

REUE | Original

# Uso de anticuerpos antidigoxina en pacientes con intoxicación por digoxina. Subanálisis del estudio DIGITOX

August Supervía<sup>1,4</sup>, Santiago Nogué<sup>4</sup>, Francisca Córdoba<sup>3,5</sup>, Jordi Puiguirguer<sup>6</sup>, Antonio F. Caballero-Bermejo<sup>7</sup>, Andrea Martínez Baladrón<sup>8</sup>, Francisco Callado<sup>9</sup>, Victoria Lobo Antuña<sup>10</sup>, Elena Fuentes<sup>3,11</sup>, Valle Molina Samper<sup>12</sup>, Susana Vert<sup>3,13</sup>, Francisco Ruiz-Ruiz<sup>14</sup>, F. Javier Guijarro Eguinoa<sup>15</sup>, Beatriz Martín-Pérez<sup>16</sup>, Samuel Olmos<sup>3,17</sup>, Guillermo Burillo-Putze<sup>4,18</sup>, María Teresa Maza Vera<sup>8</sup>, Oriol Pallàs<sup>1,2</sup>, Benjamín Climent<sup>10</sup>, Maider Igartua Astibia<sup>12</sup>, Edith Gutiérrez<sup>7</sup>, Ana Ferrer Dufol<sup>4</sup>

**INTRODUCCIÓN.** Las intoxicaciones por digoxina representan un pequeño porcentaje de las intoxicaciones atendidas en urgencias. El objetivo de este estudio fue evaluar si la administración de su antídoto específico, los anticuerpos antidigital (AcAD) se realizó conforme a los criterios de uso establecidos.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Estudio retrospectivo, observacional y multicéntrico en 15 servicios de urgencias hospitalarios de ocho comunidades autónomas durante 7 años. Se recogieron datos de filiación, clínica, tratamiento y destino al alta. Los pacientes se dividieron según recibían o no AcAD y se evaluó si la indicación se hizo siguiendo los criterios establecidos en 2012. Asimismo, se analizó entre los pacientes que no recibieron AcAD si existían casos en los que se hubieran podido administrar.

**RESULTADOS.** De los 658 casos incluidos en el estudio, se administraron AcAD en 34 ocasiones (5,2%). La indicación más frecuente fue la presencia de una bradiarritmia, en particular de una fibrilación auricular con respuesta ventricular lenta, seguida de la detección de unas concentraciones elevadas de digoxina (> 6 ng/ml). Por otro lado, de los 624 casos en los que no se administraron AcAD, en 33 de ellos (5,3%) se identificó algún criterio para que se hubieran administrado, siendo el más frecuente la existencia de una digoxinemia muy elevada (> 6 ng/ml) a las 6 horas de la última ingesta, en 31 casos. Entre los 33 pacientes a los que se podría haber administrado AcAD y no se hizo, se produjeron 6 fallecimientos (18,2%) frente a los 4 fallecimientos de los 34 pacientes (11,8%) que sí recibieron tratamiento antidótico ( $p < 0,001$ ).

**CONCLUSIONES.** Los AcAD se administran en un 5% de pacientes con intoxicación por digoxina. Al menos, otro 5% podría haberse beneficiado de su administración. La mortalidad de los pacientes que deberían haber sido tratados con AcAD y no lo fueron, es superior a los pacientes que sí recibieron tratamiento antidótico.

**Palabras clave:** Anticuerpos antidigoxina. Intoxicación por digoxina. Estudio DIGITOX.

## Use of digoxin antibodies to treat digoxin poisoning: a subanalysis of the DIGITOX study

**BACKGROUND AND OBJECTIVE.** Digoxin toxicity accounts for a small percentage of poisonings attended by emergency departments. This study aimed to evaluate whether treatment with digoxin-Fab (digoxin-specific antibody fragments) was used appropriately.

**MATERIAL AND METHODS.** Retrospective, observational, multicenter study in 15 hospital emergency departments in 8 Spanish autonomous communities over 7 years. We collected patient, clinical and treatment variables, and discharge destination. Patients were classified as having received digoxin-Fab treatment or not, and the decision to treat was evaluated as appropriate or not. We also assessed whether patients who were not treated with digoxin-Fab could have been.

**Filiación de los autores:** <sup>1</sup>Servicio de Urgencias, Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>2</sup>Unitat Funcional de Toxicologia del Parc de Salut Mar, Barcelona, España. <sup>3</sup>Grup de Treball de Toxicologia de la SoCMUE (SoCMUETox). <sup>4</sup>Fundación Española de Toxicología Clínica, Barcelona, España. <sup>5</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona, España. <sup>6</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Son Espases, Mallorca, España. <sup>7</sup>Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España. <sup>8</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España. <sup>9</sup>Servicio de Urgencias, Unidad de Toxicología Clínica, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España. <sup>10</sup>Consorci Hospital General Universitari, Valencia, España. <sup>11</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España. <sup>12</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España. <sup>13</sup>Servicio de Urgencias, Hospital de Viladecans, Barcelona, España. <sup>14</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Clínico de Zaragoza, España. <sup>15</sup>Servicio de Urgencias, Hospital La Paz, Madrid, España. <sup>16</sup>Servicio de Urgencias y Unidad de Toxicología Clínica, Hospital Universitario Río Ortega, Valladolid, España. <sup>17</sup>Servicio de Urgencias, Consorci Hospitalari Parc Taulí de Sabadell, Barcelona, España. <sup>18</sup>Universidad Europea de Canarias, Facultad de Ciencias de la Salud, Tenerife, España.

**Correspondencia:** August Supervía. Servicio de Urgencias. Hospital del Mar. Pg. Marítim de la Barceloneta, 25, 29, Ciutat Vella, 08003 Barcelona, España.

**E-mail:** asupervia@psmar.cat

**Información del artículo:** Recibido: 22-11-2023. Aceptado: 23-12-2023. Online: 19-2-2024.

**Editor responsable:** Elena Castejón-de la Encina.

**DOI:** 10.55633/s3me/REUE002.2024

**RESULTS.** Thirty-four of the 658 patients (5.2%) were treated with digoxin-Fab. The indication cited most often was the presence of bradycardia, particularly atrial fibrillation with a slow ventricular response. The next most common indication was a finding of a high digoxin concentration (> 6 ng/mL). For 33 of the 624 patients who did not receive digoxin-Fab treatment (5.3%), we later identified an indication that would have justified treatment, usually a high digoxin concentration (> 6 ng/mL) 6 hours after the last digoxin dose (in 31 patients). Three of the 33 patients (18.2%) who could have received digoxin-Fab treatment died; among the 34 patients who were treated, 4 died (11.8%) ( $P < .001$ ).

**CONCLUSIONS.** Digoxin-Fab was administered to about 5% of patients with digoxin poisoning. At least an additional 5% of digoxin-poisoned patients could have benefited from treatment. Mortality was higher in untreated patients for whom treatment would have been indicated.

**Keywords:** Digoxin antibodies. Digoxin poisoning. DIGITOX study.

## Introducción

Las intoxicaciones agudas son un motivo de consulta frecuente en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH), llegando a representar hasta el 0,5-1% del total de visitas<sup>1,2</sup>. Las consultas toxicológicas más frecuentes son las debidas al alcohol, seguidas de las drogas de abuso ilegales y los medicamentos. Entre estas últimas, las causadas por benzodiazepinas son, con diferencia, las más frecuentemente atendidas en los SUH. A cierta distancia figuran otros fármacos, entre los que se encuentra la digoxina. Las intoxicaciones por digoxina tienen una mayor incidencia en pacientes ancianos, en los que pueden llegar a representar hasta un 25% del total de intoxicaciones por fármacos<sup>3</sup>. La mayoría de ellas son intoxicaciones crónicas, a consecuencia de una sobreconcentración progresiva y accidental del fármaco. No obstante, también se producen intoxicaciones agudas, generalmente relacionadas con una intencionalidad suicida. Tanto las intoxicaciones agudas como las crónicas son potencialmente graves, con posibilidad de evolución fatal<sup>4,5</sup>.

Los pacientes intoxicados por digoxina requieren una actuación inmediata, con especial atención a su situación hemodinámica y a los trastornos electrocardiográficos y electrolíticos que pudieran presentar. El manejo asistencial se basa en medidas de soporte hemodinámico, la monitorización electrocardiográfica continua hasta que las concentraciones del fármaco en sangre hayan descendido por lo menos hasta el rango terapéutico, el control de las arritmias que pudieran ocurrir y la corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas. En los casos en los que estén indicados, debe procederse también a la administración de anticuerpos antidigoxina (AcAD)<sup>6</sup>.

Desde el desarrollo y progresiva implantación en España de la Red de Antídotos<sup>7</sup>, iniciativa del Grupo de trabajo de Antídotos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la Sociedad Catalana de Farmacia Clínica, que aporta una mayor facilidad para la obtención de antídotos que no se encuentran disponibles en todos los SUH, el uso de AcAD es cada vez más accesible, influyendo en el pronóstico de los pacientes con intoxicación por digoxina.

En este trabajo se realiza un subanálisis del estudio DIGITOX<sup>8</sup> en el que se describe el uso de los AcAD en las intoxicaciones por digoxina en varios SUH españoles, a la vez que se analiza si la indicación de estos se realizó de forma adecuada de acuerdo a las recomendaciones esta-

blecidas<sup>6</sup>. Asimismo, se discuten nuevos planteamientos de indicación, dosificación y administración de los AcAD.

## Material y métodos

El estudio DIGITOX es un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico en el que han participado 15 SUH pertenecientes a 8 comunidades autónomas españolas. El periodo de recogida de datos fue de 7 años, desde enero de 2015 hasta diciembre de 2021. La forma de selección de los pacientes, definición de intoxicación por digoxina aguda o crónica, recogida de datos incluyendo el tratamiento administrado y la gestión de los resultados han sido descritos previamente<sup>8</sup>. En el presente trabajo se han analizado los pacientes que recibieron tratamiento con AcAD, y se ha evaluado si la administración de los mismos se ajustaba a las indicaciones establecidas (Tabla 1)<sup>6</sup>. Asimismo, se revisaron los registros de los pacientes que no recibieron tratamiento con AcAD para identificar aquellos que hubieran sido susceptibles de esta terapéutica. Las concentraciones de digoxina en plasma se realizaron según las técnicas estandarizadas de cada centro. En ningún caso pudo disponerse de las concentraciones de digoxina libre. El grado de dependencia se cuantificó con el índice de Barthel, y la gravedad de la intoxicación se determinó según la puntuación del *Poisoning Severity Score* (PSS).

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc), versión 25.0 (IBM Corp). Tras estudiar la normalidad de distribución de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, se aplicó el análisis de la U de Mann-Whitney para la comparación de variables cuantitativas y la prueba de la ji al cuadrado con corrección de Fisher o de Pearson en caso necesario para la comparación de proporciones. Los resultados se expresan en número (porcentaje) o en media (desviación estándar). Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . El estudio DIGITOX se llevó a cabo siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki para la investigación en seres humanos y fue aprobado por el Comité de Ética del hospital coordinador (nº de registro 2022\_10303). Se eximió al estudio de la solicitud del consentimiento informado de los pacientes, al tratarse de un estudio epidemiológico y utilizarse una base de datos anonimizada.

## Resultados

Durante el periodo de estudio fueron atendidos 658 episodios de intoxicación por digoxina en los 15 SUH par-

**Tabla 1.** Situaciones de riesgo vital asociadas a toxicidad digitálica y con indicación de anticuerpos antidigital

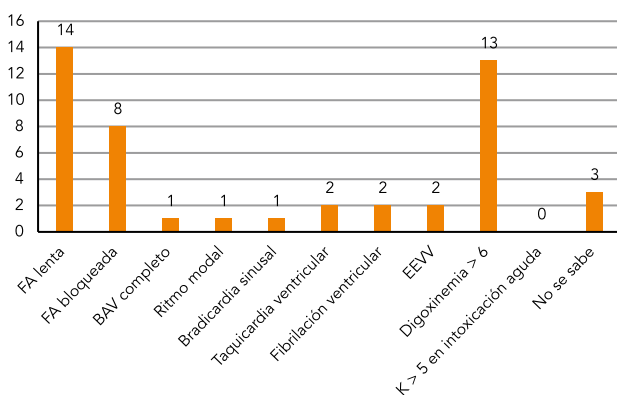
- Bradirritmia con frecuencia ventricular < 40 lat/min y que no responde (mantiene frecuencia ventricular < 60 lat/min) a dosis repetidas de 0,5 mg/iv de atropina (hasta un máximo de 2 mg).
- Extrasístolia ventricular con riesgo de taquicardia o fibrilación ventricular (extrasístolia ventricular frecuente, 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 intoxicación aguda.
- Concentración plasmática de digoxina > 6 ng/ml (> 6 horas postingesta).

Reproducida de Nogué S, et al. Emergencias. 2012;24:462-75.

tipantes. Los resultados generales del estudio DIGITOX mostraron que los pacientes tenían una edad media de 83,9 (7,9) años, que había un predominio de mujeres [509 (76,9%)] y que 315 pacientes (53,2%) tenían algún grado de dependencia (Índice de Barthel evaluado en 33 pacientes que recibieron tratamiento con anticuerpos antidigoxina y en 600 pacientes que no los recibieron).

La mayoría de las intoxicaciones fueron crónicas (95,9%) y la causa más frecuente de intoxicación fue la accidental, en 653 pacientes (99,2%). La gravedad de la intoxicación fue leve o moderada en 570 casos (86,6%), grave en 78 (11,8%), y fatal en 9 (1,4%).

De los 658 episodios incluidos en el estudio, se administraron AcAD en 34 ocasiones (5,2%). De estos, 7 pacientes (20,6%) presentaron una intoxicación aguda y 27 (79,4%) una intoxicación crónica. Así, recibieron tratamiento antidótico el 25,9% de los pacientes con intoxicación aguda y el 4,3% de los pacientes con toxicidad crónica ( $p < 0,001$ ). Los AcAD se administraron más frecuentemente en pacientes intoxicados de menor edad [78,7 (DE 11,5) vs 84,2 (DE 7,6) años;  $p = 0,003$ ], con mayores concentraciones de digoxina al ingreso [5,8 (2,7) ng/ml vs 3,6 (1,5) ng/ml;  $p < 0,001$ ] y con mayor gravedad según la puntuación del PSS ( $p < 0,001$ ). En 7 de los 34 pacientes (20,6%) fue necesario administrar una segunda dosis de AcAD para controlar las manifestaciones de la intoxicación. La dosis



**Figura 1.** Motivo de la administración de anticuerpos antidigoxina en los 34 pacientes en los que se administraron. EEV: extrasístoles ventriculares; FA: fibrilación auricular.

inicial de AcAD fue similar en los casos de intoxicación aguda o crónica [249,17 (299,84) mg vs 117,74 (91,0) mg respectivamente;  $p = 0,07$ ] y las dosis totales de AcAD recibidas fueron respectivamente de 285,83 (276,70) mg vs 135,30 (92,24) mg. Cuatro pacientes (11,8%) tratados con AcAD fallecieron (dos durante los primeros 7 días del ingreso y otros dos posteriormente), sin que se produjeran diferencias con los pacientes que no recibieron tratamiento con AcAD, de los que fallecieron un 11,4%. No se detectaron efectos adversos graves (sólo se registró un caso leve de náuseas y vómitos) durante la administración de los AcAD ni posteriormente (Tabla 2).

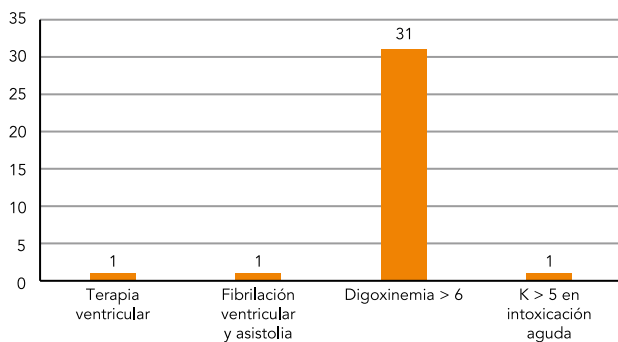
En la Figura 1 se muestran los motivos por los cuales se administraron los AcAD. La indicación más frecuente fue

**Tabla 2.** Características de los pacientes según recibieron anticuerpos antidigoxina

|  | Sí<br>n (%) | No<br>n (%) | P       |
|--|-------------|-------------|---------|
| Número total                           | 34 (5,4)    | 624 (94,8)  |         |
| Edad media años (DE)                   | 78,7 (11,5) | 84,2 (7,6)  | 0,003   |
| Sexo                                   |             |             |         |
| Hombres                                | 5 (14,7)    | 144 (23,1)  | ns      |
| Mujeres                                | 29 (85,3)   | 480 (76,9)  |         |
| Tipo de intoxicación                   |             |             |         |
| Aguda                                  | 7 (20,6)    | 20 (3,2)    | < 0,001 |
| Crónica                                | 27 (79,4)   | 604 (96,8)  |         |
| Finalidad de la exposición             |             |             |         |
| Accidental                             | 31 (91,2)   | 622 (99,6)  | < 0,001 |
| Suicida                                | 3 (8,8)     | 1 (0,2)     |         |
| Otras                                  | 0           | 1 (0,2)     |         |
| Poisoning Severity Score <sup>a</sup>  |             |             |         |
| Menor                                  | 2 (5,9)     | 279 (44,7)  | < 0,001 |
| Moderado                               | 15 (44,1)   | 274 (43,9)  |         |
| Grave                                  | 16 (47,1)   | 62 (9,9)    |         |
| Fatal                                  | 1 (2,9)     | 8 (1,3)     |         |
| Dependencia según el índice de Barthel |             |             |         |
| Independiente (> 90)                   | 23 (67,6)   | 249 (41,5)  | 0,012   |
| Moderada (60-89)                       | 4 (11,8)    | 197 (31,6)  |         |
| Dependiente (< 60)                     | 6 (17,6)    | 154 (32,8)  |         |
| Índice de Barthel                      | 78,6 (30,2) | 71,8 (28,6) | ns      |
| Digoxinemia al ingreso (ng/ml)         | 5,8 (2,7)   | 3,6 (1,5)   | < 0,001 |
| Presencia de clínica                   | 33 (97,1)   | 581 (93,1)  | ns      |
| Clínica digestiva                      | 14 (41,2)   | 272 (43,6)  | 0,013   |
| Clínica neurológica                    | 20 (58,8)   | 403 (64,6)  | ns      |
| Arritmias supraventriculares lentas    | 26 (76,5)   | 334 (53,5)  | 0,032   |
| Arritmias supraventriculares rápidas   | 1 (2,9)     | 15 (2,4)    | ns      |
| Arritmias ventriculares                | 6 (17,6)    | 12 (1,9)    | < 0,001 |
| Asistolia                              | 3 (8,8)     | 2 (0,3)     | < 0,001 |
| Destino                                |             |             |         |
| Alta < 12 horas                        | 1 (2,9)     | 24 (3,8)    | < 0,001 |
| Alta > 12 horas                        | 3 (8,8)     | 91 (14,6)   |         |
| Ingreso en UH                          | 18 (52,9)   | 486 (77,7)  |         |
| Ingreso en UCI                         | 12 (52,9)   | 12 (1,9)    |         |
| Otros                                  | 0           | 11 (1,8)    |         |
| Horas en urgencias                     | 28,2 (30,5) | 18,7 (20,6) | ns      |
| Días de ingreso                        | 14,9 (26,2) | 7,7 (7,2)   | 0,002   |
| Fallecimientos                         | 4 (11,8)    | 71 (11,4)   | ns      |

<sup>a</sup>En un caso de intoxicación tras administración endovenosa no se registraron síntomas.

<sup>b</sup>El índice de Barthel fue evaluado en 33 pacientes que recibieron tratamiento con anticuerpos antidigoxina y en 600 pacientes que no los recibieron. (Reproducida de Supervía et al. Emergencias 2023;35:328-34). UH: unidad hospitalaria; UCI: unidad de cuidados intensivos.



**Figura 2.** Casos en los que se habría podido administrar anticuerpos antidigoxina y no se hizo.

la presencia de una bradiarritmia, en particular de una fibrilación auricular con respuesta ventricular lenta, seguida de la detección de unas concentraciones elevadas de digoxina (> 6 ng/ml). Una digoxinemia > 6 ng/ml se detectó en 13 casos, 5 de ellos sin conocer el intervalo transcurrido desde su ingesta, pero estos últimos también tenían alguna otra indicación para administrar los AcAD. De hecho, en 10 de los 34 casos en los que se realizó tratamiento antidótico, existía más de un criterio para la administración de AcAD. Por otro lado, de los 624 casos en los que no se administraron AcAD, en 33 de ellos (5,3%) se identificó algún criterio para que se hubieran administrado (Figura 2), siendo el más frecuente la existencia de una digoxinemia muy elevada (> 6 ng/ml) a las 6 horas de la última ingesta en 31 casos. Entre los 33 pacientes a los que se podría haber administrado AcAD y no se hizo, se produjeron 6 fallecimientos (18,2%) frente a los 4 fallecimientos de los 34 pacientes (11,8%) que sí recibieron tratamiento antidótico ( $p < 0,001$ ).

## Discusión

Los AcAD son fragmentos de inmunoglobulina de oveja, con un bajo volumen de distribución y de eliminación preferentemente renal. La respuesta terapéutica tras su administración se produce en torno a los 30 minutos, debiendo ser completa aproximadamente a los 90 minutos. La mayoría de los estudios sobre el uso de AcAD se refieren a casos clínicos y series de casos, sin que existan estudios controlados<sup>9</sup>, aunque en algunas series se ha mostrado su efectividad en el tratamiento de la intoxicación grave por digoxina<sup>10-12</sup>.

En este subanálisis del estudio DIGITOX se muestra que el uso de AcAD en España es escaso, ya que apenas se utiliza en el 5% del total de intoxicaciones por digoxina atendidas en los SUH, cifra inferior al 8% de un estudio francés<sup>11</sup>. Cuando se decide su utilización, los AcAD son administrados preferentemente ante intoxicaciones agudas y en pacientes de menor edad, con digoxinemia más elevada y con mayor gravedad según el PSS, respecto a los pacientes a los que no se les administran. En los casos en los que se administraron AcAD, se hizo de acuerdo con las indicaciones actuales<sup>6</sup>, si bien hubo un 5% de pacientes que reunían criterios para su utilización, pero en los que no se administró. Sin poder determinar con exactitud los

motivos por los que no se administraron, uno de ellos podría ser que los AcAD no se encontraban disponibles en todos los SUH, hecho también argumentado en el estudio francés<sup>11</sup>. En los pacientes del estudio DIGITOX que no recibieron anticuerpos, la mortalidad fue significativamente superior a la de los pacientes que sí recibieron tratamiento antidótico. Es de esperar que, en un futuro próximo, la implementación general de la Red de Antídotos permita mejorar la accesibilidad de este tratamiento con AcAD, cuando los pacientes intoxicados tengan criterios claros de administración, mejorando el pronóstico y reduciendo la mortalidad de la intoxicación por digoxina.

Entre los criterios para la administración de AcAD en los pacientes del estudio DIGITOX predominaban aquellos que presentaron una bradiarritmia, sobre todo la fibrilación auricular con respuesta ventricular lenta. En todos estos casos se consideró que tenían una indicación correcta, aunque debido al diseño retrospectivo del estudio, no es posible saber con exactitud si se administraron las dosis adecuadas de atropina previas a su indicación.

A pesar de la utilidad de los AcAD en pacientes con intoxicaciones graves por digoxina, su coste económico ha llevado a limitar su administración en algunos episodios, sobre todo en aquellos pacientes sin un riesgo inmediato de muerte, al no estar definidos unos criterios de administración estandarizados en estos casos. Otro tema no exento de controversia sería la dosificación de los AcAD, cuestionado en varios estudios, ya fuera por la necesidad de administrar terapias concomitantes (corrección de alteraciones electrolíticas o de otras medidas para aumentar la frecuencia cardíaca) o por la dificultad de evaluar su eficacia cuando se emplea en dosis empíricas<sup>13-15</sup>. Siguiendo la forma clásica de administración, se calcula la dosis necesaria del antídoto según la carga corporal total de digoxina (CCTD), lo cual representa la administración de dosis elevadas de AcAD. Recientemente, en pacientes sin riesgo vital inmediato y en base a estudios basados en la farmacocinética de la digoxina y de los AcAD, se ha propuesto realizar el tratamiento con solo una ampolla de 40 mg en el caso de intoxicaciones crónicas y de 2 ampollas (80 mg) en pacientes con intoxicaciones agudas, pudiéndose administrar una segunda dosis en caso de no respuesta<sup>16</sup>. Esta propuesta ha sido evaluada clínicamente, obteniendo un buen resultado en pacientes con intoxicación aguda<sup>17</sup> y crónica<sup>14</sup>, si bien en este último caso la administración de AcAD no pareció reducir la mortalidad, por lo que otros factores (como la presencia de insuficiencia renal, niveles de potasio, uso concomitante de otras medicaciones, etc.), deben influir en el pronóstico final de los pacientes intoxicados<sup>18</sup>. No se debe olvidar que, en ausencia de la posibilidad de determinar la concentración plasmática de digoxina libre, la respuesta a la administración de AcAD debe basarse en criterios clínicos y electrocardiográficos<sup>19,20</sup>.

Otro aspecto a destacar son las indicaciones de los AcAD. En 2023 se propusieron dos pautas para iniciar este tratamiento en pacientes con intoxicación por digoxina<sup>21,22</sup>, que difieren en algunos aspectos de las recomendaciones propuestas por Nogué et al.<sup>6</sup>. Por un lado, Dijkam et al.<sup>21</sup>

indican tratamiento también ante una ingesta única de 10 mg de digoxina en adultos y de 4 mg en niños, en el caso de intoxicaciones agudas. Estos autores también proponen tratar con AcAD ante niveles de digoxinemia distintos a los propuestos por Nogué *et al.*<sup>6</sup>. Así, se administrarían AcAD ante concentraciones de digoxina superiores a 10 ng/ml en cualquier momento y de 7,8 ng/ml a las 6 horas de la ingesta en intoxicaciones agudas en adultos, y de 6 ng/ml en adultos y 4 ng/ml en niños en caso de intoxicaciones crónicas. Por su parte, Andrews *et al.* han propuesto unas guías de actuación y tratamiento<sup>22</sup>. Si bien las indicaciones son similares, al contrario que Dijkam *et al.*<sup>21</sup> no distinguen entre intoxicación aguda y crónica, y modifican los niveles de potasio a 6,5 mmol/l. Ambas publicaciones recomiendan las dosis de AcAD que deben administrarse ante cada situación. Un punto fuerte de estas pautas es la valoración de la gravedad del paciente en el momento de la decisión, y, por tanto, de la necesidad de tratamiento inmediato, el cual se realiza con la administración empírica de un número de viales preestablecidos. En la propuesta de Andrews *et al.*<sup>22</sup> además, en el caso de no existir una situación de riesgo vital, recomiendan esperar a la digoxinemia y administrar los AcAD previo cálculo de la CCTD, lo que modificaría las propuestas de tratamiento expuestas anteriormente<sup>14,16,17</sup>. Dada la existencia de discrepancias entre las distintas revisiones, guías y estudios recientes, y las diferencias con las pautas de manejo y tratamiento de Nogué *et al.*<sup>6</sup> descritas hace ya 12 años, proponemos unas pautas de manejo y dosificación que se exponen en la **Tabla 3** y la **Figura 3**.

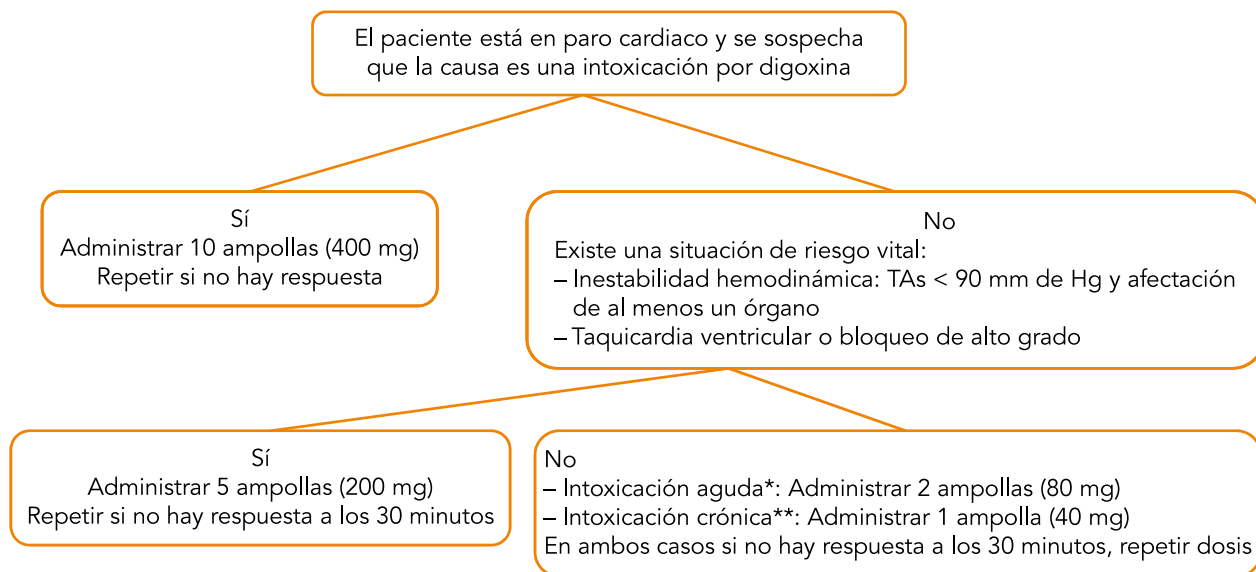
**Tabla 3.** Propuesta de tratamiento con anticuerpos antidigoxina en pacientes con intoxicación por digoxina\*

| Adultos**  | Niños**   |
|--|---|
| 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). |   |
| Bloqueo de segundo o tercer grado que no responda a atropina.  |   |
| Extrasístolia ventricular con riesgo de taquicardia o fibrilación ventricular (extrasístolia ventricular frecuente, dupletes, tripletes, multifocales o con fenómeno de R sobre T).          |   |
| Asistolia y arritmias ventriculares graves: taquicardia y fibrilación ventricular. Shock cardiogénico.   |   |
| Kaliemia > 5 meq/L con presencia de otros signos de toxicidad digitálica, solo en intoxicación aguda.  |   |
| Concentración > 10 ng/ml después de la ingesta en intoxicación aguda sin especificar intervalo.  |   |
| Concentración plasmática de digoxina > 6 ng/ml (> 6 horas postingesta).  | Concentración plasmática de digoxina > 4 ng/ml (> 6 horas postingesta). |

\*Administrar siempre que, previamente a la intoxicación, el paciente no tuviera descrita una limitación clara del esfuerzo terapéutico debido a la situación de su estado basal.

\*\*Algunos autores<sup>21</sup> indican también tratamiento ante una ingesta única  $\geq 10$  mg de digoxina en adultos y  $\geq 4$  mg (o  $> 0,1$  mg/kg) en niños en caso de intoxicación aguda.

El subanálisis del estudio DIGITOX aquí presentado tiene las limitaciones inherentes a los estudios retrospectivos. Además, al no haber sido diseñado específicamente para valorar las indicaciones de tratamiento con AcAD, hace que los resultados obtenidos deban ser valorados con cautela. No obstante, se trata de la serie más numerosa realizada en España, con 658 casos y 34 tratados con AcAD, por lo que creemos que los resultados obtenidos



**Figura 3.** Propuesta de dosificación de anticuerpos antidigoxina en pacientes con intoxicación por digoxina y que reúnen criterios para indicar este antídoto.

La respuesta a la administración de anticuerpos antidigoxina debe hacerse mediante la determinación de digoxina libre. Si no se dispone de ello, deberá valorarse la respuesta clínica y electrocardiográfica

\*La intoxicación aguda se define como la ingesta deliberada de, al menos, 2 mg de digoxina en un periodo de tiempo inferior a las 12 horas, acompañado de clínica sugestiva de intoxicación digitálica o de trastornos electrocardiográficos compatibles con la citada intoxicación.

\*\*La intoxicación crónica se define como la presencia de síntomas y signos sugestivos de intoxicación digitálica, como clínica neurológica o digestiva o presencia de trastornos electrocardiográficos, junto a concentraciones de digoxinemia superiores a 2 ng/ml determinados, por lo menos, a las 6 horas de la última ingesta en pacientes que recibían tratamiento con digoxina.

reflejan con fidelidad la práctica clínica habitual en los SUH españoles.

En España se realiza tratamiento con AcAD en un 5% de pacientes con intoxicación por digoxina, y aproximadamente otro 5% podría haberse beneficiado de su uso. Es posible que la actualización de las pautas de manejo y administración de AcAD, junto a la implementación de la Red

de Antídotos, mejoren los porcentajes de tratamiento a estos pacientes. En estos momentos, la Red de Antídotos ha incorporado a muchas autonomías, estando otras en proceso de adhesión.

Proponemos unas pautas de manejo y dosificación, que creemos que pueden ayudar en la toma de decisiones ante pacientes con intoxicación por digoxina.

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con el presente artículo.

**Financiación:** Este proyecto ha sido financiado por laboratorios BTG Specialty Pharmaceuticals. El laboratorio no ha intervenido en el diseño, recogida de datos, análisis de estos ni en la redacción del manuscrito.

**Responsabilidades éticas:** Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes, acuerdo de publicación y cesión de derechos de los datos a la Revista Española de Urgencias y Emergencias.

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

**Agradecimientos:** A Xavier Durán (AMIB-Assessoria metodològica i Bioestadística, IMIM-Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques) por la realización del análisis estadístico y a Agustín Urdangarín, informático.

## BIBLIOGRAFÍA

- Burillo-Putze G, Munné P, Dueñas A, Pinillos MA, Naveiro JM, Cobo J, et al. National multicentre study of acute intoxication in emergency departments of Spain. *Eur J Emerg Med.* 2003;10:101-4.
- Clemente C, Echarte E, Aguirre A, Puente I, Iglesias ML, Supervía A. Diferencias entre hombres y mujeres en las características de las intoxicaciones. *Emergencias.* 2010;22:435-40.
- Supervía A, Pallas O, Clemente C, Aranda MD, Pi-Figueras M, Cirera I. Características diferenciales de las intoxicaciones en los pacientes ancianos atendidos en un Servicio de Urgencias. *Emergencias.* 2017;29:335-8.
- Nogué S, Munné P, Paz MA. Intoxicación digitalica aguda tratada con anticuerpos antidigoxina. *Med Clin (Barc).* 1989;93:638.
- Salvado-Pérez E, Pajarón-Guerrero M, Nogué-Xarau S, Bragulat-Baur E. Intoxicación digitalica mortal. *Rev Clin Esp.* 2005;205:43-4.
- Nogué S, Cino J, Civeira E, Puiguiriguer J, Burillo-Putze G, Dueñas A, et al. Tratamiento de la intoxicación digitalica. Bases para el uso de los anticuerpos antidigitalica. *Emergencias.* 2012;24:462-75.
- Red antidotos. (Consultado 17 Noviembre 2023). Disponible en: <https://redantidotos.org/>
- Supervía A, Martínez Baladrón A, Córdoba F, Callado F, Lobo Antuña V, Puiguiriguer J, et al. Características de las intoxicaciones por digoxina atendidas en diversos servicios de urgencias españoles en función del tipo de intoxicación y de la administración de anticuerpos antidigoxina: estudio DIGITOX. *Emergencias.* 2023;35:328-34.
- González Andrés VL. Revisión sistemática sobre la efectividad e indicaciones de los anticuerpos antidigoxina en la intoxicación digitalica. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:49-58.
- 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;81:1744-52.
- Lapostolle F, Borron S, Verdier C, Arnaud F, Couvreur J, Mégarbane B, et al. Assessment of digoxin antibody use in patients with elevated serum digoxin following chronic or acute exposure. *Intensive Care Med.* 2008;34:1448-53.
- 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.
- Arbaban H, Lee HM, Graundins A. Elderly patients with suspected chronic digoxin toxicity: A comparison of clinical characteristics of patients receiving and not receiving digoxin-Fab. *Emerg Med Australas.* 2018;2:242-8.
- Chan BS, Isbister GK, O'Leary M, Chiew A, Buckley NA. Efficacy and effectiveness of anti-digoxin antibodies in chronic digoxin poisonings from the DORA study (ATOM-1). *Clin Toxicol (Phila).* 2016;54:488-94.
- Chhabra N, Valento M, Bryant SM, Aks SE. Digoxin-specific antibody fragment dosing: a case series. *Am J Therap.* 2016;23:e1597-601.
- Bracken LM, Chan BSH, Buckley NA. Physiologically based pharmacokinetic modelling of acute digoxin toxicity and the effect of digoxin-specific antibody fragments. *Clin Toxicol (Phila).* 2019;57:117-24.
- Chan BS, Isbister GK, Chiew A, Isoardi K, Buckley NA. Clinical experience with titrating doses of digoxin antibodies in acute digoxin poisoning (ATOM.6). *Clin Toxicol (Phila).* 2022;60:433-9.
- Chan BS, Isbister GK, Page CB, Isoardi KZ, Buckley N, Chiew AL, et al. Clinical outcomes from early use of digoxin-specific antibodies versus observation in chronic digoxin poisoning (ATOM-4). *Clin Toxicol (Phila).* 2019;57:638-43.
- Ramla MK, Goffredo BM, Glustini F, Pisani M, Cairoli S, Simeoli R, et al. The importance of free digoxin serum levels after digoxin poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2022;60:136-7.
- Socias Crespi L, Gomila Muñoz I, Socias Mir A, Ripoll-Vera T, Elorza Guerrero MA, Barceló Martín B. Monitorización de digoxina libre tras la administración de anticuerpos antidigoxina en un caso de intoxicación digitalica crónica. *Emergencias.* 2022;34:238-9.
- Dijkman MA, Gresnigt FM, de Lange DW. Digoxin-specific antibodies: a novel dosing strategy. *Neth Heart J.* 2024;32:70-3.
- Andrews P, Anseeuw K, Kotecha D, Lapostolle F, Thanacoody R. Diagnosis and practical management of digoxin toxicity: a narrative review and consensus. *Eur J Emerg Med.* 2023;30:395-401.