

Anticuerpos antidigoxina y fallo renal: efecto rebote. A propósito de un caso

REPILADO-ÁLVAREZ A¹, ROMERO-LÓPEZ R², HERNÁNDEZ-TERCIADO F³, SANTIAGO-PRieto E¹

1 Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid (España)

2 Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid (España)

3 Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid (España)

Fecha de recepción: 12/03/2021 - Fecha de aceptación: 21/04/2021

RESUMEN

En situaciones de riesgo vital asociadas a una intoxicación digitalis están indicados los fragmentos de unión al antígeno (Fab) antidigoxina cuya eliminación es mayoritariamente renal. Las alteraciones cardíacas asociadas a esta intoxicación pueden traducirse en oligoanuria. Dado que ni la digoxina, ni los complejos Fab-digoxina pueden eliminarse por hemofiltración o hemodiálisis, la presencia de insuficiencia renal es una limitación importante para el tratamiento de pacientes con intoxicación digitalis con Fab antidigoxina.

Se describe el caso de una paciente con insuficiencia renal e intoxicación digitalis a la que se le administran en 2 ocasiones Fab antidigoxina. A las 61 horas de la primera administración se observó un rebote en los niveles de digoxina. Esta misma situación se repitió a las 38 horas de la segunda administración del antídoto. Encontramos una correlación entre el estado clínico de la paciente y las determinaciones analíticas, lo que sugiere que, tras las dos administraciones del antídoto, se produjo un efecto rebote.

Palabras clave: **Anticuerpos, digoxina, toxicidad, insuficiencia renal.**

Antidigoxin antibodies and renal failure: rebound toxicity. A case report

SUMMARY

Anti-digoxin antigen-binding fragments (Fab) are indicated in life-threatening situations associated with digitalis toxicity. The elimination of anti-digoxin Fab occurs through the renal route. The cardiac alterations associated with this toxicity translate into oligoanuria. Since

neither digoxin nor Fab-digoxin complexes can be removed by hemofiltration or hemodialysis, the presence of renal failure is an important limitation for the treatment with anti-digoxin Fab of patients with digitalis toxicity.

The case of a patient with renal insufficiency and digitalis toxicity is described,

who were administered Fab antidigoxin on 2 occasions. At 61 hours after the first administration, a rebound effect in digoxin levels was observed. This same situation was repeated 38 hours after the second administration of the antidote. We found a correlation between the patient's clinical status and the analytical determinations, which suggests that, after the two administrations of the antidote, there was a rebound effect.

Key words: **Antibodies, digoxin, drug toxicity, renal insufficiency.**

INTRODUCCIÓN

La intoxicación digitalis es una situación potencialmente mortal. El elevado volumen de distribución de la digoxina y su eliminación principalmente renal juegan un papel importante en las intoxicaciones por este fármaco. Las alteraciones cardíacas asociadas a esta intoxicación pueden traducirse en oligoanuria o shock cardiogénico, pudiendo producirse la muerte en las 4-6 primeras horas en casos de intoxicación aguda¹.

En situaciones de riesgo vital están indicados los fragmentos de unión al antígeno (Fab) antidigoxina. Al tratarse de fragmentos y no de anticuerpos completos presentan una eliminación mayoritariamente renal y escasos efectos adversos².

Sin embargo, se debe tener en cuenta que la oligoanuria asociada a la intoxicación digitalis puede afectar a la eliminación de la digoxina libre, de los Fab antidigoxina libres y de los complejos Fab-digoxina³.

CASO CLÍNICO

Mujer de 78 años con antecedentes principales de miocardiopatía isquémica en fase dilatada con función sistólica severamente deprimida y portadora de desfibrilador automático implantable, enfermedad renal crónica grado 4 y fibrilación auricular permanente, en tratamiento con digoxina oral 0,125 mg/48h, ajustado a función renal (aclaramiento estimado MDRD-6 29,17 [mL/min/1,73 m²]). Fue trasladada por los servicios de emergencia extrahospitalaria tras haber sufrido varias descargas del desfibrilador implantable, identificadas tras la interrogación del dispositivo como 5 fibrilaciones ventriculares y 2 taquicardias ventriculares rápidas con degeneración posterior a fibrilación ventricular, todas ellas tratadas con éxito.

A su llegada, se determinó por ensayo inmunoenzimático heterólogo no competitivo (Dimensión EXL[®], Siemens Healthcare Diagnostics Ltd.) una digoxinemia de 10,86 ng/ml (rango terapéutico

Tabla 1. Evolución temporal de parámetros analíticos recogidos en la historia electrónica de la paciente

	Día 1 23:52	Día 2 03:35	Día 2 04:21	Día 2 07:02	Día 4 16:46	Día 4 19:34	Día 5 08:36	Día 6 7:19	Día 7 7:19	Día 8 7:27	Día 9 06:58	Día 10 09:46
Creatinina (mg/dL)	1,4	Administración 240 mg Fab antidigoxina IV (infusión en 30 min)	1,62	1,79	2,07	Administración 440 mg Fab antidigoxina IV (infusión en 30 min)	2,18	2,79	2	1,47	1,08	0,78
Urea (mg/dL)	184		189	183	243		234	262	256	212	166	136
Digoxina (ng/mL)	10,86		-	0,6	11		2,09	8,19	6,07	4,56	4,19	3,82
Potasio (mmol/L)	6,2		5,6	4,9	5,4		3,8	4,3	3,6	3,2	3,6	5

0,8-2,2 ng/mL) y potasio sérico de 6,2 mmol/L, desconociéndose el tiempo transcurrido desde la intoxicación. Se suspendió tratamiento con digoxina y se administró una dosis de 240 mg de Fab antidigoxina (Digi-Fab®, Clinigen Healthcare Ltd.) en 100 mL de solución salina en infusión de 30 minutos. A las 3,5 horas de su administración, el nivel de digoxina fue 0,6 ng/mL, acompañado de una evolución favorable de la sintomatología.

Repentinamente, horas después de la administración del antídoto, la paciente empeoró mostrando oligoanuria, hiporreactividad, diarrea y nuevas descargas por repetición de arritmias ventriculares. En ese momento se determinó una digoxinemia de 11 ng/mL, objetivándose un empeoramiento de la función renal (creatinina: 2,07 mg/dL; urea: 247 mg/dL). Se administró una dosis de 440 mg de Fab antidigoxina, repitiéndose una evolución temporal similar a la observada tras la anterior administración (tabla 1).

Las horas que siguieron estuvieron marcadas por la normalización progresiva de la función renal (creatinina: 0,78 mg/dL; urea: 136 mg/dL), acompañada de diuresis de 2.600 mL/día con disminución de los niveles de digoxina y mejoría franca del estado general.

DISCUSIÓN

Los Fab antidigoxina tienen una elevada capacidad de unión a la digoxina. Tras su administración, la digoxina libre difunde del interior celular al compartimento extracelular, aumentando las concentraciones séricas totales de digoxina, mayormente en forma de complejo Fab-digoxina, farmacológicamente inactivo². Estos complejos se eliminan principalmente por filtración glomerular con un tiempo de semivida que varía entre 16 y 30 horas en pacientes con función renal normal. El tiempo de semivida aumenta a 59-137 horas en pacientes con insuficiencia renal (IR)².

Se ha descrito la posibilidad de que ocurra un "efecto rebote" en los niveles de digoxina tras la administración de Fab antidigoxina. Normalmente, las concentraciones de digoxina disminuyen de forma rápida e irreversible, mejorando la sintomatología de la intoxicación, pero excepcionalmente, cuando ocurre un efecto rebote se produce una recrudescencia de la intoxicación coincidente con un incremento en las concentraciones séricas de digoxina. Aunque no hay consenso en el mecanismo por el que ocurre dicho efecto (dosificación inadecuada del antídoto, disociación del complejo Fab-digoxina, redistribución farmacocinética), se ha comprobado que aparece con mayor frecuencia y de forma más tardía en pacientes con IR⁴.

En la tabla 1 se aprecia la reducción rápida en los niveles de digoxina tras la administración de Fab, que coincide con la mejoría clínica de la paciente. Esto refleja, por un lado, la liberación de la digoxina del tejido miocárdico y la formación del complejo inactivo Fab-digoxina, y por otro la incapacidad del método analítico para cuantificar dicho complejo. El fallo renal severo dificultó la eliminación del complejo e hizo posible su posterior disociación determi-

nándose un repunte de la digoxinemia a las 61h y 38h después de la primera y segunda administración del antídoto, respectivamente.

En nuestra paciente, inicialmente se empleó una dosis de 240 mg de antídoto ya que es la que se considera adecuada para revertir la toxicidad en la mayoría de las intoxicaciones observadas en adultos. Sin embargo, en la segunda ocasión, esta dosis se consideró insuficiente y se decidió administrar 440 mg de Fab, basándose en las concentraciones séricas de digoxina y el peso de la paciente (70 kg). En ambas ocasiones la evolución de los niveles séricos del cardiotónico fue similar, lo que sugiere que el efecto rebote no fue debido a una dosificación inadecuada del antídoto.

Una limitación encontrada es que el método utilizado para la determinación de las concentraciones de digoxina presenta interferencias positivas tras la administración del antídoto. Esto es debido a que el reactivo utilizado comparte analogía estructural con los Fab. Sin embargo, se ha comprobado que esta interferencia analítica es inversamente proporcional a la cantidad de Fab antidigoxina administrada⁵. Este hecho contribuye a explicar que los niveles plasmáticos de digoxina se mantengan similares tras la primera administración del antídoto; sin embargo, la posterior evolución clínica y analítica de la paciente sugiere que esta posible interferencia contribuya de forma residual al efecto rebote observado (tabla 1).

Debido a que ni la digoxina ni los complejos Fab-digoxina pueden eliminarse por hemofiltración o hemodiálisis, la presencia de IR es una limitación importante para el tratamiento de la intoxicación digitalica con Fab. Existen evidencias que avalan la administración de Fab seguida de plasmaféresis para lograr una eliminación eficaz de los complejos Fab-digoxina en pacientes con fallo renal⁶.

En conclusión, basándose en la evidencia disponible, parece razonable recomendar la vigilancia estrecha y prolongada tras la administración de Fab antidigoxina, especialmente en pacientes con IR.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Nogue S, Cino J, Civeira E, Puiguiriguer J, Burillo-Putze G, Dueñas A, et al. Digitalis poisoning: the basis for treatment with antidigoxin antibodies. *Emergencias*. 2012;24:462-475.
- Ujhelyi M.R., Robert S. Pharmacokinetic Aspects of Digoxin-Specific Fab Therapy in the Management of Digitalis Toxicity. *Clin. Pharmacokinet.* 1995;28:483-493.
- Wenger T.L. Experience with digoxin immune Fab (ovine) in patients with renal impairment. *Am J Emergency Med.* 1991;9:21-23.
- Allen N. M., Dunham G. D., Sailstad J. M., & Findlay J. W. A. Clinical and Pharmacokinetic Profiles of Digoxin Immune Fab in Four Patients with Renal Impairment. *DICP.* 1991;25:1315-20.
- Petrie M. Rainey, M.D. Effects of Digoxin Immune Fab (ovine) on Digoxin Immunoassays. *American Journal Clinical Pathology.* 1989; 92:779-786.
- Santos-Araújo C, Campos M, Gavina C, Rocha-Gonçalves 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;22:257-8.

