

## CARTAS AL EDITOR

## Monitorización de digoxina libre tras la administración de anticuerpos antidigoxina en un caso de intoxicación digitálica crónica

### *Monitoring free digoxin serum concentrations after injection of digoxin-specific antibody fragments in a man with chronic digoxin poisoning*

#### Sr. Editor:

La intoxicación digitálica es una de las intoxicaciones medicamentosas más comunes en ancianos en España<sup>1</sup>. La mayoría de ellas son crónicas y accidentales, aunque también se producen intoxicaciones agudas<sup>2</sup>. En ambos casos, son intoxicaciones potencialmente mortales. La digoxina se acumula en el tejido miocárdico y puede provocar arritmias graves debido a su elevado volumen de distribución (6,1 l/kg). Además, la digoxina es un sustrato para el transportador efflux, glicoproteína-P (Pgp). La inhibición de Pgp por diversos fármacos puede aumentar la exposición a digoxina<sup>3</sup>. El tratamiento incluye la descontaminación digestiva, en caso de ingestiones agudas, y el tratamiento sintomático con corrección de anomalías electrolíticas y función renal y terapia antiarrítmica<sup>4,5</sup>. Las técnicas de depuración extracorpórea no están indicadas, excepto en aquellas circunstancias habitualmente aceptadas para aplicar estas técnicas<sup>6</sup>.

En pacientes con toxicidad grave, los anticuerpos Fab específicos de digoxina (Ac-AD) son el método de elección para revertir la toxicidad cardíaca y no cardíaca<sup>4,7,8</sup>. El soporte de marcapasos temporal está indicado cuando no se dispone de Ac-AD o se está a la espera de estos<sup>4</sup>. Tras su administración, la fracción de digoxina libre (DL) plasmática pasa del 75-90% al 0-5% en 1-2 minutos. Los inmunoensayos que se utilizan en los laboratorios para medir la digoxinemia detectan tanto la fracción farmacológicamente activa libre como la fracción unida a los Ac-AD. Por tanto, las concentraciones séricas de digoxina ya no son útiles. Pese a que la utilidad de la medición de la fracción libre está demostrada, su implantación es escasa. Este es el argumento que justifica la presentación del caso.

Varón de 82 años con antecedentes de hipertensión y fibrilación auricular (FA) persistente que requirió cardioversión 5

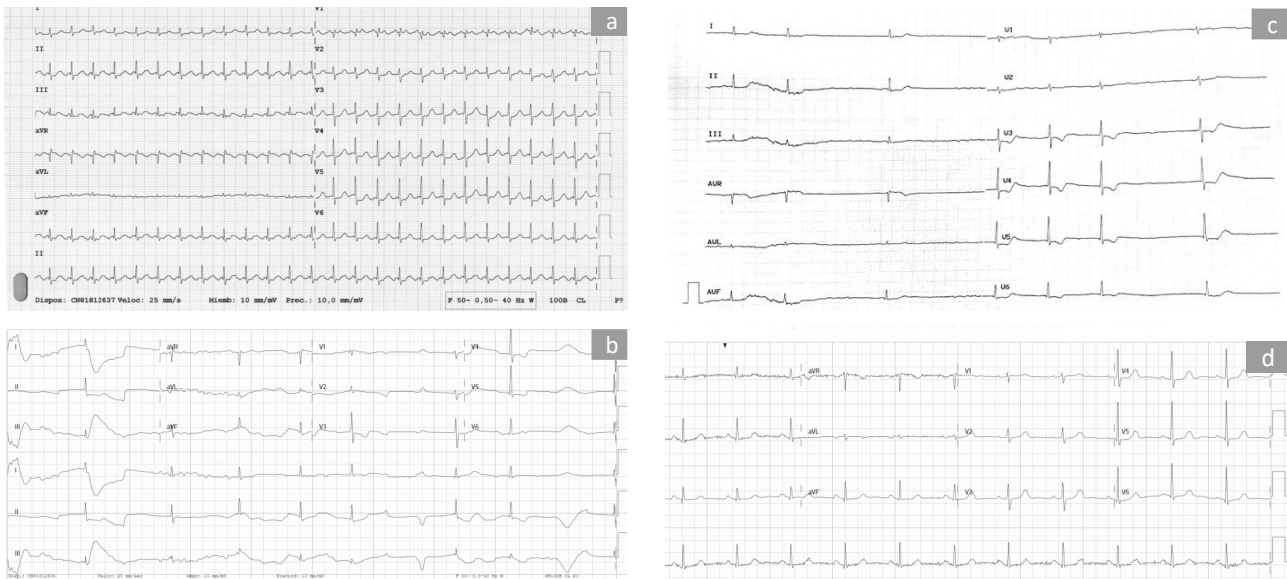
años antes. Presentaba un índice de Barthel de 25 puntos. Había ingresado recientemente por flutter auricular y posterior FA, y se instauró tratamiento con apixaban (5 mg/día), digoxina (0,25 mg/día descansando jueves y domingo) y bisoprolol (10 mg/día). Al alta presentaba una función renal conservada (creatinina 1,11 mg/dl, filtrado glomerular -FG- 61 ml/min). A los 11 días de su alta, el paciente consultó en servicio de urgencias por anorexia, astenia y diarrea líquida (2-3 deposiciones/día). Presentaba temperatura de 36,5°C, presión arterial (PA) de 105/36 mmHg, frecuencia cardíaca (FC) de 40 lpm, saturación de oxígeno de 88% (FiO<sub>2</sub> 0,21). En la analítica sanguínea destacaba una concentración de digoxina de 7,1 ng/ml (rango terapéutico 0,5-2 ng/ml), una insuficiencia renal aguda (IRA) con creatinina 8,96 mg/dl, urea 125 mg/dl y FG 5 ml/min, calcio iónico 0,96 mmol/l; potasio 4,1 mEq/l; sodio 144 mEq/l, proteína C reactiva 169,6 mg/dl (VN: 0-5 mg/l), procalcitonina 1 ng/ml (VN: 0,00-0,05 ng/ml), troponina I ultrasensible 395 ng/ml (VN: 0-34,2 ng/ml) y NT-ProBNP > 35.000 pg/ml (VN: < 300 pg/mL), INR de 1,36, leucocitos 25.100 células/μl con neutrofilia. La radiografía de tórax presentaba una redistribución vascular. El electrocardiograma (ECG) mostraba en ese instante una FA a 40 lpm (Figura 1). La reacción en cadena de la polimerasa y test de antígenos para SARS-Cov2 resultaron negativos. Se decidió su ingreso en medicina intensiva (UCI). Al ingreso presentaba signos de hipoperfusión distal, agitación, PA: 90/36 mmHg; FC 41 lpm; frecuencia respiratoria 24 rpm; saturación de oxígeno 90% (FiO<sub>2</sub> 0,21). Se repitió la determinación de digoxinemia, que fue de 6,90 ng/ml; DL: 5,12 ng/ml (rango terapéutico 0,4-0,9 ng/ml). Se inició tratamiento con norepinefrina, hemodiafiltración venovenosa (HDFV) y ventilación mecánica no invasiva. La dosis de antídoto se calculó considerando que 80 mg de anticuerpo fijan 1 mg de digoxina. En este caso, se administraron 190 mg de Ac-AD [5 viales de 38 mg, n° viales = (digoxinemia, ng/mL x peso, kg)/100, peso: 64 kg]<sup>7</sup>. Su administración se realizó a las 3 horas de su ingreso en UCI, una vez indicada y finalizada la transfusión de plasma dada la coagulopatía del paciente (al ingreso en UCI: INR 1,41; fibrinógeno 746 mg/dl, VN: 200-500 mg/dl).

La evolución posterior fue satisfactoria, a las 24 horas de administración de Ac-AD pasó a ritmo sinusal y mejoró la perfusión periférica. Se pudo retirar la norepinefrina y la HDFV obteniendo una diuresis de > 0,5 cc/kg/h, con urea 64 mg/dl, creatinina 1,44 mg/dl y FG de 44 ml/minuto. A las 38 horas de ingreso se objetivó una nueva elevación de las concentraciones de DL de 2,42 ng/ml (digoxinemia total de 7,49 ng/ml). El ECG

mostró nueva aparición de FA rápida que pasó a ritmo sinusal con betabloqueantes y amiodarona. El paciente fue trasladado a sala de cardiología a los 7 días, y a los 8 días fue dado de alta. Al mes, el paciente estaba asintomático desde el punto de vista cardiológico.

La monitorización de los valores de digoxina total y DL se muestran en la Figura 2. La DL se determinó mediante un método de ultrafiltración (Centrifree® Ultrafiltración Device, Millipore) y posterior determinación de digoxina por inmunoanálisis turbidimétrico (Digoxin Alinity c, Abbott). La ultrafiltración de la muestra elimina la digoxina unida a proteínas y la digoxina unida a Ac-AD y permite determinar las concentraciones de DL de manera rápida, fácil y precisa. Los Ac-AD se excretan por vía renal con una vida media de 15 a 20 horas. La digoxina tiene una vida de 40 horas, por lo que tras la eliminación de los Ac-AD, la concentración de DL comienza a aumentar nuevamente. La monitorización de DL permite detectar nuevas elevaciones a partir de las 20 horas, y que pueden prolongarse hasta varios días en pacientes con disfunción renal<sup>5,6</sup>. Por otra parte, esta monitorización puede sugerir una etiología diferente a la intoxicación digitálica inicial en pacientes que no responden al tratamiento con Ac-AD<sup>9</sup>.

En el caso presentado, se constataron las esperadas concentraciones indetectables y el efecto rebote a las 38 horas, momento en que apareció la FA. Sin embargo, no fue necesaria una nueva dosis de Ac-AD. A pesar de la presencia de factores asociados a un mal pronóstico<sup>2</sup>, la evolución fue favorable al alta y a los 30 días del alta. Además, al tratarse de un hospital de tercer nivel, se disponía del antídoto. No obstante existen circuitos que facilitan el préstamo entre hospitales<sup>10</sup>. En resumen, este caso ejemplifica la necesidad de monitorizar la concentración de DL siempre que se administren los Ac-AD. Esto garantiza un adecuado tratamiento antidótico, ya que permite monitorizar que la concentración se encuentran en rango terapéutico, especialmente en caso de IRA o en presencia de medicación concomitante que pueda alterar la farmacocinética de la digoxina. Como consecuencia de ello, permite detectar nuevos aumentos sanguíneos de digoxina que pueden, o bien no modificar el abordaje terapéutico o bien indicar una nueva



**Figura 1.** ECG. a) Previo al ingreso (16 días antes del ingreso); b) Ingreso en urgencias; c) Ingreso en cuidados intensivos; d) Posterior al ingreso (35 días después del alta hospitalaria).

dosis. Todo ello, debe realizarse bajo control electrocardiográfico en una unidad de monitorización.

Lorenzo Socías Crespi<sup>1</sup>,  
 Isabel Gomila Muñoz<sup>2,3</sup>,  
 Antonia Socías Mir<sup>1</sup>,  
 Tomás Ripoll-Vera<sup>4,6</sup>,  
 Miguel Ángel Elorza Guerrero<sup>3,7</sup>,  
 Bernardino Barceló Martín<sup>3,7</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España.

<sup>2</sup>Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España.

<sup>3</sup>Grupo de Investigación en Toxicología Clínica, Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares (IdISBa), Palma de Mallorca, España.

<sup>4</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España.

<sup>5</sup>Grupo de Investigación Balear en Cardiopatías Genéticas, Muerte Súbita y Amiloidosis TTR, Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares (IdISBa), Palma de Mallorca, España.

<sup>6</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

<sup>7</sup>Servicio de Análisis Clínicos, Unidad de Toxicología Clínica, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España.  
 bernardino.barcelo@ssib.es

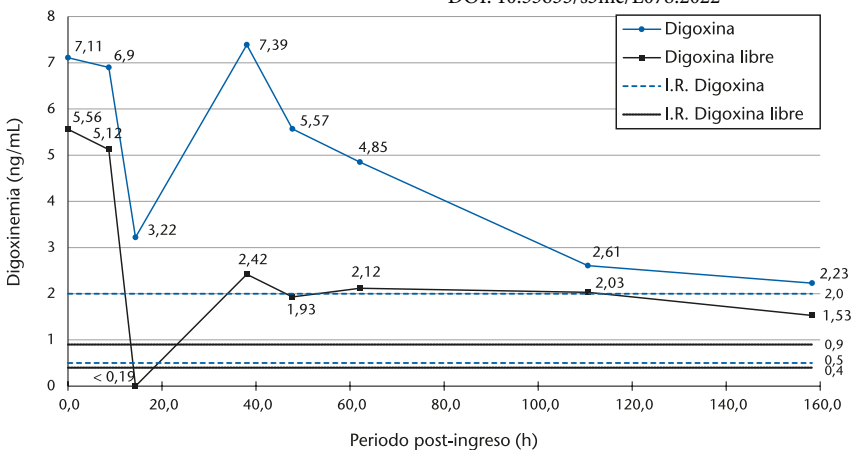
**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de interés en relación al presente artículo.

**Contribución de los autores, financiación y responsabilidades éticas:** Todos los autores han confirmado su autoría, la no existencia de financiación externa y el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

**Editor responsable:** Pere Llorens Soriano.

**Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.**

DOI: 10.55633/s3me/E078.2022



**Figura 2.** Evolución de la concentración sérica de digoxina total y digoxina libre (IR: intervalo de referencia de normalidad).

**Bibliografía**

- 1 Puiguriguer Ferrando J, Miralles Corrales S, Frontera Juan G, Campillo-Artero C, Barceló Martín B. Poisoning among the elderly. Rev Clin Esp. 2020; S2254-8874.
- 2 Supervía Caparrós A, Salgado García E, Calpe Perarnau X, Galicia Paredes M, García Gibert L, Córdoba Ruiz F et al. Mortalidad inmediata y a los 30 días en las intoxicaciones digitales atendidas en servicios de urgencias de Cataluña. Emergencias. 2019;31:39-42.
- 3 Khalil Ramla M, Goffredo BM, Giustini F, Pisani M, Cairoli S, Simeoli R et al. The importance of free digoxin serum levels after digoxin poisoning. Clin Toxicol. 2021;1-3.
- 4 Nogué S, Cino J, Civeira E, Puiguriguer J, Burillo Putze G, Dueñas A, et al. Tratamiento de la intoxicación digital. Bases para el uso de los anticuerpos antidigital. Emergencias. 2012;24:462-75.
- 5 Chan BSH, Buckley NA. Digoxin-specific antibody fragments in the treatment of digoxin toxicity. Clin Toxicol. 2014;52:824-36.
- 6 Mowry JB, Burdman EA, Anseuw K, Ayoub P, Ghannoum M, Hoffman RS, et al. Extracorporeal treatment for digoxin poisoning: Systematic review and recommendations from the EXTRIP Workgroup. Clin Toxicol. 2016;54:103-14.
- 7 Smith SW, Howland MA. Digoxin-specific antibody fragments. En: Nelson LS, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR editores. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Nueva York: McGraw-Hill Education; 2010. pp. 977-84.
- 8 López-Gómez D, Valdovinos P, Comin-Colet J, Esteve F, Sabaté X, Esplugas E. Intoxicación grave por digoxina. Utilización exitosa del tratamiento clásico. Rev Esp Cardiol. 2000;53:471-2.
- 9 Ujhelyi MR, Colucci RD, Cummings DM, Green PJ, Robert S, Vlases PH, et al. Monitoring serum digoxin concentrations during digoxin immune Fab therapy. DICP. 1991;25:1047-9.
- 10 Aguilar-Salmerón R, Martínez-Sánchez L, Broto-Sumalla A, Fernández de Gamarra-Martínez E, García-Pelaéz M, Nogué-Xarau S. Recomendaciones de disponibilidad y utilización de antidotos en los hospitales según su nivel de complejidad asistencial. Emergencias. 2016;28:45-54.