

REVISIÓN

# Tratamiento de la intoxicación digitalica. Bases para el uso de los anticuerpos antidigital

SANTIAGO NOGUÉ<sup>1</sup>, JUAN CINO<sup>2</sup>, EMILIA CIVEIRA<sup>3</sup>, JORDI PUIGURIGUER<sup>4</sup>,  
GUILLERMO BURILLO-PUTZE<sup>5</sup>, ANTONIO DUEÑAS<sup>6</sup>, DOLORS SOY<sup>7</sup>, RAQUEL AGUILAR<sup>8</sup>, NÚRIA COROMINAS<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Sección de Toxicología Clínica, Área de Urgencias, Hospital Clínic, Barcelona, Grupo de Investigación "Urgencias: procesos y patologías", IDIBAPS, Barcelona, España. <sup>2</sup>Servicio de Cardiología, Hospital General de Catalunya, Sant Cugat del Vallés, Barcelona, España. <sup>3</sup>Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Clínic Universitario, Zaragoza, España. <sup>4</sup>Servicio de Urgencias y Unidad de Toxicología Clínica, Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, España. <sup>5</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario, Tenerife, España. <sup>6</sup>Unidad de Toxicología Clínica, Hospital Río Hortega, Valladolid, España. <sup>7</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Clínic, Barcelona, España. <sup>8</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Josep Trueta, Girona, España.

## CORRESPONDENCIA:

Santiago Nogué  
Sección de Toxicología Clínica  
Servicio de Urgencias  
Hospital Clínic  
C/ Villarroel, 170  
08036 Barcelona, España  
E-mail: SNOGUE@clinic.ub.es

## FECHA DE RECEPCIÓN:

2-2-2012

## FECHA DE ACEPTACIÓN:

14-3-2012

## AGRADECIMIENTOS:

A los Drs. Miguel Galicia, José Ramón Alonso, Ana Ferrer, Lluís Marruecos, Ángel Bajo, Miguel Ángel Pinillos, José Luís Echarte y María Luisa Iglesias por sus aportaciones a la versión final de este documento. Realizado en parte gracias a la ayuda SGR 2009/1385 de la Generalitat de Catalunya.

La intoxicación digitalica, sobre todo asociada a un tratamiento crónico con este fármaco, es un motivo recurrente de consulta a los servicios de urgencias españoles. La intoxicación aguda es excepcional y podría presentarse tanto en una tentativa de suicidio como por la ingesta de plantas presentes en nuestro medio y que contienen glucósidos digitalicos. La insuficiencia renal, al modificar la cinética de la digoxina, es un importante factor precipitante de reacciones adversas y graves a este medicamento. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, y predominan las digestivas (náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal) y circulatorios (inestabilidad, mareos, síncope, lipotimia). Las bradiarritmias (fibrilación auricular lenta, bloqueos de conducción) son frecuentes y pueden acabar en asistolia. Las taquiarritmias podrían conducir a la fibrilación ventricular. En las intoxicaciones agudas, la hiperpotasemia es un factor de riesgo de parada cardíaca. La concentración plasmática de digoxina permite evaluar la gravedad de una intoxicación, siempre y cuando se haya alcanzado el equilibrio de distribución entre las concentraciones plasmáticas y tisulares. El tratamiento de la intoxicación aguda precisa la administración de carbón activado en las primeras horas tras la ingesta. En las intoxicaciones agudas o por tratamiento crónico, es necesaria la monitorización electrocardiográfica continua y normalizar, en caso necesario, las concentraciones de potasio y magnesio. Las bradiarritmias se tratan con atropina como fármaco de primera elección y las arritmias ventriculares con fenitoína o lidocaína. Las situaciones de riesgo vital requieren el uso de anticuerpos antidigital, y se recomienda la disponibilidad de este antídoto en los hospitales considerados de referencia o alta tecnología, el cual deberá dosificarse en función de la carga corporal total de digoxina. [Emergencias 2012;24:462-475]

**Palabras clave:** Intoxicación digitalica. Servicio de urgencias. Anticuerpos antidigital.

## Introducción

Doscientos años después de su introducción en medicina, los digitalicos, y muy en particular la digoxina, continúan utilizándose en España en el tra-

tamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y de los trastornos de ritmo cardíaco, en particular la fibrilación auricular, aunque las indicaciones son cada vez más restringidas<sup>1,2</sup>. Las intoxicaciones derivadas de un tratamiento crónico con este fárma-

## ADDENDA:

Esta revisión recoge las principales conclusiones de una jornada de trabajo sobre la intoxicación digitalica celebrada el 25 de noviembre de 2011 y organizada por la Sección de Toxicología Clínica del Hospital Clínic de Barcelona. Los autores de este documento presentaron una ponencia relacionada con esta intoxicación y su tratamiento, recibiendo una compensación económica por parte de Genéricos Españoles (GES) que distribuye en España los anticuerpos antidigital. Ninguno de los autores declara tener una vinculación profesional con GES. GES no ha participado en la redacción o discusión del presente documento ni ha supervisado su contenido.

co, que tiene un estrecho margen terapéutico, son más frecuentes que las intoxicaciones agudas, pero en ambos casos son potencialmente mortales<sup>3,4</sup>.

Por dicho motivo, un grupo de expertos decidió realizar una revisión sobre la intoxicación digitalica, con particular atención a su tratamiento. Para ello, se repasaron todos los documentos obtenidos a través de PubMed en español, inglés o francés, publicados entre los años 1985 y 2011 y reclutados al combinar las siguientes palabras clave: *digoxin*, *digitoxin*, *cardioactive steroids*, *acute poisonig*, *chronic poisoning*, *intoxication*, *Fab fragments* y *digoxin-specific antibody fragments*.

## Epidemiología

La digoxina es el digitalico implicado con mayor frecuencia en las intoxicaciones medicamentosas atendidas en urgencias. La digitoxina es un fármaco de uso habitual en Europa, por lo que podrían verse intoxicaciones en España. También en España puede encontrarse, incluso en parques públicos, plantas que contienen glucósidos digitalicos (oleandrina y otros) como la adelfa (*Nerium oleander*) y la adelfa amarilla (*Thevetia peruviana*) y cuyo consumo podría producir intoxicaciones cuyos aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos son análogos a los de la digoxina. Excepcionalmente podría haber intoxicaciones por ingesta de otras plantas como la *Digitalis purpurea* (dedalera), *Digitalis lanata* (digital lanosa) o la *Convalaria majalis* (muguet), por tratamientos con medicinas alternativas o con supuestos afrodisíacos (*sex pills*).

## Toxicocinética

La digoxina se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad del 65-80%. Sus efectos se inician al cabo de 30-90 minutos y alcanzan su máximo a las 4-6 horas, el cual se retrasa en presencia de alimentos o con la ingesta simultánea de fármacos anticolinérgicos. Un 10% de la población española tiene en el tubo digestivo la bacteria anaerobia grampositiva *Eubacterium lentum* como parte de la flora intestinal, que convierte la digoxina en metabolitos inactivos y reduce su biodisponibilidad. Un cambio en esta flora por la toma de algunos antibióticos (claritromicina y otros), podría favorecer la absorción de digoxina.

Es un fármaco hidrosoluble y que se une poco a las proteínas plasmáticas (20-25%), su volumen de distribución aparente fue elevado (4-7 l/Kg) y

aún más alto en los niños (16 l/Kg). Se metaboliza escasamente en el hígado (10-20%) y se elimina un 75-80% de forma inalterada por vía renal<sup>5</sup>. La semivida de eliminación es muy prolongada (35-45 horas) y en presencia de insuficiencia renal puede alargarse a 3,5-5 días.

## Tipos de intoxicación, factores predisponentes y situaciones agravantes

La intoxicación digitalica aguda puede ser por accidente doméstico en los niños o por ingesta con ánimo suicida en adultos. También podría presentarse por ingesta de plantas con principios activos digitalicos. Pero es mucho más frecuente la intoxicación secundaria a una terapéutica crónica con este fármaco. En este último caso suele tratarse de pacientes mayores de 70 años y habitualmente mujeres, en tratamiento de muy larga duración con digoxina y que presentan un deterioro de su función renal, ya sea por la edad (nefroangiosclerosis), deshidratación (vómitos, diarreas, fiebre, reducción de ingesta) o por asociación con otros fármacos (antinflamatorios no esteroideos –AINES–, diuréticos). También se han descrito casos por una errónea comprensión de la dosificación por parte del paciente.

Son factores predisponentes a la toxicidad digitalica las miocardiopatías estructurales previas, situaciones que cursen con hipoxemia crónica, la alcalosis metabólica, el hipotiroidismo y la edad muy avanzada<sup>6</sup>. La hipopotasemia, hipomagnesemia, hipercalcemia e hipernatremia potencian esta toxicidad, así como la administración concomitante de antiarrítmicos. Algunos macrólidos (eritromicina, entre ellos) inhiben una bomba de flujo transmembrana intestinal, y favorecen la absorción de digoxina y por ello su toxicidad<sup>7</sup>.

## Dosis tóxicas

En adultos, ingestas superiores a 2-3 mg pueden producir síntomas, pero en las intoxicaciones agudas no suelen observarse trastornos cardiovasculares de riesgo vital con dosis inferiores a 5 mg (20 comprimidos) de digoxina. Situaciones de parada cardiaca se presentan, generalmente, con dosis superiores a los 10 mg<sup>8</sup>. También se ha descrito supervivencias con ingestas de 20 mg de digoxina. En los niños, la dosis tóxica se sitúan alrededor de los 0,05 mg/Kg y la potencialmente mortal en 4 mg.

## Mecanismo fisiopatológico

La digoxina se fija de manera específica, saturable y reversible a la superficie extracelular de la subunidad  $\alpha$  de la enzima ATPasa dependiente de la bomba de sodio, la cual intercambia la entrada de dos iones  $K^+$  por la salida de tres iones  $Na^+$ . El bloqueo enzimático va aumentando la concentración intracelular de  $Na^+$  y disminuyendo la de  $K^+$ , lo que a su vez activa el intercambiador de  $Na^+$  y  $Ca^{2+}$  lo que conduce a una entrada de  $Ca^{2+}$  que se almacena en el retículo sarcoplásmico<sup>9</sup>. Este mecanismo explica, por un lado, que situaciones de hipopotasemia aumenten la afinidad de la digoxina por la ATPasa y potencien su toxicidad y, por otro, que la hiperpotasemia se convierta en un indicador de la gravedad de la intoxicación digitalica.

El aumento del  $Ca^{2+}$  intracelular genera inotropismo positivo, uno de los principales efectos que se busca en el tratamiento digitalico, pero cuando aumenta demasiado es también responsable de la toxicidad de la digital, ya que excede la capacidad almacenadora del sarcoplasma. Ello induce su salida de forma cíclica y no regulada, y da lugar a despolarizaciones precoces, lo que explica la hiperexcitabilidad miocárdica y, si el umbral lo permite, la generación de arritmias sostenidas<sup>10</sup>.

La inhibición de la ATPasa modifica también el mantenimiento del potencial de acción, que disminuyendo la fase de reposo, retrasa la despolarización y enlentece su duración. Este efecto se consigue tanto en las células marcapaso como en las de conducción y, por ello, disminuyen la frecuencia y la velocidad de conducción<sup>11</sup>.

Otro mecanismo de acción de la digital no menos importante es su efecto vagal. La digoxina ejerce una acción antiadrenérgica, inhibe el flujo simpático e incrementa el tono vagal. Su principal consecuencia es la disminución de la frecuencia cardíaca.

## Manifestaciones clínicas

En la intoxicación aguda el paciente puede estar asintomático durante 1-2 horas, hasta que aparecen náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Puede presentar también letargia, confusión y debilidad, independientemente de la situación hemodinámica. La ausencia de náuseas y vómitos tras 4 horas de la ingesta sugiere que probablemente la dosis no ha sido tóxica<sup>12</sup>.

La intoxicación crónica produce síntomas iniciales todavía más inespecíficos, como pérdida de

interés para las actividades de la vida diaria, anorexia, náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, pérdida de peso, delirio, confusión, somnolencia, cefalea, alucinaciones y trastornos de la visión (cromatopsia, y en particular xantopsia)<sup>13</sup>. En ocasiones el motivo de consulta es la inestabilidad, el síncope o la lipotimia derivados de un bajo gasto cardíaco por un ritmo cardíaco alterado.

En uno u otro caso, la repercusión cardíaca de los mecanismos fisiopatológicos citados puede llevar a trastornos extremos del ritmo cardíaco y/o a un efecto inotrópico negativo que se traduce en hipotensión arterial, oligoanuria e incluso *shock* cardiogénico. En la intoxicación aguda, la muerte podría producirse dentro de las 4-6 primeras horas<sup>13</sup>.

## Alteraciones bioquímicas

La hiperpotasemia suele acompañar a las intoxicaciones agudas, y constituye además un indicador de gravedad. En un estudio publicado antes de disponerse de antídoto, el 50% de los pacientes con  $K^+ > 5$  mEq/L morían y la mortalidad llegaba al 100% si el potasio superaba los 5,5 mEq/L<sup>14</sup>. La hipopotasemia es frecuente en las 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.

## Alteraciones electrocardiográficas

En la intoxicación digitalica es posible la aparición de cualquier arritmia, sin que ninguna sea patognomónica (Tabla 1). Son más frecuentes los tras-

**Tabla 1.** Arritmias más frecuentes en la intoxicación digitalica

Asociadas a un bloqueo	Bradicardia sinusal Bloqueo sinoauricular BAV Disociación auriculoventricular Fibrilación auricular (preexistente, habitualmente es el motivo de prescripción de digoxina) con BAV <i>Flutter</i> auricular (preexistente, siendo habitualmente el motivo de prescripción de digoxina) con BAV
Asociadas al automatismo	Taquiarritmia auricular con BAV Taquicardia de la unión Extrasistolia ventricular Bigeminismo Taquicardia ventricular Fibrilación ventricular

BAV: bloqueo auriculoventricular.

tornos de la conducción (bradicardia sinusal, bloqueo sinoatrial, bloqueo auriculoventricular –BAV–, ritmo nodal) y también las arritmias producidas por aumento de la excitabilidad (taquicardia auricular no paroxística con BAV variable, extrasistolia, bigeminismo, taquicardia y fibrilación ventricular). Estas alteraciones pueden iniciarse al cabo de 2-4 horas de la ingesta, pero en ocasiones tardan 12 o más horas, por lo que en las intoxicaciones agudas los pacientes han de estar monitorizados durante un mínimo de 24 horas.

La cubeta digitálica es un signo característico de impregnación digitálica, pero no necesariamente de toxicidad (Figura 1). Consiste en una depresión del segmento ST, más evidente en las derivaciones que tienen una R alta en el QRS (sobre todo de V4 a V6) y que puede asociarse a un aplanamiento o inversión de la onda T. Estas alteraciones se explican por el retraso en la fase de repolarización.

La disminución de la frecuencia cardiaca suele estar presente en los pacientes que toman digital, pero no siempre expresa toxicidad sino simplemente un efecto vagal. Un nódulo sinusal previamente enfermo por otra patología, por ejemplo isquémica, es muy sensible a estos efectos bradicardizantes.

La velocidad de conducción está reducida tanto en el tejido miocárdico como, sobre todo, en el nodal. Suele ser una manifestación muy precoz en la intoxicación aguda. Electrocardiográficamente se expresa por un PR largo y un BAV de diferentes grados, que puede llegar a la parada cardiaca.

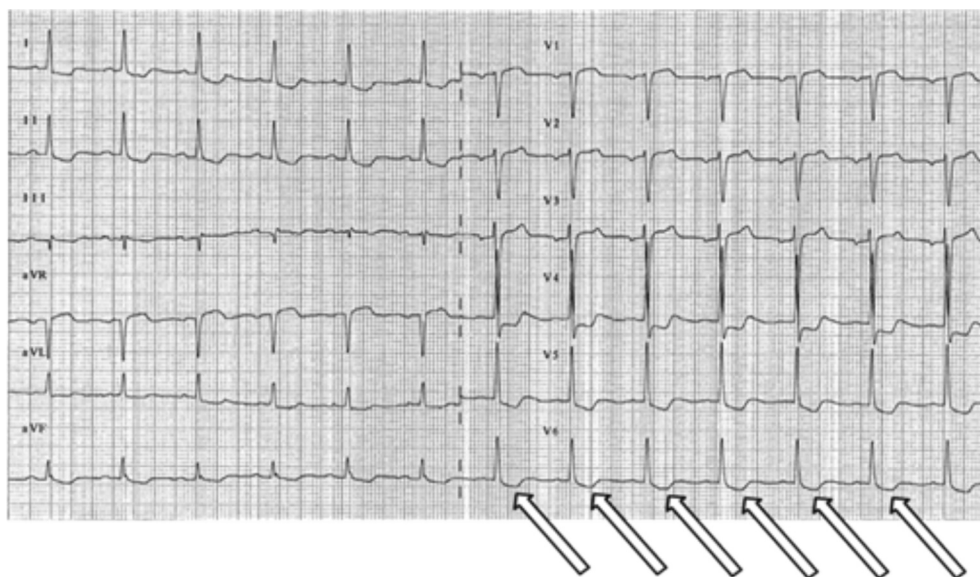
En la aurícula se produce también un aumento de la excitabilidad, Las extrasístoles e incluso las taquicardias de foco ectópico con episodios de reentrada son frecuentes (Figura 2). Es característica la taquicardia auricular con BAV. También puede observarse un ritmo nodal acelerado (Figura 3).

Las células ventriculares y el tejido de Purkinje son el origen de las arritmias malignas en la intoxicación digitálica, producidas por la combinación de un aumento del automatismo con la disminución de la conducción en las células de Purkinje (Figuras 4 y 5).

La bradicardia progresiva puede acabar en asistolia y las arritmias en taquicardia o fibrilación ventricular. Un tercio de los pacientes que mueren es por bradiarritmias y dos tercios por arritmias ventriculares, pero una bradicardia que no responda a la atropina puede ser premonitória de una fibrilación ventricular<sup>15</sup>.

## Diagnóstico

La anamnesis dirigida respecto a la pauta de administración de digital, junto a las manifestaciones clínicas (digestivas y cardiocirculatorias) y a los hallazgos electrocardiográficos compatibles (Tabla 1), serán los principales elementos de sospecha en la intoxicación crónica. En la aguda, dado que el sensorio no suele afectarse, el propio paciente suele manifestar la ingesta deliberada. En cualquier caso, la confirmación es analítica.



**Figura 1.** Cubeta digitálica, bien visible en la derivación V6 (flechas) y característica de una sobredosificación crónica de digoxina en una mujer de 74 años.



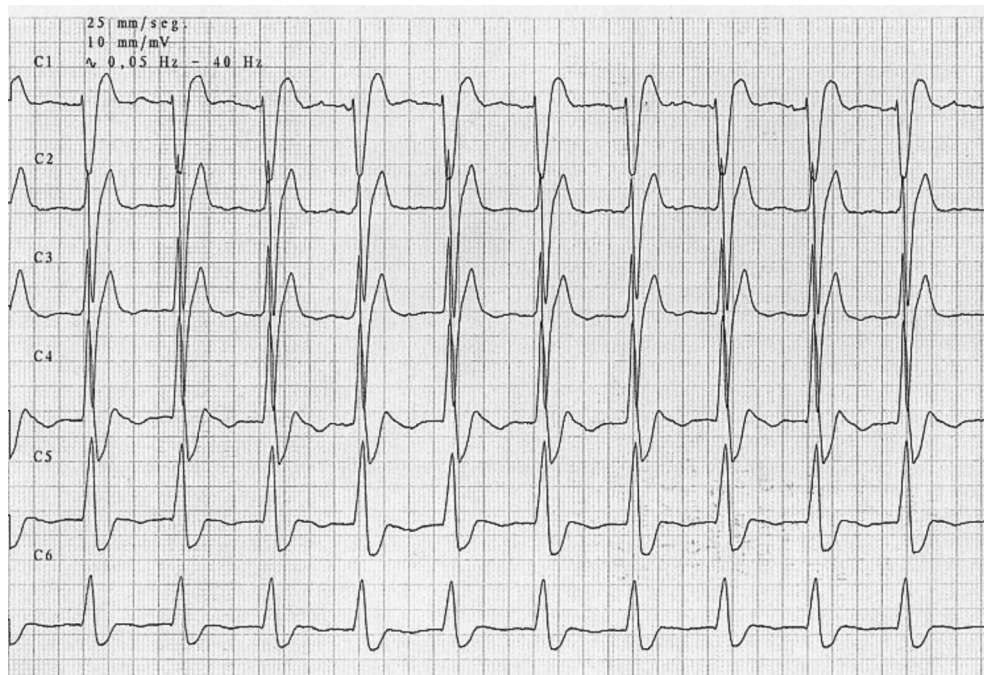


**Figura 2.** Taquicardia por reentrada.

### Analítica de digoxina

El intervalo terapéutico más aceptado oscila entre 0,8 y 1,9 ng/mL<sup>16</sup>. La valoración de esta cifra requiere que hayan pasado al menos 6 horas desde la última ingesta, para que realmente refleje el equilibrio de distribución entre plasma y tejido. Si al paciente se le hubiese administrado digoxina por vía intravenosa, además de respetar el citado intervalo, no se debe extraer sangre por la misma vía por la que se ha introducido el fármaco. Alteraciones metabólicas o la presencia de otros facto-

res ya citados previamente potencian la cardiotoxicidad de la digoxina a concentraciones incluso dentro del margen terapéutico, aunque los signos de toxicidad digitálica suelen asociarse a concentraciones superiores a los 2 ng/mL. Algunos pacientes toleran bien digoxinemias entre 2-3 ng/mL, pero si es superior a 6 ng/mL se considera que es de muy alto riesgo (> 50%) de parada cardíaca<sup>17</sup>. Tras una ingesta reciente, el descenso de la digoxinemia dentro de las primeras 24 horas no garantiza la ausencia de riesgo, ya que esta disminución puede corresponder a una fase de distribu-



**Figura 3.** Ritmo nodal acelerado en una intoxicación digitálica crónica grave.



**Figura 4.** Fibrilación auricular bradicárdica con extrasistolia ventricular multifocal.

ción del fármaco desde la circulación sistémica a los tejidos y, por tanto, de mayor concentración cardiaca.

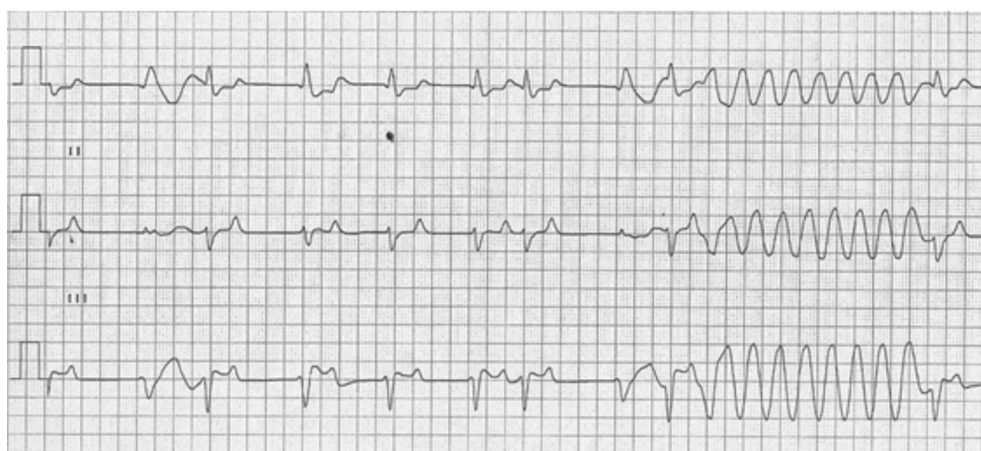
La técnica analítica que se usa más frecuentemente en España determina concentraciones de digoxina total. Cuando se administran anticuerpos antidigital, la fracción libre de digoxina en el plasma pasa del 75-90% al 0-5%, por lo que la monitorización de la eficacia biológica de este tratamiento debería hacerse midiendo esta fracción. Si el laboratorio determina el fármaco total, debería producirse un aumento de la digoxina ya que el anticuerpo permanece mayoritariamente en el compartimento vascular y moviliza la digoxina tisular, mientras que si se determina digoxina libre debería observarse un descenso de las concentraciones. Pero las interferencias técnicas pueden hacer muy difícil de interpretar el resultado, ya que los propios anticuerpos pueden disminuir falsamente la concentración de digoxina "total". Por todo ello, si se utilizan anticuerpos sería ideal que el laboratorio determinara digoxina libre con una técnica muy sensible y específica; en caso contrario, es preferible un seguimiento exclusivamente clínico y electrocardiográfico<sup>18</sup>.

Es posible también delatar la presencia de otros digitálicos (digitoxina, plantas cardiotóxicas), pero el resultado analítico no refleja bien la toxicidad. La técnica analítica podría detectar también

sustancias endógenas *digoxin-like*, especialmente en neonatos, gestantes, tras ejercicio extenuante, situaciones de estrés o pacientes con insuficiencia renal terminal, hepatopatía, hemorragia subaracnoidea, insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes insulínica o acromegalia<sup>19</sup>. Un tratamiento con espironolactona podría interferir la técnica analítica<sup>20</sup>.

## Tratamiento

Las prioridades y las primeras medidas sintomáticas en la atención inicial son hacia la función cardiocirculatoria, que es el principal sistema diana de esta intoxicación (Figura 6). Por ello, la toma de constantes clínicas, la monitorización electrocardiográfica continua y la determinación del equilibrio ácido-base, sodio, potasio, calcio, magnesio y digoxina sérica van a ser los primeros parámetros a valorar. Si la situación clínica o electrocardiográfica es inestable, el manejo sintomático y el uso de un antídoto, pueden ser vitales. Se debe colocar una vía venosa, oxígeno suplementario en caso necesario y fluidoterapia por vía intravenosa con control de la presión venosa central (PVC). En la intoxicación crónica se debe suspender el aporte de digoxina y de cualquier otro antiarrítmico que esté tomando el paciente.



**Figura 5.** Episodio de taquicardia ventricular autolimitada en un varón de 78 años, con una intoxicación digitálica grave (digoxinemia de 8,4 ng/mL) e insuficiencia renal (creatinina 5 mg/dL).

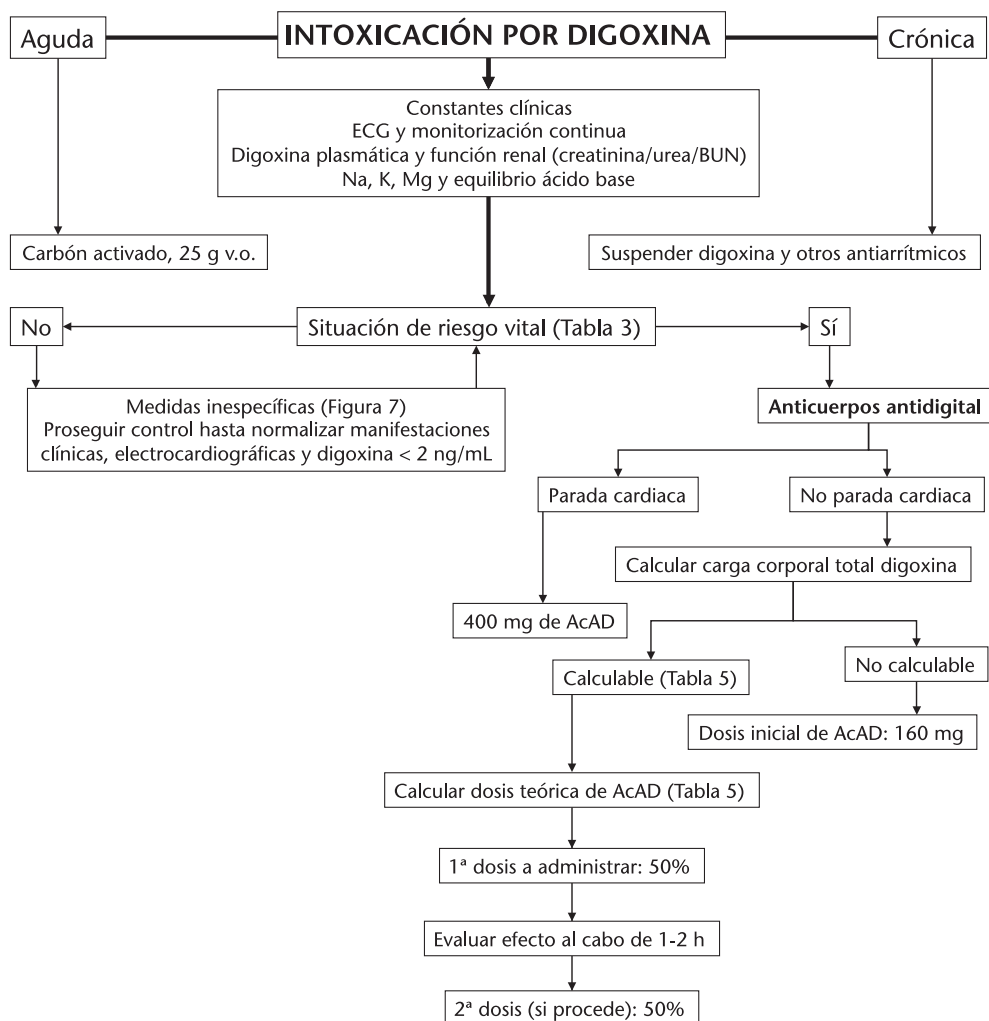
En la intoxicación aguda reciente (menos de 6 h) debe plantearse la descontaminación gastrointestinal para prevenir la absorción. Su eficacia está muy unida a la precocidad en su utilización<sup>8</sup>. El carbón activado es indudablemente la técnica preferente. La dosis inicial mínima es de 25 g que pueden administrarse por vía oral, precedidas de un antiemético (ondansetrón 4 mg/iv) para prevenir los vómitos. Dado que los digitálicos tienen recirculación enterohepática, algunos autores han recomendado, en los casos graves, repetir la misma dosis cada 2 horas, hasta un total de 5 veces, aunque no hay estudios controlados para dar soporte a esta opción<sup>21</sup>.

La hipopotasemia se trata con aporte de potasio hasta situar la concentración por encima de los 4 mEq/L, y está particularmente indicado si se utilizan anticuerpos antidigital, se perfunden soluciones glucosadas o existen arritmias ventriculares o BAV. La corrección se hará de forma lenta, sin

sobrepasar un aporte de 20 mEq/hora y sin llegar a provocar una situación de hiperpotasemia<sup>22</sup>.

La hiperpotasemia se debe corregir con extrema cautela con insulina-glucosa, bicarbonato o resinas de intercambio y teniendo siempre a mano, si es posible, anticuerpos antidigital. De hecho, en la intoxicación aguda, un  $K^+ > 5$  mEq/L ya es indicación de estos anticuerpos. La hiperpotasemia también podría corregirse con sales de calcio, pero en la intoxicación digitálica pueden precipitar una asistolia o arritmias malignas y no se recomienda. Tampoco se aconseja tratar la hiperpotasemia con beta-adrenérgicos por su potencial arritmogénico. La hiperpotasemia en presencia de un fracaso renal sería una indicación de hemodiálisis.

La corrección de la hipocalcemia es objeto de controversia y la incertidumbre sobre sus efectos cardiacos en caso de intoxicación digitálica no hace aconsejable la utilización de sales de calcio, ni siquiera en la parada cardiaca<sup>23</sup>.



**Figura 6.** Algoritmo general de evaluación y tratamiento en la intoxicación digitálica. AcAD: anticuerpos antidigital.

La hipomagnesemia es habitual en la intoxicación crónica, por el uso frecuente de diuréticos en estos pacientes. En teoría, el aporte de magnesio (1,5 g por vía iv en 60 min) reduce la irritabilidad miocárdica, mejora la conducción y estaría indicado si se observan arritmias ventriculares sostenidas, pero este beneficio no ha sido corroborado en estudios controlados. En presencia de insuficiencia renal, bradiarritmias o BAV, el aporte de magnesio está contraindicado<sup>12</sup>.

**Antiarrítmicos**

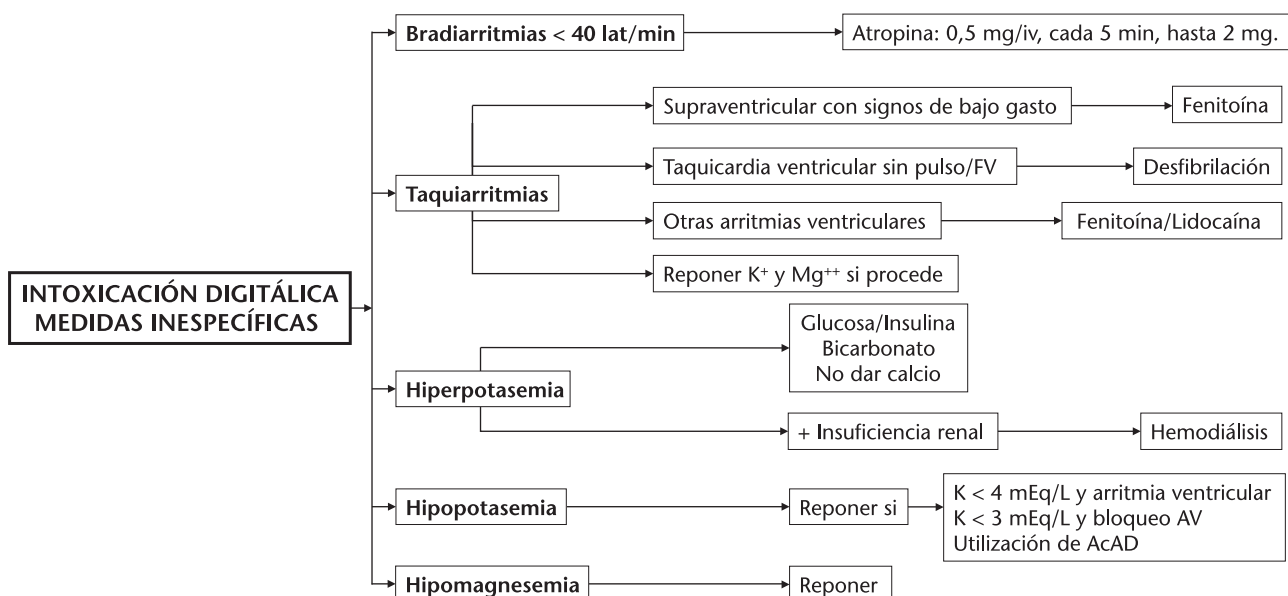
Para las bradiarritmias supraventriculares o el BAV sintomático, la atropina es el fármaco de primera elección (Figura 7)<sup>24</sup>. Con una frecuencia ventricular inferior a 40 latidos/min, administrar 0,5 mg/iv en el adulto y 0,02 mg/Kg en el niño, repetibles cada 5 minutos y hasta un máximo de 4 veces. Un exceso de atropina podría inducir un síndrome anticolinérgico. El objetivo es revertir el efecto vagal, pero no se garantiza el éxito ya que estas bradiarritmias pueden deberse a otros mecanismos. La refractariedad es un signo de mal pronóstico y un motivo para administrar anticuerpos antidigital (AcAD). En bradicardias extremas que no responden a la atropina, si no se dispone de anticuerpos, se debe evaluar el uso de un marcapasos. El isoproterenol no está indicado por su capacidad de aumentar la actividad ectópica ventricular.

En las taquicardias supraventriculares sostenidas y sintomáticas (hipotensión arterial, mareo,

síncope) puede utilizarse la fenitoína (100 mg por vía intravenosa, repetible a los 5 minutos). La arritmia completa por fibrilación auricular o el flutter auricular con respuesta ventricular muy rápidas son infrecuentes y no responden a la fenitoína. Puede ensayarse el esmolol (0,5 mg/Kg/iv en 1 min seguido de infusión continua de 0,05 mg/Kg/min). Estas arritmias no deben ser cardiovertidas, porque puede desencadenarse una parada cardiaca irreversible. Si no hay respuesta a los anteriores fármacos y estos trastornos del ritmo tienen repercusión hemodinámica, se deberá recurrir a los anticuerpos<sup>25</sup>.

Para las arritmias ventriculares, se utiliza la lidocaína y, sobre todo, la fenitoína cuando no están disponibles los AcAD. Ambas son capaces de reducir la excitabilidad ventricular sin empeorar, o incluso mejorando, la conducción auriculoventricular. La fenitoína se usa por vía iv en bolo de 50 mg cada minuto o mediante 100 mg cada 5 minutos, hasta que se controla la arritmia o hasta un máximo de 1 g en el adulto o 20 mg/kg en el niño. Si se controla, seguir con 2 mg/Kg/iv/ 12 horas. La lidocaína se utilizaría en bolo de 1,5 mg/Kg por vía iv seguido de una infusión continua de 2,5-4 mg/min en el adulto y 50 µg/Kg/min en el niño. Algunas arritmias refractarias a lidocaína y fenitoína (fármacos no recomendados por algunos consensos<sup>26</sup>) han respondido a la amiodarona<sup>8</sup>.

En las taquiarritmias ventriculares también se utiliza el magnesio a dosis de 1,5 g por vía iv en 20 min (25 mg/Kg en el niño, con un máximo de



**Figura 7.** Tratamiento inicial de algunos trastornos iónicos y electrocardiográficos. Algunos de ellos pueden ser indicación de anticuerpos antidigital. BAV: bloqueo auriculoventricular; ACVA: accidente cerebrovascular; FV: fibrilación ventricular.



1,5 g), incluso aunque el paciente no esté hipomagnesémico. Si se constata hipomagnesemia, puede administrarse 1 g/h en perfusión continua, con control estrecho de la frecuencia respiratoria y de la magnesemia. Los antiarrítmicos de clase IA (quinidina, procainamida, disopiramida) están contraindicados. Los betabloqueantes pueden ser útiles en el tratamiento de las arritmias ventriculares, pero pueden precipitar un BAV completo y empeorar la situación. De utilizarse, se recomienda el esmolol iv, ya que tiene una semivida de eliminación muy corta (9 min)<sup>25</sup>.

La taquicardia ventricular, que podría responder a la administración de sulfato magnésico iv, es otra clara indicación para la administración inmediata de los anticuerpos. Si esta taquicardia tiene repercusión hemodinámica, deberá revertirse mientras se administran los anticuerpos. La fibrilación ventricular debe también revertirse, y administrar a continuación los anticuerpos para evitar su recidiva.

En la hipotensión arterial, se debe expandir el volumen plasmático, dentro de lo que el funcionalismo cardíaco permita<sup>13</sup> y corregir la hipoxemia si está presente. Los alfa y betaadrenérgicos son potencialmente arritmogénicos y deberían ser evitados. En casos refractarios, la noradrenalina sería el fármaco de primera elección.

La hipertensión arterial no es frecuente. Se debe ser muy cuidadoso en su corrección y si se decide hacerla, se utilizarán fármacos de semivida corta, ya que el uso de vasodilatadores se puede asociar a una marcada hipoperfusión de órganos vitales.

El marcapasos tienen unas indicaciones muy limitadas, ya que no garantiza el control de los trastornos del ritmo y su ubicación intracardiaca puede inducir arritmias malignas, especialmente en las intoxicaciones agudas, por lo que a día de hoy está formalmente proscrito<sup>27</sup>. Pero algunos autores han obtenido buenos resultados en las intoxicaciones crónicas, y recomiendan su uso en los BAV avanzados o en las bradicardias sintomáticas, programada a frecuencias bajas (55-60 latidos/min) para minimizar su efecto arritmogénico<sup>28</sup>, aunque en general se considera que los pacientes con indicación potencial de marcapasos, han de ser tratados con anticuerpos antidigital, por lo que sólo se recurrirá a él en ausencia o en la espera de éstos.

El uso de una cardioversión transtorácica para revertir taquiarritmias supraventriculares se ha asociado a arritmias ventriculares mortales y no debe ser utilizada con este fin<sup>29</sup>. Los pacientes con indicación potencial de cardioversión para esta situa-

ción han de ser tratados con anticuerpos antidigital. Otra situación diferente es la taquicardia ventricular inestable o sin pulso y también la fibrilación ventricular, en las que sí está indicada, respectivamente, la cardioversión o la desfibrilación. En estas situaciones se ha recomendado comenzar con poca energía (10-25 J) y pretratar, si es posible, con lidocaína o amiodarona. Revertido el trastorno, se debe administrar también anticuerpos antidigital para evitar su recidiva.

La parada cardíaca es una indicación de AcAD. Dado que su efecto no es instantáneo, la duración de la reanimación cardiopulmonar avanzada debe ser prolongada<sup>30</sup>. También se ha utilizado el *bypass* percutáneo cardiopulmonar, basado en un oxigenador provisto de una bomba de flujo continuo que permite la oxigenación extracorpórea y la asistencia circulatoria durante varias horas<sup>31</sup>. La perfusión lipídica intravenosa no ha mostrado beneficios en esta situación debido, probablemente, a la baja liposolubilidad de la digoxina<sup>32</sup>.

Los AcAD aunque disponibles para la práctica clínica desde hace más de 35 años<sup>33</sup>, no cuentan con indicaciones establecidas de forma uniforme por la comunidad científica, ya que no hay estudios controlados y aleatorizados que hayan demostrado su eficacia. Se dispone sólo de siete estudios observacionales de series de casos (Tabla 2)<sup>15,34-39</sup>. Aún a pesar de esta baja evidencia científica, muchos autores consideran que los AcAD son un tratamiento de primera línea en la intoxicación grave por digitálicos, tanto en adultos como en niños, ya que tienen la capacidad para revertir de forma eficaz y segura las arritmias cardíacas potencialmente mortales<sup>40-43</sup>. En España, están disponibles a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios por ser un medicamento extranjero (Digifab®) y a un coste (noviembre 2011) de 544,96 euros por vial de 40 mg.

Los AcAD son fragmentos de inmunoglobulinas de oveja a la que se ha sensibilizado para que genere anticuerpos. Esta fragmentación elimina la porción antigénica y reduce su tamaño, y permite su filtrado glomerular pero dificulta su salida del compartimento plasmático<sup>43</sup>. Administrados siempre por vía intravenosa, tienen un bajo volumen de distribución aparente (0,25-0,50 L/Kg) y se eliminan fundamentalmente por vía renal (66%). En condiciones normales, su semivida de eliminación es de 14-30 horas, pero puede multiplicarse por diez en caso de insuficiencia renal.

La afinidad de la digoxina por los AcAD es muy superior a la de las membranas biológicas, lo que facilita la unión directa e inmediata de los anticuerpos con la fracción libre plasmática de digo-

**Tabla 2.** Evidencia científica sobre la efectividad y seguridad de los anticuerpos antidigital (AcAD) en la intoxicación digitálica

Autor (año)	Diseño del estudio	Número de casos (tipo de paciente)	Mortalidad (%)	Efectos secundarios (%)	Comentarios	Calidad del estudio según el SIGN*	Nivel de evidencia según el SIGN*
Smolarz (1985)	Observacional y prospectivo de serie de casos	34 casos (adultos)	5,8	No	Los AcAD mejoran la supervivencia al comparar los resultados con series históricas previas	Baja	3
Wenger (1985)	Observacional, multicéntrico y prospectivo de serie de casos	63 casos (adultos)	7,6	No	Revierten de forma rápida arritmias potencialmente mortales	Baja	3
Antman (1990)	Observacional, multicéntrico y prospectivo de serie de casos	150 casos (125 adultos y 25 niños)	28,6	9	La elevada mortalidad se atribuye a la gravedad de la cardiopatía subyacente	Media	3
Hickey (1991)	Observacional, multicéntrico y prospectivo de serie de casos	717 casos (adultos)	24	7	2,8% de recidiva de los signos de la intoxicación, tras una buena respuesta inicial	Baja	3
Woolf (1992)	Observacional, multicéntrico y prospectivo de serie de casos	29 casos (niños y adolescentes)	24,1	8,3	Buena respuesta en niños al tratamiento con AcAD, se atribuye la mortalidad a la cardiopatía subyacente	Baja	3
Taboulet (1993)	Observacional y retrospectivo de serie de casos	51 casos (adultos)	29	No	Mejor respuesta con los AcAD en comparación con un grupo control en los que se utilizó un marcapasos	Baja	3
Lapostolle (2008)	Observacional, multicéntrico y retrospectivo de serie de casos	66 casos (adultos)	7,6	No	Administración de los AcAD en situaciones de menor riesgo en comparación a los criterios de uso en otras series	Baja	3

\*SIGN = *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (Harbour R *et al.* BMJ 2001;323:334-6).

xina y la extracción de ésta del compartimento extravascular por gradiente de concentración. Estudios *in vivo* han demostrado que la capacidad de neutralización de los AcAD es equimolar; en la práctica, esto significa que de acuerdo con su peso molecular 40 mg de AcAD neutralizan 0,59 mg de digoxina, aunque otros autores, y también en la ficha técnica del producto, sitúan esta equivalencia en 40/0,50<sup>44</sup>.

Como norma general, los AcAD están indicados tanto en niños como en adultos, en las situaciones o potenciales situaciones de riesgo vital asociadas a una toxicidad cardiovascular inducida por los glucósidos digitálicos como la digoxina y la digitoxina<sup>45</sup>, pero también incluye a otros glucósidos digitálicos (oleandrina y otros) presentes en diversas plantas<sup>46-49</sup>. Estas situaciones de riesgo vital se resumen en la Tabla 3<sup>26,50,51</sup>. Algunos autores añaden también como criterio de indicación la ingesta aguda de más de 4 mg (en el niño) o de 10 mg (en el adulto) de digoxina. Lapostolle *et al* también consideran indicados los AcAD en la intoxicación digitálica que reúna dos o más de los siguientes factores: varón, edad superior a 55 años, cardiopatía subyacente, bradicardia con BAV de segundo o tercer grado, frecuencia ventricular inferior a 60 latidos/min y  $K^+ > 4,5$  mEq/L<sup>39</sup>.

Ninguno de los esquemas de tratamiento con AcAD descritos en la literatura médica ha sido validado mediante un ensayo controlado y aleatorizado. Con frecuencia la dosis de AcAD se ha calculado al estimar la carga corporal total de digoxina (CCTD) y asumir que la neutralización es equimolar. Esto significa que, de forma aproximada, 40 mg de AcAD neutralizan 0,5 mg de digoxina (0,625 según algunos autores<sup>43</sup>). Otros autores consideran también que los pacientes con toxicidad crónica van a necesitar, en igualdad de mani-

**Tabla 3.** Situaciones de riesgo vital asociadas a la toxicidad digitálica y con indicación de anticuerpos antidigital

- Bradiarritmia con frecuencia ventricular < 40 lat/min y que no responde (mantiene frecuencia ventricular < 60 lat/min) a dosis repetidas de 0,5 mg/iv de atropina (hasta un máximo de 2 mg).
- Extrasistolia ventricular con riesgo de taquicardia o fibrilación ventricular (extrasistolia ventricular frecuente, dupletes, tripletes, multifocales o con fenómeno de R sobre T).
- Taquicardia ventricular.
- Fibrilación ventricular.
- Asistolia.
- Shock cardiogénico.
- Kaliemia > 5 mEq/L con presencia de otros signos de toxicidad digitálica, en la intoxicación aguda.
- Concentración plasmática de digoxina > 6 ng/mL (> 6 horas postingesta).

(Modificada de Dawson *et al.* Therapeutic drug monitoring in drug overdose. Br J Clin Pharmacol. 2001;52:975-1025).

**Tabla 4.** Estimación de la carga corporal total de digoxina (CCTD) en base a la dosis ingerida en la intoxicación aguda por digoxina

Fórmula para el cálculo de la CCTD	Ejemplo de dosis ingerida	Ejemplo de CCTD
$[N^{\circ} \text{ comp}] \times [\text{mg}/\text{comp}] \times [\text{Biodisponibilidad}]^*$	25 comp de 0,25 mg	$25 \times 0,25 \times 0,8 = 5 \text{ mg}$

\*La biodisponibilidad de la digoxina (80% de la dosis ingerida) es independiente del peso y edad del paciente.

festaciones clínicas, una menos dosis de AcAD, porque su carga corporal es menor<sup>43</sup>.

En la intoxicación aguda, la CCTD puede estimarse a partir de la dosis ingerida de digoxina y de la presunción de que su biodisponibilidad (cantidad absorbida) va a ser del 80% (Tabla 4). Pero la estimación de la CCTD por este método puede ser muy inexacta por la incertidumbre sobre la dosis ingerida, por la posible presencia de vómitos espontáneos o por la efectividad de algunas medidas terapéuticas, como el carbón activado, que pueden disminuir la biodisponibilidad de la digoxina. Este método sólo es admisible si no se puede determinar la digoxinemia.

En la intoxicación aguda o crónica es mucho más precisa la estimación de la CCTD a partir de la concentración plasmática de digoxina, medida en una muestra de sangre obtenida al menos 6 horas después de la ingesta (es decir, alcanzar el estado óptimo) y asumir que el volumen de distribución (Vd) aparente es de unos 5 L/Kg (Tabla 5)<sup>5</sup>. En pacientes con insuficiencia renal crónica o hipotiroidismo, el Vd de la digoxina es menor, lo que puede sobrestimar la necesidad real de AcAD.

A partir del cálculo de esta CCTD puede estimarse (Tabla 5) la necesidad de AcAD, y tener en cuenta que cada vial contiene 40 mg de anticuerpos que neutralizan 0,5 mg de digoxina. Pero como tampoco es necesario neutralizar toda la CCTD, ya que el organismo tolera una cierta cantidad de digoxina (0,35-0,70 mg en el adulto y 0,05-0,10 mg en el niño) sin ninguna reacción adversa, se ha propuesto utilizar inicialmente el 50% de la dosis calculada y si no se obtiene la respuesta deseada en 1-2 horas, completar la dosis<sup>43</sup>. Si aún así la respuesta no es la esperada para estos cálculos, deberían administrarse nuevas dosis, sin superar en ningún caso los 800 mg de dosis total de AcAD, ya que la ausencia de respuesta a tan al-

tas dosis debe hacer buscar otra causa del trastorno cardiocirculatorio. A modo de ejemplo, un paciente de 75 Kg con una digoxinemia de 4 ng/mL tiene una CCTD de 1,5 mg; la dosis total de AcAD sería de 120 mg, de los cuales se administrarían inicialmente el 50% (60 mg). En la ingesta de plantas con glucósidos, resulta prácticamente imposible calcular la carga corporal de glucósidos digitálicos y se recomienda, para situaciones con signos de cardiotoxicidad grave, la administración empírica inicial de 5 viales (200 mg) de AcAD.

Algunos autores, en las situaciones de riesgo vital descritas previamente, han propuesto la utilización de una dosis empírica de 160 mg de AcAD, pero se repiten al cabo de una hora si las manifestaciones clínicas o electrocardiográficas que han justificado su uso no han desaparecido. Esta actitud restrictiva no comporta mayores riesgos para el paciente al tiempo que, en el caso de la intoxicación aguda, reduce en un 12% el coste del tratamiento<sup>52</sup>. Esta dosificación empírica puede ser también válida en las ingestas de plantas cardiotóxicas y también cuando los factores dosis ingerida, intervalo transcurrido desde la ingesta y concentración plasmática de digoxina son desconocidos o no están disponibles.

Cuando un paciente ingresa en parada cardiaca o presenta una parada poco después del ingreso y se sospecha que su causa es una intoxicación digitálica, se recomienda que las medidas de reanimación incluyan la administración inmediata de 400 mg de AcAD, repetibles al cabo de una hora si no ha habido respuesta y si se considera que el intoxicado es neurológicamente recuperable.

La presencia de insuficiencia renal no afecta a la dosis de AcAD, aunque prolonga mucho su semivida de eliminación.

En la administración de los AcAD cada vial de 40 mg debe diluirse obligatoriamente en 4 mL de

**Tabla 5.** Estimación de la carga corporal de digoxina (CCTD) en base a la concentración plasmática y una vez alcanzado el estado de equilibrio estacionario

Ejemplo de edad y peso	Fórmula para el cálculo de la CCTD	Ejemplo de concentración plasmática	Ejemplo de CCTD	Ejemplo de necesidad de AcAD*
Adulto (67 Kg)	$[\text{Concentración plasmática de digoxina en ng/mL}] \times [\text{Volumen de distribución aparente en L/Kg}] \times [\text{Peso en Kg}]$	6 ng/mL	$6 \times 5 \times 67 = 2 \text{ mg}$	160 mg (4 viales)
Niño (16,7 Kg)	$[\text{Concentración plasmática de digoxina en ng/mL}] \times [\text{Volumen de distribución aparente en L/Kg}] \times [\text{Peso en Kg}]$	6 ng/mL	$6 \times 5 \times 16,7 = 0,5 \text{ mg}$	40 mg (1 vial)

\*La necesidad teórica de AcAD (anticuerpos antidigital) se calcula en base a que 40 mg de AcAD neutralizan 0,5 mg de digoxina.

agua estéril y los diversos viales ya disueltos deben diluirse a su vez con 100 mL de suero salino (cloruro sódico al 0,9%). Se debe administrar por vía intravenosa en unos 30 minutos, salvo en situaciones críticas (taquicardia o fibrilación ventricular, parada cardiaca) en que se administraría en bolo. En niños pequeños, se reducirá la cantidad de diluyente final. Una vez realizada la reconstitución del liofilizado, debe utilizarse de forma inmediata o conservarse de nuevo en la nevera para ser administrado en un plazo máximo de 4 horas. No es necesaria la realización de un test de sensibilidad previo a su administración, como antiguamente se hacía cuando se administraban otros tipos de AcAD, ya que no se ha descrito hasta la fecha reacciones de anafilaxia o hipersensibilidad.

La respuesta inicial a la administración de AcAD se obtiene en el tiempo medio de unos 19 minutos (intervalo 0-60 min) y la respuesta completa en unos 88 minutos (intervalo 30-360 min)<sup>36</sup>.

Entre las reacciones adversas a los AcAD, se ha descrito un efecto paradójico de los AcAD consistente en un descenso del gasto cardiaco y una exacerbación del fallo cardiaco congestivo al suprimir el efecto inotrópico de los digitálicos, así como una respuesta ventricular rápida en pacientes con fibrilación auricular previa al suprimir el efecto digitálico sobre el nodo auriculoventricular<sup>35</sup>. También está descrita la hipokaliemia, ya que la reactivación de la Na-K-ATPasa implica la entrada de potasio en los miocardiocitos<sup>35</sup>.

La reacción alérgica es rara (0,8% de los casos publicados con anterioridad al año 2000)<sup>53</sup>. También cabría la posibilidad de que el paciente quedase sensibilizado tras el uso de los AcAD y presentase una reacción adversa coincidente con una nueva administración, pero en pacientes que han recibido hasta en 3 ocasiones diferentes los AcAD no se ha observado manifestaciones alérgicas<sup>54</sup>.

No se han descrito interacciones con otros fármacos. Los riesgos para el feto en caso de uso durante el embarazo son desconocidos. Se ignora también si los AcAD se excretan por la leche materna. Por ello, se aconseja valorar la relación riesgo/beneficio en la embarazada y suspender, en último caso, la lactancia materna. No hay ninguna contraindicación absoluta para administrar AcAD.

La unión digitálico-AcAD no es irreversible y podría disociarse a medida que se excreta el anticuerpo por vía renal, lo que puede inducir un rebrote de la toxicidad cardiovascular al cabo de 4, 6 o más horas, aunque habitualmente menos grave. Esto obliga a una monitorización electrocardiográfica y hemodinámica del paciente durante un periodo mínimo de 24 horas.

En caso de insuficiencia renal, la semivida de eliminación de los AcAD se prolonga mucho ( $123 \pm 16$  horas), pero aún se alarga más la de la digoxina (hasta 144 horas) y la recidiva de la clínica cardiotóxica podría reaparecer 5 o 7 días más tarde, por lo que en estos casos la observación del paciente y la monitorización electrocardiográfica debería prolongarse durante una semana. Para reducir este riesgo de recidiva asociado a una disociación del complejo digoxina-AcAD, puede plantearse un recambio plasmático iniciado a las 3 horas de la administración de los AcAD, ya que la hemodiálisis o la hemodiafiltración son ineficaces<sup>55</sup>.

La utilización de los AcAD desciende la concentración plasmática de potasio, por lo que el ionograma debe ser monitorizado de forma estrecha en las 3 primeras horas.

En la recomendación sobre el aprovisionamiento de AcAD en los centros sanitarios en el año 2006, un grupo de expertos españoles estableció unas recomendaciones sobre la disponibilidad de antidotos, que especificaba que los AcAD deberían estar disponibles, al menos, en los hospitales de referencia de cada provincia<sup>56</sup>. A pesar de ello, Aguilar *et al* demostraron ese mismo año que en los hospitales de Cataluña, sólo un 25% de los centros de alta tecnología encuestados disponía de AcAD<sup>57</sup>. En base a las recomendaciones de dosificación del presente documento, se considera que los hospitales de alta tecnología deberían disponer de una provisión de 800 mg de AcAD (20 viales).

La necesidad de administrar este antidoto en situaciones de extrema urgencia, hace recomendable que en los hospitales de referencia de cada provincia y que se encuentren en una situación geográfica de alejamiento de más de 1 hora de un centro de alta tecnología, este antidoto esté también disponible. En este caso, la cantidad de antidoto disponible en provisión sería el 50% de la anterior, es decir, 400 mg (10 viales). Los AcAD han de ser conservados refrigerados entre 2°C y 8°C. En los hospitales municipales o comarcales no se considera necesario la provisión de AcAD, y se aconseja el traslado medicalizado de toda intoxicación digitálica a su hospital de referencia.

En la depuración renal y extrarrenal la diuresis forzada, la hemodiálisis o la hemoperfusión son ineficaces para conseguir una extracción significativa de digoxina, debido fundamentalmente a su amplio Vd. En presencia de una insuficiencia renal aguda y si se administran anticuerpos antidigital, una plasmáferesis podría permitir extraer los complejos digoxina-anticuerpos antidigital antes de que éstos se disocien y aparezca el rebote de cardiotoxici-



dad, pero este potencial beneficio no ha sido tampoco demostrado<sup>58</sup>.

## Ubicación del paciente y periodo de observación

La intoxicación digitalica es grave y, desde el primer momento, el paciente ha de ser monitorizado de forma continua hasta que se evalúe su riesgo por los criterios citados previamente, hasta que se haya completado el tratamiento y hasta que se considere que no hay riesgo vital. Todo ello suele requerir más de 24 horas, tanto en las intoxicaciones agudas como en las crónicas. Esta vigilancia puede hacerse en urgencias o preferentemente en un área de enfermos críticos o de cuidados intensivos, y hay que estar prevenido para la presentación súbita de una arritmia maligna o una asistolia y, por tanto, el lugar de observación debe estar dotado del material necesario y del personal cualificado para realizar una reanimación cardiopulmonar avanzada. También debe disponer de una capacidad de monitorizar la digoxinemia.

Finalizado el periodo de riesgo, con ausencia de signos, síntomas y alteraciones electrocardiográficas relacionables con la intoxicación digitalica y con concentraciones de digoxina < 2 ng/mL, el paciente puede ser dado de alta. Si se han administrado AcAD, la observación debe durar al menos 24 horas desde la finalización de esta inmunoterapia, y debe prolongarse aún más en caso de insuficiencia renal asociada.

## Bibliografía

- Cheng JW, Rybak I. Use of digoxin for heart failure and atrial fibrillation in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010;8:419-27.
- Gheorghiadé M, van Veldhuisen DJ, Colucci WS. Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation.* 2006;113:2556-64.
- Nogué S, Munné P, Paz MA. Intoxicación digitalica aguda tratada con anticuerpos antidigoxina. *Med Clin (Barc).* 1989;93:638.
- Salvadó-Pérez E, Pajarón-Guerrero M, Nogué-Xarau S, Bragulat-Baur E. Intoxicación digitalica mortal. *Rev Clin Esp.* 2005;205:43-4.
- Isalo E. Clinical pharmacokinetics of digoxin. *Clin Pharmacokinet.* 1977;2:1-16.
- El-Salawy SM, Lowenthal DT, Ippagunta S, Bhinder F. Clinical pharmacology and physiology conference: digoxin toxicity in the elderly. *Int Urol Nephrol.* 2005;37:665-8.
- Gomes T, Mamdani MM, Juulink DN. Macrolide-induced digoxin toxicity: a population-based study. *Clin Pharmacol Therap.* 2009;86:383-6.
- Cardiac glycosides. En *Poisindex® System* (versión electrónica). Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado, USA. (Consultado 31 Enero 2012). Disponible en: <http://www.thomsonhc.com>
- Saperia GM, Ganz LJ, Downey BC, Traub SJ. Electrophysiology of arrhythmias due to digitalis poisoning. UpToDate 2011. (Consultado 8 Noviembre 2011). Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Wasserstrom JA, Aistrup GL. Digitalis: new actions for an old drug. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289: H1781-93.
- Eisner DA, Kashimura T, Venetucci LA, Trafford AW. From the ryandine receptor to cardiac arrhythmias. *Circ J.* 2009;73:1561-7.
- Hack JB. Cardioactive steroids. En: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. *Goldfrank's toxicologic emergencies.* New York: Mc Graw Hill; 2011. pp. 936-45.
- Nogué-Xarau S. Intoxicaciones agudas. Bases para el tratamiento en un servicio de urgencias (pag. 378-382). (Consultado 10 Marzo 2012). Disponible en: <http://www.fetoc.es/>
- Bismuth C, Gaultier M, Conso F, Efthymiou ML. Hyperkalemia in acute digitalis poisoning: prognostic significance and therapeutic implication. *Clin Toxicol.* 1973;10:443-56.
- Taboulet P, Baud F, Bismuth C. Clinical features and management of digitalis poisoning. *Rationale for immunotherapy.* *Clin Toxicol.* 1993;31:247-60.
- Puche-Cañas E, Aomar-Millán I, Carrillo-Santos JC. Niveles inapropiados de digoxina en sangre relativos a 2.849 pacientes procedentes de un hospital universitario: influencia de la edad y el sexo. *An Med Interna (Madrid).* 2004;21:581-4.
- Ordog GJ, Benaron S, Bhasin V, Wasserberger J, Balusubramaniam S. Serum digoxin level and mortality in 5100 patients. *Ann Emerg Med.* 1987;16:32-9.
- Hursting MJ, Ralsys VA, Ophelm KE, Bell KE, Trobaugh GB, Smith TW. Determination of free digoxin concentrations in serum for monitoring fab treatment of digoxin overdose. *Clin Chem.* 1987;33:1652-5.
- Suppa M, Giancaspro G, Coppola A, Colzi M, Marini ME, Magnanelli E, et al. High digoxin serum levels in an elderly patient for the endogenous digoxine-like immunoreactive substances. A case report. *Clin Ther.* 2011;162:245-8.
- Cobo A, Martín-Suárez A, Calvo MV, Domínguez-Gil A, de Gatra MM. Clinical repercussions of analytical interferences due to aldosterone antagonists in digoxin immunoassays: an assessment. *Ther Drug Monit.* 2010;32:169-76.
- American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poison Centers and Clinical Toxicologists. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *Clin Toxicol.* 1999;37:731-51.
- Kelly RA, Smith TW. Recognition and management of digitalis toxicity. *Am J Cardiol.* 1992;69:108G-119G.
- Levine M, Nikkanen H, Pallin DJ. The effects of intravenous calcium in patients with digoxin toxicity. *J Emerg Med.* 2011;40:41-6.
- Lapostolle F, Borron SW. Digitalis. En: Shannon MW, Borron SW, Burns MJ. *Clinical management of poisoning and drug overdose.* Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2007. pp. 949-962.
- Lip GYH, Metcalfe MJ, Dunn FG. Diagnosis and treatment of digoxin toxicity. *Postgrad Med J.* 1993;69:337-9.
- ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation.* 2006;114:1088-132.
- Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C. Acute digitalis intoxication-is pacing still appropriate? *Clin Tox.* 1993;31:261-73.
- Chen JY, Liu PY, Chen JH, Lin LJ. Safety of transvenous temporary cardiac pacing in patients with accidental digoxin overdose and symptomatic bradycardia. *Cardiology.* 2004;102:152-5.
- Hagemeyer F, Van Houwe E. Titrated energy cardioversion of patients on digitalis. *Br Heart J.* 1975;37:1303-7.
- Nolan JP, Hazinski MF, Billi JE, Boettiger BW, Bossaert L, de Caen AR, et al. 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Resuscitation.* 2010;81:e1-e25.
- Behringer W, Sterz F, Domanovits H. Percutaneous cardiopulmonary bypass for therapy resistant cardiac arrest from digoxin overdose. *Resuscitation.* 1998;37:47-50.
- Nogué S, Corominas N, Soy D, Cino J. Emulsión lipídica intravenosa: un nuevo antídoto para uso en reanimación. *Emergencias.* 2011;23:378-5.
- Smith TH, Haber E, Yeatman L. Reversal of advanced digoxin intoxication with Fab fragments of digoxin-specific antibodies. *N Engl J Med.* 1976;294:797-800.
- Smolarz A, Roesch E, Lenz E, Neubert H, Abshagen P. Digoxin specific antibody (Fab) fragments in 34 cases of severe digitalis intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1985;23:327-40.
- Wenger TL, Butler VP, Haber E, Smith TW. Treatment of 63 severely digitalis-toxic patients with digoxin-specific antibody fragments. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5(supl A):118A-123A.
- Antman EM, Wenger TL, Butler VP, Haber E, Smith TW. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. *Circulation.* 1990;81:1744-52.
- Hickey AR, Wenger TL, Carpenter VP. Digoxin immune fab therapy in the management of digitalis intoxication. Safety and efficacy results of an observational surveillance study. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:590-8.
- Woolf AD, Wenger T, Smith TW. The use of digoxin-specific Fab frag-

- ments for severe digitalis intoxication in children. *N Engl J Med.* 1992;326:1739-44.
- 39 Lapostolle F, Borron SW, Verdier C, Taboulet P, Guerrier G, Adnet F, et al. Digoxin-specific Fab fragments as single first-line therapy in digitalis poisoning. *Crit Care Med.* 2008;36:3014-8.
- 40 Kurowski V, Iven H, Djonlagic H. Treatment of a patient with severe digitoxin intoxication by FAB fragments of anti-digitalis antibodies. *Intensive Care Med.* 1992;18:439-42.
- 41 Woolf AD, Wenger TL, Smith TW. Results of multicenter studies of digoxin-specific antibody fragments in managing digitalis intoxication in the pediatric population. *Am J Emerg Med.* 1991;9:16-20.
- 42 Brooks DE, Levine M, O'Connor AD, French RNE, Curry SC. Toxicology in the ICU. Part 2: specific toxins. *Chest.* 2011;140:1072-85.
- 43 Bateman DN. Digoxin-specific antibody fragments: how much and when? *Toxicol Rev.* 2004;23:135-43.
- 44 Ward SB, Sjoström L, Ujhelyi MR. Comparison of the pharmacokinetics and in vivo bioaffinity of digiTab versus Digibind. *Ther Drug Monit.* 2000;22:599-607.
- 45 Smith TW, Butler VP Jr, Haber E, Fozzard H, Marcus FI, Bremner WF, et al. Treatment of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments: experience in 26 cases. *N Engl J Med.* 1982;307:1357-62.
- 46 Howland MA. Digoxin-specific antibody fragments. En: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. *Goldfrank's. Toxicologic Emergencies.* Nueva York: Mc Graw Hill; 2011. pp. 946-951.
- 47 Camphausen C, Haas NA, Matkac AC. Successful treatment of oleander intoxication (cardiac glycosides) with digoxin-specific Fab antibody fragments in a 7-year-old child: case report and review of literature. *Z Kardiol.* 2005;94:817-23.
- 48 Domínguez-Fuentes B, Romero-Palacios A, García-Gil D, López-Álvarez J. Intoxicación por Nerium oleander. *Rev Clin Esp* 2007; 207: 537.
- 49 Roberts DM, Buckley NA. Antídotos para la intoxicación aguda por cardenolide (glucósido cardíaco). En: *La Biblioteca Cochrane Plus* 2008; 4 (3). (Consultado 22 Septiembre 2011). Disponible en: <http://www.update-software.com>.
- 50 Dawson A, Whyte IA. Therapeutic drug monitoring in drug overdose. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52:975-1025.
- 51 Ordog GJ, Benaron S, Bhasin V, Wasserberger J, Balasubramaniam S. Serum digoxin levels and mortality in 5,100 patients. *Ann Emerg Med.* 1987;16:32-9.
- 52 Bilbault P, Oubaassine R, Rahmani H, Lavaux T, Castelain V, Sauder P, et al. Emergency step-by-step specific immunotherapy in severe digoxin poisoning: an observational cohort study. *Eur J Emerg Med.* 2009;16:145-9.
- 53 González-Andrés VL. Revisión sistemática sobre la efectividad e indicaciones de los anticuerpos antidigoxina en la intoxicación digitalica. *Rev Esp Cardiol.* 2000;23:49-58.
- 54 Bosse GM, Pope TM. Recurrent digoxin overdose and treatment with digoxin-specific Fab antibody fragments. *J Emerg Med.* 1994;12:179-85.
- 55 Zdunek M, Mitra A, Mokrzycki MH. 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.
- 56 Nogué S, Puiguirguer J, Amigó M. Indicadores de calidad para la asistencia urgente de pacientes con intoxicaciones agudas (Calitox-2006). *Rev Calidad Asistencial.* 2008;23:173-91.
- 57 Aguilar R, Soy D, Nogué S. Disponibilidad de antídotos en los ámbitos sanitarios de Cataluña. *Med Clin (Barc).* 2006;127:770-3.
- 58 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.

## Digitalis poisoning: the basis for treatment with antidigoxin antibodies

Nogué S, Cino J, Civeira E, Puiguirguer J, Burillo G, Dueñas A, Soy D, Aguilar R, Corominas N

Digitalis poisoning, particularly in persons under long-term digoxin therapy, is a reason for repeated visits to Spanish emergency departments. Acute poisoning is rare but may occur as a result of attempted suicide or the intake of plants that contain cardiac glycosides. Kidney failure modifies digoxin pharmacokinetics and is an important trigger for severe adverse reactions to the drug. Clinical manifestations are nonspecific but usually include gastrointestinal events (nausea, vomiting, diarrhea, and abdominal pain) along with circulatory effects (hemodynamic instability, dizziness or lightheadedness, and syncope). Bradycardia (slow atrial fibrillation, conduction blocks) is common and may cause asystole. Tachyarrhythmias may lead to ventricular fibrillation. In acute digitalis poisoning, hyperkalemia is a risk factor for cardiac arrest. The digoxin plasma concentration can indicate the severity of the poisoning, provided the tissue-to-plasma ratio is at steady state. To treat acute poisoning, administer activated charcoal within the first few hours after digitalis intake. In such cases, or in poisoning during long-term digoxin therapy, continuous electrocardiographic monitoring is essential and potassium and magnesium concentrations should be brought within the normal range. The first-line treatment for bradycardia is atropine. Ventricular arrhythmias are treated with phenytoin or lidocaine. In life-threatening situations, antidigoxin antibodies must be used. They should be available in all referral or high-level tertiary care facilities and are administered according to the total digoxin body load. [Emergencias 2012;24:462-475]

**Key words:** Poisoning, digitalis. Emergency health services. Antidigoxin antibodies.