

## ORIGINAL

## 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

August Supervía<sup>1,4</sup>, Andrea Martínez Baladrón<sup>5</sup>, Francisca Córdoba<sup>3,4,6</sup>, Francisco Callado<sup>7</sup>, Victoria Lobo Antuña<sup>8</sup>, Jordi Puiguriquer<sup>4,9</sup>, Elena Fuentes<sup>3,10</sup>, Valle Molina Samper<sup>11</sup>, Antonio F. Caballero-Bermejo<sup>12</sup>, Susana Vert<sup>3,13</sup>, Francisco Ruíz-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>5</sup>, Oriol Pallàs<sup>1,2</sup>, Benjamín Climent<sup>8</sup>, Maider Igartua Astibia<sup>11</sup>, Edith Gutiérrez<sup>12</sup>, Santiago Nogue<sup>3,4</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 describir las diferencias entre intoxicaciones agudas y crónicas y evaluar la administración de su antídoto específico: los anticuerpos antidigoxina (AcAD).

**Método.** Estudio retrospectivo, observacional y multicéntrico en 15 servicios de urgencias hospitalarios de 8 comunidades autónomas durante 7 años. Se recogieron datos de filiación, clínica, tratamiento y destino al alta. Los pacientes se dividieron según era la intoxicación aguda o crónica y según recibían o no AcAD.

**Resultados.** Se recogieron 27 intoxicaciones agudas y 631 crónicas. La edad media fue de 83,9 (7,9) años, y el 76,9% eran mujeres. Los pacientes con intoxicación aguda tenían menor edad media (80,0 (12) vs 84,1 (7,7) años;  $p < 0,038$ ), y porcentaje de causa accidental (85,2% vs 100%;  $p < 0,001$ ) y mayor gravedad en la escala *Poison Severity Score* (29,6% vs 12,5%;  $p < 0,001$ ). Treinta y cuatro pacientes recibieron AcAD (5,4%) y constituyen un grupo de menor edad [78,7 (11,5) vs 84,2 (7,6);  $p < 0,001$ ], con mayor porcentaje de intoxicaciones agudas (20,6% vs 3,2%), intencionalidad suicida (8,8% vs 0,2%) y gravedad (50% vs 11,2%,  $p < 0,001$  en todas las comparaciones). El 76,1% precisó ingreso. La mortalidad fue del 11,4%.

**Conclusiones.** Las intoxicaciones por digoxina suelen ser crónicas y predominan en mujeres. Las intoxicaciones agudas son de mayor gravedad. Los pacientes que precisaron administración de AcAD tenían intoxicaciones más graves y mayor porcentaje de intoxicaciones agudas y con intencionalidad suicida.

**Palabras clave:** Intoxicaciones. Digoxina. Intoxicación crónica. Anticuerpos antidigoxina.

### Characteristics of digoxin toxicity attended in Spanish emergency departments according to type of poisoning and administration of digoxin antibodies: the DIGITOX study

**Background and objective.** Digoxin toxicity accounts for a small percentage of poisonings attended by emergency departments. This study aimed to describe differences between acute and chronic digoxin toxicity and assess the use of digoxin-specific antibody fragments (digoxin-Fab) as an antidote.

**Methods.** Retrospective, observational, multicenter study in 15 hospital emergency departments in 8 Spanish autonomous communities in 7 years. We collected patient, clinical and treatment variables, and discharge destination. Patients were classified according to whether toxicity was acute or chronic and whether digoxin-Fab was administered or not.

**Results.** Twenty-seven acute and 631 chronic digoxin poisonings were attended. The mean (SD) patient age was 83.9 (7.9) years, and 76.9% were women. Patients with acute toxicity were younger (80.0 [12] years) than those with chronic toxicity (84.1 [7.7] years) ( $P < .038$ ), and accidental poisoning was less common (in 85.2% vs 100% in chronic toxicity;  $P < .001$ ). Cases of acute toxicity were also more serious (*Poison Severity Score* (29.6% vs 12.5% in chronic

#### 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), España.

<sup>4</sup>Fundación Española de Toxicología Clínica, España.

<sup>5</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España.

<sup>6</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona, España.

<sup>7</sup>Servicio de Urgencias, Unidad de Toxicología Clínica, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España.

(Continúa a pie de página)

#### Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

#### Autor para correspondencia:

August Supervía  
Servicio de Urgencias  
Hospital del Mar  
Passeig Marítim, 22-29  
08003 Barcelona, España.

#### Correo electrónico:

asupervia@psmar.cat

#### Información del artículo:

Recibido: 14-5-2023

Aceptado: 14-7-2023

Online: 8-9-2023

#### Editor responsable:

Juan González del Castillo

<sup>8</sup>Consorti Hospital General Universitari, Valencia, España. <sup>9</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Son Espases, Mallorca, España. <sup>10</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España. <sup>11</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España. <sup>12</sup>Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España. <sup>13</sup>Servicio de Urgencias, Hospital de Viladecans, Barcelona, España. <sup>14</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Clínico, 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.

toxicity;  $P < .001$ ). Thirty-four patients were treated with digoxin-Fab (5.4%). These patients were younger (78.7 [11.5] years vs 84.2 (7.6) years), their toxicity was more often acute (in 20.6% vs 3.2% in chronic toxicity), more had attempted suicide (8.8% vs 0.2% with chronic toxicity), and more had severe symptoms (50% vs 11.2%) ( $P < .001$ , all comparisons). Hospital admission was required for 76.1%. Overall, mortality was 11.4%.

**Conclusions.** Chronic toxicity accounts for most digoxin poisoning cases, and most patients are women. Acute toxicity is more serious. Patients who required digoxin-Fab have more severe poisoning. Such patients usually have acute toxicity, and attempted suicide is more often the reason for the emergency.

**Keywords:** Poisoning. Digoxin. Chronic toxicity. Digoxin antibodies.

## Introducción

Las intoxicaciones agudas son un motivo de consulta frecuente en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH), y representan un 0,5-1% del total de visitas<sup>1,2</sup>. Si bien las intoxicaciones más frecuentemente atendidas son las debidas al alcohol, las debidas a las drogas de abuso ilegales y a fármacos les siguen en frecuencia. Entre las intoxicaciones medicamentosas, las más frecuentes son las debidas a benzodiacepinas, seguidas a cierta distancia por otros fármacos, entre los que figura la digoxina.

Respecto a la digoxina, su farmacocinética con un estrecho margen terapéutico, así como las características de la población a la que se prescribe, hace que la mayoría de las intoxicaciones digitálicas sean sobredosificaciones progresivas y accidentales, con especial incidencia en pacientes ancianos, en los que puede llegar a representar hasta un 25% del total de intoxicaciones por fármacos<sup>3</sup>. En esta población, dada la presencia de factores predisponentes y potenciadores de la intoxicación, sería más apropiado denominar sobredosificación o acúmulo del fármaco en lugar de intoxicación crónica. En todo caso, la elevada incidencia de toxicidad por digoxina en pacientes ancianos hace que la presencia de comorbilidades y el índice de Barthel (IB) sean parámetros a considerar en estos casos, tal como concluyó un estudio retrospectivo que incluyó 4 hospitales de Cataluña, que identificó el IB como factor predictivo de mortalidad a los 30 días<sup>4</sup>.

Pero no sólo hay intoxicaciones crónicas. También se dan intoxicaciones agudas, generalmente relacionadas con una intencionalidad suicida. En ambos casos son intoxicaciones potencialmente graves, con posibilidad de evolución fatal<sup>5,6</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 consiste en medidas de soporte hemodinámico, la observación bajo monitorización electrocardiográfica continua hasta que las concentraciones del fármaco en sangre hayan bajado por lo menos hasta el rango terapéutico, el control de las arritmias que pudieran aparecer y la corrección de las alteraciones del ionograma y de la insuficiencia renal. En los casos en los que estén indicados, debe procederse a la administración de anticuerpos antidigoxina (AcAD)<sup>7</sup>.

El conocimiento de las características de las intoxicaciones por digoxina es relevante para poder prevenirlas. Las sobredosificaciones crónicas, las más frecuentes, acontecen en pacientes ancianos con comorbilidades,

por lo que averiguar cómo se produce esta sobredosificación abriría una vía para mejorar la farmacovigilancia de la prescripción y dosificación de la digoxina, ya que el 100% de estos casos son fácilmente prevenibles. Por otro lado, el uso de AcAD, cada vez más accesibles a los SUH, puede modificar el pronóstico de estos pacientes.

Se planteó un estudio multicéntrico, con inclusión de varias comunidades autónomas españolas, con el objetivo de describir el perfil epidemiológico actual de estas intoxicaciones, analizar su prevalencia, características clínicas y analíticas, así como el tratamiento administrado a los pacientes que consultan en los SUH españoles por intoxicación por digoxina. Asimismo, se ha pretendido identificar las diferencias en las características de estas intoxicaciones según fuesen agudas o crónicas, así como describir las diferencias de los pacientes en función de la necesidad o no de administrar AcAD.

## Método

El estudio DIGITOX es un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y multicéntrico en el que han intervenido 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. Los pacientes se identificaron en cada centro, atendiendo a la codificación del informe de alta. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años de ambos sexos que acudieron a los SUH de los centros participantes y que cumplían los criterios de intoxicación por digoxina, ya fuese aguda o crónica. Se definió intoxicación crónica 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, transcurridas 6 horas de la última ingesta en pacientes que recibían tratamiento con digoxina. La intoxicación aguda se definió 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. También se incluyeron como intoxicación aguda los posibles casos de iatrogenia en los que, tras la administración endovenosa de digoxina para el tratamiento de una taquiarritmia, se detectaron síntomas de intoxicación junto a concentraciones elevadas de digoxina por lo menos a las 4 horas de su administración.

De cada caso se recogió edad, sexo, tipo de intoxicación (aguda o crónica), intencionalidad (accidental, suicida) y grado de dependencia del paciente cuantificado con el IB<sup>8</sup>. El IB es una escala que va de 0 a 100 y que mide el grado de dependencia de los pacientes para las actividades de la vida diaria, donde 0 corresponde a una dependencia total y 100 a una independencia total y que clasifica a los pacientes en tres categorías: grave (IB < 60), moderada (IB 61-90) e independiente (IB > 90). También se recogió la presencia de factores predisponentes y facilitadores de toxicidad (antecedentes de miocardiopatía estructural previa, hipoxemia crónica, alcalosis metabólica, hipotiroidismo, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipercalcemia e hipernatremia y tratamiento con macrólidos)<sup>7</sup>, la participación en el episodio de otros fármacos con actividad cardiovascular (betabloqueantes o calcio-antagonistas), y la concentración de digoxina sérica total y de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> y creatinina. Finalmente, se recogieron datos de la sintomatología clínica, las horas de estancia en urgencias, el tratamiento administrado, incluyendo el uso o no de AcAD y la dosis utilizada, y el destino final del paciente. La gravedad de la intoxicación se valoró mediante la escala *Poison Severity Score* (PSS), que clasifica la gravedad de las intoxicaciones en cuatro categorías: leve, moderada, grave y fatal<sup>9</sup>.

Los datos correspondientes a cada caso fueron recogidos, de forma retrospectiva, por el investigador de cada centro, el cual los introdujo en una base de datos creada específicamente para este trabajo. Se realizó un análisis estadístico comparativo según el tipo de intoxicación fuera aguda o crónica, así como del subgrupo de pacientes tratados con AcAD en relación con los que no los recibieron. Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, SPSS Inc), versión 25.0. Tras estudiar la normalidad de distribución de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnoff, 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 considera estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

El estudio 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. 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 reclutamiento fueron atendidos 658 episodios de intoxicación por digoxina en los 15 SUH participantes en el estudio. Los pacientes tenían una edad media de 83,9 (DE 7,9) años, 509 (76,9%)

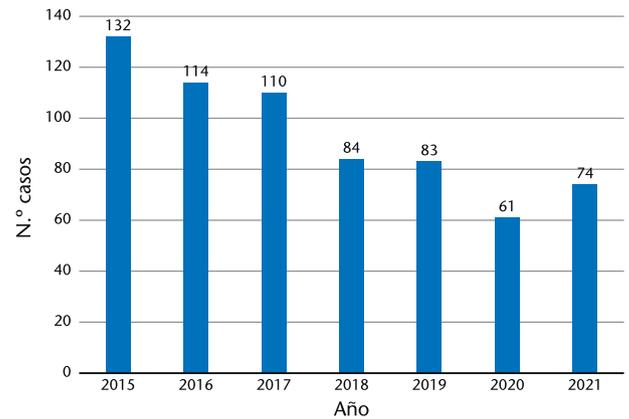


Figura 1. Número de casos de intoxicación digitalica por año.

eran mujeres, y 315 (53,2%) tenían algún grado de dependencia (IB < 90). Ninguna de las mujeres atendidas por intoxicación por digoxina se encontraba en estado de gestación. La concentración media de digoxina al ingreso fue de 4,64 (DE 4,82) ng/ml. La distribución del número de casos visitados por año se muestra en la Figura 1.

La mayoría de las intoxicaciones fueron crónicas (95,9%) y la causa más frecuente de intoxicación fue la accidental, en 653 casos (99,2%). Respecto a la gravedad, la mayoría fueron leves o moderadas. La puntuación del PSS indicó una gravedad leve o moderada en 570 casos (86,6%), grave en 78 (11,8%), y fatal en 9 (1,4%). Un caso de intoxicación aguda no fue clasificado según el PSS por ser secundario a la administración endovenosa de digoxina para el tratamiento de una fibrilación auricular rápida y haber sido diagnosticado de intoxicación por digoxinemia elevada sin repercusión clínica. Se observó algún tipo de afectación clínica en 614 casos (93,3%), y predominó la sintomatología gastrointestinal (372 casos, 56,5%) y la neurológica (234, 35,6%). Los trastornos del ritmo más frecuentemente observados fueron los ritmos ventriculares lentos, sobre todo la fibrilación auricular lenta por bloqueo del nodo atrioventricular (254 casos, 38,6%).

La mayoría de pacientes recibieron tratamiento sintomático. Se realizó descontaminación digestiva con carbón activado en 8 pacientes (1,2%) y con lavado gástrico en 12 (1,8%). Veinticuatro pacientes (3,6%) requirieron la administración de drogas vasoactivas, y 34 casos (5,4%) precisaron la administración de AcAD. Finalmente, 501 pacientes (76,1%) precisaron ingreso en una unidad de hospitalización convencional, y 24 casos (3,6%) en cuidados intensivos o unidad coronaria. Se produjeron 75 fallecimientos (11,4%). En los pacientes que ingresaron, la estancia media hospitalaria fue de 8,1 (DE 9,4) días.

Se produjeron 27 (4,1%) intoxicaciones agudas y 631 (95,9%) crónicas. El análisis según el tipo de intoxicación, aguda o crónica, mostró que los pacientes con intoxicaciones agudas tenían mayores concentraciones de digoxinemia al ingreso [4,8 (DE 2,2) vs 3,7 (DE 1,6);  $p = 0,005$ ], un mayor porcentaje de intoxicaciones graves y fatales según la escala PSS (29,6% vs 12,5%;

**Tabla 1.** Manifestaciones electrocardiográficas en las intoxicaciones por digoxina según el tipo

	Aguda N = 27 n (%)	Crónica N = 631 n (%)	p
<b>Auriculares rápidas</b>			ns
Fibrilación auricular	1 (3,7)	13 (2,1)	
Flutter auricular	1 (3,7)	10 (1,6)	
TAquicardia auricular	0	2 (0,3)	
	0	1 (0,2)	
<b>Auriculares lentas</b>	12 (44,4)	348 (55,2)	ns
Bradicardia sinusal	0	16 (2,5)	
BAV primer grado	1 (3,7)	6 (0,9)	
BAV segundo grado	0	5 (0,8)	
BAV completo	1 (3,7)	7 (1,1)	
FA lenta	6 (22,2)	248 (39,3)	
FA bloqueada	0	4 (0,6)	
Ritmo nodal	2 (7,4)	17 (2,7)	
<b>Ventriculares</b>	2 (7,4)	16 (2,5)	<b>0,009</b>
Bigeminismo	0	2 (0,3)	
Extrasistolia	0	9 (1,4)	
Taquicardia ventricular	1 (3,7)	2 (0,3)	
Fibrilación ventricular	1 (3,7)	2 (0,3)	
<b>Asistolia</b>	2 (7,4%)	3 (0,5%)	<b>&lt; 0,001</b>

BAV: bloqueo auriculoventricular; FA: fibrilación auricular; ns: no significativo. Los valores en negrita denotan significación estadística ( $p < 0,05$ ).

$p < 0,001$ ) y menos intoxicaciones de causa accidental (85,2% vs 100%;  $p < 0,001$ ). Entre las intoxicaciones agudas, hubo 4 en las que la intencionalidad fue suicida. Asimismo, aunque no alcanzó significación estadística, en las intoxicaciones agudas había una tendencia a un menor porcentaje de pacientes con algún grado de dependencia según el IB, mayor frecuencia de clínica de tipo circulatorio y de trastornos electrocardiográficos, y menor porcentaje de sintomatología digestiva y neurológica. Las características de las intoxicaciones, según fueran agudas o crónicas, se muestran en las Tablas 1, 2 y 3.

Los pacientes con intoxicación aguda precisaron con mayor frecuencia la administración de drogas vasoactivas (14,8% vs 3,8%;  $p = 0,017$ ) y de AcAD (25,9% vs 4,3%;  $p < 0,001$ ). En cambio, no hubo diferencias en otros tipos de tratamiento, como sueroterapia (81,5% vs 80,2%), o estimulación con electrocatéter o implantación de marcapasos (2 y 8 casos, respectivamente). Tampoco hubo diferencias en la necesidad de hemodiálisis en los casos de insuficiencia renal aguda (ningún caso en los casos agudos y 6 en los de toxicidad crónica). En cuanto al destino, más de la mitad de los pacientes con intoxicación aguda y más de tres cuartas partes de los que tenían una toxicidad crónica precisaron ingreso en una unidad de hospitalización convencional, sin que existieran diferencias significativas. Sí se produjeron diferencias en la necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), que fue mayor en los pacientes con intoxicación aguda (55,6% vs 2,7%;  $p < 0,001$ ) (Figura 2). Existía una tendencia no significativa a una mayor permanencia en urgencias en los casos de intoxicación aguda [29,2 (DE 27,2) vs 18,7 (DE 20,9) horas] y entre los pacientes que ingresaron, a una mayor estancia media [17,9 (DE 32,1) días vs 7,7 (DE 6,9) días]. Se produjeron 75 fallecimientos, 74 de ellos en los casos de intoxicación crónica.

**Tabla 2.** Características de las intoxicaciones por digoxina según el tipo

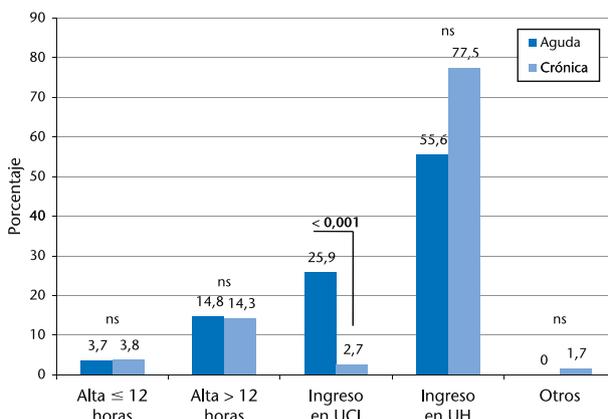
	Aguda N = 27 n (%)	Crónica N = 631 n (%)	p
<b>Edad media años (DE)</b>	80,8 (12,0)	84,1 (7,7)	ns
<b>Sexo</b>			ns
Hombres	7 (4,7)	142 (95,3)	
Mujeres	20 (4)	489 (96,1)	
<b>Finalidad de la exposición</b>			<b>&lt; 0,001</b>
Accidental	23 (85,2)	631 (100)	
Suicida	4 (14,8)	0	
Otras	1 (3,7)	0	
<b>Poisoning Severity Score<sup>a</sup></b>			<b>&lt; 0,001</b>
Menor	6 (22,2)	275 (43,6)	
Moderado	12 (44,4)	277 (43,9)	
Grave	8 (29,6)	70 (11,1)	
Fatal	0	9 (1,4)	
<b>Dependencia según el índice de Barthel<sup>b</sup></b>			ns
Independiente ( $\geq 90$ )	16 (59,3)	256 (40,6)	
Moderada (60-89)	8 (29,6)	193 (30,6)	
Dependiente ( $< 60$ )	3 (11,1)	157 (24,9)	
<b>Presencia de factores predisponentes</b>	21 (77,8)	487 (77,2)	0,05
<b>Presencia de factores potenciadores</b>	2 (7,4)	58 (9,2)	ns
<b>Intoxicación asociada a BB</b>	15 (55,6)	277 (43,9)	ns
<b>Intoxicación asociada a Ca-antag</b>	1 (3,7)	104 (16,5)	ns
<b>Digoxinemia al ingreso (ng/ml) [media (DE)]</b>	<b>4,8 (2,2)</b>	<b>3,7 (1,6)</b>	<b>0,005</b>

<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 todos los pacientes con intoxicación aguda y en 606 pacientes con intoxicación crónica.

BB: betabloqueantes; Ca-antag: calcioantagonistas; ns: no significativo. Los valores en negrita denotan significación estadística ( $p < 0,05$ ).

En el grupo de 34 pacientes que recibieron tratamiento con AcAD, en 7 de ellos (20,6%) la causa de la intoxicación era aguda, lo que representa el 55,6% de todos los pacientes con intoxicación aguda. Los otros 27 pacientes tenían una intoxicación crónica, representando el 4,3% de todos los pacientes con toxicidad crónica ( $p < 0,001$ ). En 7 de los 34 pacientes (20,6%) fue nece-

**Figura 2.** Destino de los pacientes con intoxicación por digoxina.

UCI: unidad de cuidados intensivos; UH: unidad de hospitalización; ns: no significativo.

**Tabla 3.** Manifestaciones clínicas según el tipo de intoxicación digitalica

	Aguda N = 27 n (%)	Crónica N = 631 n (%)	p
<b>Presencia de clínica</b>	25 (92,6)	589 (93,3)	ns
<b>Clínica neurológica</b>	7 (25,9)	227 (36)	ns
Desorientación	77 (58,3)	396 (46,1)	
Síndrome confusional <sup>a</sup>	4 (14,8)	85 (13,5)	
Otros	2 (7,4)	107 (17,0)	
<b>Clínica digestiva</b>	13(48,1)	359 (56,9)	ns
Náuseas	7 (25,9)	245 (38,8)	
Vómitos	10 (37,0)	239 (37,9)	
Diarreas	2 (7,4)	91 (14,4)	
Otros	0	32 (5,1)	
<b>Clínica circulatoria</b>	7 (25,9)	98 (15,5)	ns
Hipertensión arterial <sup>b</sup>	1 (3,7)	17 (2,7)	
Shock <sup>c</sup>	1 (3,7)	12 (1,9)	
Parada cardiaca	3 (11,1)	5 (0,8)	
Otros	3 (11,1)	67 (10,6)	

<sup>a</sup>Síndrome confusional: presencia de alteración del nivel de conciencia y la capacidad atencional, conllevando otra serie de alteraciones cognitivas, del estado de ánimo, del sueño y de la conducta.

<sup>b</sup>Hipertensión arterial: presión arterial a su llegada superior a 140/90.

<sup>c</sup>Shock: presencia de hipotensión mantenida que no responde a fluidoterapia y/o precisa administración de drogas vasoactivas.

Los valores en negrita denotan significación estadística ( $p < 0,05$ ).

sario administrar una segunda dosis de AcAD para controlar la sintomatología de la intoxicación. Las características diferenciales de los pacientes a los que se administraron AcAD se muestran en la Tabla 4. Los AcAD se administraron más frecuentemente en pacientes 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 (DE 2,7) ng/ml vs 3,6 (DE 1,5) ng/ml;  $p < 0,001$ ] y con mayor gravedad según la puntuación del PSS ( $p < 0,001$ ). La dosis inicial de AcAD fue similar en los casos de intoxicación aguda o crónica [249,17 (DE 299,84) mg vs 117,74 (DE 91,0) mg respectivamente;  $p = 0,07$ ]. Las dosis totales fueron de 285,83 (DE 276,70) mg vs 135,30 (DE 92,24) mg. Cuatro pacientes (5,5%) fallecieron, 2 durante los primeros 7 días del ingreso y otros 2 posteriormente. No se detectaron efectos adversos graves (sólo un caso de náuseas y vómitos) durante la administración de los AcAD ni posteriormente.

## Discusión

Los resultados de este estudio multicéntrico, con la mayor muestra de pacientes con esta intoxicación en España, revelan que la mayoría de las intoxicaciones por digoxina atendidas en los SUH participantes son crónicas o accidentales, se producen con mayor frecuencia en mujeres de edad avanzada y en pacientes con algún grado de discapacidad. Las intoxicaciones agudas se dan en pacientes con una media de edad menor a las crónicas, pero revisten mayor gravedad, hay casos con intencionalidad suicida, tienen mayores concentraciones plasmáticas de digoxina a la llegada a los SUH y precisan mayor uso de AcAD. Por su parte, los pacientes que reciben tratamiento con AcAD son de menor edad, tienen intoxi-

**Tabla 4.** Características de los pacientes con intoxicación digitalica según si recibieron anticuerpos antidigoxina

	Sí N = 34 n (%)	No N = 624 n (%)	p
<b>Edad media años (DE)</b>	78,7 (11,5)	84,2 (7,6)	<b>0,003</b>
<b>Sexo</b>			ns
Hombres	5 (14,7)	144 (23,1)	
Mujeres	29 (85,3)	480 (76,9)	
<b>Tipo de intoxicación</b>			<b>&lt; 0,001</b>
Aguda	7 (20,6)	20 (3,2)	
Crónica	27 (79,4)	604 (96,8)	
<b>Finalidad de la exposición</b>			<b>&lt; 0,001</b>
Accidental	31 (91,2)	622(99,6)	
Suicida	3 (8,8)	1 (0,2)	
Otras	0	1 (0,2)	
<b>Poisoning Severity Score<sup>a</sup></b>			<b>&lt; 0,001</b>
Menor	2 (5,9)	279 (44,7)	
Moderado	15 (44,1)	274	
Grave	16 (47,1)	62 (9,9)	
Fatal	1 (2,9)	8 (1,3)	
<b>Dependencia según el índice de Barthel<sup>b</sup></b>			<b>0,012</b>
Independiente ( $\geq 90$ )	23 (67,6)	249 (39,9)	
Moderada (60-89)	4 (11,8)	197 (31,6)	
Dependiente ( $< 60$ )	6 (17,6)	154 (96,3)	
<b>Índice de Barthel</b>	78,6 (30,2)	71,8 (28,6)	ns
<b>Digoxinemia al ingreso (ng/ml) [media (DE)]</b>	<b>5,8 (2,7)</b>	<b>3,6 (1,5)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Presencia de clínica</b>	33 (97,1)	581 (93,1)	ns
<b>Clínica digestiva</b>	14 (41,2)	272 (43,6)	<b>0,013</b>
<b>Clínica neurológica</b>	20 (58,8)	403 (64,6)	ns
<b>Arritmias supraventriculares lentas</b>	26 (76,5)	334 (53,5)	<b>0,032</b>
<b>Arritmias supraventriculares rápidas</b>	1 (2,9)	15 (2,4)	ns
<b>Arritmias ventriculares</b>	6 (17,6)	12 (1,9)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Asistolia</b>	3 (8,8)	2 (0,3)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Destino</b>			<b>&lt; 0,001</b>
Alta $< 12$ horas	1 (2,9)	24 (3,8)	
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)	
<b>Horas en urgencias</b>	28,2 (30,5)	18,7 (20,6)	ns
<b>Días de ingreso [media (DE)]</b>	14,9 (26,2)	7,7 (7,2)	<b>0,002</b>
<b>Fallecimientos [media (DE)]</b>	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.

UH: unidad hospitalaria; UCI: unidad cuidados intensivos; ns: no significativo; DE: desviación estándar.

Los valores en negrita denotan significación estadística ( $p < 0,05$ ).

caciones más graves y mayores concentraciones plasmáticas de digoxina a su ingreso en los SUH.

Al igual que en estudios previos<sup>10</sup>, la mayor parte de los pacientes con intoxicaciones por digoxina son mujeres de edad avanzada. En España, las intoxicaciones por digoxina en pacientes ancianos suponen el 5-25% del total de las intoxicaciones farmacológicas<sup>3,11</sup>, y aumentan con la edad, llegando a superar el 40% en pacientes de más de 85 años<sup>12</sup>. También en otros países, como Holanda o Turquía, la mayoría de intoxicados por digoxina eran mayores de 75 años<sup>13,14</sup>. Consecuentemente con la edad de los pacientes, muchos de ellos tenían algún

grado de dependencia medido por el IB. Este índice es una escala que ha mostrado su utilidad en la evaluación del estado funcional de los pacientes de edad avanzada y se ha propuesto también como estándar para fines clínicos y de investigación<sup>15</sup>. Este hecho, junto a la elevada incidencia de intoxicación por digoxina en pacientes ancianos, hace que el IB sea un parámetro a considerar en estos casos. En este trabajo, en los pacientes con intoxicación crónica, hasta una cuarta parte tenía una afectación grave, lo que implica una mayor comorbilidad y fragilidad. Este hecho es concordante con los resultados de un estudio previo en el que el IB se identificó como factor independiente de mortalidad en pacientes con intoxicación por digoxina<sup>4</sup>. Una explicación a esta asociación sería el hecho que un episodio intercurrente, como la intoxicación por digoxina, puede ocasionar un deterioro funcional que conduzca al fallecimiento del paciente.

La sintomatología más frecuentemente referida por los pacientes, tanto en las intoxicaciones agudas como en las crónicas, fue la gastrointestinal, seguida de la neurológica. Esto coincide con un estudio español previo, donde las náuseas y los vómitos fueron ampliamente descritos por los pacientes intoxicados<sup>10</sup>. Las arritmias lentas, sobre todo la fibrilación auricular con respuesta ventricular lenta, fueron las más frecuentemente detectadas en ambos grupos, si bien, como era esperable, en las intoxicaciones agudas y, sobre todo, en los pacientes que recibieron AcAD había un mayor porcentaje de arritmias ventriculares. Una mayoría de pacientes recibió tratamiento sintomático, y precisó descontaminación digestiva un pequeño porcentaje de casos. Sin entrar a valorar si la indicación fue correcta o no, el porcentaje está acorde con las indicaciones de descontaminación digestiva propuestas por el Calitox<sup>16</sup>. El porcentaje de pacientes que requirieron tratamiento vasoactivo fue bajo, lo que está en concordancia con el hecho de que la mayoría de las intoxicaciones fueron leves o moderadas. La gravedad de las intoxicaciones analizadas (el 85% de casos fueron leves o moderadas), que además se producen en pacientes de edad avanzada, y con la presencia de factores predisponentes y potenciadores de la intoxicación en muchas ocasiones, hace debatible el uso del término intoxicación en todos los casos, y puede resultar también apropiado el de sobredosificación o el de acúmulo de fármaco. En todo caso, las consecuencias clínicas y el manejo de estos pacientes no deberían variar sea cual sea el término utilizado.

Con respecto al destino de los pacientes, el 76,1% precisó ingreso hospitalario, el 3,6% ingresó en una unidad de críticos y la mortalidad fue del 11,4%. Estos datos son concordantes con los referenciados en estudios previos, tanto nacionales<sup>4,10</sup> como internacionales<sup>17</sup>. En un estudio norteamericano que evaluó la evolución de las intoxicaciones por digoxina en pacientes de más de 65 años a lo largo de un periodo de 8 años, la mortalidad a los 30 días fue del 14% en 2007 y del 10% en 2014<sup>14</sup>. En este estudio, al igual que en el presente, también se describe una disminución en los ingresos por intoxicación digitalica en los años más recientes<sup>14</sup>. Si se analiza la mortalidad en los casos de intoxicación aguda, ésta se sitúa en un 3,7%, inferior al 16% del es-

tudio de Pap *et al.*<sup>18</sup>, realizado en Hungría, si bien este estudio sólo recogía pacientes con intoxicación digitalica aguda. Las diferencias en los porcentajes de mortalidad podrían ser debidas, en parte, al menor número de pacientes incluidos en el estudio húngaro y al mayor porcentaje de intoxicaciones graves. En su trabajo, 20 de los 50 casos analizados (40%) tenían un PSS 3-4, en comparación con el 29,6% de nuestro estudio.

Por otro lado, la administración de AcAD ha mostrado su importancia en el tratamiento de situaciones de riesgo vital en pacientes con intoxicación digitalica<sup>19</sup>. Los AcAD se unen a la digoxina libre en plasma y mejoran la frecuencia cardiaca y la concentración de potasio. No obstante, en pacientes con toxicidad digitalica crónica, se cree que, debido a la moderada mejoría observada en estos parámetros, otros factores, como la toma de más de un fármaco cardiovascular, pueden influir en la bradiarritmia, la hiperpotasemia y, finalmente, en los fallecimientos de estos pacientes<sup>20-22</sup>. Además, se sabe que los AcAD son más eficaces en exposiciones a altas dosis de digoxina, con un índice de respuesta del 50 al 90% en las intoxicaciones agudas y del 12 al 49% en las crónicas<sup>20</sup>. En este estudio, se administraron AcAD con más frecuencia a pacientes con intoxicación aguda, con digoxinemia más elevadas y con mayor gravedad en la escala PSS. Estos resultados difieren de un estudio australiano realizado en pacientes con intoxicación crónica y en el que los AcAD se administraron más frecuentemente en pacientes con uso concomitante de fármacos con efecto cronotropo negativo y en aquellos con menor frecuencia cardiaca al ingreso. Al contrario que en este trabajo, no encontraron diferencias en la edad de los pacientes a los que administraron AcAD<sup>23</sup>. Estas diferencias podrían explicarse porque en este estudio se incluyen pacientes con intoxicación aguda, que son el grupo al que se administran AcAD con más frecuencia y que son de menor edad. Con respecto a las dosis administradas, estas fueron similares en los casos de intoxicación aguda y crónica. Si bien no se apreciaron efectos adversos graves con las dosis administradas, es probable que dosis inferiores hubieran sido igualmente eficaces. Recientes estudios encuentran una buena respuesta con la administración de un solo vial de 40 mg de AcAD en las intoxicaciones crónicas y de 2 viales en las intoxicaciones agudas, con la posibilidad de repetir dosis en caso de no observarse respuesta<sup>24,25</sup>. Esto, en ausencia de la posibilidad de determinación de digoxinemia libre, deberá realizarse en base a criterios clínicos y electrocardiográficos<sup>26</sup>.

La principal limitación de nuestro estudio es su carácter retrospectivo, con lo que algunos casos podrían no haber sido detectados, incluyendo aquellos posibles casos de digitalización rápida para el tratamiento de una taquiarritmia en urgencias, y que no conste el diagnóstico de intoxicación en el informe de alta. No obstante, sigue siendo el mayor estudio sobre intoxicación por digoxina realizado en España, con un número de casos relevante para que sus resultados tengan validez.

Como conclusión, destacar que la intoxicación por digoxina es más frecuente en pacientes mayores y en mujeres, que la intoxicación crónica es más frecuente

que la aguda y que la gravedad de la intoxicación suele ser leve o moderada, si bien la mayoría de los pacientes precisan ingreso hospitalario. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las gastrointestinales y el trastorno del ritmo más frecuentemente detectado es la fibrilación auricular con respuesta ventricular enlentecida. Con respecto al tratamiento, sólo en un bajo porcentaje de pacientes fue necesaria la administración de AcAD, los cuales se administraron preferentemente en pacientes más jóvenes, con intoxicaciones agudas y de mayor gravedad. Al analizar los diferentes grupos, los pacientes con intoxicación aguda tienden a ser de menor edad, tienen menos intoxicaciones accidentales, mayores concentraciones de digoxinemia al ingreso y mayor gravedad en la escala PSS. Por su parte, los pacientes que reciben tratamiento con AcAD son de menor edad, tienen mayor porcentaje de intoxicaciones agudas, mayores digoxinemias iniciales y son de mayor gravedad. El tratamiento con AcAD en la intoxicación por digoxina tiene unas indicaciones concretas<sup>7</sup>, pero en muchos centros no están disponibles, lo que puede hacer que en ocasiones no sean administrados. Sin entrar en la valoración de su correcta indicación, ya que no es el objetivo de este trabajo, la creación de la Red de Antídotos, que facilita los préstamos hospitalarios de antídotos entre diferentes centros, permitiría adecuar el tratamiento con AcAD en las intoxicaciones por digoxina en los que estos estén indicados<sup>27</sup>.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran que 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 éstos 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 en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a 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.

## 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, Pallàs 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.
- Supervía A, Salgado E, Calpe X, Galicia M, García Gibert L, Córdoba F, et al. Mortalidad inmediata y a los 30 días en las intoxicaciones digitales atendidas en los Servicios de Urgencias Hospitalarios de Catalunya. *Emergencias.* 2019;31:39-42.
- Nogué S, Munné P, Paz MA. Intoxicación digitalica aguda tratada con anticuerpos antidigoxina. *Med Clin (Barc).* 1989;93:638.
- Salvadó-Pérez E, Pajarón-Guerrero M, Nogué-Xarau S, Bragulat-Baur E. Intoxicación digitalica mortal. *Rev Clin Esp.* 2005;205:43-4.
- 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.
- Stone SP, Ali B, Auberleek I, Thompsell A, Young A. The Barthel Index in clinical practice: use on a rehabilitation ward for elderly people. *J Roy Coll Phys Lond.* 1994;28:419-23.
- Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998;36:205-13.
- Pita-Fernández S, Lombardia-Cortiña M, Orozco-Veltrán D, Gil-Guillén V. Clinical manifestations of elderly patients with digitalis intoxication in the emergency department. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;53:e106-10.
- Puiguriguer Ferrando J, Miralles Corrales S, Frontera Juan G, Campillo-Artero C, Barceló Martín B. Intoxicaciones en la tercera edad. *Rev Clin Esp.* 2021;221:441-7.
- Béjar Calzada CM, Pi-Figueras Valls M, Clemente Rodríguez C, Pallàs Villaronga O, Arnau Barrés I, et al. Características de las intoxicaciones agudas en pacientes ancianos según la edad. *Rev Toxicol.* 2020;37:44-7.
- Aarnoudse ALHJ, Dileman JP, Stricker HCh. Age- and gender- specific incidence of hospitalization for digoxin intoxication. *Drug Safety.* 2007;30:431-56.
- Kirilmaz B, Saygi S, Gungor H, Turk UO, Alioglu E, Akiuz S, et al. Digoxin intoxication: an old enemy in modern era. *J Geriatr Cardiol.* 2012;9:237-42.
- Wade DT, Collin C. The Barthel ADL index: a standard measure of physical disability? *Int Disabil Studies.* 1988;10:64-7.
- Nogué S, Puiguriguer J, Amigó M. Indicadores de calidad para la asistencia urgente de pacientes con intoxicaciones agudas (Calitox-2006). *Rev Calid Asist.* 2008;23:173-91.
- Angraal S, Nuti SV, Masoudi FA, Freeman JV, Muriguah KM, Shah ND, et al. Digoxin use and associated adverse events among older adults. *Am J Emerg Med.* 2019;132:1191-8.
- Pap C, Zacher G, Kartesz M. Prognosis in acute digitalis poisoning. *Orv Hetil.* 2005;146:507-13.
- Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRC 2006 Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2017;114:1088-132.
- Chan BSH, Buckley NA. Digoxin-specific antibody fragments in the treatment of digoxin toxicity. *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52:824-36.
- 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.
- Chan BS, Isbister GK, Page CB, Isoardi KZ, Chiew AL, Kirby KA, 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.
- Arbabian H, Lee HM, Graudins 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.
- Bracken LM, Chan BWSH, 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.
- 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.
- Aguilar-Salmerón A, Martínez-Sánchez L, Broto-Sumalla A, Fernández de Gamarra-Martínez E, García-Peláez M, Nogué-Xarau S. Recomendaciones de disponibilidad y utilización de antídotos en los hospitales según su nivel de complejidad asistencial. *Emergencias.* 2016;28:45-54.