

Uso combinado de anticuerpos antidigoxina y plasmaféresis en un paciente intoxicado con digoxina y con insuficiencia renal

Combination treatment with digoxin antibodies and plasmapheresis for the management of digoxin toxicity in a patients with renal failure

I. Palacios Zabalza*, B. Corcostegui Santiago, J. Peral Aguirregotia

Servicio de Farmacia, Hospital Galdakao-Usansolo, Bizkaia, España.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: itziar.palacioszabalza@osakidetza.net (I. Palacios Zabalza).

Recibido el 9 de noviembre de 2012; aceptado el 18 de febrero de 2013.
DOI: 10.7399/FH.2013.37.2.466

Introducción

La digoxina es un fármaco antiaritmico utilizado en trastornos cardiacos como la insuficiencia cardiaca. Pese a que su uso ha disminuido, siguen ocurriendo intoxicaciones motivadas porque su eliminación depende de la función renal. En el caso del paciente intoxicado grave, la hemodiálisis no es de utilidad ya que consigue eliminar muy poco fármaco, debido principalmente a su alto peso molecular y a su acumulación en tejido miocárdico. Sin embargo, la administración de anticuerpos antidigoxina (Ac-antidigoxina), puede resultar efectiva siempre que contemos con una función renal suficiente u otra forma de eliminación de los complejos Ac-antidigoxina. Esto es de especial relevancia en el caso de intoxicaciones digitálicas en pacientes anúricos, tal y como se relata en el siguiente caso.

Descripción del caso

Varón de 71 años ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por una insuficiencia respiratoria, cuyos antecedentes personales eran diabetes mellitus tipo II, hipertensión, ateromatosis aortoiliaca, EPOC moderado, cardiopatía hipertensiva y valvular y portador de un bypass aortocoronario. El paciente ingresó en la UCI con un fracaso renal anúrico presentando cifras de creatinina de 3,48 mg/dL y con un aclaramiento de creatinina estimado por la fórmula Cockcroft-Gault de 19 mL/min. Los primeros días del ingreso al paciente se le mantuvo en sustitución renal con hemofiltración venosa-venosa con-

tinua y posteriormente recibió sesiones de hemodiálisis tres veces por semana. El tratamiento del paciente durante su estancia en la UCI fue omeprazol, enoxaparina, acetilcisteina, ácido acetilsalicílico y eritropoyetina además de meropenem y vancomicina que se suspendieron a los pocos días tras recibir los cultivos negativos.

El día 22 del ingreso, el paciente sufrió un episodio de fibrilación auricular rápido que fue revertido con 2 ampollas de amiodarona (300 mg) y una ampolla de digoxina (0,25 mg). Tras el episodio de fibrilación auricular, se decidió seguir con amiodarona 150 mg y medio comprimido de digoxina (0,125 mg). Durante toda la estancia en la UCI, el paciente estuvo monitorizado y se realizaron varios electrocardiogramas y el cuarto día de comenzar con el tratamiento con digoxina se pidieron niveles del fármaco, objetivándose un nivel de 1,6 ng/mL (rango normal: 0,8-2 ng/mL).

El día 33 del ingreso y tras 12 días en tratamiento con digoxina, el paciente presentó irritabilidad miocárdica, flutter ventricular y finalmente sufrió una fibrilación ventricular con parada cardiorrespiratoria que requirió 3 choques eléctricos y 20 minutos de masaje cardiaco, recuperando el ritmo y el nivel de consciencia. En ese momento, presentaba valores de digoxina y de potasio en plasma de 4 ng/mL (rango normal: 0,8-2 ng/mL) y 2,84 meq/L (rango normal: 3,5-5,2 meq/L) respectivamente. Hasta entonces el potasio había estado en rango y el último valor de digoxina que se tenía era de 1,6 ng/mL. Con el objetivo de revertir la intoxicación grave de digoxina, se suspendió la digoxina, se administró potasio intravenoso y se decidió tratar con Ac-antidigoxina¹⁻³ a la dosis de 3 viales según el peso y el nivel de digoxina plasmático. Desde el Servicio de Farmacia (SF) se diseñó la hoja de preparación y de administración del medicamento. El vial de Ac-antidigoxina (Digifab®) consta de 40 mg, el cual se une aproximadamente a 0,5 mg de digoxina. Se reconstituye con 4 mL de agua para inyección, obteniendo una solución de 10 mg/mL. Una vez reconstituido puede diluirse en suero fisiológico al 0,9%. La dilución administrarse lentamente en infusión intravenosa durante al menos 30 minutos.

Al día siguiente, y pese a la administración de 120 mg de Ac-antidigoxina, se comprobó que el nivel de digoxina en plasma había aumentando a 6 ng/mL y se decidió administrar otros 80 mg. Este incremento se explica debido a que la administración de los Ac-antidigoxina hizo posible la disociación de la digoxina de la bomba sodio potasio de las fibras musculares cardiacas donde se encuentra mayoritariamente, por lo que la concentración medida en plasma, fue la suma de digoxina libre más la unida a los Ac. Pese al alto valor de digoxinemia, el paciente no presentó síntomas de intoxicación digitálica, puesto que la mayor parte de la digoxina seguía aún unida a los Ac.

El día 35 del ingreso, el paciente seguía clínicamente estable pero persistían niveles altos de digoxina (8,2 ng/mL) en plasma. Desde la UCI, se contactó con el SF, solicitando su colaboración para resolver el problema aún presente. Tras hacer una búsqueda bibliográfica en

pubmed⁴ y buscar en la base de datos Up To Date y Micromedex⁵, se encontraron casos aislados de intoxicación digitálica en pacientes con insuficiencia renal severa en los que la terapia combinada con Ac-antidigoxina y plasmáfesis había sido efectiva⁶⁻⁹. Se decidió realizar dos sesiones de plasmáfesis, reemplazando 3,5 litros de plasma en cada sesión consiguiendo alcanzar un valor de digoxinemia de 2,8 ng/mL, siendo posible al cabo de unos días dar el alta de la UCI al paciente.

Discusión

La digoxina es un fármaco de estrecho margen terapéutico frecuentemente monitorizado, cuya eliminación depende de la función renal de tal manera que, según la ficha técnica, la semivida en un paciente con función renal normal es de 30 a 40 horas, se prolonga en pacientes con función renal alterada, y en pacientes anúricos, puede ser del orden de 100 horas. Esto se explica por el elevado volumen de distribución que tiene la digoxina, uniéndose ampliamente a los tejidos corporales y por su elevado peso molecular. La dosis debe ajustarse si el paciente tiene un aclaramiento de creatinina menor de 50 mL/min. Según la base de datos Up To Date, en el caso de ser menor de 10 mL/min lo recomendado es administrar del 10 al 25% de la dosis total cada 48 horas y si aclaración se encuentra entre 10 y 50 mL/min se recomienda dar del 25 al 75% de la dosis cada 36 horas.

La acumulación de digoxina en el organismo del paciente de nuestro caso clínico pudo deberse a que la dosis de digoxina no se ajustó según su función renal, y a pesar de que el paciente estaba en tratamiento con hemodiálisis, esta técnica extracorpórea solo permite eliminar un 3% de la fracción de digoxina. Además, se dieron otros factores que pudieron empeorar la intoxicación por digoxina, como son la posible interacción con la amiodarona y la hipokalemia que presentaba el paciente tras la sesión de hemodiálisis. La amiodarona, es un fármaco con el cual está descrita una posible interacción. Hay estudios en los que se describen incrementos de los niveles plasmáticos de digoxina con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por posible desplazamiento de la digoxina de sus puntos de fijación titulares, por lo que cuando se administra junto a la amiodarona, se aconseja reducir la dosis de digoxina a un 50%. Esta posible interacción, sin embargo, no fue estudiada en aquel momento. También la hipokalemia pudo haber influido en la sensibilidad del fármaco, incrementando la actividad digitálica. Todos estos factores son bien conocidos por los farmacéuticos de hospital, y la presencia de un fármaco en la UCI habría evitado probablemente la intoxicación por digoxina de este paciente. Sin embargo, actualmente en nuestro hospital no se dispone de ningún fármaco que realice esta tarea.

Además, debido a que la UCI de nuestro hospital no tenía implantado el sistema de prescripción electrónica, el SF no pudo obtener la terapia farmacológica de los pacientes

ingresados en este servicio y por ello no se detectó que la dosis de digoxina de este paciente no era la adecuada ni la interacción con amiodarona. En el caso de que hubiese estado disponible la prescripción electrónica en la UCI y como ocurre con el resto de pacientes con prescripción electrónica del resto del hospital, el SF podía haber detectado la sobredosificación de digoxina ya que diariamente estima la concentración de digoxina teórica, revisa las interacciones revelantes y vigila los niveles de potasio, realizando las recomendaciones pertinentes al médico.

Por otro lado, el hecho de que la medición de los niveles plasmáticos de digoxina de nuestro hospital se realice en el Laboratorio de Bioquímica no hizo posible que desde el SF se detectasen los niveles altos de digoxina del paciente de nuestro caso clínico.

La intoxicación se revirtió con la administración de Ac-antidigoxina, que liberó la digoxina del tejido miocárdico. Sin embargo, tanto los complejos Ac-antidigoxina como la digoxina libre, siguieron en el plasma puesto que no era posible eliminarlos por el riñón. El paciente se mantuvo clínicamente estable y sin empeoramiento de los síntomas tras administración de los Ac, pero el valor de la digoxinemia siguió aumentando hasta que se realizó la sustitución del plasma. La plasmáfesis resultó imprescindible puesto que evitó la persistencia de la digoxina en la circulación, y su posterior disociación y posible intoxicación de rebote. Lo que aún no se ha establecido es el tiempo óptimo que tendría que pasar desde la administración de los Ac-antidigoxina hasta la realización de la plasmáfesis. En los casos publicados, la plasmáfesis comenzó el mismo día de la administración de los Ac, consiguiendo buenos resultados. En nuestro paciente pasaron 2 días hasta que se realizó la primera sesión de la plasmáfesis, y se obtuvo una buena respuesta, sin embargo, parece razonable realizar la plasmáfesis unas horas después de la administración de los Ac-antidigoxina.

La combinación de tratamiento de Ac-antidigoxina con plasmáfesis es una terapia a tener en cuenta en los pacientes intoxicados con digoxina y con una insuficiencia renal grave. Se aconseja usar los Ac-antidigoxina con precaución en este tipo de pacientes, porque la información que hay al respecto es limitada. Los Servicios de Farmacia tienen un papel relevante en la monitorización de fármacos de estrecho margen terapéutico puesto que pueden estimar concentraciones plasmáticas de los fármacos, detectar posibles sobredosificaciones, informar sobre ajuste de fármacos en situaciones especiales y monitorizar posibles interacciones farmacológicas.

Bibliografía

1. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios: Medicamentos en situaciones especiales: Digifab 40 mg polvo para solución para perfusión : Ficha técnica [consultado el 15 Oct 2012] Disponible en: <https://mse.aemps.es/mse/documentoSearch.do?metodo=buscarDocumentos>
2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios: Digoxina Kern Pharma 0,25 mg comprimidos: Ficha técnica [consultado el

- 15 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
3. Up to date [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health; [consultado el 10 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/search>
 4. Pubmed [base de datos en Internet]; [consultado el 10 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
 5. Micromedex [base de datos en Internet]. Truvan Health analytics; [consultado el 10 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>
 6. Santos-Araujo C, Campos M, Gavina C, Rocha-Goncalves F, Pestana M. Combined use of plasmapheresis and antidigoxin antibodies in a patient with severe digoxin intoxication and acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:483-93.
 7. Rabetoy GM, Price CA, Findlay JW, Sailstad JM. Treatment of digoxin intoxication in a renal failure patient with digoxin-specific antibody fragments and plasmapheresis. *Am J Nephrol* 1990;10(6): 518.
 8. Chillet P, Korach J, Petipas D, Vincent N, Poiron L, Barbier B, et al. Digoxin and anuric renal failure: efficiency of the treatment associating digoxin-specific antibodies (Fab) and plasma exchange. *Int J Artif Organs* 2002;25:538-41.
 9. Miroslaw Z, Amit M, Michele H. Plasma exchange for the removal of digoxin-specific antibody fragments in renal failure: timing is important for maximizing clearance. *Am J Kidney Dis* 2000;36:177-83.