



Antídoto. Anticuerpo que posee mayor afinidad por la digoxina que su receptor situado en la bomba de sodio-potasio (responsable tanto de los efectos terapéuticos como tóxicos). Tras unirse a las moléculas de digoxina, es excretado por los riñones.

## **USO CLÍNICO**

- Tratamiento de intoxicación digitálica letal o que potencialmente letal (**E:** extranjero). Incluye:
  - Ingestión aguda de digoxina (>10 mg en adultos o >4 mg (>0,1 mg/kg) en niños), resultando en concentración sérica >10 ng/ml; aunque la concentración sérica no refleja las concentraciones miocárdicas hasta 4-6 horas después y, por tanto, una concentración inicial elevada no indica el uso de anticuerpos antidigoxina en ausencia de toxicidad evidente, una concentración inicial >10 ng/ml puede ser predictiva de toxicidad, según algunos estudios recientes.
  - Ingestión crónica que lleva un estado persistente de concentraciones de digoxina >6 ng/ml en adultos y >4 ng/ml en niños.
  - Manifestaciones de intoxicación digitálica mortal debido a sobredosis (arritmias ventriculares graves, bradicardia progresiva, bloqueo de segundo y tercer grado que no responden a atropina, concentraciones séricas de potasio >5,5 mEq/l en adultos y >6 mEq/l en niños).

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

**Los datos de seguridad en pacientes neonatales son limitados. Las estimaciones de dosis se basan en cálculos derivados para dosificación de adultos.**

### **En ingesta aguda de cantidad desconocida:**

- Dosis en niños y adultos: 10 viales intravenosos inicialmente, si es necesario se pueden administrar otros 10 viales (20 viales en total es adecuado para tratar la mayoría de las ingestiones letales).

### **En el resto de los casos:**

- Se calculará la dosis en función de una serie de parámetros y en función de las siguientes fórmulas:

$$\text{Fórmula A} = 80 \times \text{mg digoxina} \times K,$$

siendo: mg digoxina = cantidad de fármaco tóxico administrado en mg; K = factor de corrección según formulación:

- Intravenosa/cápsulas: K = 1.

- Comprimidos/ jarabe:  $K = 0,8$ .

$$\text{Fórmula B} = 80 \times (P \times \text{VDR} \times D / 1000),$$

siendo: P= peso, D = nivel de digoxina en sangre en ng/ml y VDR dependiente de la edad:

Edad	Valor VDR
<1 mes (prematuro)	5
<1 mes (a término)	7,5
1 mes	12
1-12 meses	18
1 a 7 años	16
>7 años	10

Se pueden diferenciar 5 escenarios para el cálculo de dosis:

1. Dosis errónea en paciente que no tomaba previamente digoxina:

**Dosis de Fab (mg) = resultado fórmula A.**

2. Dosis errónea en paciente que tomaba previamente digoxina, pero no sabemos niveles previos:

**Dosis de Fab (en mg) = resultado fórmula A + resultado fórmula B,** tomando  $D = 3$ .

3. Paciente en tratamiento con digoxina. No consta dosis errónea, pero existe sospecha clínica y no conocemos los niveles. Fase de distribución de última dosis (administración oral en las últimas 6 horas o intravenosa en últimas 3 horas):

**Dosis de Fab (en mg) = resultado fórmula B,** tomando  $D = 5$ .

4. Paciente en tratamiento con digoxina. No consta dosis errónea, pero existe sospecha clínica y no conocemos los niveles. Fase de eliminación de última dosis (más de 6 horas en administración oral 6 horas o más de 3 horas si administración intravenosa):

**Dosis de Fab (en mg) = resultado fórmula B,** tomando  $D = 3$ .

5. Paciente en tratamiento con digoxina. No consta dosis errónea, pero existe sospecha clínica y conocemos niveles. Fase de eliminación de última dosis (más de 6 horas en administración oral 6 horas o más de 3 horas si administración)

**Dosis de Fab (en mg) = resultado fórmula B,** tomando  $D = \text{niveles de digoxina (ng/ml)}$ .

**Fallo renal y hepático:** no existen datos para ajustar las dosis en fallo renal o hepático; sin embargo, la eliminación del complejo digoxina-anticuerpo antidigoxina es renal, por lo que deben ser usados con precaución en pacientes con insuficiencia renal y se precisa monitorización prolongada de recurrencia de toxicidad.

## Preparación:

- Reconstituir cada vial hasta una concentración de 10 mg/ml con agua estéril para inyecciones. Añadir la reconstitución hasta un volumen adecuado de suero salino fisiológico (SSF).
- Para dosis muy pequeñas, el vial reconstituido se puede ser diluido añadiendo 36 ml adicionales de SSF para alcanzar una concentración de 1 mg/ml. A los niños y neonatos que precisen dosis muy pequeñas se les puede administrar los anticuerpos antidigoxina reconstituidos sin diluir a través de una jeringa de tuberculina.
- Dado el riesgo de hipersensibilidad, se puede realizar una prueba cutánea: se diluyen 80 mg en 20 ml de SSF (concentración de 4 mg/ml). De dicha solución se toma 0,1 ml y se mezcla con 0,3 ml de SSF; del total se cargan 0,1 ml y se inyectan en la cara anterior antebrazo. En el antebrazo contralateral se inyectan 0,1 ml de SSF. Si aparece reacción tras 15 minutos podemos considerar que es posible una reacción de hipersensibilidad. Ello no contraindica su administración, sino que esta debe ser más lenta y valorando premedicación.

## Administración:

- Administración intravenosa en perfusión durante 30 minutos.
- Puede administrarse en bolos si la parada cardiaca es inminente, aunque existe mayor riesgo de reacción relacionada con la infusión.
- Cada vial de Digifab 40 mg se unirá a 0,5 mg de digoxina.

## CONTRAINDICACIONES

No existen contraindicaciones descritas.

## PRECAUCIONES

- **Reacciones de hipersensibilidad:** los anticuerpos antidigoxina derivan de fragmentos de inmunoglobulina ovinos, por lo que las reacciones de hipersensibilidad (reacciones anafilácticas y anafilactoides y reacciones alérgicas retardadas) son posibles. Los pacientes con alergias a las proteínas ovinas o con exposición previa a anticuerpos o Fab ovinos presentan mayor riesgo de reacción anafiláctica. Si se desarrolla reacción anafiláctica, se debe parar la infusión inmediatamente y administrar cuidados de emergencia, y ponderar la necesidad de adrenalina contra su potencial riesgo de aumentar la toxicidad digitálica.
- Al ser procesado con **papaína**, puede causar reacciones de hipersensibilidad en pacientes alérgicos a la papaya, otros extractos de papaya, papaína, quimopapaína o la enzima de la piña, bromelina. Puede haber alergenicidad cruzada con ácaros y partículas de látex.
- **Desequilibrio en kaliemia:** pacientes con intoxicación digitálica pueden tener hiperkaliemia significativa por la salida de potasio al espacio extracelular. Con el inicio del tratamiento con anticuerpos antidigoxina, el potasio regresa al espacio intracelular y puede resultar en hipokaliemia. Se recomienda monitorizar el potasio estrechamente, especialmente durante las

primeras horas tras el tratamiento, y tratar cuidadosamente según la clínica.

- **Insuficiencia cardiaca:** en pacientes con tratamiento crónico con digoxina por insuficiencia cardiaca puede resultar en una exacerbación de los síntomas de insuficiencia cardiaca, debido a una reducción de la digoxinemia. Si se requiere reinicio, se reconsiderará posponer hasta que los anticuerpos antidigoxina hayan sido eliminados completamente; la eliminación puede tardar días, sobre todo en casos de fallo renal.
- En pacientes con **fallo renal**, el complejo digoxina-anticuerpos antidigoxina se elimina más lentamente. La intoxicación puede reaparecer, requiriéndose monitorización prolongada para reinicio de los síntomas y evaluación de las concentraciones de digoxina libre.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Pueden ocurrir hasta 14 días después de la administración. Las reacciones adversas más frecuentes son empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (13%), hipopotasemia (13%) y empeoramiento de la fibrilación auricular (7%).

Otras con frecuencia no definida:

- Cardiovasculares: hipotensión ortostática, flebitis, taquicardia ventricular (paciente con fibrilación auricular debido a retirada de digoxina).
- Endocrino-metabólicos: hiperkaliemia.
- Hipersensibilidad: reacción de hipersensibilidad, enfermedad del suero.
- Neurológicos: dolor de cabeza, estado confusional.
- Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, distensión abdominal.
- Musculoesqueléticos: síndrome pseudogripal.
- Renales: fallo renal.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

Sin interacciones conocidas.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Excipientes:** acetato de sodio, ácido acético, manitol.

**Presentaciones comerciales. Medicación extranjera no comercializada en España** DigiFab 40 mg/ml. Polvo para solución para infusión. Laboratorio: Protherics UK Limited.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- DigiFab (summary of product characteristics). Diciembre de 2017. Disponible en: <https://digifab.health/en-GBboston>
- Hack JB. Cardioactive steroids. En: Nelson LS, Howland M, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS (eds.). Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 11.ª edición. Nueva York: McGraw-Hill; 2019.
- Lexicomp Drug Interactions [herramienta de búsqueda de interacciones de fármacos]. Wolters Kluwer Health Clinical Solutions [consultado el 13/03/2020]. Disponible en: <https://www.wolterskluwercli.com/lexicomp-online/>

- 
- López-Gómez D, Valdovinos P, Comín-Colet J, *et al.* Intoxicación grave por digoxina. Utilización exitosa del tratamiento clásico. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:471-472.
  - Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System; 1974-2012 [consultado el 13/07/2020] Disponible en: [www.thomsonhc.com/home/dispatch](http://www.thomsonhc.com/home/dispatch)
  - UpToDate [base de datos en Internet]. Digoxin immune Fab. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions [consultado el 13/03/2020]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
  - Vicente L, González A. Revisión sistemática sobre la efectividad e indicaciones de los anticuerpos antidigoxina en la intoxicación digitalica. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:49-58.

**Fecha de actualización:** agosto de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**