

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
de Andalucía**

**Informe sobre consulta específica**

**EVALUACIÓN DEL USO DE  
ANTICUERPOS ANTIDIGOXINA EN  
LA INTOXICACIÓN DIGITÁLICA**

*Vicente L. González Andrés*

**Sevilla, octubre de 1998**



**Luis Montoto 89, 4ª Planta  
41071 Sevilla  
Teléfono 954558832, Fax 954558853  
Email: [aetsa@cica.es](mailto:aetsa@cica.es)**

## ***ÍNDICE***

---

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
<b>METODOLOGÍA</b>	<b>5</b>
<b>ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN POR DIGOXINA (Y DIGITÁLICOS)</b>	<b>6</b>
<b>VALORACIÓN DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS</b>	<b>9</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>14</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>15</b>

## **INTRODUCCION**

---

### ***Incidencia de intoxicación por digitálicos y mortalidad***

La intoxicación por glucósidos cardíacos, especialmente por digoxina que es el glucósido que se utiliza actualmente en la mayoría de los casos, es un problema médico frecuente debido al estrecho rango terapéutico que poseen estos compuestos. Caspi et al (1) estiman que más del 15% de los pacientes admitidos a un hospital recibirán tratamiento con digoxina, y casi el 35% de los mismos pueden manifestar signos de toxicidad.

Los estudios publicados en los años 60 y 70, encontraron que aproximadamente un 20% de los pacientes que recibían terapia de mantenimiento con digoxina manifestaban síntomas o signos de toxicidad en algún momento de su curso clínico. No obstante, hasta la introducción en 1969 de un test de radioinmunoensayo sensible para la medición de concentraciones de digoxina en suero, no era posible el diagnóstico de certeza de una sospecha de toxicidad por digitálicos, y los diagnósticos se hacían por criterios clínicos; esto hace que las cifras de incidencia publicadas, antes de dicha fecha, pudieran estar sobrevaloradas. (2) No obstante, la impresión general es que la incidencia de intoxicación por digital ha descendido desde la disponibilidad de las pruebas de determinación de digoxina en suero.

Según Borron et al (3), la mortalidad asociada a la intoxicación por digitálicos, antes de la introducción de la terapia con fragmentos Fab antidigoxina, era del 14 al 20%, y todavía permanece alta con cifras del 6 al 29%. Un estudio retrospectivo de Mahdyoon et al. (4) de la mortalidad de la intoxicación por digoxina, en pacientes hospitalizados, de 1980 a 1988, (excluyendo los casos de intoxicación aguda por accidente o intento de suicidio), encontró una tasa de mortalidad del 4,6%.

### ***Factores de riesgo***

Los factores de riesgo más comunes para la intoxicación por digoxina son: función renal alterada, edad avanzada, sexo varón, y administración concomitante de otras drogas (p. ej. amiodarona, verapamil, quinidina y propafenona, (ver Tabla 1). Los diuréticos pueden potenciar la toxicidad por digoxina mediante una serie de alteraciones electrolíticas que incluyen la hipopotasemia, la hipomagnesemia, y la hipercalcemia.

Otros factores que contribuyen a un mayor riesgo en la intoxicación por digoxina son: enfermedad del tiroides (hipotiroidismo), enfermedad pulmonar con fallo respiratorio, tipo y severidad de la enfermedad cardíaca subyacente, anormalidades ácido-base, y amiloidosis.

**Tabla 1. Interacciones de la digoxina con otras drogas**

<b>Disminuyen la absorción de digoxina:</b>	<b>Incrementan la absorción de digoxina:</b>	<b>Incrementan las concentraciones séricas de digoxina:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiácidos</li> <li>• Catárticos</li> <li>• Colestiramina</li> <li>• Colestipol</li> <li>• Caolín-pectina</li> <li>• Metoclopramida</li> <li>• Neomicina</li> <li>• Fentoína</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atropina</li> <li>• Propantelina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amiodarona</li> <li>• Claritromicina</li> <li>• Diltiazem</li> <li>• Eritromicina</li> <li>• Indometacina</li> <li>• Itraconazol</li> <li>• Propafenona</li> <li>• Quinidina</li> <li>• Espironolactona</li> <li>• Tetraciclina</li> <li>• Verapamil</li> </ul>

***Tipos de intoxicación por digoxina***

Existen dos tipos de intoxicación por digoxina:

1. Intoxicación en pacientes que están medicados con digoxina, como consecuencia de una patología concomitante, una interacción con otro fármaco, u otra causa, que ocasione un aumento patológico de las concentraciones séricas de digoxina y la aparición de síntomas y signos electrocardiográficos de intoxicación. Son las más frecuentes, y en general menos graves.
2. Intoxicación severa o envenenamiento por digoxina, como consecuencia de la ingestión de una sobredosis accidental en niños, o en tentativas de suicidio. Suelen ser graves y requieren tratamiento de urgencia.

No disponemos de cifras de incidencia de ninguno de estos dos tipos de intoxicaciones por digoxina en Andalucía, aunque sabemos que la mayoría de los casos corresponden al primer tipo.

***Objetivos del informe***

Se decidió la realización de este informe ante una consulta, del Servicio de Farmacia del Hospital “Punta de Europa” (Algeciras, Cádiz), sobre el uso de los anticuerpos antidigoxina en la intoxicación digitalica, especialmente en los casos de intoxicación que corresponden al primer tipo descrito anteriormente. El objetivo del mismo fue revisar las indicaciones de uso publicadas de esta tecnología terapéutica, y valorar el grado de evidencia científica de las mismas.

## **METODOLOGIA**

---

Para la realización de este informe se han realizado búsquedas bibliográficas amplias, utilizando la palabra clave "anticuerpos antidigoxina" en las siguientes fuentes documentales:

1. Medline (desde 1984)

La estrategia de búsqueda utilizada para Medline fue la siguiente:

- #1. explode "Digitalis-Glycosides"/ adverse-effects , antagonists-and-inhibitors , immunology , poisoning , toxicity
- #2. antibod\*
- #3. TG = "HUMAN"
- #4. "Poisoning-therapy"
- #5. "Immunoglobulins,-Fab-therapeutic-use;"
- #6. "Immunoglobulins,-Fab-administration-and-dosage"
- #7. #1 and (#4 or #5 or #6 or (#2 in ti)) and #3
- #8. PT = "LETTER"
- #9. #7 not #8
- #10. #9 and (PT = "CLINICAL-TRIAL")

2.- The Cochrane Library

En la búsqueda en The Cochrane Library se utilizaron los términos "digoxin, antibody, antidigoxin"

3.- Iowa Drug Information Service (IDIS) (1966-98, Jun)

4.- Ficheros CADIME (Centro Andaluz de Documentación e Información sobre el Medicamento)

5.- Índice Médico Español

Para la búsqueda en el Índice Médico Español se utilizó el término "anticuerpos antidigoxina".

Para las consultas a las fuentes documentales 3 y 4 se ha contado con la colaboración del CADIME, y para la fuente 5 con la colaboración de la Biblioteca de la Consejería de Salud.

Los artículos seleccionados se revisaron y clasificaron según su nivel de evidencia de acuerdo con la clasificación de Jovell A, y Navarro-Rubio MD( 5).

A partir de las búsquedas realizadas se revisaron los abstracts de 245 artículos, de los que se seleccionaron 33 artículos que correspondían a los que hacían revisiones bibliográficas del uso de anticuerpos antidigoxina, a los que describían el uso de los anticuerpos antidigoxina, y a los que describían casos de utilización clínica de los mismos.

La valoración de la evidencia científica de los artículos revisados se realizó en 9 artículos, que correspondían a las series de casos, y a los que presentaban un diseño metodológico innovador, y con un nivel de calidad adecuado (ver Tabla nº 2).

## ***ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN POR DIGOXINA (Y DIGITÁLICOS)***

---

En la actualidad disponemos de dos opciones de tratamiento para la intoxicación por digitálicos, el tratamiento convencional, y el tratamiento con fragmentos de anticuerpos (Fab) específicos antidigoxina.

### ***Tratamiento convencional***

1. Descontaminación del intestino (lavado gástrico, carbón activado). Cuando el paciente se presenta en las primeras dos horas después de la ingestión, y cuando no haya arritmias que amenazen la vida u otras contraindicaciones, ya que el lavado gástrico puede precipitar una fibrilación ventricular o una asistolia. Por esta razón se considera el lavado gástrico poco efectivo, y asociado a muchas complicaciones.  
Asimismo, el carbón activado tiene un uso limitado como consecuencia de los vómitos que se presentan en esta intoxicación.
2. Mantenimiento de las constantes vitales. Corrección de los desórdenes metabólicos, especialmente el potasio.
3. Medicamentos antiarrítmicos. La atropina es el tratamiento de elección inicial para la bradicardia sinusal y para el bloqueo AV.
4. La cardioversión en los pacientes con intoxicación por digoxina puede ocasionar disrítmias severas o la asistolia. Por lo que, si se considera necesaria, la energía para el shock debe ser lo más baja posible (25-50 julios). ( 3)
5. Marcapasos ventricular. Desgraciadamente, durante un envenenamiento por digoxina, el ritmo cardiaco disminuye el umbral de fibrilación y por consiguiente se incrementa el riesgo de serias disrítmias, especialmente durante la inserción del marcapasos.

En relación a las posibles complicaciones de la inserción del marcapasos, Taboulet P, et al (6), en un estudio retrospectivo no randomizado compararon la seguridad y la eficacia del uso del marcapasos frente al de la inmunoterapia con Fab antidigoxina, concluyendo que la inmunoterapia es más segura que el marcapasos (ya que éste presenta un 36% de accidentes iatrogénicos, el 13% de ellos fatales). Por esa razón recomiendan la utilización de la inmunoterapia como primera medida del tratamiento de la intoxicación aguda por digitálicos. Si esta medida falla en el control de la bradicardia severa, se usa el marcapasos.

Como resumen, podemos decir que el tratamiento convencional de las intoxicaciones por digoxina es complejo, y lento, aunque puede producir la recuperación, pero es inespecífico y a veces puede exacerbar otros problemas.

### ***Tratamiento con fragmentos Fab de anticuerpos antidigoxina***

Aunque se trata de anticuerpos específicos antidigoxina, se han utilizado también en otras intoxicaciones por otros digitálicos (digitoxina, hojas de adelfas, y otras plantas con *D. lanata*) con resultados similares, o algo más lentos, a los de la intoxicación por digoxina. Asimismo, se sabe que la inmunoterapia es más efectiva cuando se administra precózmemente y con dosis bien ajustadas.

Taboulet P, et al (7) han propuesto el uso de los fragmentos Fab antidigoxina para dos situaciones:

1. *Alteraciones que amenazan directamente la vida:* arritmias ventriculares tales como la taquicardia ventricular o la fibrilación ventricular y las bradiarritmias incluyendo la bradicardia sinusal por debajo de 40 pulsaciones por minuto refractaria a 1mg de atropina, bloqueos atrioventriculares de grado segundo o

tercero con una tasa ventricular baja o asistolia ventricular; hiperpotasemia superior a 5 mEq/L (6 mEq/l en niños), infarto mesentérico, o choque cardiogénico. En estos pacientes, debe ser administrada rápidamente una dosis curativa de Fab (neutralización equimolar).

2. *Intoxicaciones potencialmente letales*: bradicardia ligera por debajo de 60 ppm (en adultos), sin tener en cuenta problemas de conducción, especialmente en pacientes con factores de mal pronóstico asociados. En estos pacientes, cuando la atropina no eleva las pulsaciones por encima de 60, se administra la mitad de una dosis equimolar o "profiláctica", y se monitoriza, ya que en todos los casos no es necesaria una dosis completa de Fab. En niños, se utiliza siempre la neutralización equimolar.

Krisanda (8) recomienda también la utilización de fragmentos Fab antidigoxina frente a:

- Ingestión de una cantidad excesiva de digital (en niños, más de 4mg o más de 0.1 mg/kg de peso; en adultos, más de 10 mg)
- Niveles establecidos y pertinaces de digital en suero superiores a 5 ng/mL en niños o 6 ng/mL en adultos
- Niveles séricos de potasio superiores a 6 mEq/L en niños o 5.5 mEq/L en adultos
- Arritmias cardiacas o trastornos de conducción que sean potencialmente amenazadores para la vida del paciente
- Signos y síntomas rápidamente progresivos de toxicidad digitálica

En resumen, las indicaciones generalmente aceptadas de la terapia con fragmentos Fab son:

1. La presencia de alteraciones del ritmo cardíaco que amenazan o son potencialmente amenazadoras de la vida del paciente
2. Hiperpotasemia; o
3. Los dos síntomas anteriores, siempre que sean causados por una intoxicación por digitálicos y que los pacientes sean refractarios al tratamiento convencional.

Por otra parte, no se ha realizado ningún ensayo clínico para evaluar la utilidad y la seguridad del uso de fragmentos Fab antidigoxina en el diagnóstico y en el tratamiento de una sospecha de toxicidad por digital de severidad ligera a moderada. Esto es debido en parte a la baja incidencia de la toxicidad por digoxina en los pacientes digitalizados. No obstante, la especificidad única de la preparación de anticuerpos y su buena seguridad en casos de pacientes con intoxicaciones más serias, van a favor de su administración en pacientes con sospecha de intoxicación en grados más moderados. (2)

Respecto a la administración de la dosis habitual es por infusión intravenosa en 20 a 30 minutos. No obstante, Schaumann et al (9) han sugerido administrar dicha dosis en dos partes iguales, la primera mitad en unos 15 minutos, y la segunda en unas 7 horas, con el objetivo de disminuir el riesgo de recurrencia de la intoxicación.

### ***Efectos adversos del uso de fragmentos Fab antidigoxina:***

En general son raros (7).

1. Reacciones de hipersensibilidad en el 0,8% de los casos. Es la única contraindicación de esta terapia.
2. Podría ocasionar un fallo cardíaco por la abolición del efecto beneficioso de la digoxina, aunque es difícil de demostrar.
3. Recurrencia de los signos de toxicidad un tiempo después de la inmunoterapia, correspondiendo a la digoxina libre remanente. Suele darse en intoxicaciones masivas que tuvieron una neutralización inicial menor de la dosis de neutralización estimada. Se ha observado entre el 1,3% y el 2,8% de los casos.

4. El control rápido de la hiperpotasemia con fragmentos Fab puede conducir a una hipopotasemia en las primeras 4 horas. Esta hipopotasemia refleja la eficacia del tratamiento y ocasionalmente requiere la administración de cloruro potásico.

Dado que la neutralización con fragmentos Fab es una terapia costosa, y a veces no disponible en hospitales pequeños, a menudo se retrasa su administración hasta que ocurre una arritmia seria. Por el contrario, la terapia con Fab es simple y puede ser realizada en cualquier hospital. No obstante, la indicación del tratamiento con Fab debería ser cuidadosamente realizada caso a caso, ya que no existen criterios inequívocos que permitan predecir el curso de una intoxicación por digital.

En resumen, los fragmentos Fab antidigoxina están indicados actualmente en las intoxicaciones por digoxina o digitoxina que amenazan la vida o son potencialmente amenazadoras de la vida del paciente. (7) Se ha demostrado su eficacia y seguridad en estos casos. El papel potencial de los fragmentos Fab en intoxicaciones menos severas o como una ayuda diagnóstica en intoxicaciones digitálicas necesita más investigación.

En el Anexo I se exponen los criterios de utilización de los anticuerpos antidigoxina seguidos por el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

## ***VALORACIÓN DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS***

---

En la Tabla 2 se relacionan los principales estudios consultados, su metodología, resultados, conclusiones, y el nivel de evidencia que nos aportan.

En la bibliografía revisada no se ha encontrado ningún ensayo controlado y aleatorizado. Esto puede ser debido a que los fragmentos de Fab están indicados en situaciones que amenazan la vida del paciente y esto impide, por motivos éticos, la realización de ese tipo de estudios.

La mayoría de los estudios encontrados son descripciones de series de casos o casos únicos tratados con fragmentos Fab antidigoxina, y revisiones bibliográficas que describen la intoxicación por digoxina y las indicaciones de utilización de los fragmentos Fab. Este tipo de estudios nos proporcionan una evidencia científica pobre. No obstante, entre éstos, es conveniente citar por ser los que tienen un mayor número de pacientes, el estudio multicéntrico prospectivo no aleatorizado, de 150 casos, publicado por Antman EM et al (11), y el estudio de seguimiento de Hickey AR et al (10), de 717 casos.

Con un nivel de evidencia regular, encontramos el estudio retrospectivo no aleatorizado de Taboulet P et al (7) que compara tres grupos de tratamiento, aunque la muestra es pequeña, y el análisis de coste efectividad publicado por Mauskopf JA y Wenger TL (12) que aporta una aproximación interesante para valorar las posibles indicaciones de esta terapia.

**Tabla 2. - Valoración de los principales estudios consultados**

Publicación	Metodología	Resultados	Conclusiones	Nivel de evidencia científica
<b>Ujhelyi et al (13)</b>	<p><b>Nº de casos:</b> 14 casos de dos hospitales, durante un periodo de 18 meses</p> <p><b>Población:</b> Adultos (media = 64 años)</p> <p><b>Tipo de estudio:</b> Observacional de farmacocinética y farmacodinamia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tras la administración de Fab antidigoxina, se incrementa rápidamente la digoxina total, eliminándose en dos fases. La primera de 11,6± 4,1 horas, y la segunda de 118± 57 horas.</li> <li>Los niveles de digoxina libre disminuyen rápidamente tras la administración de Fab antidigoxina, a unos niveles de 0,6± 1,1 nmol/mL, pero repuntan hasta una concentración media máxima de digoxina libre de 1,7± 1,3 nmol/mL en unas 77± 46 horas</li> <li>Todos los pacientes mejoraron parcial o completamente sus signos y síntomas con la administración de Fab antidigoxina</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>La eliminación de la digoxina después de la administración de Fab antidigoxina está retardada en pacientes con disfunción renal</li> <li>El repunte de digoxina libre está retardado en los pacientes anéfricos</li> <li>Monitorizar la digoxina libre tras la administración de Fab antidigoxina es importante en algunos pacientes para guiar dosis adicionales de Fab, confirmar posibles rebrotes de toxicidad, o decidir el reinicio de la terapia con digoxina.</li> </ol>	VIII (pobre)
<b>Taboulet P et al (6)</b>	<p><b>Nº de casos:</b> 92 casos tratados en UCI</p> <p><b>Población:</b> Adultos</p> <p><b>Tipo de estudio:</b> Retrospectivo no aleatorizado (sobre los 51 pacientes que no mejoraron con el tratamiento convencional)</p> <p>Tres grupos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Sólo marcapasos (n= 23)</li> <li>Sólo Fab antidigoxina (n=12)</li> <li>Ambos tratamientos (n=16)</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>41 pacientes sobrevivieron sólo con el tratamiento convencional (lavado gástrico, carbón activado y atropina)</li> <li>51 pacientes fueron tratados con marcapasos y/o Fab antidigoxina, y la tasa de mortalidad fue del 13% (intoxicaciones por digoxina = 14; intoxicaciones por digitoxina = 36; mixta = 1)</li> <li>la prevención de las arritmias amenazadoras de la vida falló en el 8% de los casos tratados con Fab, y en el 23% de los tratados con marcapasos (diferencia no significativa)</li> <li>Los accidentes yatrogénicos con los marcapasos fueron frecuentes (14/39, 36%), y a menudo fatales (5/39, 13%)</li> <li>La inmunoterapia no se asoció con ningún efecto adverso serio (0/28, 0%) y fue más segura que el marcapasos (p &lt; 0.05)</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>En la intoxicación digitalica, el marcapasos tiene unos efectos preventivos y curativos limitados, es difícil de manejar, y expone a los pacientes a severos accidentes yatrogénicos.</li> <li>Los fragmentos Fab actúan como un poderoso antídoto y son más seguros y fáciles de usar que el marcapasos.</li> <li>Los fragmentos Fab deberían utilizarse como terapia de primera línea en la intoxicación por digital.</li> <li>Si fallara la inmunoterapia, se utilizaría el marcapasos.</li> </ol>	V (regular)
<b>Mauskopf JA and Wenger Tl. (12)</b>	<p><b>Población:</b> 3 grupos de adultos (A) con cardiopatía, intoxicación durante terapia; (B) con cardiopatía, intento de suicidio; (C) sin cardiopatía, intento de suicidio y (D) 1 grupo de niños &lt; 5 años sin cardiopatía, ingestión accidental Cada grupo se subdividió en dos: los que presentaban manifestaciones cardíacas amenazadoras de su vida de manera inmediata, y los que su clínica era sólo potencialmente amenazadora de sus vidas.</p> <p><b>Tipo de estudio:</b> Estudio de coste-efectividad, con estimaciones de costes y beneficios procedentes de ensayos clínicos no controlados y realizados con otros fines, así como de juicios de expertos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La probabilidad de supervivencia para todos los grupos es mayor en los tratados con fragmentos Fab</li> <li>Los costes hospitalarios por paciente (excluyendo el coste de los fragmentos Fab) son menores para todos los niños con ingestión accidental y para los grupos A, B y C con manifestaciones clínicas potencialmente amenazadoras para sus vidas debido a que los supervivientes necesitan una terapia menos agresiva, y una menor estancia en la unidad de cuidados intensivos.</li> <li>En dichos grupos se obtiene un ahorro de costes a pesar de que se originan costes hospitalarios adicionales por los pacientes que salvan sus vidas gracias a la utilización de los fragmentos Fab. El ahorro de costes se obtiene aunque consideremos el coste de los fragmentos Fab, siendo el coste neto del tratamiento de estos grupos negativo.</li> <li>Por el contrario, para los grupos A, B y C con manifestaciones cardíacas amenazadoras de su vida de manera inmediata, los costes hospitalarios adicionales que se generan con el uso de los fragmentos Fab, por los pacientes que salvan sus vidas, son mayores que la reducción de costes para los supervivientes. Así los costes netos del tratamiento de estos pacientes, incluyendo el coste de los fragmentos Fab, son positivos.</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Para aquellos pacientes con manifestaciones cardíacas amenazadoras de su vida de manera inmediata y para los que los costes netos eran positivos, el coste por año de vida salvado se encontraba entre 1.912 y 5.400 dólares.</li> <li>El coste por año de vida salvado por los fragmentos Fab es pequeño si lo comparamos con el de otros tratamientos destinados a incrementar la esperanza de vida mediante la reducción del riesgo de muerte por enfermedad coronaria.</li> <li>Por lo tanto, la administración de fragmentos Fab a los pacientes con intoxicación por digoxina que amenace sus vidas podría ser considerada bastante coste-efectiva.</li> </ol>	V (regular)

Publicación	Metodología	Resultados	Conclusiones	Nivel de evidencia científica
<b>Smolarz A et al (14)</b>	<b>Nº de casos:</b> 34 <b>Población:</b> De 2 a 80 años (edad media = 44 años) <b>Tipo de estudio:</b> Serie de casos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los mejores resultados del tratamiento con fragmentos Fab se observaron en los pacientes que presentaban fibrilación ventricular u otras arritmias severas, que estabilizaron su ritmo cardíaco en un plazo de 0.5-13 horas (media 3.2 horas)</li> <li>La tolerancia de la infusión de fragmentos Fab fue buena, no se observaron reacciones de hipersensibilidad.</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>La terapia convencional frente a la intoxicación por digital, se ha demostrado en la literatura, que no es específica, y es de baja eficacia y complicada. Por el contrario, el tratamiento con fragmentos Fab es específico y rápido.</li> <li>La terapia con Fab es simple y puede ser realizada en cualquier hospital.</li> <li>Las indicaciones del tratamiento con Fab deben ser consideradas cuidadosamente caso a caso, ya que no existen criterios inequívocos que permitan predecir el curso de la intoxicación por digital.</li> </ol>	VIII (pobre)
<b>Wenger et al (15)</b>	<b>Nº de casos:</b> 63 <b>Población:</b> Adultos (edad media 50.6 años) <b>Tipo de estudio:</b> Serie de casos (estudio multicéntrico)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se excluyeron del análisis 7 pacientes (2 por dosis inadecuada, 2 por diagnóstico erróneo, y 3 por su estado agónico)</li> <li>De los 56 pacientes restantes, 53 tuvieron una respuesta positiva a la administración de fragmentos Fab.</li> <li>Uno de los pacientes que respondieron positivamente tuvo una recaída por haber recibido una dosis insuficiente, y murió.</li> <li>Los 52 restantes, incluyendo dos con intoxicación por digitoxina, se recuperaron totalmente.</li> <li>En los tres pacientes que no tuvieron respuesta positiva, el diagnóstico de intoxicación digitalica era incierto; 2 tenían una enfermedad cardíaca severa con arritmias ventriculares severas anteriores a la elevación de su digoxina plasmática; y el tercero desarrolló una fibrilación ventricular después de una sobredosis de una combinación de digoxina y antidepresivos tricíclicos.</li> <li>La respuesta a los fragmentos Fab comenzaba alrededor de los 30 minutos tras la administración.</li> <li>No se produjo ninguna reacción adversa, salvo un ligero eritema en el lugar de la prueba de sensibilidad cutánea, pero ninguna reacción sistémica.</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>El tratamiento de la intoxicación por digoxina o por digitoxina con anticuerpos específicos antidigoxina es rápido y parece ser seguro.</li> <li>Los fragmentos de anticuerpos no parecen tener otros efectos mas que los de contrarrestar la acción de los digitálicos.</li> <li>Las intoxicaciones por digitálicos potencialmente amenazadoras de la vida pueden ser tratadas con rapidez y seguridad mediante el empleo de fragmentos Fab específicos frente a la digoxina.</li> </ol>	VIII (pobre)
<b>Woolf AD et al (16)</b>	<b>Nº de casos:</b> 29 (28 intox. Digoxina y 1 intox. Digitoxina) <b>Población:</b> Niños (edad media = 1,5 años) <b>Tipo de estudio:</b> Serie de casos	<ul style="list-style-type: none"> <li>En 27 (93%) se resolvieron todos los signos y síntomas de la intoxicación por digitálicos.</li> <li>Un paciente tuvo una respuesta parcial; pero tenía una intoxicación concomitante por quinidina y había sufrido una resuscitación traumática antes de ser hospitalizada. Murió una semana después.</li> <li>Otro niño, con una enfermedad cardíaca severa subyacente, pareció no responder a los fragmentos Fab.</li> <li>Tres pacientes necesitaron una segunda dosis de Fab entre 4-16 horas después de la primera.</li> <li>Quince de los 19 pacientes de los que se recogieron los tiempos de respuesta, tuvieron una recuperación completa dentro de los 180 minutos siguientes a la terapia con Fab.</li> <li>No se encontraron reacciones alérgicas frente a los fragmentos Fab.</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Recomiendan la utilización de Fab en el tratamiento de las intoxicaciones por digitálicos en infantes y niños pequeños que hayan ingerido 0.3 mg o más de digoxina por kilogramo de peso, que tengan una enfermedad cardíaca subyacente, o que tengan una concentración plasmática de digoxina superior o igual a 6.4 nmol por litro <math>\approx</math> 5.0 ng por mililitro) en la fase de eliminación; y que tengan también una arritmia que amenace sus vidas, inestabilidad hemodinámica, hiperpotasemia, o toxicidad rápidamente progresiva.</li> <li>Los adolescentes, que son más sensibles a los efectos de la digoxina que los niños pequeños, pueden requerir tratamiento con Fab frente a dosis menores de digoxina.</li> </ol>	VIII (pobre)

Publicación	Metodología	Resultados	Conclusiones	Nivel de evidencia científica
Antman EM et al (11)	<p><b>Nº de casos:</b> 150</p> <p><b>Población:</b> 25 casos eran niños (edad media tres meses) y 125 tenían más de 16 años (edad media 65 años)</p> <p><b>Tipo de estudio:</b> Serie de casos, estudio multicéntrico de 21 hospitales USA (139 pacientes intox. Digoxina y 5 intox. Por digitoxina, y del resto se desconoce el tipo de glicósido)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En 94 casos se realizó previamente una prueba de sensibilidad cutánea, encontrándose sólo un caso con eritema local, sin hinchazón ni induración.</li> <li>• La respuesta a los Fab no se recogió en dos casos y sólo se evaluaron 148.</li> <li>• 119 pacientes (80%) resolvieron sus síntomas y signos de intoxicación digitálica.</li> <li>• 14 (10%) mejoraron, y</li> <li>• 15 (10%) no tuvieron ninguna respuesta</li> <li>• Los cinco pacientes con intoxicación por digitoxina se encontraban entre los que tuvieron una respuesta completa</li> <li>• La mayoría de los pacientes que tuvieron una respuesta, mejoraron clínicamente a la hora de terminar la infusión, y la mejoría fue completa a las 4 horas.</li> <li>• De los 15 casos que no respondieron a los Fab, cinco estaban moribundos cuando se les administró el tratamiento, cuatro se consideró claramente, en un análisis retrospectivo, que no tenían intoxicación por digitálicos, cinco probablemente no eran intoxicaciones por digitálicos, y uno fue clasificado como verdadero no respondedor a la terapia.</li> <li>• De los 32 pacientes que presentaron efectos adversos, sólo a 14 se les atribuyó a la terapia con Fab.</li> <li>• Seis pacientes (4%) desarrollaron rápidamente una hipopotasemia.</li> <li>• Cuatro (3%) experimentaron una exacerbación de su fallo congestivo cardíaco tras el tratamiento con Fab.</li> <li>• Dos pacientes sufrieron ligeros episodios hipotensivos.</li> <li>• Otro paciente tuvo náusea, y</li> <li>• Un neonato, de varias horas de edad, desarrolló una apnea transitoria durante la infusión de Fab.</li> <li>• Se apreció una recurrencia de la toxicidad en sólo dos pacientes</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. La naturaleza y severidad de las intoxicaciones digitálicas encontradas, el pobre pronóstico con el tratamiento convencional, y las mejorías dramáticas en las experiencias clínicas iniciales, nos plantean importantes consideraciones éticas si denegamos el tratamiento con anticuerpos a los pacientes críticamente enfermos.</li> <li>2. Se puede esperar una respuesta clínica en al menos un 90% de los pacientes con una sólida evidencia de intoxicación digitálica avanzada y potencialmente amenazadora de la vida.</li> </ol>	VIII (pobre)
Wenger TL (17)	<p><b>Nº de casos:</b> 28</p> <p><b>Población:</b> Adultos con función renal alterada</p> <p><b>Tipo de estudio:</b> Serie de casos</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los pacientes con una función renal pobre no tenían disminuida ni la efectividad ni la seguridad frente al tratamiento con Fab, en términos de porcentaje de respuestas, comienzo de la misma o evidencia de recrudescencia de la intoxicación.</li> <li>• 27 casos no tuvieron recrudescencia de la enfermedad.</li> <li>• Un sólo caso tuvo una recurrencia de la intoxicación a los 10 días del tratamiento, que persistió durante otros diez días</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. La recrudescencia de la toxicidad en los pacientes con daño renal es rara, aun en los pacientes con fallo renal avanzado, pero puede ocurrir y puede aparecer tarde y ser de larga duración.</li> <li>2. La combinación de una dosis alta de digitálicos, una baja dosis de Fab, y una función renal muy deteriorada, son los parámetros clínicos más asociados con la recrudescencia de la intoxicación.</li> </ol>	VIII (pobre)

Publicación	Metodología	Resultados	Conclusiones	Nivel de evidencia científica
<b>Hickey AR et al (10)</b>	<p>Nº de casos: 717</p> <p><b>Población:</b> Adultos (edad media en varones = 75 años, y en mujeres =72 años)</p> <p><b>Tipo de estudio:</b>Serie de casos</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La dosis media utilizada fue 120 mg y la dosis más frecuentemente administrada fue 80 mg.</li> <li>• 357 pacientes (50%) experimentaron una completa recuperación de los signos y síntomas de la intoxicación,</li> <li>• 172 (24%) tuvieron una recuperación parcial, y</li> <li>• 98 (12%) no respondieron al tratamiento</li> <li>• En 99 pacientes (14%) la respuesta fue incierta.</li> <li>• Las no respuestas al tratamiento con Fab ocurrían en: el 14% de los pacientes con intoxicación durante un tratamiento de mantenimiento; el 20% de los intoxicados después de una dosis inicial o en tratamiento hospitalario; y en el 15 % de los pacientes cardíacos que ingerían una sobredosis.</li> <li>• Ningún paciente sin enfermedad cardíaca con sobredosis estaba entre los que no respondían.</li> <li>• Seis pacientes (0.8%) tuvieron probables reacciones alérgicas durante el tratamiento con Fab, la mitad de los cuales tenían historia previa de alergia a antibióticos.</li> <li>• 20 (2.8%) pacientes tuvieron recrudescencia de la intoxicación, que se asoció sólo con una dosis inicial inadecuada.</li> <li>• El 7% de los pacientes tuvo algún tipo de reacción adversa al tratamiento con Fab</li> </ul>	<p>1. Los resultados de este estudio nos sugieren que el tratamiento con anticuerpos específicos antidigoxina, aun en pacientes de edad avanzada y con un estado clínico deteriorado por la intoxicación digitálica y por la enfermedad cardíaca subyacente, proporciona sustanciales beneficios y está asociado con una pequeña incidencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento.</p>	<p>VIII (pobre)</p>

## **CONCLUSIONES**

---

1. Existe un alto grado de concordancia en los estudios revisados respecto a las indicación de uso de los fragmentos Fab antidigoxina frente al tratamiento convencional, en las intoxicaciones agudas graves por ingestión de digoxina accidental o por intento de suicidio.
2. Respecto a las intoxicaciones que sobrevienen, por diversos factores, en los pacientes sometidos a tratamiento con digitálicos, y que suelen ser de menor grado, la actitud terapéutica habitual es el tratamiento tradicional, y la valoración de la gravedad del paciente por si fuese necesario la utilización de los fragmentos Fab.
3. De acuerdo con la literatura consultada, la mortalidad de las intoxicaciones por digoxina no parece haber disminuido en el grado que sería deseable tras la aparición de un medicamento altamente específico como son los fragmentos Fab.
4. Diversos autores sugieren una actitud más activa en la utilización de los fragmentos Fab en los pacientes de alto riesgo para disminuir los fracasos del tratamiento y la mortalidad elevada que todavía se observa en la intoxicación por digoxina.
5. No obstante, es importante enfatizar que ninguno de los esquemas de tratamiento con fragmentos Fab antidigoxina propuestos ha sido validado en un ensayo clínico controlado y aleatorizado.
6. Serían deseables estudios clínicos que evaluaran el efecto de la dosis y del método de administración, sobre la farmacocinética de los fragmentos Fab, y sobre su utilización frente a diferentes grados de intoxicación por digoxina.
7. Asimismo, serían de gran utilidad los estudios de coste efectividad de las dos opciones terapéuticas frente a intoxicaciones menos graves en pacientes bajo tratamiento con digitálicos; y no quedarse en la valoración aislada del elevado coste que tienen los fragmentos Fab, a la hora de decidir su indicación clínica.
8. En cualquier caso, la utilización de este medicamento debería estar protocolizada y consensuada entre los profesionales en cada hospital

## **AGRADECIMIENTOS**

---

Queremos expresar nuestro agradecimiento al CADIME y a la biblioteca de la Consejería de Salud por sus generosas y rápidas colaboraciones en la realización de las búsquedas bibliográficas, y en la obtención de los artículos seleccionados.

## REFERENCIAS

1. Caspi O, Zylber-Katz E, Gotsman O, Wolf DG and Caraco Y. Digoxin intoxication in a patient with end-stage renal disease: efficacy of digoxin-specific Fab antibody fragments and peritoneal dialysis. *Therapeutic Drug Monitoring* 1997; 19: 510-515.
2. Kelly RA and Smith TW. Recognition and management of digitalis toxicity. *Am J Cardiol* 1992; 69:108G-119G.
3. Borron SW, Bismuth C and Muszynski J. Advances in the management of digoxin toxicity in the older patient. *Drugs Aging* 1997; 10: 18-33.
4. Mahdyoon H, Battilana G, Rosman H, Goldstein S, Gheorghide M. The evolving pattern of digoxin intoxication: observations at a large urban hospital from 1980 to 1988. *Am Heart J* 1990; 120: 1189-1194.
5. Jovell A, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin*. 1995; 105: 740-743.
6. Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C y Vicaud E. Acute digitalis intoxication — Is pacing still appropriate?. *Clin Toxicol*. 1993; 31: 261-273.
7. Taboulet P, Baud FJ y Bismuth C. Clinical features and management of digitalis poisoning — Rationale for immunotherapy. *Clin Toxicol*. 1993; 31: 247-260.
8. Krisanda TJ. Digitalis toxicity, using immunotherapy when supportive care isn't enough. *Postgrad Med J* 1992;91:273-284.
9. Schaumann W, Kaufmann B, Neubert P. Kinetics of the Fab fragments of digoxin antibodies and of bound digoxin in patients with severe digoxin intoxication. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30:527-533.
10. Hickey AR; Wenger TL; Carpenter VP; Tilson HH; Hlatky MA; Furberg CD; et al. 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: 590-598
11. Antman EM; Wenger TL; Butler VP Jr; 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; 8: 1744-1752 .
12. Mauskopf JA and Wenger TL. Cost-effectiveness analysis of the use of digoxin immune Fab (ovine) for treatment of digoxin toxicity. *Am J Cardiol* 1991; 68:1709-1714.
13. Ujhelyi MR, Robert S, Cummings DM, Colucci RD, Green PJ, Sailstad J, et al. Influence of digoxin immune Fab therapy and renal dysfunction on the disposition of total and free digoxin. *Ann Intern Med* 1993; 119:273-277.
14. Smolarz A, Roesch E, Lenz E, Neubert H, and Abshagen P. Digoxin specific antibody (Fab) fragments in 34 cases of severe digitalis intoxication. *Clin Toxicol* 1985; 23:327-340.
15. Wenger TL, Butler V, Haber E, and Smith TW. Treatment of 63 severely digitalis-toxic patients with digoxin-specific antibody fragments. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 118A-123A.
16. Woolf AD, Wenger TL, Smith TW and Lovejoy FH. The use of digoxin-specific Fab fragments for severe digitalis intoxication in children. *N Eng J Med* 1992; 326: 1739-1744.
17. Wenger TL. Experience with digoxin immune Fab (ovine) in patients with renal impairment. *Am J Emerg Med* 1991; 9 (Suppl 1): 21-23.

## ANEXO I

### **CRITERIOS DE UTILIZACIÓN DE LOS ANTICUERPOS ANTIDIGOXINA- FRACCIÓN FAB (H. U. VIRGEN DEL ROCÍO)**

La indicación de los anticuerpos anti-digoxina (fracción Fab) es exclusivamente el tratamiento de las intoxicaciones por Digoxina o Digitoxina que pongan en peligro la vida del paciente, que no remitan con terapia convencional. Se puede sospechar una intoxicación grave si existen:

- Arritmias ventriculares graves (taquicardia o fibrilación ventricular)
- Bradiarritmias progresivas
- Bloqueos de segundo o tercer grados que no responden a Atropina
- Hiperpotasemia superior a 5 mEq/l
- Ingesta de digoxina en individuos sanos (más de 10 mg y de 4 mg en adultos y niños, respectivamente; o una ingesta de digoxina que provoque concentraciones séricas en el estado estacionario mayores de 10 nanogramos/ml)

Se estima que 40 mg de anticuerpos anti-digoxina (fracción Fab) pueden neutralizar 0,6 mg de Digoxina o Digitoxina. El cálculo de la dosis se hace sobre la base de la cantidad de digoxina ingerida o idealmente sobre la base de las concentraciones séricas en el estado estacionario.

La administración es por infusión intravenosa en 20 a 30 minutos. En caso de paro cardíaco administrar en bolus intravenoso. Puede darse una dosis adicional si persisten signos de intoxicación.

Se observa una respuesta inicial a los 30 minutos del final de la infusión siendo máxima después de 3 a 4 horas.

Las principales causas de fallo del tratamiento o respuesta parcial son:

- Diagnóstico incorrecto de intoxicación digitálica.
- Inadecuada dosificación de anticuerpos anti-digoxina

Se han descrito pocas reacciones adversas como leves reacciones alérgicas (eritema, urticaria, tumefacción facial y erupciones).