

## INTOXICACIÓN POR DIGITAL

DRA SANDRA PATRICIA GÓMEZ LESMES. SERVICIO DE MEDICINA INTENSIVA DEL CHN  
Miguel Ángel Pinillos

### INTRODUCCIÓN

La digoxina es uno de los fármacos más antiguos utilizados en pacientes seleccionados con enfermedad cardiovascular. (1) En el papiro de Ebers (1500 AC) se utilizaba la *Escilla* como elemento de guerra; la piel del sapo común, donde se encuentra el principio activo de la digital, se utilizaba para tratar la hidropesía; William Withering en 1785 inició el tratamiento de la digital para el síndrome edematoso relacionado con la patología cardiaca. En la naturaleza existen vegetales que contienen principios activos de digital y que podrían ser causa de intoxicación cuando son ingeridos, como son la *Digitalis purpúrea*, *Digitalis lanata*, *Convallaria majalis*, entre otras. (2)

Actualmente se utiliza como tratamiento de la insuficiencia cardiaca y en el control de la respuesta ventricular en determinadas arritmias supraventriculares. (3),(4),(5)

La intoxicación digitalica es una entidad clínica potencialmente mortal. La intoxicación más frecuente suele ser en el contexto de tratamientos crónicos más que por ingestas agudas, dado que, por sus características farmacológicas, presenta una estrecha ventana terapéutica que exige ajustar la dosis, para ello se debe tener en cuenta las características del paciente (la edad, la función renal, alteraciones iónicas) y el consumo concomitante con otros medicamentos.

### FARMACOLOGÍA y TOXICIDAD

El principal mecanismo de acción de la digital es la inhibición reversible de la bomba sodio-potasio ATPasa del miocito; como resultado, el potasio no puede entrar a la célula, aumentando así los niveles de sodio intracelular, con posterior desplazamiento de este al espacio extracelular a cambio de iones de calcio; el calcio intracelular produce contracción de los miocitos. Por otra parte, la digoxina aumenta el tono vagal, produciendo una conducción prolongada a través de los nodos sinuatrial y auriculoventricular.(6)

La vida media de la digoxina es de 36 a 48h y su estabilidad puede tomar incluso siete días. La ventana terapéutica para la digoxina es estrecha y difícil de determinar. El rango de concentración sérica para fibrilación auricular aceptado es de 0,8 y 2 ng/ml (1-2,5 nmol/l). Para la insuficiencia cardiaca la tendencia es a disminuir la dosis y el rango sugerido actualmente se encuentra entre 0.5 ng/mL a 0.9 ng/mL. (5) Se desconoce si este rango también debería aplicarse a pacientes con fibrilación auricular sin insuficiencia cardíaca.(7)

La digoxina es un sustrato de la p-glicoproteína intestinal y renal. La P-glicoproteína es una bomba de eflujo que excreta muchos medicamentos al intestino o al túbulo renal proximal, lo que reduce las concentraciones séricas. Los fármacos que alteran la actividad de la p-glicoproteína pueden aumentar las concentraciones séricas de digoxina. Tales fármacos incluyen al verapamilo, diltiazem, quinidina, amiodarona, macrólidos, antifúngicos azoles y ciclosporina entre otros (tabla 1). No afecta al sistema del citocromo P450.(7)

Hasta el 70% de la dosis oral de digoxina se elimina sin cambios en los riñones. En pacientes con función renal normal, la vida media de digoxina es de aproximadamente 36 horas; sin embargo, esto puede prolongarse en pacientes con disfunción renal.(8) La digitoxina se metaboliza principalmente por vía hepática, se absorbe más fácilmente y tiene un volumen de distribución más pequeño, una vida media más larga y una mayor unión a proteínas. 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 distribución del fármaco desde la circulación sistémica a los tejidos y, por tanto, de mayor concentración cardiaca.(9)

La concentración no se correlaciona necesariamente con la toxicidad debido a que se han documentado casos de toxicidad clínica con niveles en el rango terapéutico. El diagnóstico de toxicidad se basa, por tanto, en la presentación clínica en el contexto de una sospecha de intoxicación por digoxina. La dosis letal calculada es 10 veces la dosis terapéutica mínima.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los síntomas son inespecíficos, siendo la toxicidad cardiaca la principal complicación ya sea tras una ingesta aguda o tras un consumo crónico. Otros síntomas pueden variar en función del tipo de intoxicación. El “efecto digital” en el ECG involucran cambios en la onda T como el aplanamiento o inversión, depresión del ST en las derivaciones laterales, acortamiento del segmento QT y aumento de la amplitud de las ondas U. A menudo se observa con el uso crónico de digoxina pero no se correlaciona bien con las manifestaciones clínicas de toxicidad (Figura 1).(7),(10)

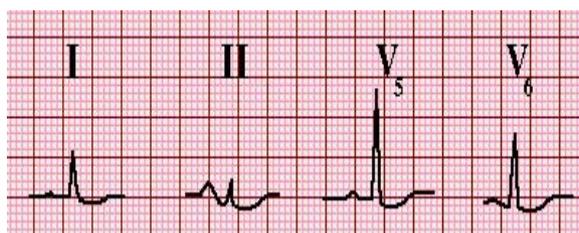


Figura 1 Efecto digital. Segmento ST deprimido y cóncavo. Uptodate ©

## Intoxicación crónica

-Síntomas digestivos: náuseas, emesis y anorexia, los cuales son síntomas precoces que se asocian a la concentración de la sustancia en la sangre. La digital atraviesa la barrera hematoencefálica produciendo estímulo a nivel central que es el causante de dichos síntomas. Es frecuente el dolor abdominal y la diarrea.

-Síntomas neurológicos: cefalea, insomnio, alteración del estado de la consciencia, convulsiones, delirio y alucinaciones. A nivel visual, los escotomas, dificultad para percibir algunos colores y visión borrosa son los más conocidos y ver un tono amarillo es específico de la toxicidad de la digital.

Tabla 1	
FÁRMACOS	
<b>Incrementan la concentración de digoxina</b>	Alprazolam
	Amiodarona
	Macrolidos, tetraciclinas
	Atorvastatina
	Ciclosporina
	Dronedarona
	Fluoxetina
	Fluvoxetina
	Ginkgo
	Itraconazol
	Ketoconazol
	AINEs, inhibidores COX-2
	Paroxetina
	Propafenona
	Inhibidores de la proteasa
	Quinidina
	Sertralina
	Ginseng siberiano
	Simvastatina
	Espironolactona
Hierba de San Juan	
Tamoxifeno	
Verapamilo	

-Manifestaciones cardiológicas: se observa una gran variedad de arritmias tanto supra como ventriculares. Ejemplo de ellas: taquicardia auricular con bloqueo A-V (manifestación típica), extrasístoles ventriculares con ritmo bigemínado o trigemínado (manifestación más frecuente), flutter y fibrilación auricular, taquicardia de la unión A-V, taquicardia, flutter o fibrilación ventricular, ritmos ectópicos de focos múltiples, depresión del nodo sinusal y bloqueos sino-auriculares. Los pacientes pueden tener o no síntomas acompañantes. Las taquiarritmias auriculares con una respuesta ventricular rápida, son las únicas que no se presentan en esta situación, dado que se necesita de la integridad del nodo aurículoventricular para que se produzcan.(11)

#### Intoxicación aguda:

-Manifestaciones neurológicas: alucinaciones, dolor de cabeza, convulsiones y estado de consciencia alterado.

-Manifestaciones cardiológicas: las manifestaciones electrocardiográficas más frecuentes derivan de la depresión del nodo sinusal y por trastornos de la conducción A-V ocasionando bradiarritmias graves. (Figura 2)

-Manifestaciones digestivas: náuseas, emesis y diarrea.



**Figura 2 Taquicardia bidireccional en intoxicación digitálica. Potencialmente mortal. Se caracteriza por cambios en la polaridad de los complejos ventriculares prematuros latido a latido. Medscape 2017**

## DIAGNÓSTICO

Se sospecha en aquellos pacientes que están recibiendo el medicamento y presentan la clínica descrita anteriormente.

Se debe valorar los factores que puedan favorecer la intoxicación durante el tratamiento crónico como la edad, el historial de patología cardiaca, renal o tiroidea. Además, se debe explorar la gravedad de la intoxicación, el grado de cronicidad y su etiología como puede ser la ingesta accidental, intencional o por interacción farmacológica.

Se debe pedir los **niveles en sangre de digoxina** seis horas después de la administración oral o tres horas después de la administración endovenosa, debido a que este es el tiempo requerido para alcanzar el estado estacionario. Se debe tener en cuenta que en la intoxicación crónica los síntomas pueden estar más atenuados; además, aunque los niveles del fármaco estén en rango terapéutico puede existir intoxicación por aumento de la sensibilidad al mismo. Este aumento de la sensibilidad se observa cuando el paciente presenta hipocalcemia, hipomagnesemia, hipercalcemia, isquemia miocárdica, hipoxemia y alteraciones ácido-base (7) y por tanto el tratamiento debe guiarse por los signos y síntomas de gravedad más que por los niveles en sí del fármaco. Por lo anterior, es mandatorio valorar el estado ácido-base del paciente, función renal e iones (potasio, magnesio, calcio).

En personas sin antecedentes cardiológicos que cursen con clínica neurológica, digestiva y alteraciones del ritmo cardiaco, fundamentalmente bradiarritmias, se debe interrogar por la ingesta de sustancias que contengan digital como pueden ser afrodisiacos hechos a base de plantas que tengan en sus hojas olandrina (glucósido cardiaco derivado de la digitoxina). (2),(12)

## TRATAMIENTO

Se debe proceder a la valoración completa del paciente teniendo en cuenta siempre el ABCD en el servicio de Urgencias además de una evaluación hemodinámica continua que incluya un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones y monitorización cardíaca.

### *Intoxicación aguda*

-Descontaminación gastrointestinal: administrar carbón activado durante las 6-8h siguientes a la ingestión oral para reducir la absorción e interrumpir la circulación enterohepática. La dosis de carbón activado es de 1 g/kg (máximo de 50 g y mínima de 25 g).(10) En casos graves algunos autores recomiendan repetir la dosis cada 2 horas, hasta un máximo de 5 veces, sin que haya estudios controlados al respecto. (9). El paciente debe estar alerta y se debe premeditar con ondansetron 4mg para evitar las náuseas, en caso contrario debe tener una vía aérea asegurada (intubación oro-traqueal).

### *Intoxicación crónica*

No está indicado el lavado gástrico ni el uso de carbón activado. Podrían beneficiarse del uso de colestiramina. En estos casos, la hipocalcemia es el hallazgo más frecuente dado que estos pacientes suelen estar tomando medicación concomitante como diuréticos de asa disminuyen el potasio y el magnesio e incrementando de esta manera la susceptibilidad al digital.(10)

-Restablecimiento del equilibrio ácido-base: se debe corregir las alteraciones hidroelectrolíticas como la hipocalcemia, la hipercalemia e hipomagnesemia, pues con estas medidas se puede revertir las arritmias. En la intoxicación aguda es más frecuente encontrar hipercalemia. Durante la corrección de la hipercalemia se debe evitar el uso de calcio puesto que, en los casos de toxicidad, los niveles intracelulares de este están elevados, pudiéndose alterar la despolarización del miocito, precipitando con ello arritmias ventriculares malignas. En hipercalemias no controladas se debe iniciar tratamiento con fragmentos de anticuerpos antidigoxina (Fab) y hemodiálisis. La hipercalemia en la intoxicación aguda se relaciona con mayor mortalidad de forma directamente proporcional.(10)

La hipopotasemia se corrige con aporte de potasio hasta que la concentración esté por encima de 4 mEq/L, sin sobrepasar los 20 meq/h. Son fundamentales los niveles óptimos de potasio en sangre cuando se vayan a utilizar los Fab, dado el riesgo de hipocalcemia que estos ejercen. Se debe evitar al máximo provocar hipercalemia.

La hipomagnesemia aumenta la captación de digoxina en el miocardio y disminuye la actividad celular de la bomba  $Na^+ / K^+ -ATPasa$ . Los pacientes con hipomagnesemia y/o hipocalcemia pueden desarrollar toxicidad a nivel cardíaco a pesar de adecuados niveles en sangre de digital. La reposición de magnesio además de mejorar la hipocalcemia, puede servir como agente antiarrítmico temporal hasta que haya disponibilidad de fragmentos Fab. Puede actuar como antagonista indirecto de digoxina a dosis muy elevadas y puede revertir una taquicardia ventricular o fibrilación ventricular.(13)

En cuanto a la corrección de la hipocalcemia es hoy en día un tema que suscita controversia dados los niveles intracelulares elevados de este ion, por tanto, en intoxicación digitalica no se recomienda hoy en día la utilización de sales de calcio, ni siquiera en situaciones de parada cardíaca para corregir los niveles en sangre. (9)

-Manejo de las complicaciones cardíacas (Tabla 2):

\*Bradiarritmias supraventriculares: son frecuentes en los casos de intoxicación aguda. Si son sintomáticas pueden requerir atropina o si la frecuencia cardíaca es menor de 40 lpm. La refractariedad es un signo de mal pronóstico y un motivo para administrar fragmentos Fab. En caso de bloqueo AV completo o bradicardias extremas que no responden a atropina se puede valorar la colocación de un marcapasos transitorio (mejor percutáneo) a frecuencias bajas entre 40 y 50 lpm y con estímulos de energía bajos, dado el alto riesgo arritmogénico de estos pacientes. Esta medida está indicada mientras se obtienen los Fab.

\*Taquiarritmias supraventriculares: en aquellas sintomáticas se puede utilizar la fenitoina, salvo en la fibrilación auricular o flutter auricular con respuesta ventricular rápida. En estos casos se puede valorar el uso de esmolol (0,5 mg/Kg/iv en 1 min seguido de infusión continua de 0,05 mg/Kg/min), dado que tiene una vida media corta y los betabloqueantes pueden inducir bloqueos auriculoventriculares. No está indicada la cardioversión eléctrica en este caso por el alto riesgo de presentar una parada cardíaca irreversible.

Si no hay respuesta a los anteriores fármacos y/o estos trastornos del ritmo tienen repercusión hemodinámica, se deberá recurrir a los anticuerpos como tratamiento definitivo. En pacientes hemodinámicamente estables que presentan bradiarritmias y arritmias supraventriculares, el tratamiento farmacológico antiarrítmico, la vigilancia y las medidas de descontaminación gástrica podrían ser suficientes. (9),(13)

\*Taquiarritmias ventriculares se tratan con lidocaina o fenitoina. Estos medicamentos son capaces de reducir la excitabilidad ventricular sin empeorar, o incluso mejoran, la conducción auriculoventricular.(13),(14) Los betabloqueantes pueden ser útiles en el tratamiento de las arritmias ventriculares, pero pueden precipitar un BAV completo y empeorar la situación. En este caso se podría valorar el uso de esmolol.

En caso de taquicardia ventricular inestable con pulso, sin pulso o fibrilación ventricular, estaría indicada, la cardioversión o la desfibrilación. En estas situaciones se ha recomendado comenzar en ambos casos con poca energía (10-25 J), algunos autores sugieren 50-100 joules y no los 200 joules recomendadas en el ACLS(13) y el pre-tratamiento, si es posible, con lidocaína o amiodarona. Se debe administrar anticuerpos antidigital y realizar maniobras de reanimación cardiopulmonar las cuales podrían extenderse hasta que los anticuerpos hagan efecto.(9) La asistolia y la fibrilación ventricular son hallazgos de mal pronóstico, sin embargo, el uso de los anticuerpos se ha asociado con una tasa de supervivencia del 50% en publicaciones de casos aislados.(13)

En resumen, cualquier arritmia que genere inestabilidad debería ser tratada de forma definitiva con los Fab, los demás tratamientos son medidas temporales en espera de obtención de los Fab.

\*En pacientes intoxicados portadores de marcapasos, puede ser difícil evidenciar un ritmo estimulado, de una ectopia ventricular o bradiarritmia secundaria a la intoxicación. Estos pacientes deberían ser tratados con fragmentos de anticuerpos si la concentración sérica de potasio es superior a 5 a 5,5 meq/L o si se presentan síntomas llamativos.(10)

Se debe evitar el uso de isoproterenol en las alteraciones de conducción inducidas por la toxicidad digitálica, porque puede haber una mayor incidencia de la actividad ectópica ventricular en presencia de concentraciones tóxicas de esteroides cardioactivos (9).

Tabla 2	
Fármaco	Dosis de antiarrítmicos
Atropina	Bolo 0,5mg. Repetir cada 5 minutos hasta un máximo de 2mg.
Lidocaína	Bolo de 100mg. Mantenimiento: 1-4 mg/min
Fenitoina	Bolos de 100 mg cada 5-10 minutos, hasta una dosis de carga de 15 mg/kg Mantenimiento: 2 mg/Kg/iv/ 12 horas
Sulfato de Magnesio	Bolos de 100 mg cada 5-10 minutos, hasta una dosis de carga de 15 mg/kg Mantenimiento: 1-2g/h.

Valoración de la gravedad de la intoxicación: es fundamental determinar si la intoxicación que presenta el paciente es grave o no, pues la gravedad es la que determina el uso de fracción de anticuerpos antidigoxina (Fab) como tratamiento definitivo, siendo transitorias o complementarias, las anteriores medidas descritas en el manejo de la intoxicación grave (Tabla 3).

Los Fab son fragmentos de inmunoglobulina G que se unen a la digoxina formando complejos y permitiendo la disminución de los niveles de digoxina libre en sangre; estos anticuerpos poseen mayor afinidad por la digoxina que la afinidad del propio receptor de digoxina por esta. A medida que disminuye el nivel de digoxina libre en el plasma, el gradiente de concentración resultante facilita la disociación de la digoxina de la ATPasa de sodio y potasio.(15) Estos complejos se excretan posteriormente por la orina.(7)

Tabla 3
Indicaciones para iniciar tratamiento con Fab
<p>INDICACIONES ACTUALES APROBADAS POR LA FDA:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Ingestión crónica de digoxina con una Digoxinemia (a las 6 horas tras ingesta) de: <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;6 ng/mL en adultos o &gt;4 ng/mL en niños.</li> </ul> </li> <li>Ingestión aguda de una dosis fatal de digoxina (consumo accidental o suicida) de: <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;10 mg en un adulto sano o &gt;4 mg (&gt;0.1 mg/kg) en un niño sano.</li> <li>con una Digoxinemia (&gt; 6h) <math>\geq</math> 10 ng/mL.</li> </ul> </li> <li>La sobredosis de digoxina da lugar a casos que ponen en peligro la vida como: <ul style="list-style-type: none"> <li>Bradycardia sintomática (&lt;40lpm) y alteración hemodinámica significativa (hipotensión) y progresiva, con bloqueo cardíaco atrioventricular de segundo o tercer grado sin respuesta a la atropina y posibilidad de asistolia.</li> <li>Parada Cardiorrespiratoria (PCR): Asistolia. Fibrilación ventricular.</li> <li>Taquicardia ventricular.</li> <li>Shock cardiogénico.</li> <li>Potasio sérico &gt;5,5 mEq/L en adultos y &gt;6 mEq/L en niños con signos y síntomas de toxicidad de la digoxina que progresan rápidamente.</li> </ul> </li> </ol> <p>EN INTOXICACIONES POR PLANTAS Y ANIMALES CON GLUCÓSIDOS CARDIACOS (no es posible calcular):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis de 200 mg (5 viales) y repetir la dosis a la hora, si no hay mejoría</li> </ul>
<p><b>Referencia:</b> Hassan SA and Goyal A. Digoxin Immune Fab. StatPearls [Internet] Publishing; Last Update: December 9, 2020. © 2020. PMID: 32310561. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556101/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556101/</a></p>

-Presentación comercial: existen varias presentaciones y ninguna de ellas se encuentra comercializada en España, por lo que debe solicitarse como medicamento extranjero a través del Ministerio de Sanidad.

- **Digifab® viales de 40mg de polvo liofilizado (actualmente se utiliza en el CHN).**
- Digibind® viales de 38 mg de polvo liofilizado
- Digibind® viales de 10mg/ml solución para inyección
- Digilalis® antídoto® viales de 80mg de polvo liofilizado.

-Preparación y administración: reconstituir cada vial con 4 mL de agua apirógena, diluir en 100ml de suero fisiológico y administrar en 30 minutos. Infundir a través de un filtro de 0,22 micras. Tras la reconstitución, mantener entre 2-8°C protegido de la luz hasta un máximo de 4h. En caso de parada cardíaca se debe administrar en bolo y sin diluir.

-Dosis: clásicamente se ha calculado según los niveles de digoxina detectados en sangre o según la dosis administrada de digital. Sin embargo, estudios actuales proponen la neutralización con menor dosis siendo igualmente efectivas, pero con menor coste.(7),(16)

Se administra una dosis de carga de Fab en 30 minutos continuando con una perfusión de mantenimiento. Con la dosis de carga se neutraliza la digoxina que se encuentra libre en la sangre, y la dosis de mantenimiento permite la unión con la digoxina que va saliendo de los tejidos a la sangre. (13) En caso de parada cardíaca se debe suministrar en forma de bolo.

### Ingesta aguda

Cada vial de DigiFab® 40 mg se une a 0,5 mg de digoxina o digitoxina. Se observa una respuesta dentro de los 20-30 minutos posteriores a la infusión (rango 0-60 min). Se produce una respuesta completa en 90 minutos (rango 30-360 min).(7) La semivida de eliminación del complejo fármaco-anticuerpo en condiciones normales es de aproximadamente 16 horas (rango, 14-30 h)(13), pero puede multiplicarse por diez en caso de insuficiencia renal. (9)

Es preciso primero calcular la carga corporal total de digoxina (CCTD) para conocer posteriormente la cantidad de Fab que se deben suministrar y para ello se pueden presentar dos escenarios:

\*Si no se puede determinar los niveles de digital en sangre:

Se debe estimar la CCTD a partir de la dosis ingerida de digoxina y de la biodisponibilidad (cantidad absorbida), que se supone está en torno al 80%. Se debe tener en cuenta que esta fórmula solo es adecuada si no se puede disponer de los niveles del fármaco, dado que el cálculo es inexacto.

$\text{N}^\circ \text{ de comprimidos} \times (\text{mg/comp}) \times (\text{biodisponibilidad}/100)$ <p>Ejemplo: dosis ingerida= 25 comp de 0,25mg      CCTD= 25 X 0,25 X 0,8 = 5mg</p>
--

\*Si se conocen los niveles de digoxina en sangre: en este caso es más precisa la estimación de la CCTD a partir de una muestra de sangre obtenida a las 6 horas del consumo que es el momento donde alcanza el estado óptimo. Asumiendo que el volumen de distribución (Vd) aparente es de unos 5 L/Kg, la ecuación quedaría así para calcular la dosis de Fab:

$$\text{CCTD} = [\text{Concentración plasmática de digoxina en ng/mL}] \times [\text{Volumen de distribución aparente en L/Kg}] \times \text{Kg peso}$$

Una vez se obtiene CCTD, por una sencilla regla de tres se puede estimar la cantidad de Fab en mg, si se tiene en cuenta que 40 mg de Fab neutralizan 0,5 mg de digoxina en sangre.

Una vez obtenido el cálculo de la dosis se inicia el tratamiento infundiendo el 50% de lo calculado, y completando el resto de la dosis 1 a 2 h después, si no se presenta mejoría. Lo anterior debido a que el organismo es capaz de tolerar ciertas dosis de digoxina (0,35-0,70 mg en el adulto y 0,05-0,10 mg en el niño) y por tanto no es necesario neutralizarla al 100%. Si a pesar de estas medidas no hay respuesta adecuada se puede repetir la dosis sin sobre pasar los 800 mg y se debería buscar otras causas que estén produciendo la sintomatología cardiaca. (9)

Nuevos estudios evidencian que incluso con dosis menores se podría obtener los mismos resultados con menor coste. Un bolo de 80 mg podía lograr el efecto clínico deseado, con repetición de la dosis si fuera necesario a los 60 minutos. (16),(17) (Figura 3)

Figura 3

**Nuevas opciones de tratamiento con Fab**

**DigiFab® es seguro y efectivo en pacientes con situaciones de riesgo vital**

↓ ↓

**Intoxicación aguda: 80 mg (2 viales).**  
La dosis se puede repetir si no hay respuesta clínica



**Intoxicación crónica: comenzar con 1 vial (40 mg) de DigiFab®**



Repetir a la hora si no hay respuesta

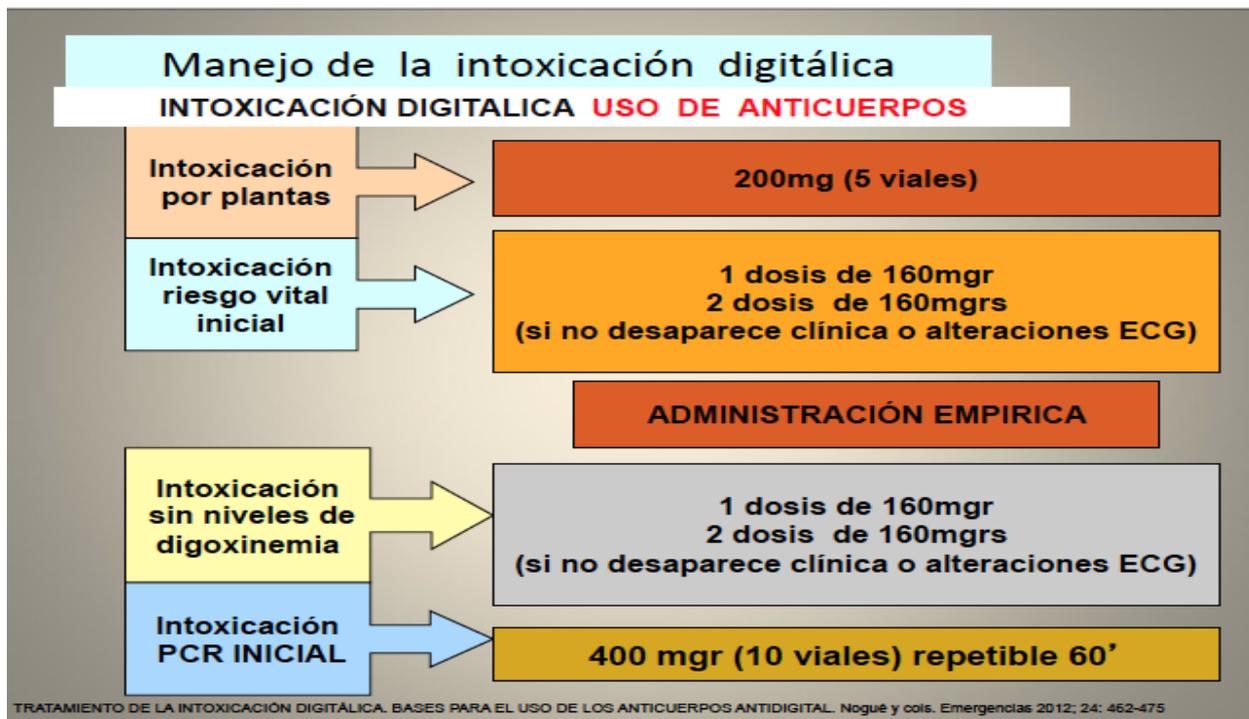
Situaciones especiales (Figura 4):

En caso de parada cardiaca, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular con o sin pulso se debe iniciar maniobras de reanimación cardio-pulmonar y administrar de forma inmediata 400 mg (10 viales) de Fab en bolo (sin diluir en SF), las cuales se podrían repetir a la hora si no ha habido respuesta y si se considera que el paciente aún tiene pronóstico neurológico. (9)

En caso de riesgo vital una dosis empírica de 160 mg de Fab podría ser suficiente, repitiéndose a la hora si las manifestaciones clínicas o electrocardiográficas no han desaparecido.

Si la intoxicación es secundaria al consumo de plantas ricas en glucósidos, como no sería posible el cálculo de los niveles en sangre, se debe administrar de forma empírica al inicio 200 mg (5 viales) de Digifab®.

Figura 4 (9)



Toxicidad en pacientes que se encuentran en tratamiento crónico con digoxina.

En estos pacientes el uso de anticuerpos está condicionado a la gravedad del cuadro, de lo contrario, la sola suspensión del fármaco, el manejo de complicaciones o situaciones desencadenantes de la intoxicación, podrían ser suficiente.

Si se establece el uso de anticuerpos, es conveniente iniciar el tratamiento con menor dosis de Fab. La administración de la mitad de la dosis de anticuerpos, o incluso menos, es el mejor enfoque terapéutico dado que con ello se controla los signos de toxicidad y se evita revertir completamente el efecto inotrópico en aquellos pacientes que dependen de él, evitando con ello complicaciones tales como descompensación de la insuficiencia cardiaca, shock cardiogénico o FA con respuesta ventricular no controlada. En función de la evolución se valorará la necesidad de dosis adicionales. Estudios recientes sugieren que la dosis de 40 mg podría contrarrestar el efecto indeseado de la digital, repitiéndola a los 60 minutos si no hubiese respuesta. (16),(17). Figura 3.

CONSIDERACIONES

Los niveles de digoxina disminuyen rápidamente tras la administración del anticuerpo, sin embargo, esa disminución no se puede valorar adecuadamente con los métodos de detección de niveles rutinarios debido a que estos no son capaces de diferenciar la fracción unida al anticuerpo de la libre, por lo que incluso los niveles de digoxina suelen aparecer elevados en sangre tras el tratamiento hasta por dos semanas, no relacionándose con mayor toxicidad o persistencia de la misma.

En pacientes con insuficiencia renal la eliminación del complejo anticuerpo-digoxina se puede retardar días incluso semanas, según el grado de insuficiencia, sin que ello suponga una modificación en la dosis de anticuerpo, incluso en pacientes que se encuentran en fase de diálisis. En estos casos, dado que existe riesgo de presentación de una nueva clínica cardiológica durante el tiempo de eliminación de los complejos, es conveniente mantener al paciente vigilado y

monitorizado durante 5 a 7 días. La hemodiálisis y diálisis peritoneal no son útiles en el tratamiento de la intoxicación y no están indicados para la eliminación del complejo digoxina-Fab, solo están indicados para el tratamiento de la hipercalemia grave.(19) Tampoco está indicado el tratamiento diurético para forzar la eliminación puesto que no es efectivo y podría potenciar los efectos adversos de la hipocalcemia. Una opción para eliminar el complejo Fab-digoxina es la plasmaféresis, la cual debería iniciarse a las 3 horas de la administración de los Fab.(9)

En pacientes inestables o con comorbilidad deberán ingresar en la UCI para vigilancia y control de las complicaciones. En pacientes estables, conscientes, con escasos síntomas, sin afectación renal, y sin grandes cambios electrocardiográficos, se podría valorar el ingreso en observación con vigilancia electrocardiográfica estrecha durante 6 horas, momento en el cual se repetirán los niveles de digoxina, si estos descienden por debajo de 2 ng/mL se podría valorar el alta hospitalaria.(10)

-Precauciones y efectos adversos:

- Alergia a las proteínas ovinas y pacientes que hayan recibido el tratamiento previamente ante un mayor riesgo de alergia al tratamiento. También en pacientes con alergias a la papaya.
- Aunque lo normal es que haya una mejoría en la hemodinamia del paciente puede ocurrir que tras el tratamiento se produzca hipotensión o insuficiencia cardiaca congestiva, principalmente en pacientes tomadores crónicos de digital dada la pérdida del efecto inotrópico del mismo. De ahí la importancia de disminuir la dosis de los anticuerpos en pacientes que consumen crónicamente digital. Por lo anterior todo paciente debe estar estrictamente monitorizado durante el tratamiento y después del mismo dado que pueda requerir apoyo inotrópico.(7)
- La hipocalcemia y la hipomagnesemia deben corregirse antes o durante la administración porque los fragmentos de anticuerpos específicos de digoxina disminuirán aún más el potasio y deben ser monitoreados con frecuencia.
- Los complejos formados interfieren con la determinación de la concentración sérica de digoxina por inmunoensayo; esto puede llevar a malinterpretar los resultados de los niveles séricos de digoxina si no se han eliminado todos los anticuerpos, que podría tardar de días a semanas, permaneciendo elevados durante ese tiempo. (20)



## BIBLIOGRAFÍA

1. Opie LH. Digitalis, Yesterday and Today, But Not Forever. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* . 2013;6:511–3.
2. Bandara V, Weinstein SA, White J, Eddleston M. A review of the natural history, toxinology, diagnosis and clinical management of Nerium oleander (common oleander) and Thevetia peruviana (yellow oleander) poisoning. *Toxicon*. Pergamon; 2010 Sep 1;56(3):273–81.
3. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurry MS, et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol*. Elsevier; 2012 Mar 1;28(2):125–36.
4. Malcom J, Arnold O, Howlett JG, Ducharme A, Ezekowitz JA, Gardner MJ, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference guidelines on heart failure--2008 update: best practices for the transition of care of heart failure patients, and the recognition, investigation and treatment of cardiomyopathies. *Can J Cardiol*. Pulsus Group; 2008 Jan;24(1):21–40.
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. Elsevier; 2013 Oct 15;62(16):e147–239.
6. Cardiac arrhythmias due to digoxin toxicity [Internet]. Uptodate. [cited 2018 Jan 29]. Available from: [https://www-uptodate-com.na-cdib.a17.csinet.es/contents/cardiac-arrhythmias-due-to-digoxin-toxicity?search=poisoning digoxina&source=search\\_result&selectedTitle=2~93&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www-uptodate-com.na-cdib.a17.csinet.es/contents/cardiac-arrhythmias-due-to-digoxin-toxicity?search=poisoning%20digoxina&source=search_result&selectedTitle=2~93&usage_type=default&display_rank=2)
7. Pincus M. Management of digoxin toxicity. *Aust Prescr*. NPS MedicineWise; 2016 Feb;39(1):18–20.
8. MacLeod-Glover N, Mink M, Yarema M, Chuang R. Digoxin toxicity: Case for retiring its use in elderly patients? *Can Fam Physician*. College of Family Physicians of Canada; 2016 Mar;62(3):223–8.
9. Nogué S, Cino J, Civeira E, Puiguriguer J, Burillo-putze G, Dueñas A, et al. Tratamiento de la intoxicación digitalica. *Bases para el uso de los anticuerpos antidigital*. *Emergencias*. 2012;24:462–75.
10. Digitalis (cardiac glycoside) poisoning - UpToDate [Internet]. [cited 2018 Jan 29]. Available from: [https://www-uptodate-com.na-cdib.a17.csinet.es/contents/digitalis-cardiac-glycoside-poisoning?search=poisoning digoxina&source=search\\_result&selectedTitle=1~93&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.na-cdib.a17.csinet.es/contents/digitalis-cardiac-glycoside-poisoning?search=poisoning%20digoxina&source=search_result&selectedTitle=1~93&usage_type=default&display_rank=1)
11. Ma G, Brady WJ, Pollack M, Chan TC. Electrocardiographic manifestations: digitalis toxicity. *J Emerg Med*. Elsevier; 2001 Feb 1;20(2):145–52.
12. Rajapakse S. Management of yellow oleander poisoning. *Clin Toxicol*. Taylor & Francis; 2009 Mar 7;47(3):206–12.
13. Patel V. Digitalis Toxicity Medication: Antidotes, Other, Anticholinergic Agents, Anticonvulsants, Hydantoins, Local Anesthetics, Amides, Electrolyte Supplements, Parenteral [Internet]. Medscape. 2017 [cited 2018 Jan 22]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/154336-medication#6>
14. Instituto Nacional de Gestión Sanitaria. *Protocolos Clínico Terapéuticos en Urgencias Extrahospitalarias*. 2013.
15. Dosing regimen for digoxin-specific antibody (Fab) fragments in patients with digoxin toxicity [Internet]. Uptodate. 2017 [cited 2018 Jan 27]. Available from: <https://www->

- uptodate-com.na-cdib.a17.csinet.es/contents/dosing-regimen-for-digoxin-specific-antibody-fab-fragments-in-patients-with-digoxin-toxicity?search=poisoning digoxina&source=search\_result&selectedTitle=3~93&usage\_type=default&display\_rank=3
16. Roberts DM, Gallapathy G, Dunuwille A, Chan BS. Pharmacological treatment of cardiac glycoside poisoning. *Br J Clin Pharmacol*. Wiley-Blackwell; 2016 Mar;81(3):488–95.
  17. Chan BSH, Buckley NA. Digoxin-specific antibody fragments in the treatment of digoxin toxicity. *Clin Toxicol*. Taylor & Francis; 2014 Sep 4;52(8):824–36.
  18. 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*. Taylor & Francis; 2016 Jul 2;54(6):488–94.
  19. Mowry JB, Burdmann EA, Anseeuw K, Ayoub P, Ghannoum M, Hoffman RS, et al. Extracorporeal treatment for digoxin poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016 Feb 7;54(2):103–14.
  20. Giménez Poderós T. Guía de antídotos del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla [Internet]. Centro de Información de Medicamentos Servicio de Farmacia Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. 2016 [cited 2018 Jan 22]. p. 14–5. Available from: [http://www.humv.es/webfarma//PROFESIONALES/2016\\_GUIA DE ANTIDOTOS EN HUMV.pdf](http://www.humv.es/webfarma//PROFESIONALES/2016_GUIA DE ANTIDOTOS EN HUMV.pdf)

Actualización: Enero 2021