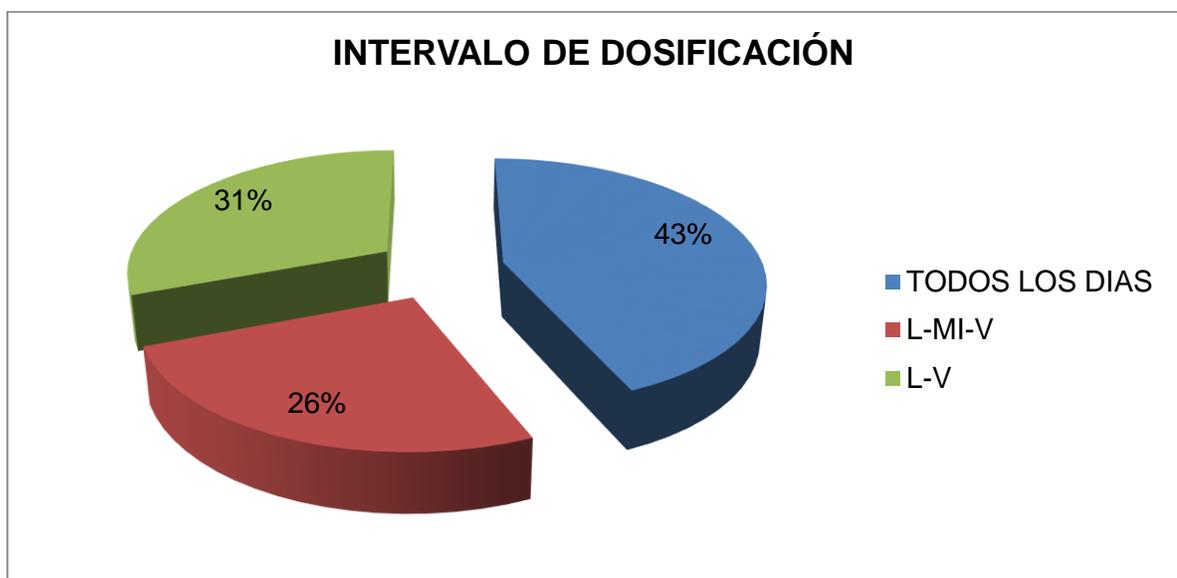


Figura 18: Intervalo de dosificación (Autoras).

L: lunes, MI: miércoles, V: viernes

3.1.5 Número de pacientes con sus digoxinemias correspondientes

En la **Figura 19** muestra que de los 39 pacientes que toman digoxina oral, 4(10,26%) pacientes presentan digoxinemias por encima del valor normal de 0,8-2,2 ng/ml es decir en la zona tóxica, 17 cardiópatas (43,59%) se encontraron en la ventana terapéutica, y los restantes 18 pacientes (46,15%) estuvieron en subterapia farmacológica.

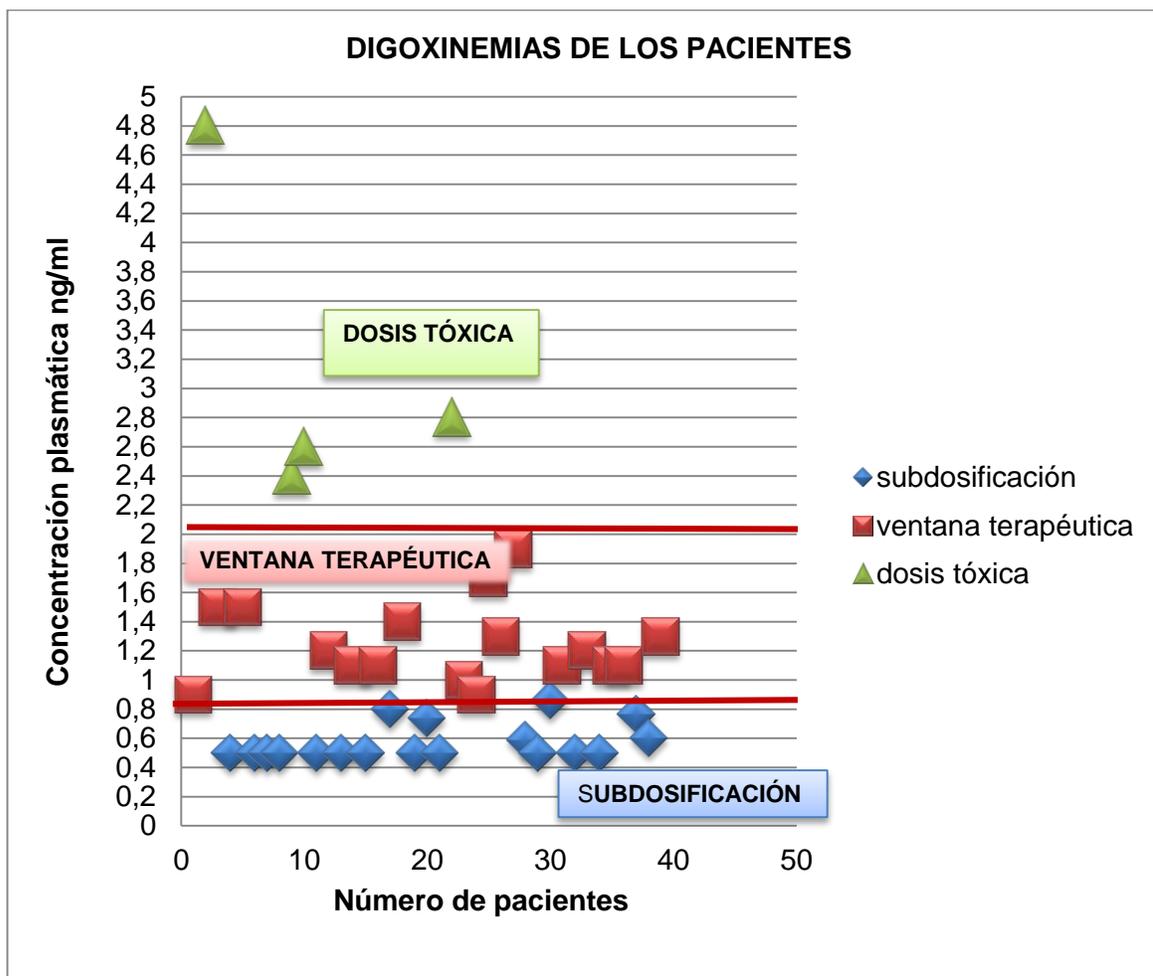


Figura 19: Número de pacientes con sus digoxinemias correspondientes (Autoras).



3.1.6 Parámetros farmacocinéticos y de ajuste después de realizar el método PKS

El ajuste de dosis se realizó en aquellos pacientes en las que las concentraciones analizadas no se encontraron en la ventana terapéutica, posterior a esto se inició modificaciones continuas en la dosis /intervalo, así como también se proyectó el ajuste de dosis a un mes posterior de la cuantificación plasmática de la digoxina con el objetivo de que el paciente mantenga una concentración plasmática (0,9-2,2 ng/ml) para mejorar su calidad de vida.

Luego, de realizar el ajuste de dosis de los 38 pacientes se realizó tablas de datos en el SPSS 24.0 con el objetivo de realizar el análisis estadístico, se analizó mediante el test de (KS), en donde los datos de volumen de distribución, aclaramiento de creatinina y la sumatoria mínima de cuadros nos indica que no hay una distribución normal ya que $p < 0,05$ como se indica en la **Tabla 3**.

Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos y de ajuste después del método PKS (Autoras)

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS Y DE AJUSTE DESPUÉS DEL MÉTODO PKS		
PARÁMETRO	MEDIA \pm DS	$p < 0,05$
Volúmen de distribución (L/Kg)*	3,8 (0,045-4,53)	0,000
Aclaramiento del ajuste (ml/min)*	0,166 (0,17-0,0246)	0,033
PARÁMETRO DE AJUSTE		
Sumatoria de mínimos *	5,5632 (0,7514-30,4608)	0,004

*Se indica la medida de la media y los límites por no cumplir el criterio de homogeneidad dado por KS ($p < 0.05$)

3.1.7 Resultado del ajuste de dosis por el método PKS ABBOTT.

De los 39 pacientes a quienes se les ejecuto el ajuste dosis con mayor frecuencia como se indica en la **Figura 20** fue en aquellos pacientes que se modificó la dosis/ intervalo en un (76,92%) de los pacientes.

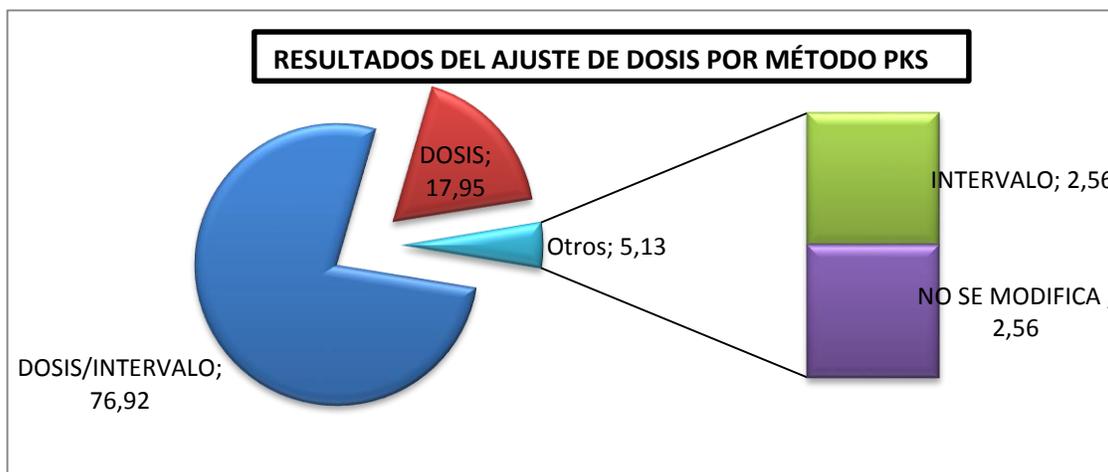


Figura 20: Resultado del ajuste dosis por el método PKS ABBOTT (Autoras).

3.2 Discusión

En este estudio fueron recolectadas 65 muestras de las cuales mediante criterios de exclusión y eliminación fueron descartadas 26 muestras y analizadas 39 pacientes con ICC; con los pacientes referidos se consiguió ejecutar la monitorización de digoxina y se realizó para ajuste de dosis en el 97,44% por el método bayesiano.

Para el análisis se consideró el rango terapéutico de 0,9-2,2 ng/ml, tal como venía por defecto en el sistema PKS ABBOTTBASE® del Departamento de Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Salamanca, España; evaluación realizada en población caucásica y mestiza de España, cuya semejanza étnica se puede comparar a nuestra población de estudio. En tal virtud, a partir de esta investigación se destaca que bajo las condiciones a las que se sometió el análisis de la digoxinemia y el ajuste de dosis se encontró un importante número de pacientes en nivel de subdosificación (<0,9 ng/ml, 46,15%) mismo que fue mayor con respecto a los de ventana terapéutica (0,9-2,2 ng/ml, 43,59%), mientras que los pacientes con niveles tóxicos se presentaron en menor proporción (>2,2 ng/ml, 10,26%). Este hallazgo contrasta con lo reportado por Puche et al quienes revelaron que, los niveles inapropiados (subterapéuticos) de digoxina fue de un



UNIVERSIDAD DE CUENCA

32% de pacientes; esto con respecto a nuestro estudio es mayor el número de individuos encontrados, posiblemente nuestros hallazgos obedezcan a un incumplimiento terapéutico, que conlleva a esta situación (Puche Cañas, Aomar Millán et al. 2004).

Por otro lado, en nuestra investigación se presentaron niveles elevados compatibles con margen de toxicidad ($>2,2$ ng/ml) en 4 pacientes con (10,26%) que tomaban 0,25 mg /12h, tanto en hombres como en mujeres. Además estos pacientes presentan edad avanzada siendo este un factor importante por su consecuente disminución del clearance de creatinina inferior al 60 ml/min/1,72m², hecho calculado mediante la fórmula Cockcroft y Gault, para lo cual consideramos el peso real de cada paciente. Otro tema de interés clínico fue la comedicación como tres de los pacientes mencionados tomaron espironolactona y un paciente toma espironolactona y verapamilo, además en el estudio general sobre la comedicación la mayoría de pacientes reciben digoxina como tratamiento base para ICC asociados a otros medicamentos auxiliares (estatinas, hipotensores, warfarina, insulina, biguanidas) pero, en un 31% toman diuréticos ahorradores de potasio como espironolactona e hipotensores como el verapamilo 5,1%, esto evidencia la manifestación de interacciones con alzas de niveles de digoxina; en tal virtud son los diuréticos los agentes con mayor repercusión posiblemente son causas para que se manifiesten cambios en el volumen de distribución y la excreción renal, tal como lo indica Medeiros et al, y Reinbach et al quienes expresaron que algunos fármacos podrían alterar la detección de la digoxina elevando los valores encontrados por medio de interacción medicamentosa como la espironolactona en el (46,67%) mayor al porcentaje encontrado en esta investigación debido al uso común entre los pacientes investigados (Medeiros Barros, Marra da Madeira Freitas et al. 2014) (Reinbach H, Villa Z et al. 2003). De ahí que, nuestro estudio discrepa discretamente con lo reportado por Puche et al que expresaron que el mayor número de niveles inapropiados de digoxina en un (10,14%) en mujeres es debido a que tienen menor masa muscular y menor aclaramiento y esto aumenta el riesgo de intoxicaciones digitálica.

Por otro lado, analizando las pautas de dosificación en los pacientes que tomaban digoxina en dosis o intervalos bajos o altos fue necesario realizar un ajuste de dosis mediante método bayesiano, empleando el programa PKS de manera que el tratamiento



este individualizado y según las características de cada paciente. En 18 pacientes (46,15%) necesitaron que se incremente la dosis, 17 pacientes (43,59%) que a pesar que se encontraban en ventana terapéutica se necesitó ajustar la dosis por los cambios farmacocinéticos de los pacientes, 4 pacientes (10,26%) con dosis tóxica se necesitó realizar el ajuste de dosis. Mediante el cual se modifica la dosis/intervalo (76,92%), dosis (17,95%), intervalo y no se modifica (2,36%) respectivamente. Es así como fue trascendental y emergente el ajuste de dosis en pacientes con dosis tóxica en donde era incorrecta la posología prescrita por ejemplo a una paciente con dosis de 0,25 mg/ 24h con el ajuste de dosis fue de 0,125 mg/12h y un paciente que tomaba 0,125 mg/24h con el ajuste de dosis debería tomar 0,0053mg/24h. Este error posiblemente podría ser debido a pautas inadecuadas de dosificación siendo importante realizar un ajuste de dosis y así evitar que el fármaco no realice su efecto terapéutico o aún más evitar intoxicación digitalica debido a que no se realiza la monitorización de las concentraciones plasmáticas para así controlar el régimen terapéutico tal como indica Medeiros et al, quienes expresaron que dosis de 0,25 mg junto con factores de riesgo pueden contribuir en su aumento de intoxicación como el clearance de creatinina inferior a 50 ml/min Cockcroft y Gault, esto es respaldado por García et al, quienes expresaron mediante una revisión retrospectiva de los informes de monitorización de digoxina de los pacientes que habían acudido al Servicio de Urgencias del Hospital Clínico de Salamanca entre enero y noviembre de 2012, en tres de los pacientes se sospecha que su intoxicación puede ser debida a administración de una dosis mayor a la prescrita (García and Martín 2016). En los 14 pacientes en los que la concentración sérica de digoxina superaba las concentraciones tóxicas fue necesario disminuir la dosis y en los 23 pacientes, cuya concentración real de digoxina coincidía con la esperada, se decidió una dosis menor con el objetivo de mantener las concentraciones de digoxina (García and Martín 2016). También es corroborado en el estudio de Reinbach et al, quienes analizaron a 175 pacientes que cumplían con los siguientes esquemas: grupo I: 0,25 mg de digoxina al día de lunes a viernes, grupo II: 0,25 mg de digoxina al día de lunes a sábado, grupo III: 0,25 mg de digoxina al día sin interrupción, grupo IV: 0,125 mg de digoxina al día sin interrupción los pacientes provenían en su gran mayoría del policlínico de cardiología o pacientes hospitalizados del Hospital Las Higueras de Talcahuano, quien dice que se observó



UNIVERSIDAD DE CUENCA

intoxicaciones digitálica a los pacientes que toman digoxina de 0,25 mg diarios de digoxina de lunes a sábado o 0,25 mg diarios sin interrupción, que además tenían factores de riesgo que pueden contribuir en su aumento como el clearance de creatinina inferior a 50 ml/min Cockcroft y Gault, La interacción con otros fármacos como la amiodarona, quinidina, verapamilo y espironolactona, y la edad mayor de 65 años, en que la masa muscular tiende a disminuir (Reinbach H, Villa Z et al. 2003).



CAPITULO IV

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1 Conclusiones

- Se determinó los niveles de digoxina en los pacientes atendidos en las áreas de emergencia, cirugía y clínica en los 39 pacientes con el (46,15%) aquellos que se encuentran en subdosificación, (43,59%) en ventana terapéutica, (10,26%) en dosis tóxica.
- Los niveles no terapéuticos se registraron en 4 pacientes con un (10,26%) siendo dos en mujeres y dos hombres en edad avanzada respectivamente, con clearance $<60 \text{ ml/min/1,72m}^2$, y con comedicación 3 pacientes tomaban espironolactona y 1 paciente tomaba espironolactona junto con verapamilo.
- Los factores de riesgos farmacocinéticos fueron: cambios asociados con la edad que afectan la absorción como son la disminución de la motilidad intestinal, secreción de ácido gástrico y aumento de pH gástrico, estos factores disminuyen la absorción; en la distribución se dan cambios en el aumento de masa corporal y peso corporal magro disminuye en proporción al peso corporal total causa la disminución en el volumen de distribución; en el metabolismo hay disfunción de albúmina esto provoca que aumente la cantidad de fármaco libre lo que causaría efectos tóxicos, uno de los cambios farmacocinéticos más importantes asociados con el envejecimiento es la disminución del filtrado glomerular, el flujo sanguíneo renal, la creatinina sérica que en ocasiones se debe a la disminución de la masa muscular.



- Se realizó el modelo bayesiano en aquellas concentraciones que estaban en (0,9-2,2 ng/ml) dentro o fuera del rango mediante la aplicación del sistema PKS ABBOTTBASE en donde se realizó el ingreso de los pacientes se estimó su gráfica y la suma mínima de cuadrados según esto aplicamos el ajuste de dosis.
- Se realizó el ajuste de dosis en 38 pacientes (97,44%) y sin ajuste a 1 paciente en (2,56%), en donde fue necesario ajustar la dosis/intervalo a 30 pacientes (76,92%), 7 pacientes la dosis (17,95%), 1 paciente el intervalo y 1 pacientes no se modifica respectivamente (2,36%).

4.2 Recomendaciones

- Se recomienda ampliar el estudio en un mayor número de pacientes para así tener una mayor significancia de los pacientes que se atienden por ICC y que toman digoxina que necesitaban realizar una monitorización continua de las concentraciones plasmáticas si bien implica un gasto económico al estado así mismo garantiza el cuidado del paciente y reducirá el uso indebido de la digoxina siempre asegurando una calidad de vida optima al paciente.
- Se recomienda realizar estudios de monitorización de fármacos ya que la información acerca de estos estudios es escasa a nivel internacional y en Ecuador no se tiene ninguna referencia que nos permita comparar con nuestra muestra poblacional es el paso para el avance científico a nuevos estudios.



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Anexo 1: Consentimiento informado

**UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS
ESCUELA DE BIOQUIMICA Y FARMACIA**



Cuenca,.....

CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Yo, Nataly Estefanía López Montero con cedula identidad 0302260989 y Rocío Jacqueline Cedillo Heras con cedula identidad 0105374938, estudiantes de la Universidad de Cuenca, Escuela de Bioquímica y Farmacia. Estamos realizando una investigación sobre la cantidad de digoxina que se encuentre presente en la sangre del paciente debido a que toma este medicamento para tratar la insuficiencia cardiaca congestiva que es muy común en el país y en el Austro.

Vamos a proporcionarle información e invitarle a participar de esta investigación. No tiene que decidir hoy si va a participar o no antes de decidirse, puede hablar con alguna persona que se sienta cómodo sobre la investigación; en caso de no entender alguna palabra descrita podría hablar con los investigadores o con el médico que le está atendiendo.

Esta investigación incluirá una toma de muestra de sangre de su brazo en la cual se introducirá una aguja en su vena para la extracción de sangre esto tras haber ingerido el medicamento digoxina, esta será recolectada en un tubo sin anticoagulante y transportada al laboratorio. Estamos invitando a todos los adultos hombres y mujeres mayores de edad que son atendidos en el área de clínica y medicina interna que deseen participar en la investigación denominada **Monitorización de digoxina en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva del Hospital Regional Vicente Corral Moscoso por métodos Bayesianos.**

El propósito es analizar el medicamento digoxina debido a que tiene un estrecho margen terapéutico esto quiere decir que es muy fácil llegar a niveles de toxicidad para el organismo, al realizarse este examen usted obtendrá la información si el medicamento está ofreciendo los resultados para la mejoría de su enfermedad o en caso de ser necesario un cambio de la dosis administrada que será informada al médico con la única finalidad de mejorar la calidad de vida del paciente.

Yo, (nombres y apellidos del paciente).....con cedula de identidad..... en pleno uso de mis facultades mentales, indicó que he sido informado de una forma amplia, precisa, clara y sencilla de los riesgos y beneficios de someterme a la toma de la muestra de sangre, colaborando de esta manera a la realización del estudio de investigación denominado **Monitorización de digoxina en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva del Hospital Regional Vicente Corral Moscoso por métodos Bayesianos** y por lo cual acepto participar en el mismo; contemplando mi derecho a salir del mismo si así lo crea conveniente en función a mis derechos humanos y sin perjuicio civil y legal por parte de los investigadores.



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Firma del paciente

Firma de los investigadores

Rocío Cedillo Heras

Nataly López Montero



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Anexo 2: Autorización del HVCM



Cuenca, 24 de Noviembre del 2016

UNIVERSIDAD DE CUENCA

Doctor:

Nº 001427 ^{mael} Morocho

Coordinador de Docencia de Investigación del "Hospital Vicente Corral Moscoso".

De nuestra consideración:

Por medio de la presente, nos dirigimos a usted muy respetuosamente para solicitar autorización y apoyo para el desarrollo de nuestro estudio de investigación denominado **Monitorización de digoxina en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva del Hospital Vicente Corral Moscoso por métodos Bayesianos** en el área de medicina interna o clínica, en la cual adjuntamos el anteproyecto esperando que usted acepte nuestra solicitud.

Agradeciendo su atención a la presente, atentamente

Dr. Fausto Zaruma Torres, PhD
TUTOR DE LA INVESTIGACION

Roció Cedillo Heras
ESTUDIANTE DE BIOQUIMICA Y FARMACIA

25-11-2016
pedir aclaraciones

Nataly López Montero
ESTUDIANTE DE BIOQUIMICA Y FARMACIA

Hospital Vicente Corral Moscoso
Dirección
Recibo de Documentos

24 NOV 2016

Firma.....

Ministerio de Salud Pública
Hospital Vicente Corral Moscoso
AUTORIZADO

GESTIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN
FECHA 01-12-2016



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Anexo 3 Calibración del equipo IMMULITE 1000 con el kit de reactivo

En la pantalla del monitor, muestra las opciones de trabajo del equipo IMMULITE 1000®, las cuales, se presiona KIT ENTRY y se realiza el ingreso del código de barra de cada set y luego se desliza lo siguiente:

- Código de la prueba
- Lote del test
- Lote del ajustador
- Lote del kit
- Fecha de expiración

Cada kit viene con dos ajustadores (bajo y alto) de Digoxina en suero tratado, con conservante para luego poder ser colocados en el equipo. Donde posteriormente se genera una curva de calibración, con las siguientes características:

- Cuentas por segundo ajustador alto
- Cuentas por segundo ajustador bajo
- Intercepto
- Slow de la curva



UNIVERSIDAD DE CUENCA

BIBLIOGRAFÍA

Centros Hospitalarios de Alta Resolución de Andalucía (chares). Temario Especifico de Técnico Especialista de Laboratorio Volumen li.e-book, MAD-Eduforma.

Alfaro, M., et al. (2015). Guía Clínica Insuficiencia Cardíaca. Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular y Ministerio de Salud: 1-96.

Amarís Peña, Ó. E. (2006). "Insuficiencia cardíaca congestiva o cor pulmonale." Rev Fac Med Univ Nac Colomb **54**(2): 124-133.

Avila, S. (2012). Morbilidad Farmacoterapéutica en pacientes adultos hospitalizados en tratamiento con digoxina., Universidad Austral de Chile: 16.

Barisani, J. (2010). "Consenso de Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica." Revista Argentina de Cardiología **78**(2): 166-181.

Bermejo, M. and M. Silva (2006). Centros hospitalarios de alta resolución de Andalucía (CHARES).

Borlaug, B. and M. Redfield (2011). "¿Son la insuficiencia cardiaca sistólica y diastólica fenotipos solapados o diferenciados dentro del espectro de la insuficiencia cardiaca?" Circulation: 111-117.

Burbano, P. and C. Sánchez (2013). Determinacion de la paratohormona y su relacion con creatinina sérica y microalbuminuria como indicador de disminucion de la función renal en pacientes diabéticos del centro médico DONUM, Universidad de Cuenca 44-75.

Calvo, M., et al. (2000). "Farmacocinética clínica." from <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap212.pdf>.

Capilla, C. and M. Ramallal (2010). "Procedimientos de Atención Farmacéutica." SEFH: 1-4.

Chen, J.-f. and H.-l. Fang (2010). "Blood drug level of digoxin: monitoring results of 505 cases [J]." Anhui Medical and Pharmaceutical Journal **4**: 052.



UNIVERSIDAD DE CUENCA

De Micheli Serra, A. and G. Pastelín Hernández (2015). "Breve historia de la digital y los digitálicos. Homenaje a la memoria del ilustre maestro y académico Dr. Rafael Méndez Martínez, pionero de los estudios farmacológicos sobre la digital y los glucósidos digitálicos." *Gac Med Mex*(151): 660-665.

Dec, W. (2003). "Digoxin remains useful in the management of chronic heart failure." *Medical Clinics* **87**(2): 317-337.

División Garrote, J. A., Escobar Cervantes, C. (2016). "Uso de digoxina en pacientes con fibrilación auricular y resultados cardiovasculares adversos: un análisis retrospectivo de rivaroxabán oral directo del factor Xa inhibición una vez al día en comparación con el antagonismo de la vitamina K para la prevención del ictus y de la embolia en la fibrilación auricular (ROCKET AF)." *SEMERGEN - Medicina de familia* **42**(4): 260-262.

Dyce , L. (2000). "Monitorización de fármacos: una necesidad social en la provincia de Camagüey." *Revista Archivo Médico de Camagüey* **4**: 0-0.

Escobar, L. (2016). "Monitorización terapéutica de fármacos y aspectos prácticos de farmacocinética." *Rev Med Clin Condes* **27**(5): 605-614.

Figueiredo, E. and F. Machado (2010). "Los roles de digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca." *Insuf Card* **5**(2): 65-71.

Figueiredo, E. L. and F. P. Machado (2010). "Los roles de digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca: Una revisión." *Insuficiencia cardíaca* **5**(2): 59-64.

García, L. and A. M. Martín (2016). "PRMs Detectados en pacientes en tratamiento con digoxina en urgencias " *FarmaJournal* **1**(1): 61-72.

García, M. J. L., et al. *Manual de laboratorio en las enfermedades autoinmunes digestivas*, OmniaScience.

García Rodríguez, C. and I. Martínez Maldonado (2007). "Ventajas del método de quimioluminiscencia frente al de radioinmunoanálisis (ria)." *Visión científica* **1**(2).

Glasziou, P., et al. (2005). "Monitoring in chronic disease: a rational approach." *Bmj* **330**(7492): 644-648.



UNIVERSIDAD DE CUENCA

González , P., et al. (2008). "La digoxina,hoy." Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud **27**(4): 115-123.

Gordillo, M. and G. Polo (2013). Determinacion de T4 libre y TSH en el club de hipertensos del centro de salud de Sinincay. , Universidad de Cuenca 45-49.

Hernández-Leiva, E. (2011). "Epidemiología del síndrome coronario agudo y la insuficiencia cardíaca

en Latinoamérica." Rev Esp Cardiol **64**: 34-43.

Howanitz, P. and S. Steindel (1993). "Digoxin therapeutic drug monitoring practices. A College of American Pathologists Q-Probes study of 666 institutions and 18,679 toxic levels." Archives of pathology & laboratory medicine **117**(7): 684-690.

Iglesias, C., et al. (2017). "Monitorización de digoxina en pacientes ancianos." FarmaJourna **2**(1): 21-29.

J.M, A., et al. (2002). "Drogas de abuso: evaluación de las unidades de conductas adictivas en un Área Sanitaria." Revista de Diagnóstico Biológico **51**: 63-68.

Jackson, C. F. and N. K. Wenger (2011). "Enfermedad cardiovascular en el anciano." Revista Española de Cardiología **64**(08): 697-712.

Liniado, G., et al. (2015). "Consenso de Insuficiencia cardíaca crónica." Revista de Cardiología de Argentina **84**: 5-31.

López, J. (2008). Características clínico-epidemiológicas y pronóstico de la insuficiencia cardíaca en una cohorte de la comunidad gallega : un estudio prospectivo, Universidad Santiago de Compostela: 25-115.

Macana, X., et al. (2015). Transcripción de Inmunoensayo por Polarización de Fluorescencia, UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA.

Malcolm, J. and O. Arnold (2012). "Insuficiencia cardíaca." from <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/trastornos-del-coraz%C3%B3n-y-los-vasos-sangu%C3%ADneos/insuficiencia-card%C3%ADaca/insuficiencia-card%C3%ADaca>.



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Martínez, E., et al. (2011). "Monitorización clínica de los medicamentos." INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS **9**(22): 51-57.

Medeiros Barros, I. C., et al. (2014). "Monitorización terapéutica de la digoxinemia en pacientes con insuficiencia cardiaca: comparación entre dos métodos analíticos." Farmacia Hospitalaria **38**: 38-43.

Medeiros, I., et al. (2014). "Monitorización terapéutica de la digoxinemia en pacientes con insuficiencia cardiaca: comparación entre dos métodos analíticos." Farm Hosp **38**(1): 38-43.

Nogué, S., et al. (2012). "Tratamiento de la intoxicación digitálica. Bases para el uso de los anticuerpos antidigital." Emergencias **24**: 462-475.

Ovares, E. and S. Villegas (2016). "Insuficiencia Cardiaca con Fracción de Eyección Conservada." Revista Clínica de la Escuela de Medicina **1**(1): 93-98.

Ponikowski, P., et al. (2016). "Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica " Rev Esp Cardiol **69**(12): e1-e85.

Puche Cañas, E., et al. (2004). "Niveles inapropiados de digoxina en sangre relativos a 2.849 pacientes procedentes de un hospital universitario: influencia de la edad y el sexo." Anales de Medicina Interna **21**: 15-18.

Reinbach H, R., et al. (2003). "Concentraciones plasmáticas de digoxina en cuatro esquemas terapéuticos de uso común en la práctica clínica." Revista médica de Chile **131**: 373-380.

Tamargo, D. (2003). "Farmacología de la insuficiencia cardíaca I. Glucósidos digitálicos y otros inotrópicos." Farmacología humana, 4ª ed. Barcelona, Masson SA: 637-652.

Usiña, J. (2014). Anuario de Estadísticas Vitales - Nacimientos y Defunciones. Instituto Nacional de Estadística y Censos



UNIVERSIDAD DE CUENCA