

Revisión sistemática sobre la efectividad e indicaciones de los anticuerpos antidigoxina en la intoxicación digitalica

Vicente L. González Andrés

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Sevilla.

Introducción y objetivos. La intoxicación por glucósidos cardíacos es un problema médico frecuente por diferentes razones: su estrecho rango terapéutico, su utilización en pacientes de edad avanzada, en pacientes con función renal alterada, y por su interacción con otros fármacos. Existen dos tipos de intoxicación por digitalicos, una en el curso del tratamiento y otra, por ingestión accidental o en tentativas de suicidio. El objetivo de este estudio fue revisar y valorar el grado de evidencia científica existente sobre la efectividad y las indicaciones de uso de los fragmentos Fab de anticuerpos antidigoxina.

Métodos. Se realizó una búsqueda de la bibliografía en MEDLINE, The Cochrane Library, The Iowa Drug Information Service, Embase, LMS/R&D Insight, e Índice Médico Español, seleccionándose los estudios válidos mediante criterios de inclusión y exclusión explícitos. Los artículos seleccionados se clasificaron de acuerdo a su nivel de evidencia científica.

Resultados. Se revisaron los resúmenes de 252 artículos. No se encontró ningún ensayo controlado y aleatorizado; la mayoría de los estudios encontrados son descripciones de series de casos o casos únicos tratados con fragmentos Fab y los estudios de este tipo aportan una evidencia científica pobre. Ninguno de los esquemas de tratamiento con fragmentos Fab encontrados ha sido validado en un ensayo controlado y aleatorizado.

Conclusiones. Existe un alto grado de concordancia, en las publicaciones revisadas, sobre la efectividad y la indicación de los fragmentos Fab en las intoxicaciones digitalicas agudas graves de carácter accidental o en tentativas de suicidio. Sin embargo, en las intoxicaciones que aparecen en el curso de un tratamiento con digitalicos, la actitud terapéutica habitual es el tratamiento convencional y la monitorización de la gravedad del paciente.

Palabras clave: Digoxina. Toxicidad. Inmunoglobulinas Fab. Anticuerpos.

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 49-58)

Correspondencia: Dr. V.L. González Andrés.
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Consejería de Salud.
Luis Montoto, 89, 4.ª planta. 41071 Sevilla.
Correo electrónico: vga@csalud.junta-andalucia.es

Recibido el 26 de febrero de 1999.
Aceptado para su publicación el 23 de septiembre de 1999.

Systematic Review of the Effectiveness and Prescription of Antidigoxin Antibodies in the Treatment of Digitalis Intoxication

Introduction and objectives. Cardiac glucoside intoxication is a frequent medical problem given the following: the very narrow therapeutic range, its use in advanced aged patients, in patients with altered renal function, and because of interaction with other drugs. There are two types of digitalis intoxication: one that appears as a complication of the treatment with digitalis, and the other as a result of an accidental ingestion or in suicide attempt. The objective of this study was to review and assess the level of scientific evidence on the effectiveness and the indications of use of Fab fragments of antidigoxine antibodies.

Methods. A systematic bibliographic search in the following databases was made: MEDLINE, The Cochrane Library, The Iowa Drug Information Service, Embase, LMS/R&D Insight, and Índice Médico Español. The selected papers were classified according to their level of scientific evidence.

Results. Abstracts of 252 references were reviewed. In the reviewed bibliography no controlled, randomized trials were found. Most of the studies found are descriptions of case series or single cases that were treated with antidigoxin Fab fragments. These types of studies provide little or no scientific evidence to speak of. None of the treatment regimes with antidigoxin antibody Fab fragments so far proposed have proven to be valid in a controlled, randomized clinical trial.

Conclusions. There is a very high level of concordance among the studies reviewed with regards to the efficacy and the indications for the use of Fab fragments in severe acute accidental digitalis intoxication and in suicide attempts. Regarding those intoxications that result in patients undergoing digitalis therapy, usual therapeutic approach is traditional treatment and the monitorization of the severity of the intoxication.

Key words: Digoxin. Toxicity. Fab immunoglobulins. Antibodies.

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 49-58)

INTRODUCCIÓN

Incidencia de intoxicación por digitálicos y mortalidad

La intoxicación por glucósidos cardíacos, especialmente por digoxina, que es el de uso terapéutico más habitual, es un problema médico frecuente debido al estrecho rango terapéutico que poseen estos compuestos. Se ha estimado que más del 15% de los pacientes admitidos en un hospital recibirá tratamiento con digoxina y casi el 35% de los mismos puede manifestar signos de toxicidad por este fármaco¹.

Los estudios publicados en los años 60 y 70 encontraron que aproximadamente un 20% de los pacientes que recibía terapia de mantenimiento con digoxina manifestaba síntomas o signos de toxicidad en algún momento de su curso clínico. No obstante, hasta la introducción en 1969 de un test de radioinmunoanálisis 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 llevaban a cabo por criterios clínicos. Esto hace que las cifras de incidencia publicadas, antes de dicha fecha, pudieran estar sobrevaloradas². 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 al³, 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%. Sin embargo, un estudio retrospectivo⁴ de la mortalidad de la intoxicación por digoxina, en pacientes hospitalizados, de 1980 a 1988, encontró una tasa de mortalidad del 4,6% (excluyendo los casos de intoxicación aguda por accidente o intento de suicidio).

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 precozmente y con dosis bien ajustadas.

Se ha propuesto el uso de los fragmentos Fab antidigoxina en dos situaciones⁵:

1. *Alteraciones que amenazan directamente la vida*: arritmias ventriculares, como la taquicardia ventricular o la fibrilación ventricular y las bradiarritmias, incluyendo la bradicardia sinusal por debajo de

40 pulsaciones por minuto refractaria a 1 mg de atropina, bloqueos auriculoventriculares de segundo o tercer grado 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 pulsaciones por minuto 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 los niños se utiliza siempre la neutralización equimolar.

En general, las indicaciones de la terapia con fragmentos Fab son las siguientes⁶:

1. Ingestión de una cantidad excesiva de digital (en niños, más de 4 mg o más de 0,1 mg/kg de peso y en adultos, más de 10 mg).

2. Valores establecidos y pertinaces de digital en suero superiores a 5 ng/ml en niños o 6 ng/ml en adultos.

3. Valores séricos de potasio superiores a 6 mEq/l en niños o 5,5 mEq/l en adultos.

4. Arritmias cardíacas o trastornos de conducción que sean potencialmente amenazadores para la vida del paciente.

5. Signos y síntomas rápidamente progresivos de toxicidad digitálica.

La administración habitual de fragmentos Fab es por infusión intravenosa, de una sola vez, en 20 a 30 min. No obstante, se ha sugerido administrar dicha dosis en dos partes iguales, la primera mitad en unos 15 min y la segunda, en unas 7 h, con el objetivo de disminuir el riesgo de recurrencia de la intoxicación⁷.

Efectos adversos del uso de fragmentos Fab antidigoxina

En general son raros⁵:

1. Reacciones de hipersensitividad en el 0,8% de los casos. Es la única contraindicación de esta terapia.

2. Fallo cardíaco por la abolición del efecto terapéutico de la digoxina, efecto difícil de demostrar.

3. Recurrencia de los signos de toxicidad un tiempo después de la inmunoterapia, causada por la digoxina libre remanente. Suele producirse 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 h. Esta hipopotasemia refleja la eficacia del tratamiento y ocasionalmente requiere la administración de cloruro potásico.

Objetivos del estudio

El objetivo de este estudio fue revisar la efectividad y las indicaciones de uso publicadas de los anticuerpos antidigoxina y valorar el grado de evidencia científica de las mismas.

Esta revisión sistemática fue realizada para responder a una consulta del Hospital Punta Europa de Algeciras (Cádiz), sobre las indicaciones de uso de este medicamento, ya que al tratarse de un hospital de tamaño medio, y ser los fragmentos Fab antidigoxina considerados como medicamento extranjero, y de un precio elevado, los profesionales de dicho centro no disponen de ellos de manera habitual, al no estar incluidos en la guía farmacoterapéutica de dicho hospital. Pensamos que esta circunstancia no es exclusiva de dicho centro hospitalario, y que esta revisión puede ser de utilidad para otros centros o servicios hospitalarios.

MÉTODOS

Antes de la selección de los artículos a incluir en esta revisión sistemática, se definieron los criterios de inclusión que se iban a emplear, y que son los siguientes:

Tipo de población

Pacientes, de cualquier edad, con intoxicación digitalica, tanto las de tipo agudo como las que aparecen en el curso del tratamiento con digitálicos.

Tipo de intervención

Tratamiento de la intoxicación digitalica con perfusión intravenosa de fragmentos Fab de anticuerpos antidigoxina.

Tipo de resultados

Los estudios a incluir deberían aportar información sobre resultados clínicos del tratamiento con fragmentos Fab antidigoxina, así como sobre los posibles efectos secundarios de dicho tratamiento.

Tipos de estudios

Se consideró la inclusión de los siguientes tipos de estudios: los ensayos controlados y aleatorizados, las

series de casos tratados con este medicamento y los estudios de evaluación económica del tratamiento con fragmentos Fab antidigoxina.

Idiomas utilizados

Sólo se revisaron artículos en inglés y en castellano.

Estrategia de búsqueda bibliográfica y fuentes documentales consultadas

Para la selección de los artículos, se realizaron búsquedas bibliográficas sistemáticas, utilizando la palabra clave «anticuerpos antidigoxina», en las siguientes fuentes documentales, con las estrategias de búsqueda que se indican:

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, CD-ROM: revisiones sistemáticas, abstracts de revisiones de efectividad y registro mundial de ensayos clínicos (Issue 1, 1998)

En la búsqueda en The Cochrane Library se utilizaron los términos «digoxin, antibody, antidigoxin».

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

Los términos utilizados para la búsqueda en esta fuente documental fueron los siguientes:

- Digoxin-antibody-FAB-fragment.
- Digoxin-antibody-drug-therapy.
- Digitalis-intoxication.
- Antidigoxin FAB.
- Anti-digoxin FAB.
- Digibind*.
- Digitalis-antidot*.

4. Ficheros del Centro Andaluz de Información del Medicamento (CADIME)

Estos ficheros contienen información elaborada de las consultas que se realizan a dicho centro, para las que se revisan artículos de unas 200 revistas biomédicas españolas e internacionales.

5. EMBASE: Drugs & Pharmacology CD-ROM (Silver Platter®): (años 1996-98, Dec)

Los términos utilizados para la estrategia de búsqueda fueron los mismos que para la fuente documental IDIS.

6. EMBASE: Pharmacy-CD ROM (Silver Platter®): (años 1988-99, Mar)

Los términos utilizados para la estrategia de búsqueda fueron los mismos que para la fuente documental IDIS.

7. LMS/R&D Insight CD ROM (ADIS International®)

Los términos utilizados para la estrategia de búsqueda fueron los mismos que para la fuente documental IDIS.

8. 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, 4, 5, 6, y 7 se ha contado con la colaboración del CADIME y para la fuente 8 con la colaboración de la Biblioteca de la Consejería de Salud.

Extracción de la información y valoración de los niveles de evidencia

La selección de los artículos a valorar se realizó mediante la lectura de los resúmenes y la aplicación de los criterios de inclusión definidos.

A partir de esa lectura, se revisaron todos aquellos artículos que cumplieran los criterios de inclusión, así como los que trataban de revisiones clínicas sobre el uso de anticuerpos antidigoxina, o que describían esta técnica terapéutica. Asimismo, se revisaron las referencias bibliográficas para comprobar si los artículos que citaban estaban incluidos en nuestra búsqueda.

Por último, todos los artículos que cumplieran los criterios de inclusión fueron valorados cualitativamente por el primer autor, y se clasificaron según su nivel de evidencia de acuerdo con la clasificación de Jovell y Navarro-Rubio⁸. Asimismo, se resumieron los principales resultados de cada uno de los artículos revisados (tabla 1).

RESULTADOS

A partir de las búsquedas realizadas se revisaron los resúmenes de 252 artículos, de los cuales se seleccionaron 33 que correspondían a los que hacían revisiones del uso de anticuerpos antidigoxina, a los que describían el uso de éstos y a los que describían casos de utilización clínica de los mismos.

En la búsqueda bibliográfica secundaria, a partir de las referencias de esos 33 artículos, no se obtuvieron referencias nuevas que hubieran escapado a nuestra búsqueda inicial.

De estos 33 artículos revisados, se seleccionaron los 9 que cumplieran todos los criterios de inclusión en la revisión sistemática, para la valoración de su evidencia

TABLA 1. Valoración de los principales estudios consultados

Publicación	Metodología	Resultados	Conclusiones	Nivel de evidencia científica
Ujhelyi et al ¹³	N.º de casos: 14 casos de dos hospitales, durante un período de 18 meses Población: adultos (media = 64 años) Tipo de estudio: observacional de farmacocinética y farmacodinamia	Tras la administración de Fab antidigoxina, se incrementa rápidamente la digoxina total, eliminándose en dos fases. La primera de 11,6 ± 4,1 h y la segunda de 118 ± 57 h Los valores de digoxina libre disminuyen rápidamente tras la administración de Fab antidigoxina, a unos valores 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 h Todos los pacientes mejoraron parcial o completamente sus signos y síntomas con la administración de Fab antidigoxina	1. La eliminación de la digoxina después de la administración de Fab antidigoxina está retardada en pacientes con disfunción renal 2. El repunte de digoxina libre está retardado en los pacientes anéfricos 3. 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	VIII (pobre)

TABLA 1. Valoración de los principales estudios consultados (continuación)

Publicación	Metodología	Resultados	Conclusiones	Nivel de evidencia científica
Taboulet et al ⁵	<p><i>N.º de casos:</i> 92 casos tratados en UCI</p> <p><i>Población:</i> adultos</p> <p><i>Tipo de estudio:</i> 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"> Sólo marcapasos (n = 23) Sólo Fab antidigoxina (n = 12) Ambos tratamientos (n = 16) 	<p>41 pacientes sobrevivieron sólo con el tratamiento convencional (lavado gástrico, carbón activado y atropina)</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>Los accidentes iatrogénicos con los marcapasos fueron frecuentes (14/39, 36%) y a menudo fatales (5/39, 13%)</p> <p>La inmunoterapia no se asoció con ningún efecto adverso serio (0/28, 0%) y fue más segura que el marcapasos (p < 0,05)</p>	<ol style="list-style-type: none"> En la intoxicación digitálica, el marcapasos tiene unos efectos preventivos y curativos limitados, es difícil de manejar y expone a los pacientes a severos accidentes iatrogénicos Los fragmentos Fab actúan como un poderoso antídoto y son más seguros y fáciles de usar que el marcapasos Los fragmentos Fab deberían utilizarse como terapia de primera línea en la intoxicación por digital Si fallara la inmunoterapia, se utilizaría el marcapasos 	V (regular)
Mauskopf y Wenger ⁹	<p><i>Población:</i> 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 < 5 años sin cardiopatía, ingestión accidental</p> <p>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><i>Tipo de estudio:</i> 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>	<p>La probabilidad de supervivencia para todos los grupos es mayor en los tratados con fragmentos Fab</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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 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 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 	V (regular)

TABLA 1. Valoración de los principales estudios consultados (continuación)

Publicación	Metodología	Resultados	Conclusiones	Nivel de evidencia científica
Smolarz et al ¹⁴	<i>N.º de casos:</i> 34 <i>Población:</i> de 2 a 80 años (edad media = 44 años) <i>Tipo de estudio:</i> serie de casos	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 h (media 3,2 h) La tolerancia de la infusión de fragmentos Fab fue buena, no se observaron reacciones de hipersensibilidad	1. 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 2. La terapia con Fab es simple y puede ser realizada en cualquier hospital 3. 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	VIII (pobre)
Wenger et al ¹⁵	<i>N.º de casos:</i> 63 <i>Población:</i> adultos (edad media 50,6 años) <i>Tipo de estudio:</i> serie de casos (estudio multicéntrico)	Se excluyeron del análisis 7 pacientes (2 por dosis inadecuada, 2 por diagnóstico erróneo y 3 por su estado agónico) De los 56 pacientes restantes, 53 tuvieron una respuesta positiva a la administración de fragmentos Fab Uno de los pacientes que respondieron positivamente tuvo una recaída por haber recibido una dosis insuficiente y murió Los 52 restantes, incluyendo dos con intoxicación por digitoxina, se recuperaron totalmente 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 La respuesta a los fragmentos Fab comenzaba alrededor de los 30 minutos tras la administración No se produjo ninguna reacción adversa, salvo un ligero eritema en el lugar de la prueba de sensibilidad cutánea, pero ninguna reacción sistémica	1. El tratamiento de la intoxicación por digoxina o por digitoxina con anticuerpos específicos antidigoxina es rápido y parece ser seguro 2. Los fragmentos de anticuerpos no parecen tener otros efectos más que los de contrarrestar la acción de los digitalicos 3. Las intoxicaciones por digitalicos potencialmente amenazadoras para la vida pueden ser tratadas con rapidez y seguridad mediante el empleo de fragmentos Fab específicos frente a la digoxina	VIII (pobre)
Woolf et al ¹⁶	<i>N.º de casos:</i> 29 (28 intoxicaciones por digoxina y 1 intoxicación por digitoxina) <i>Población:</i> niños (edad media = 1,5 años) <i>Tipo de estudio:</i> serie de casos	En 27 (93%) se resolvieron todos los signos y síntomas de la intoxicación por digitalicos Un paciente tuvo una respuesta parcial, pero tenía una intoxicación concomitante por quinidina y había sufrido una resucitación traumática antes de ser hospitalizada. Murió una semana después Otro niño, con una enfermedad cardíaca severa subyacente, pareció no responder a los fragmentos Fab Tres pacientes necesitaron una segunda dosis de Fab entre 4-16 horas después de la primera 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 No se encontraron reacciones alérgicas frente a los fragmentos Fab	1. Recomiendan la utilización de Fab en el tratamiento de las intoxicaciones por digitalicos 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 una concentración plasmática de digoxina superior o igual a 6,4 nmol/l (> 5,0 ng/ml) en la fase de eliminación, y que tengan también una arritmia que amenace sus vidas, inestabilidad hemodinámica, hiperpotasemia o toxicidad rápidamente progresiva 2. 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	VIII (pobre)

TABLA 1. Valoración de los principales estudios consultados (continuación)

Publicación	Metodología	Resultados	Conclusiones	Nivel de evidencia científica
Antman et al ¹⁰	<p><i>N.º de casos:</i> 150 <i>Población:</i> 25 casos eran niños (edad media tres meses) y 125 tenían más de 16 años (edad media 65 años) <i>Tipo de estudio:</i> serie de casos, estudio multicéntrico de 21 hospitales de los EE.UU. (139 pacientes intoxicados por digoxina y 5 intoxicados por digitoxina y del resto se desconoce el tipo de glicósido)</p>	<p>En 94 casos se realizó previamente una prueba de sensibilidad cutánea, encontrándose sólo un caso con eritema local, sin hinchazón ni induración La respuesta a los Fab no se recogió en dos casos y sólo se evaluaron 148 119 pacientes (80%) resolvieron sus síntomas y signos de intoxicación digitálica 14 (10%) mejoraron y 15 (10%) no tuvieron ninguna respuesta Los cinco pacientes con intoxicación por digitoxina se encontraban entre los que tuvieron una respuesta completa 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 h 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 tenían intoxicaciones por digitálicos y uno fue clasificado como verdadero no respondedor a la terapia De los 32 pacientes que presentaron efectos adversos, sólo a 14 se les atribuyó a la terapia con Fab Seis pacientes (4%) desarrollaron rápidamente una hipopotasemia Cuatro (3%) experimentaron una exacerbación de su fallo congestivo cardíaco tras el tratamiento con Fab Dos pacientes sufrieron ligeros episodios hipotensivos Otro paciente tuvo náuseas Un neonato, de varias horas de edad, desarrolló una apnea transitoria durante la infusión de Fab Se apreció una recurrencia de la toxicidad en sólo dos pacientes</p>	<p>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 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</p>	VIII (pobre)
Wenger ¹⁷	<p><i>N.º de casos:</i> 28 <i>Población:</i> adultos con función renal alterada <i>Tipo de estudio:</i> serie de casos</p>	<p>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 27 casos no tuvieron recrudescencia de la enfermedad Un sólo caso tuvo una recurrencia de la intoxicación a los 10 días del tratamiento, que persistió durante otros diez días</p>	<p>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 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</p>	VIII (pobre)

TABLA 1. Valoración de los principales estudios consultados (continuación)

Publicación	Metodología	Resultados	Conclusiones	Nivel de evidencia científica
Hickey et al ¹¹	<i>N.º de casos:</i> 717 <i>Población:</i> adultos (edad media en varones = 75 años y en mujeres = 72 años) <i>Tipo de estudio:</i> serie de casos	La dosis media utilizada fue 120 mg y la dosis más frecuentemente administrada fue 80 mg 357 pacientes (50%) experimentaron una completa recuperación de los signos y síntomas de la intoxicación 172 (24%) tuvieron una recuperación parcial y 98 (12%) no respondieron al tratamiento En 99 pacientes (14%) la respuesta fue incierta 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 Ningún paciente sin enfermedad cardíaca con sobredosis estaba entre los que no respondían 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 20 (2,8%) pacientes tuvieron recrudescencia de la intoxicación, que se asoció sólo con una dosis inicial inadecuada El 7% de los pacientes tuvo algún tipo de reacción adversa al tratamiento con Fab	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	VIII (pobre)

científica. Ocho artículos correspondían a series de casos y el noveno, a un estudio de coste-efectividad.

De cada uno de los 9 artículos seleccionados, se expone en la tabla 1 un resumen de su metodología, principales resultados, conclusiones y el nivel de evidencia científica que tienen.

En la bibliografía revisada no se encontró ningún ensayo controlado y aleatorizado sobre el uso de fragmentos Fab antidigoxina.

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 aporta una evidencia científica pobre, según la tabla de clasificación de Jovell y Navarro-Rubio⁸.

Con un nivel de evidencia regular, encontramos el estudio retrospectivo no aleatorizado de Taboulet et al¹² y el análisis de coste-efectividad publicado por Mauskopf y Wenger⁹.

DISCUSIÓN

En la elaboración de este trabajo se ha seguido una metodología rigurosa de revisión sistemática de bibliografía, similar a la descrita por Guallar et al¹⁸ para la elaboración de los metaanálisis, y se han consultado diferentes bases de datos; sin embargo, somos conscientes de las limitaciones del mismo, al no haber contado con un segundo revisor experto en cardiología, así como al no haber explorado la posible existencia de bibliografía gris sobre el tema.

La falta de ensayos controlados y aleatorizados sobre el uso terapéutico de los fragmentos Fab antidigoxina puede ser debida, por una parte, a la baja incidencia de la toxicidad severa por digoxina en los pacientes tratados con dicho fármaco y, por otra, a que al estar indicados los fragmentos de Fab en situaciones que amenazan la vida del paciente, como si se tratara de un antídoto, los motivos éticos dificultan la realización de ese tipo de estudios.

De los artículos revisados, destacamos, por ser los que tienen un mayor número de pacientes, el estudio

multicéntrico prospectivo no aleatorizado, de 150 casos, publicado por Antman et al¹⁰ y el estudio de seguimiento de Hickey et al¹¹, de 717 casos. Estos estudios fueron realizados en la etapa de uso controlado de este medicamento, para conocer con más detalle la respuesta de los pacientes y poder aprobar su uso generalizado en los casos de intoxicación digitalica. Asimismo, se pueden considerar complementarios por las diferentes edades de los grupos de población que estudia cada uno, ya que el primero tiene muchos pacientes jóvenes con intoxicaciones por intento de suicidio, y el segundo tiene una población en su mayoría de más de 70 años, con problemas cardíacos y con intoxicaciones digitalicas en el curso de su tratamiento de base.

El estudio retrospectivo no aleatorizado de Taboulet et al⁵, que compara tres grupos de tratamiento, presenta el inconveniente de que su muestra es pequeña, aunque su diseño le confiere un nivel de evidencia mayor que el de las series de casos.

Por otra parte, el análisis de coste-efectividad publicado por Mauskopf y Wenger⁹, aunque supone una aproximación interesante para valorar las posibles indicaciones de esta terapia, y nos orienta sobre los costes de tratamiento en los diferentes grupos de pacientes, tiene su debilidad en que utiliza estimaciones de coste y de beneficios procedentes de ensayos clínicos no controlados y de estimaciones de expertos.

En relación con las posibles complicaciones de la inserción del marcapasos, Taboulet et al¹², en un estudio retrospectivo no aleatorizado, 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 esta razón recomiendan la utilización de la inmunoterapia como primera medida del tratamiento de la intoxicación aguda por digitalicos. Estos autores supeditan la implantación del marcapasos para el control de la bradicardia severa al fracaso previo del tratamiento con fragmentos Fab.

Dado que la neutralización con fragmentos Fab es una terapia costosa, a veces no está disponible en hospitales pequeños y a menudo se retrasa su administración en las intoxicaciones por digoxina hasta que ocurre una arritmia seria. Sin embargo, la terapia con Fab es simple de administrar y puede ser realizada en cualquier hospital.

Por otra parte, en los casos que sobrevienen en el curso del tratamiento, la indicación del tratamiento con Fab debería ser cuidadosamente analizada y considerada, ya que no existen criterios inequívocos que permitan predecir el curso de una intoxicación por digital.

Otro aspecto que nos llama la atención es no haber encontrado 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 de ligera a

moderada. 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 moderados².

CONCLUSIONES

1. Existe un alto grado de concordancia, en los estudios revisados, respecto a la indicación, seguridad y efectividad del 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, así como en las intoxicaciones que sobrevienen a lo largo de un tratamiento con digoxina.

2. Los fragmentos Fab antidigoxina actúan como un poderoso antídoto y son más seguros y fáciles de usar que el marcapasos, por lo que deberían ser considerados como una terapia de primera línea del bloqueo A-V en las intoxicaciones severas por digital.

3. Respecto a las intoxicaciones que sobrevienen en los pacientes sometidos a tratamiento con digitalicos 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 necesaria la utilización de los fragmentos Fab.

4. Ninguno de los esquemas de tratamiento con fragmentos Fab antidigoxina propuestos ha sido validado en un ensayo clínico controlado y aleatorizado.

5. Sería deseable disponer de ensayos 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. Asimismo, se debería estudiar la posible aplicación de los fragmentos Fab como una ayuda diagnóstica en las sospechas de intoxicación digitalica.

6. Por otra parte, a la hora de decidir la indicación clínica de los fragmentos Fab, serían de gran utilidad los estudios de coste efectividad de las dos opciones terapéuticas frente a intoxicaciones menos graves en pacientes bajo tratamiento con digitalicos y no limitar la investigación a la valoración aislada del coste que tienen los dichos fragmentos.

7. En cualquier caso, la utilización de este medicamento debería estar protocolizada en cada hospital.

AGRADECIMIENTO

Queremos expresar nuestro agradecimiento al CADIME y a la Biblioteca de la Consejería de Salud por sus generosas y rápidas colaboraciones en las búsquedas bibliográficas y en la obtención de los artículos seleccionados. Asimismo, agradecemos a los Dres. Federico Vallés (Hospital Reina Sofía, Córdoba) y Félix Malpartida (Hospital Carlos Haya, Málaga) sus comentarios sobre este texto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caspi O, Zylber-Katz E, Gotsman O, Wolf DG, 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, Smith TW. Recognition and management of digitalis toxicity. *Am J Cardiol* 1992; 69: 108G-119G.
3. Borron SW, Bismuth C, 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: 1.189-1.194.
5. Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C. Clinical features and management of digitalis poisoning-Rationale for immunotherapy. *Clin Toxicol* 1993; 31: 247-260.
6. Krisanda TJ. Digitalis toxicity, using immunotherapy when supportive care isn't enough. *Postgrad Med* 1992; 91: 273-284.
7. Schaumann W, Kaufmann B, Neubert P, Smolarz A. 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.
8. Jovell A, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 740-743.
9. Mauskopf JA, Wenger TL. Cost-effectiveness analysis of the use of digoxin immune Fab (ovine) for treatment of digoxin toxicity. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1.709-1.714.
10. 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: 1.744-1.752.
11. 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.
12. Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C, Vicaut E. Acute digitalis intoxication-Is pacing still appropriate? *Clin Toxicol* 1993; 31: 261-273.
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, 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, 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, Lovejoy FH. The use of digoxin-specific Fab fragments for severe digitalis intoxication in children. *N Eng J Med* 1992; 326: 1.739-1.744.
17. Wenger TL. Experience with digoxin immune Fab (ovine) in patients with renal impairment. *Am J Emerg Med* 1991; 9 (Supl 1): 21-23.
18. Guallar E, Damián J, Martín-Moreno JM. Metaanálisis y revisiones sistemáticas en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 345-354.