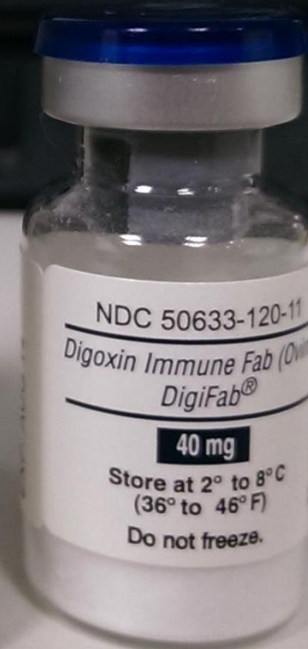
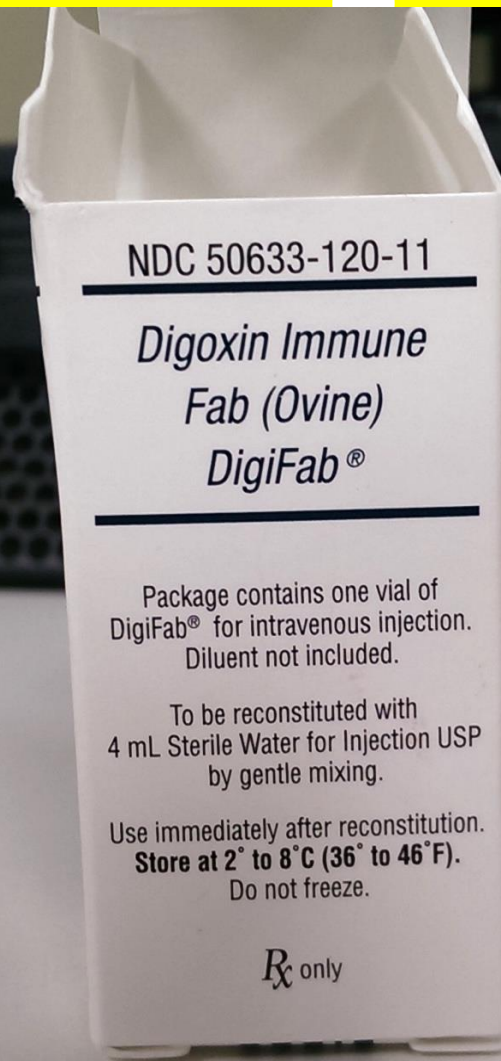


SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Piacenza

INTOSSICAZIONE DA DIGOSSINA

Dr. Antonio AGOSTI
Referente clinico antidoti Azienda USL Piacenza
Dipartimento di Emergenza-Urgenza
Pronto Soccorso – Medicina d'Urgenza - 118

ANTICORPI ANTIDIGITALE



Antidoti utilizzati nelle intossicazioni da
glicosidi digitali

Caso clinico 1: "Ho raccolto l'insalata in campagna"

V.G. donna di 32 anni: durante una gita in campagna ha raccolto alcune piante per farsi un'insalata. Quattro ore dopo averla consumata lamenta nausea, vomito e dolori addominali di intensità tale da indurla all'accesso in PS.



All'anamnesi nulla da segnalare e nessuna terapia domiciliare in corso. Parametri vitali: PA 96/32 mmHg; FC 42 bpm; FR 16 apm. Apirettica.

EO: Pz astenica. Obiettività neurologica nella norma con pupille del diametro di 3 mm, isocoriche, reattive alla luce. Mucose umide. All'esame cardiovascolare ritmo lento ed irregolare, in assenza di soffi, galoppo o sfregamenti. Ascoltazione polmonare normale. Addome non dolente e con peristalsi normale.

Esami ematici nella norma con isolata **iperpotassiemia** (6.1 mEq/L). Emocromo ed Rx torace nella norma.

All'elettrocardiogramma **ritmo giunzionale** a 34 battiti/min.



La donna aveva raccolto involontariamente delle foglie di una giovane pianta di digitale (*Digitalis purpurea*) contenente glicosidi cardioattivi (come la digossina) e, di conseguenza, la sua ingestione ha causato sintomi simili a quelli di un paziente con intossicazione digitalica.

La tossicità da digossina è legata a due meccanismi: aumento del tono vagale e potenziamento della sensibilizzazione del miocardio secondaria all'inibizione della Na^+/K^+ ATPasi. La digossina aumenta il tono vagale/parasimpatico, portando a disturbi nella conduzione del nodo atrio-ventricolare.

Trattamento

- *La paziente era iperkalemica (6.1 mEq/L) e questo indicava una probabile ingestione letale: nell'intossicazione digitalica acuta, se non si avvia la terapia con Fab digossina-specifico, la mortalità è del 50% con valori di K^+ >5.0 mEq/L e quasi del 100% con K^+ >5.5 mEq/L.* Anche se in questo caso non si tratta specificatamente di digossina, l'intossicazione è identica. Non è stato possibile stabilire l'esatta quantità ingerita, né dalla storia né dalla concentrazione sierica.
- *Infusione di 3 fiale di frammenti Fab digossina-specifici, la quantità che si somministra per trattare un'ingestione acuta di una quantità ignota di digossina.* La paziente è stata monitorizzata per l'eventuale necessità di ulteriori dosi di Fab. Dopo la terapia, la bradicardia giunzionale si è risolta con ripristino del ritmo sinusale e scomparsa dell'addominalgia e del vomito. La paziente è stata dimessa due giorni dopo in assenza di ulteriori aritmie.

I glicosidi cardioattivi si trovano in natura

In numerose piante:

➤ *Digitalis purpurea* (Digitale)



➤ Oleandro



➤ Mughetto



➤ Scilla



➤ Rododendro



Negli animali:

➤ Veleno del rospo della specie "Bufo"

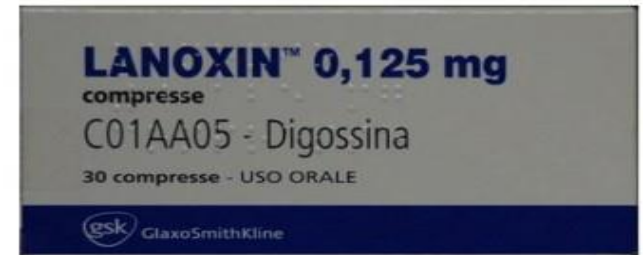


Caso clinico 2: "Intossicazione iatrogena da digitale"

A.C. 87 anni

Sesso femminile.

Altezza 164 cm. Peso 84 Kg



Accesso in PS per dolore oppressivo epigastrico e toracico, astenia, nausea e vomito.

Anamnesi:

Ipertensione arteriosa, DMNID, FA cronica, cardiopatia ischemica cronica trattata per via percutanea, lieve valvulopatia mitro-aortica degenerativa. IRC di grado III sec. NKF

Terapia in atto:

Canrenone 50 mg, Lanoxin 0,125 mg, Furosemide 25 mg, Bisoprololo 5 mg, Atorvastatina 40 mg, Warfarin, Metformina 500 mg x 2, Allopurinolo 300 mg

Esame obiettivo:

Toni cardiaci validi, bradiaritmici con FC a circa 50 bpm, soffio sistolico 2/6 ubiquitario.

MV aspro alle basi in assenza di rumori aggiunti.

Addome globoso per adipe, trattabile, lievemente dolente ma non dolorabile alla palpazione

Non edemi declivi.

ECG-telemetria: FA a bassa risposta ventricolare con FC intorno a 50 bpm con bradicardizzazioni e pause.

Dati di laboratorio:

Hb = 13,0 g/dl

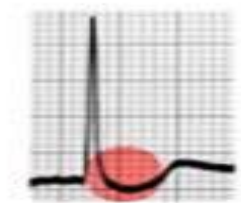
WBC = 10330/mm³

Crea = 1,51 mg/dl (eGFR = 35 ml/min)

Na⁺ = 136 mEq/l

K⁺ = 5,8 mEq/l

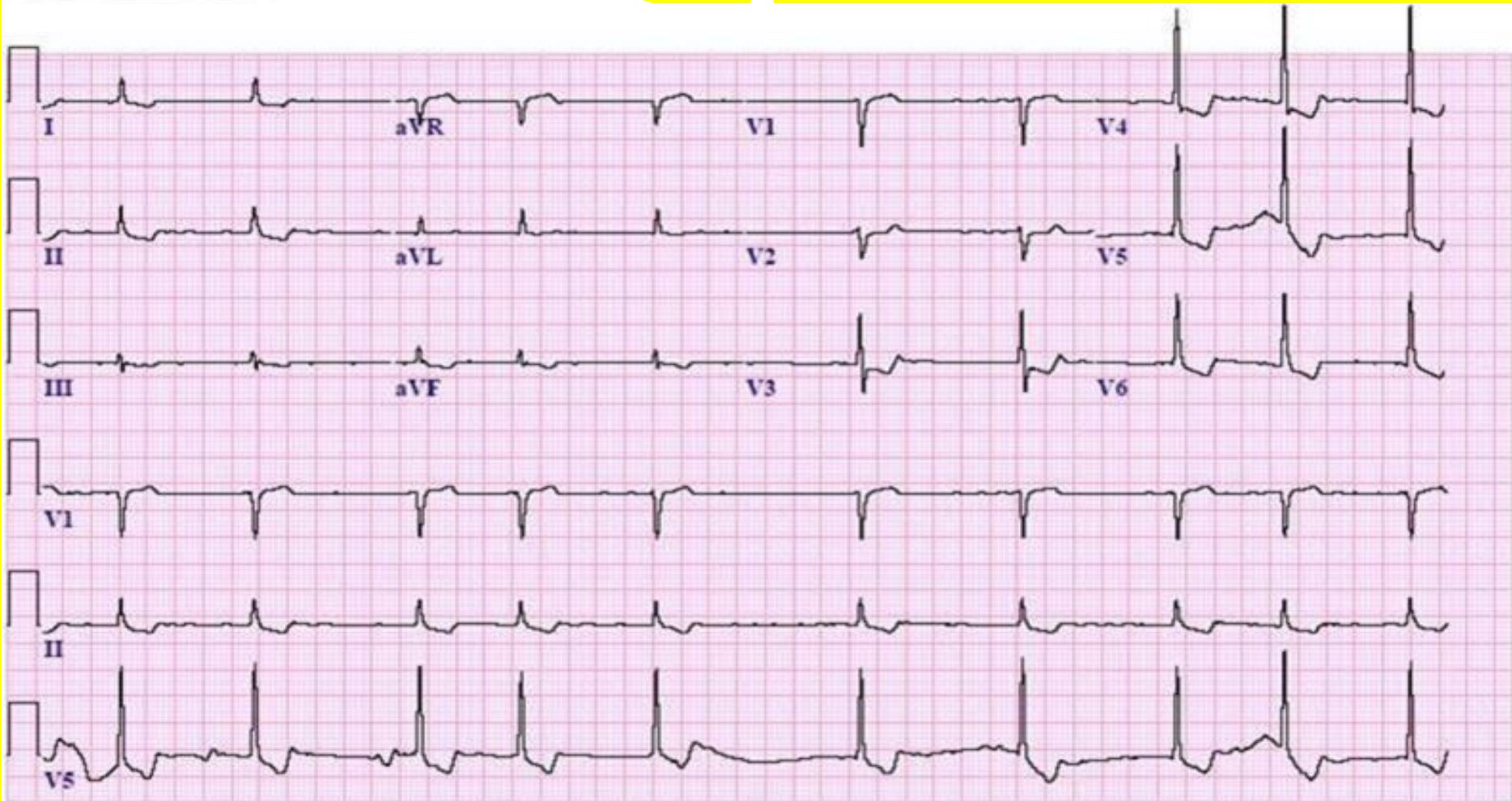
DIGOSSINA = 2,85 ng/ml (v.n. 0,5 - 1,0 ng/ml)



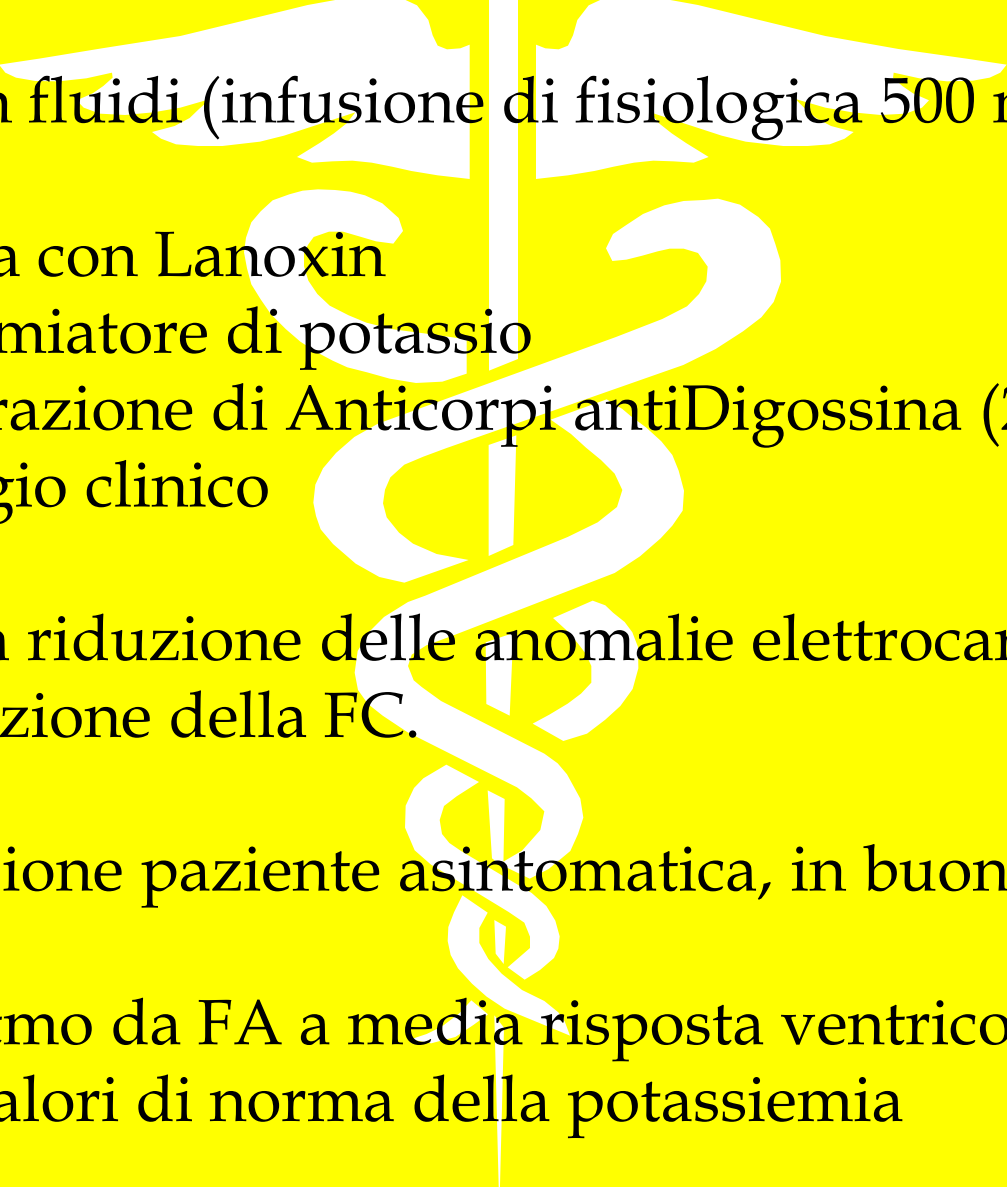
Digitalis
Effect

Sottoslivellamento ST

«Baffo alla Salvador Dalí»



Trattamento



- Terapia con fluidi (infusione di fisiologica 500 ml a 40 ml/h)
- Stop terapia con Lanoxin
- Stop risparmiatore di potassio
- Somministrazione di Anticorpi antiDigossina (2 fl - 80 mg)
- Monitoraggio clinico
- Progressiva riduzione delle anomalie elettrocardiografiche e normalizzazione della FC.
- Alla dimissione paziente asintomatica, in buon compenso di circolo.
- Presenta ritmo da FA a media risposta ventricolare.
- Rientro a valori di norma della potassiemia

DIGOSSINA

- **Intossicazione acuta** accidentale o volontaria per assunzione di elevate quantità del farmaco
- **Intossicazione cronica** per accumulo, del soggetto in terapia, conseguente a disidratazione, insufficienza renale oppure assunzione a dosaggio sovratераpeutico



DIGOSSINA



Range terapeutico:

La digossina presenta ridotto range terapeutico
(0,5 – 1,0 ng/ml)
importante nella scelta del dosaggio!

Dose tossica digossina:

3 mg nell'adulto
1 mg nel bambino

RUOLO DEL POTASSIO

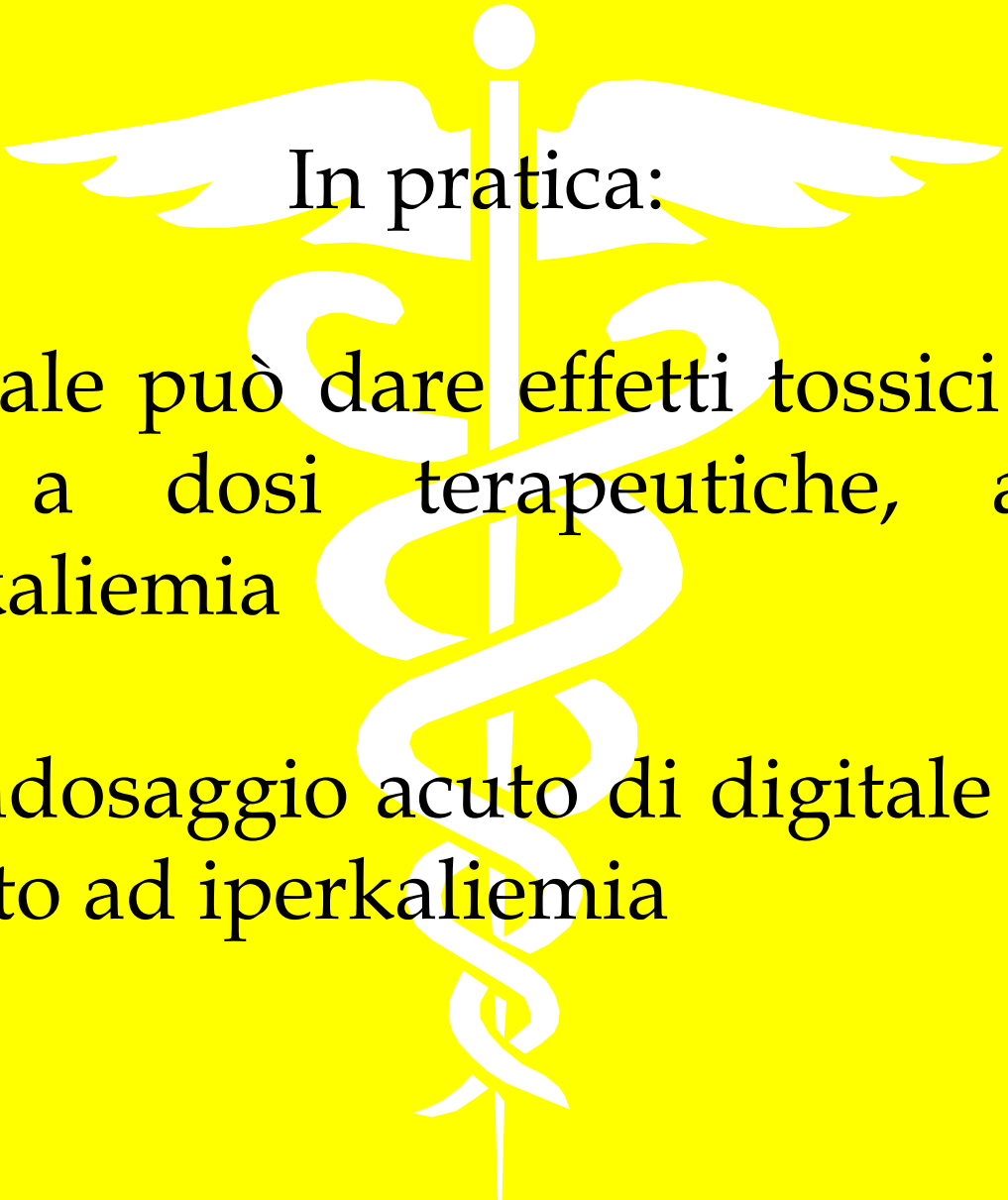
Il potassio è sempre implicato nella tossicità digitalica in maniera differente fra intossicazione in corso di trattamento cronico e intossicazione acuta.

INTOSSICAZIONE IN TRATTAMENTO CRONICO

- Competizione della digitale e potassio sul sito di legame della digitale sulla membrana cellulare
- L'uso concomitante dei diuretici (es. cardiopatico cronico) causando ipokaliemia aumenta gli effetti della digitale (correzione con la somministrazione di potassio)

INTOSSICAZIONE ACUTA

Aumento progressivo fino a livelli letali del potassio sierico



In pratica:

- la digitale può dare effetti tossici cardiaci anche a dosi terapeutiche, associata all'ipokaliemia
- Il sovradosaggio acuto di digitale è invece associato ad iperkaliemia

DIGITALE



Manifestazioni cardiache

Intossicazioni acute

1. Ectopie ventricolari
2. Blocco A-V di vario grado
3. Bradiaritmia (atropina sensibile)

Intossicazioni croniche

1. Aritmie ventricolari
2. Bradiaritmie

Manifestazioni extracardiache

Intossicazione acuta

1. Nausea, vomito, addominalgia
2. Vertigini, confusione, sopore

Intossicazioni croniche

1. Anoressia, nausea, vomito, addominalgia (+ insidiosi, - evidenti)
2. Delirio, disorientamento,
3. Confusione, allucinazioni, convulsioni (rare), disturbi visivi (visione gialla)

DIGITALE

DIAGNOSI INTOSSICAZIONE DIGITALICA

- Dosaggio digossinemia (range terapeutico 0,5 – 1 ng/ml)
- Possibili livelli molto elevati nelle prime ore dall'assunzione a fronte di quadro clinico silente *perché la fase di distribuzione tissutale dura 6 – 12 ore*

DIGITALE

TERAPIA INTOSSICAZIONE **DIGITALICA**

1. Decontaminazione (gastrolusi, carbone vegetale attivato, catarsi)
2. Sostegno funzioni vitali
3. Correzione alterazioni elettrolitiche (K^+)
4. Atropina (per bradiaritmia)
5. Antiaritmici (aritmie ipercinetiche)
6. Fab antidigitale (Digifab)

ANTICORPI ANTIDIGITALE

Fab antidigitale

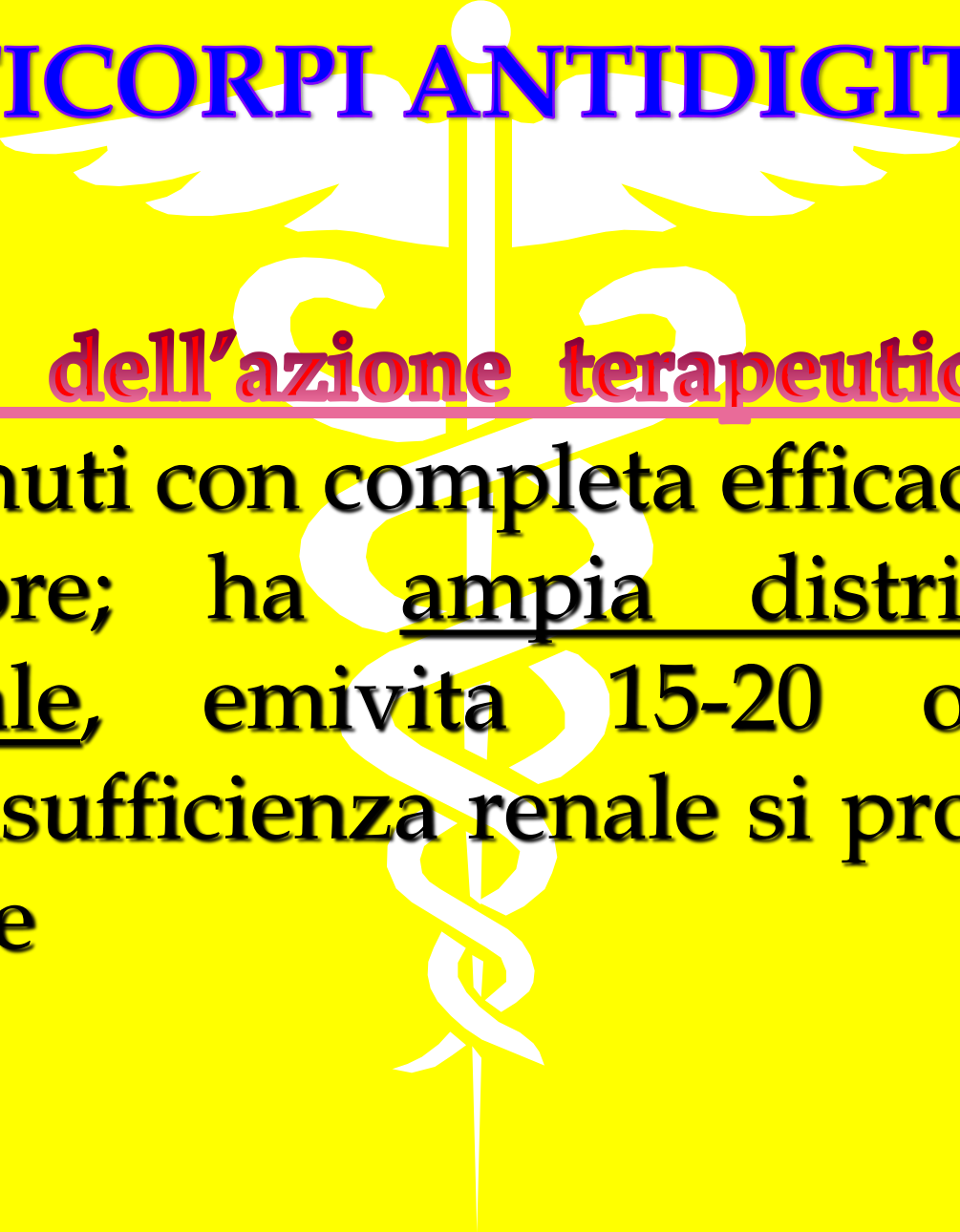
Frammenti anticorpali Fab di immunoglobuline antidigitale di origine ovina.

Forma farmaceutica

Fiale 40 mg
DIGIFAB



ANTICORPI ANTIDIGITALE



- Inizio dell'azione terapeutica entro 30 minuti con completa efficacia entro 1-3 ore; ha ampia distribuzione tissutale, emivita 15-20 ore che nell'insufficienza renale si prolunga a 140 ore

ANTICORPI ANTIDIGITALE

MECCANISMO D'AZIONE

Formano immunocomplessi con i derivati digitatici circolanti, per i quali hanno elevata affinità, bloccandone l'azione farmacologica e gli effetti tossici correlati

ANTICORPI ANTIDIGITALE

PREPARAZIONE

- Diluire in 4 ml d'acqua sterile per preparazioni iniettabili
- Agitare senza fare schiuma
- Ulteriore diluizione in 250 cc di S. Fisiologica
- Iniettare in 30 minuti
- Osservare se comparsa di sintomi da reazione allergica

ANTICORPI ANTIDITALE

POSOLOGIA

- Il dosaggio di Digifab varia in funzione della concentrazione di glicoside da neutralizzare.
- È quindi necessario determinare la quantità di glicoside ingerita o i valori plasmatici di digossinemia

ANTICORPI ANTIDIGITALE



POSOLOGIA

La dose richiesta può essere calcolata nel seguente modo:

1) CALCOLO DELLA DOSE ASSORBITA

➤ a partire dalla dose ingerita

Dose digossina ingerita $\times 0.8 =$ mg realmente assorbiti

➤ a partire dalla concentrazione plasmatica (almeno 6 ore dopo l'ingestione)

conc. plasm. digossina (in ng/ml o mcg/l) $\times 5.6 \times$
PESO (Kg) / 1000 = mg realmente assorbiti

ANTICORPI ANTIDIGITALE

POSOLOGIA



2) CALCOLO DEI Fab NECESSARI

neutralizzazione molare = chelazione di tutta la digitale circolante:

somministrare 80 mg di Fab per ogni mg di digitale assorbito

ANTICORPI ANTIDIGITALE

- Se non è possibile stimare la dose ingerita o determinare la digossinemia e si è certi della diagnosi si possono somministrare 1-3 fiale ripetibili entro 60 minuti se non vi è risposta clinica.
- In pazienti in trattamento cronico con digitale, la chelazione di tutta la digitale circolante potrebbe precipitare uno scompenso cardiaco. Necessario somministrare una dose inferiore di Fab rispetto a quella richiesta dalla neutralizzazione molare.

ANTICORPI ANTIDIGITALE

PRECAUZIONI

- **Insufficienza epatica:** non raccomandazioni specifiche.
- **Insufficienza cardiaca grave:** può aggravarsi uno stato di scompenso cardiaco che può richiedere trattamento farmacologico urgente.
- **Insufficienza renale:** può essere utilizzato nei pazienti con insufficienza renale. Sono possibili però rebound tardivi della concentrazione di digossina nella grave insufficienza renale, per cui deve essere monitorato il quadro clinico; l'emodialisi rimuove solo in minima misura il complesso Fab-digitale

ANTICORPI ANTIDIGITALE

EFFETTI COLLATERALI

- Ipotensione
- Scompenso cardiaco
- Fibrillazione atriale
- Ipertermia
- Ipopotassiemia (durante il trattamento con Fab antidigitale è essenziale monitorare il potassio sierico a brevi intervalli)
- Eritema
- Reazione anafilattica.

ANTICORPI ANTIDIGITALE

CONSERVAZIONE

Temperatura tra i 2 e gli 8°C.

La soluzione ricostituita va conservata alla stessa temperatura e deve essere utilizzata entro 4 ore





Grazie per l'attenzione