

Cartas al Director

Intoxicaciones digitálicas agudas en pacientes de edad avanzada y propuesta de un nomograma de digitalización

Sr. Director:

Tras observar una incidencia significativa de intoxicaciones digitálicas agudas en el servicio de urgencias (SU), se decidió realizar un seguimiento de las digitalizaciones rápidas durante un periodo de 3 meses. Se identificaron 3 casos de intoxicaciones agudas de causa iatrogénica con signos clínicos de intoxicación digitálica y digoxinemias > 2,5 ng/mL.

Descripción de los casos

—*Caso 1.* Mujer de 90 años y 60 kg con hipertensión arterial (HTA) e insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) en tratamiento con diurético, inhibidor del enzima convertidor de angiotensina (IECA) y ácido acetilsalicílico (AAS). Acudió al SU por disnea y dolor opresivo de localización retroesternal en reposo. A su llegada la tensión arterial (TA) fue de 129/87 mmHg, con exploración clínica anodina a excepción de una frecuencia cardiaca (FC) de 131 latidos/min (lpm). La paciente presentó una caliemia de 5,1 mEq/mL y un aclaramiento de creatinina según Cockcroft-Gault (ClCrCG) de 44,3 mL/min (Cr: 0,8 mg/dL), moderadamente alterado. El electrocardiograma (ECG) mostró un ritmo de arritmia cardiaca por fibrilación auricular (ACxFA) y el diagnóstico se orientó como dolor torácico en contexto de ACxFA rápida con ICC. A continuación, se inició una digitalización rápida con una dosis total de digoxina de 1,5 mg repartida en intervalos de 6 h (0,5; 0,25; 0,25; 0,25; 0,25 mg). Tras alcanzar la dosis de 1,25 mg, la paciente presentó signos de intoxicación digitálica (náuseas, vómitos y bradicardia) y por este motivo se suspendió la digoxina iniciándose hidratación endovenosa. Se solicitaron digoxinemias a las 9 y 17 h de la última dosis administrada con resultados de 6,9 y 5,7 ng/mL, respectivamente, que confirmaron la sospecha de intoxicación digitálica. La paciente se mantuvo en observación hasta estabilización clínica y descenso de digoxinemia. A las 52 h de la suspensión de la digoxina (digoxinemia: 3,28 ng/mL) se decidió dar de alta con controles posteriores de concentraciones séricas. El tiempo total de estancia en el SU fue de 96 h.

—*Caso 2.* Mujer de 83 años y 69 kg con HTA y ACxFA en tratamiento con IECA. Consultó por dolor torácico de días de evolución con disnea progresiva. A su llegada la TA fue de 221/131 mmHg, con exploración clínica anodina a excepción de una FC de 152 lpm. La paciente presentó una caliemia de 4,5 mEq/mL y una moderada afectación de la función renal: ClCrCG 38,7 mL/min (Cr: 1,2 mg/dL). El ECG mostró ritmo de ACxFA y la Rx signos de fallo cardiaco izquierdo. El diagnós-

tico se orientó como dolor torácico anginoso por ACxFA y emergencia hipertensiva asociado a ICC. Se añadió al tratamiento AAS, antagonista del calcio, diurético y se realizó una digitalización rápida. La dosis prescrita de digoxina fue de 1 mg repartida en intervalos de 6 h (0,5; 0,25; 0,25 mg). A las 2 h de finalizar la digitalización, la paciente presentó náuseas que no cedieron con metoclopramida. Las digoxinemias tras finalizar la digitalización confirmaron la sospecha de intoxicación digitálica (3,49; 2,93 y 2,35 ng/mL a las 5, 14 y 29 h, respectivamente), y se mantuvo a la paciente en observación con sueroterapia endovenosa. Dada la buena evolución clínica y el descenso de digoxinemia, se decidió el alta tras 48 h de estancia en el SU y se citó a la paciente a los dos días para un nuevo control de digoxinemia (2,14 ng/mL).

—*Caso 3.* Mujer de 82 años y 52 kg con HTA, ACxFA paroxística e insuficiencia renal crónica, en tratamiento con atenolol y acenocumarol. La paciente consultó por palpitaciones súbitas y dolor retroesternal opresivo al esfuerzo. Presentó TA de 131/82 mmHg, FC de 150 lpm y un ECG que objetivó ACxFA. El diagnóstico se orientó como ACxFA asociada a infarto agudo de miocardio. Se procedió a una digitalización con 0,75 mg de digoxina a una pauta de 0,5 mg iniciales seguido de 0,25 mg a las 6 h. A las 24 h de finalizar la digitalización, de forma súbita, la paciente presentó bradicardia extrema y asistolia que revirtió con 2 mg de atropina. En la analítica de las 14 h de la digitalización, se objetivó una caliemia de 4,5 mEq/mL, una grave afectación de la función renal con ClCrCG de 19,8 mL/min (Cr: 1,8 mg/dL) y una digoxinemia de 4,61 ng/mL que confirmó la sospecha de intoxicación digitálica. A las 33 h, permaneció el trastorno grave del ritmo cardiaco y al existir compromiso hemodinámico se inició una perfusión de 320 mg de anticuerpos antidigital. Tres horas más tarde, se objetivó una buena respuesta clínica con digoxinemia de 0,2 ng/mL. La paciente presentó complicaciones no relacionadas con la intoxicación digitálica requiriendo 6 días de estancia en la unidad de cuidados intensivos y, finalmente a los 22 días desde su llegada al SU se le dio el alta hospitalaria.

Discusión

Las guías terapéuticas para el manejo de la FA recomiendan el uso de digoxina, en el control del ritmo cardiaco en la FA especialmente en pacientes con ICC y/o con disfunción del ventrículo izquierdo¹⁻³.

La digoxina presenta una semivida de eliminación de 36 ± 8 h (media $\pm$ desviación estándar). Por esto, es necesario administrar una pauta de impregnación que alcance concentraciones terapéuticas desde el inicio de la terapia en aquellas situaciones que por su gravedad lo requieran⁴. Asimismo, debido al estrecho margen terapéutico que presenta la digoxina (0,8-2 ng/mL), es necesario el seguimiento de los signos y síntomas clínicos del paciente y la monitorización de las concentraciones plasmáticas, ya que una digitalización insuficiente sería ineficaz y excesiva podría derivar en iatrogenia⁴.

Dentro del margen terapéutico de la digoxina, existen diferentes concentraciones plasmáticas óptimas según su indicación. Así como en el control de la FA se recomiendan digoxinemias próximas a 2 ng/ml o superiores ($< 2,5$ ng/ml), en el tratamiento de la ICC y disfunción del ventrículo izquierdo se ha visto que el margen terapéutico óptimo podría estar entre 0,5 y 0,8 ng/ml⁴⁻⁶.

Según se observa en los 3 casos descritos, el riesgo de intoxicación digitalica en el proceso de digitalización está aumentado en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal moderada (p. ej.: pacientes mayores de 75 años) y grave. Por este motivo, es preciso individualizar la pauta de digitalización rápida y de mantenimiento según la función renal del paciente. El Clcr_{CG} se considera un buen parámetro de estimación de función renal en pacientes de edad avanzada, al considerar tanto la creatinina sérica como la edad y el peso⁷. Una búsqueda bibliográfica de las recomendaciones sobre digitalización demostró la necesidad de ajuste de dosis en insuficiencia renal. En base a esta información y, de forma empírica, a la experiencia de la práctica clínica de los autores, se diseñó un nomograma de digitalización en el control de la FA (Fig. 1)^{4,6,8}.

Con la intención de validar “teóricamente” el nomograma propuesto, previa implantación en la clínica diaria, se realizó en los tres casos previos la simulación de las digoxinemias que se hubieran alcanzado con la pauta del nomograma diseñado. Para ello, se utilizó un modelo farmacocinético bicompartimental implementado en el *software* Pharmacokinetic-System-Abbot®. En los *casos 1* y *2*, las pacientes deberían haber recibido 1 mg de digoxina (0,25 mg/8 h, 4 dosis) y en el *caso 3*; 0,5 mg (0,25 mg/12 h, 2 dosis). Tras realizar la simulación farmacocinética, en todos los casos se obtuvieron digoxinemias (“simuladas”), a las 8 y 24 h de la última administración, inferiores al intervalo de toxicidad (*Caso 1*: 2,29 y 1,92 ng/ml; *Caso 2*: 2,57 y 2,2 ng/ml, y *Caso 3*: 1,66 y 1,44 ng/ml, respectivamente).

Estos datos avalan “a priori” la aplicación del nomograma de digitalización en el control de la FA, basado en la función renal del paciente, pero es necesario realizar una validación del mismo mediante el seguimiento clínico y la monitorización de concentraciones séricas de digoxina en nuevos pacientes digitalizados según las pautas recomendadas.

M. Pujal Herranz, D. Soy Muner, S. Nogué Xarau¹,
M. Sánchez Sánchez²

Servicio de Farmacia. ¹Unidad de Toxicología Clínica.
²Área de Urgencias. Hospital Clínic. Barcelona

Bibliografía

1. Martín A, Merino JL, del Arco C, Martínez J, Laguna P, Arribas F, et al, en representación del Grupo de Arritmias de la Sociedad Española de

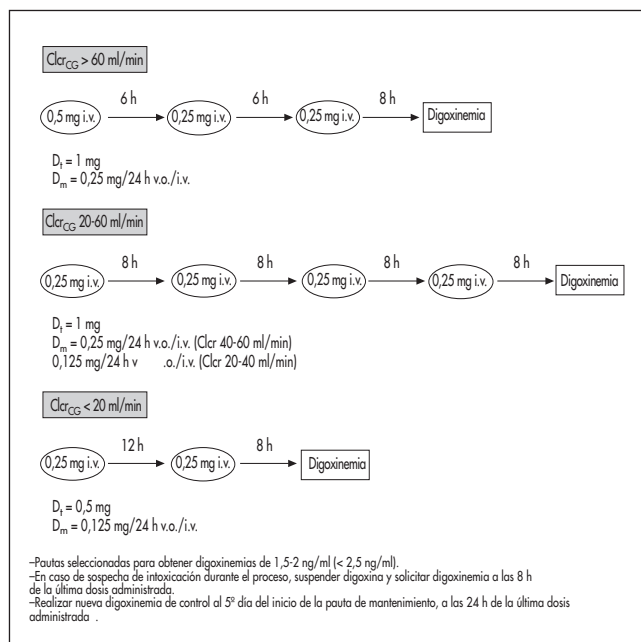


Fig. 1.- Propuesta de nomograma de digitalización rápida en el control de la FA y pauta de mantenimiento de digoxina en función del Clcr_{CG} del paciente (D₁: dosis total de digoxina; D_m: dosis mantenimiento de digoxina).

Cardiología; Sección de electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. Documento de consenso sobre el tratamiento de la fibrilación auricular en los servicios de urgencias hospitalarios. Rev Esp Cardiol 2003; 56: 801-16.

2. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 854-906.
3. Snow V, Weiss K, LeFevre M, McNamara R, Bass E, Green L, et al. Management of newly detected atrial fibrillation: A clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. Ann Intern Med 2003; 139: 1009-17.
4. Reuning RH, Geraets DR, Rocci ML, Vlasses PH. Digoxin. Chapter 20. En: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, editors. Applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring. 3rd ed. Vancouver: Applied Therapeutics, Inc; 1992.
5. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristol MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. JAMA 2003; 289: 871-8.
6. Keys PW, Stafford RW. Digoxin: therapeutic use and serum concentration monitoring. En: Taylor WJ, Finn AL, editors. Individualizing Drug Therapy. Practical Applications of Drug Monitoring. Volumen 3. New York: Gross, Townsend, Frank, Inc; 1981. p. 1-20.
7. Hu KT, Matayoshi A, Stevenson FT. Calculation of the estimated creatinine clearance in avoiding drug dosing errors in the older patient. Am J Med Sci 2001; 322: 133-6.
8. Mutnick AH. Digoxin. En: Schumacher GE, editors. Therapeutic drug monitoring. Connecticut: Appleton & Lange; 1995. p. 469-91.