

UNIVERSIDAD DE CIENCIA MÉDICAS
"DR. JOSÉ ASSEF YARA"
CIEGO DE ÁVILA

¿Cuál es el papel actual de la digoxina en la era de los estudios multicéntricos?

Which is the actual role of digoxin in the time of the multicentric studies?

Benerando Sevilla Pérez (1), Volfredo José Camacho Assef (2), Eva de la Nuez Ramos (3).

RESUMEN

La digoxina ha sido desde hace más de 200 años uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, existe una amplia y acumulada experiencia con su empleo en la práctica clínica. Desde hace más de 2 décadas, existe una tendencia creciente a minimizar la utilidad e indicaciones de este medicamento, que no representa interés económico especial para ninguna de las firmas o compañías farmacéuticas, que en última instancia financian, respaldan o promueven la realización de los grandes estudios multicéntricos y ensayos clínicos que dictan las pautas de tratamiento en la cardiología y medicina actual. En el presente trabajo se destaca la importancia e indicaciones actuales de este medicamento, que mantiene su utilidad y vigencia en la era de los grandes estudios multicéntricos y ensayos clínicos.

Palabras clave: DIGOXINA/uso terapéutico, INSUFICIENCIA CARDIACA/quimioterapia, ENSAYO CLÍNICO

1. Especialista de 1er Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente.
2. Especialista de 2do Grado en Medicina Interna. Dr. En Ciencias Médicas. Profesor Titular.
3. Especialista de 1er Grado en Fisiología. Profesor Asistente.

INTRODUCCIÓN

La combinación del envejecimiento de la población en nuestro países y la mejoría de la supervivencia después de un infarto agudo de miocardio han dado lugar a un rápido crecimiento del número de pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) crónica y a un aumento concomitante del número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca descompensada. La prevalencia de la IC en los países desarrollados se sitúa en torno al 1-2% de la población adulta y aumenta con la edad, se estima que un 6-10% de los pacientes mayores de 65 años tiene IC (1-2).

Sus causas principales son la cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial; así, es 2 veces más frecuente en los individuos hipertensos y 5 veces mayor en los que han tenido un infarto de miocardio (3).

La IC es una importante causa de ingreso hospitalario y el motivo de más del 5% de las hospitalizaciones de medicina en adultos. Los ingresos hospitalarios generan, precisamente, la mayor parte del gasto sanitario de la insuficiencia cardíaca, ya que suelen ser prolongados y aumentan de forma progresiva (4).

Una vez establecido el diagnóstico de IC, la supervivencia a los 5 años es menor del 60%, pero en situación de IC grave refractaria, la supervivencia anual es inferior al 25% (5).

Este aumento de la prevalencia, hospitalizaciones y mortalidad relacionada con IC hacen de esta afección una de las denominadas nuevas epidemias cardiovasculares (6).

A pesar de los avances realizados en el tratamiento farmacológico y no farmacológico de la insuficiencia cardíaca y la mejoría pronóstica observada en la mayoría de los ensayos clínicos, los efectos del tratamiento farmacológico en la población general de pacientes con ICC han sido modestos y todavía persisten unas tasas elevadas de mortalidad y morbilidad (7-8).

Es bueno destacar que hasta la fecha, ningún medicamento o grupo de medicamentos, ningún ensayo clínico o guía de actuación han demostrado tener impacto en revertir estas tendencias en la epidemiología de la insuficiencia cardíaca, considerada por algunos autores como la nueva epidemia (9) de la cardiología del siglo XXI y comparada por otros, dada su elevada y creciente morbilidad con el carcinoma colorectal (10).

Resulta oportuno enfatizar que al diseñar un esquema terapéutico para un paciente en insuficiencia cardíaca, deben considerarse los siguientes objetivos (11):

1. Mejora de la supervivencia.
2. Mejorar la sintomatología.
3. Detener o revertir la progresión de la enfermedad.
4. Mejorar el estatus funcional y la calidad de vida.
5. Minimizar los efectos adversos, gastos de recursos y hospitalizaciones.

En general, en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática se utilizan cuatro grupos de medicamentos:

1. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA).
2. Beta bloqueadores.
3. Diuréticos.
4. Digoxina.

Los dos primeros grupos se utilizan con la intención específica de disminuir la progresión de la enfermedad, revertir las anomalías funcionales y estructurales del corazón y los órganos dianas y mejorar la supervivencia a mediano y largo plazo mientras que los diuréticos y la digoxina se emplean para el alivio sintomático, mejorar el estatus funcional e incrementar la tolerancia al ejercicio.

Es sobre este último medicamento, utilizado con éxito durante más de 200 años y considerado durante mucho tiempo paradigmático en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica, que focalizaremos la presente revisión.

La definición clásica de insuficiencia cardíaca de Braunwald: estado fisiopatológico en el cual una anomalía en la función miocárdica impide que el corazón expulse la sangre necesaria para los requerimientos metabólicos de los tejidos periféricos, o lo hace únicamente mediante elevación de las presiones de llenado (12) no hace referencia a la función contráctil del ventrículo izquierdo. En ocasiones, el síndrome clínico de insuficiencia cardíaca se ha asociado con una disminución de la fracción de eyección como medida de la función contráctil del ventrículo izquierdo.

Dado que la mitad de los pacientes con el síndrome clínico de insuficiencia cardíaca que ingresan en nuestros hospitales presenta función contráctil deprimida (13), se ha definido la insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica como del síndrome clínico caracterizado por signos y/o síntomas de insuficiencia cardíaca en el contexto de una enfermedad estructural cardíaca que da lugar a una disminución de la función contráctil del ventrículo izquierdo.

Indicaciones de la digital en las diferentes formas de IC:

1. Insuficiencia cardíaca sintomática estable

En las guías de la American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) (14) solo se recomienda el uso de la digoxina para reducir las hospitalizaciones. A pesar de que durante mucho tiempo se consideró el fármaco paradigmático para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica, los autores consideran que su efecto inotrópico es contrarrestado por sus efectos adversos. Este estudio subvalora el uso de la digoxina, sin tener en cuenta el enorme beneficio personal que para el paciente representa la mejoría en su calidad de vida y la disminución de los ingresos hospitalarios. Tampoco los autores consideran la importante disminución de los costes para salud, del paciente, el seguro y el estado; generados por el concepto de no hospitalización.

2. La insuficiencia cardíaca diastólica, o con función sistólica conservada.

Representa entre el 30 y el 50% de todos los casos de insuficiencia cardíaca, y su pronóstico es casi tan desfavorable como el de los pacientes con insuficiencia cardíaca con función sistólica deprimida. En la actualidad sólo se exige para su diagnóstico la presencia de criterios clínicos estrictos de insuficiencia cardíaca y una fracción de eyección ventricular izquierda conservada (>40-50%), aunque la determinación de las concentraciones de péptidos natriuréticos cerebrales puede tener interés para el diagnóstico en el futuro.

El primer motivo de discusión surge de la dificultad que supone en la práctica clínica demostrar disfunción diastólica sin necesidad de recurrir al estudio hemodinámico (15). Se han propuesto

varios parámetros ecocardiográficos con utilidad en la valoración de la función diastólica (16), aunque la concordancia obtenida cuando se aplican estas medidas a una población concreta es escasa.

Este tipo de ICC con función sistólica conservada es más frecuente entre pacientes ancianos y del sexo femenino (17-19).

Hasta que se disponga de más datos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados, el tratamiento de la ICC diastólica o con función sistólica conservada es puramente sintomático y etiológico.

Es muy importante el control de la presión arterial y la frecuencia ventricular, así como la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y el control de la isquemia miocárdica. No es, pues, de extrañar que los posibles fármacos recomendables sean los mismos que se utilizan en la disfunción sistólica, aunque con objetivos fisiopatológicos distintos. Algunos estudios han demostrado un efecto favorable de los bloqueadores beta, los antagonistas del calcio y los antagonistas de los receptores de la angiotensina ARA-II sobre los síntomas y la capacidad funcional de los pacientes con ICC diastólica (20).

El efecto de la digital en pacientes en ritmo sinusal es dudoso, ya que puede ser desfavorable en casos de isquemia y producir una sobrecarga de calcio en diástole, aunque en el estudio DIG los pacientes con FEVI > 45% que tomaron digital también tuvieron menos ingresos y menos síntomas que los que no la tomaron²¹.

3. IC durante la fase aguda del Infarto del miocardio.

La insuficiencia cardiaca por disfunción ventricular en la fase aguda del infarto del miocardio es una de las peores complicaciones del infarto agudo de miocardio, pues aumenta de 2 a 10 veces su mortalidad. En su fisiopatología intervienen, además de la pérdida muscular, la isquemia y el aturdimiento miocárdico, potencialmente reversibles, la activación neurohormonal, el proceso de remodelado ventricular y fenómenos de inflamación. Para su tratamiento es importante conocer bien los fármacos de que disponemos y sus indicaciones en el contexto del infarto agudo de miocardio, así como el correcto control hemodinámico del tratamiento.

En esta situación, los digitálicos aumentan sólo ligeramente la contracción ventricular y, en pacientes con IC, el efecto inotrope puede disminuir el tono simpático de forma refleja y producir vasodilatación. No obstante, por vía intravenosa inducen vasoconstricción coronaria (22), aumentan el consumo miocárdico de oxígeno y el tamaño del infarto en condiciones experimentales, así como la incidencia de arritmias ventriculares. Por ello, su uso debe evitarse en pacientes con IC o shock post-IAM durante las primeras 24 h.

Se ha señalado además, que los glucósidos cardiotónicos promueven la aparición de arritmias ventriculares en el contexto isquémico y aumentan el índice de expansión del infarto, remodelamiento ventricular y ruptura cardiaca.

En la insuficiencia cardiaca que se presenta en el curso del infarto del miocardio agudo, el uso de la digital queda restringido al control de la frecuencia cardiaca (FC) en pacientes con fibrilación auricular, habitualmente en asociación a la amiodarona. El objetivo es lograr una FC < 90-100 lat/min.

4. IC avanzada o refractaria:

Se puede definir como la persistencia de síntomas que limitan la vida diaria a pesar de un tratamiento previo óptimo con los fármacos de eficacia probada en la IC, esto es, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), diuréticos, digoxina y bloqueadores beta (23). Corresponde al estadio D de la IC, según la última clasificación propuesta por la (ACC/AHA), y se trata de pacientes con cardiopatía estructural avanzada y signos severos de IC en reposo que serían candidatos (en ausencia de contraindicaciones) a otras alternativas terapéuticas especializadas, como el trasplante cardíaco (TC), la cirugía de restauración ventricular, la asistencia mecánica circulatoria o la administración de fármacos inotrópicos intravenosos. En este contexto el uso de la digital no tiene cabida, por considerarse el fracaso terapéutico con su empleo, uno de los criterios mayores para su diagnóstico.

La digoxina en el contexto de los ensayos clínicos y estudios multicéntricos.

En la Tabla No.1, se muestran y referencian el resultado de los grandes estudios clínicos multicéntricos realizados para valorar las indicaciones y utilidad de la digoxina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (ver anexo).

Dos estudios PROVED (24) y el RADIANCE (25) demostraron que en presencia o en ausencia de IECA, la retirada de los digitálicos en pacientes de ICC controlados con diuréticos suponía una peor tolerancia al ejercicio y un deterioro hemodinámico.

El estudio DIG (26), realizado por la administración americana sobre un gran colectivo de pacientes, demostró que la digoxina reducía los ingresos hospitalarios, mejoraba la calidad de vida de los pacientes pero sus efectos eran neutros sobre mortalidad.

En las guías de la AHA/ACC (14) solo se recomienda el uso de la digoxina para reducir las hospitalizaciones. A pesar de que durante mucho tiempo se consideró el fármaco paradigmático para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica. Este estudio subvalora el uso de la digoxina, sin tener en cuenta el enorme beneficio personal que para el paciente representa la mejoría de su calidad de vida y la disminución de los ingresos hospitalarios. Tampoco los autores tienen en cuenta la considerable disminución de los coste para salud, del paciente, el seguro y el estado, generados por el concepto de no hospitalización.

CONCLUSIONES

A más de 200 años de su introducción en la práctica médica los digitálicos mantienen su indicación y vigencia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, a pesar de sus detractores, y del surgimiento de drogas más potentes y modernas, como inótrpos positivos no glucósidos y vasodilatadores arteriales venosos y mixtos.

La digoxina está indicada en la IC sintomática de cualquier grado, secundaria o no a disfunción ventricular izquierda. Los glucósidos cardíacos reducen la frecuencia cardíaca, y con ello mejoran la función ventricular y los síntomas.

En la insuficiencia cardíaca aguda su empleo se reduce cada vez más, dándole paso a drogas inotropas, de uso endovenoso, rápido metabolismo y efecto inmediato proporcional a la dosis.

El beneficio conseguido con los IECA, los bloqueadores beta, la resincronización y los desfibriladores implantables en la prolongación de la supervivencia y en la calidad de vida de los pacientes con IC leve-moderada no debe opacar la utilización de fármacos de bajo coste y distribución universal, que durante años han demostrado aumentar la calidad de vida del paciente, su tolerancia al ejercicio y adherencia al tratamiento.

ABSTRACT

Digoxin has been for more than 200 years one of the fundamental pillars in the treatment of heart failure and an ample and accumulated experience exist with its use in the clinical practice. For more than 2 decades, an increasing tendency exists to diminish the utility and indications of this medicine, which it does not represent special economic interest for any firm or pharmaceutical companies, that finance in last resort, support or promote the accomplishment of the great multicentric studies and clinical tests that dictate the guidelines of treatment in cardiology and present medicine. In the present work, It stands out the importance and actual instruction of this medicine, that maintains its utility and validity, in the era of great multicentric studies and clinical tests.

Key words: DIGOXIN/therapeutic use, HEART FAILURE/drug therapy, CLINICAL TRIAL.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McMurray J, Petrie M, Murdoch D. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. Eur Heart J. 1998; 19(Suppl P):9-16.
2. Hunt S, Backer D, Chin M, Cinquegrani M, Feldman A, Francis G, et al. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. J Am Coll Cardiol. 2001; 38:2101-13.
3. Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. Rev Esp Cardiol. 2004; 57:163-70.

4. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*. 2000; 83:596-602.
5. Rose E, Gelinjns A, Moskowitz A. Randomized evaluation of mechanical assistance for the treatment of congestive heart failure (REMATCH) study group. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1435-43.
6. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver WD. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J Am CollCardiol*. 2002; 39:60-9.
7. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JWT, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure. Trends in case fatality I 66547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation*. 2002; 102:1126-31.
8. Rodríguez Artalejo F, Guallar Castellón P, Banegas Banegas JR, del Rey Calero J. Trends in hospitalization and mortality for heart failure in Spain, 1980-1993. *Eur Heart J*. 1997; 18:1771-9.
9. Clelaand JGF, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J*. 2001; 2: 623-626.
10. Anguita Sánchez M, Vallés Bel F. ¿Quién debe tratar la insuficiencia cardíaca? *Rev Esp Cardiol*. 2001; 54:815-8.
11. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. Versión resumida (actualización 2005). *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58(9):1062-92.
12. Giverts M, Colucci W, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure; pulmonary edema, high-output failure, En: Zipes D, Libby P, Bonow R, Braunwald E, editors. *Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 539-68.
13. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The Euro Heart Failure survey programme: a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003; 24:442-63.
14. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult summary article. *Circulation*. 2005; 112:1825-52.
15. Gibson DG, Francis DP. Clinical assessment of left ventricular diastolic function. *Heart*. 2003; 89:231-8.
16. Oh JK, Hatle L, Tajik AJ, Little WC. Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:500-6.
17. Senni M, Tribouilly CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community. A study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation*. 1998; 98:282-9.
18. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction. Prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33:1948-55.
19. García Castela A, Muñoz J, Sesma P, Castro-Beiras A. Utilización de recursos diagnósticos u terapéuticos en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca: influencia del servicio de ingreso (estudio INCARGAL). *Rev Esp Cardiol*. 2003; 6:49-56.
20. González Juanatey JR, Mazón P, Varela A. Insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada (insuficiencia cardíaca diastólica). En: Anguita M, editor. *Manual de insuficiencia cardíaca*. Madrid: Sociedad Española de Cardiología; 2003. p. 91-110.
21. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Part II. Causal mechanisms and treatment. *Circulation*. 2002; 105:1503-8.
22. Hamlin NP, Willerson JT, Garan H, Powell WP. The neurogenic vasoconstrictor effect of digitalis on coronary vascular resistance. *J Clin Invest*. 1974; 53:288-96.
23. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. *JAMA*. 2002; 287:628-40.
24. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK, et al. On behalf of the PROVED Investigators Group. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22: 955-962.

25. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, Constantini PJ, Adams KF, Cody RJ, et al; Radiance Study. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. N Engl J Med. 1993; 329: 1-7.
26. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med. 1997; 336: 525-533.

ANEXO

Tabla No.1. Ensayos multicéntricos en ICC utilizando digoxina.

Estudio	Calidad de vida	Tolerancia a esfuerzos	Mortalidad
PROVED24	Mejoría	Mejoría	Neutro
RADIANCE25	Mejoría	Mejoría	Neutro
DIG26	Mejoría	Mejoría	Neutro
Neutro: sin cambios significativos.			
Mejoría: Incremento de la calidad de vida y/o capacidad para el esfuerzo físico.			