

Los roles de digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca

Una revisión

Estêvão Lanna Figueiredo*, Fabrício Pelluci Machado**

Resumen

Los digitálicos, y digoxina en particular, han jugado un papel importante en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) por más de 200 años. En las últimas tres décadas, con un mayor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, los bloqueadores neurohumorales se mostraron más eficaces en la reducción de la morbi-mortalidad y ganaron mayor prominencia. Además, los estudios han sugerido que digoxina no reduce el riesgo de muerte y, en algunos casos, puede incluso aumentarlo. De esta manera, su uso ha sido muy cuestionado y desalentado. Esta revisión trata de contemplar la farmacología de digoxina, los estudios sobre sus beneficios y los riesgos en pacientes con IC sistólica moderada a severa y también en la IC diastólica. Se busca con esta revisión, contestar la siguiente pregunta: ¿existe todavía espacio para el uso de digitálicos en la IC?

Insuf Card 2010;(Vol 5) 2:65-71

Palabras clave: Digitálicos - Digoxina - Insuficiencia cardíaca sistólica - Insuficiencia cardíaca diastólica

Introducción

Los glucósidos cardíacos, o digitálicos, han ejercido un prominente rol en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) desde que William Withering codificó su uso en su clásico trabajo sobre la eficacia de las hojas de la planta de la dedalera (*digitalis purpurea*) en el tratamiento de la hidropesía¹. Sin embargo, a lo largo del último siglo y de sus décadas, han existido controversias sobre la posibilidad de que los riesgos de las preparaciones con digitálicos fueran mayores que sus beneficios, particularmente, en pacientes con IC y ritmo sinusal. Por ahora, digoxina es el digitálico más prescrito en todo el mundo, y en este artículo, los términos serán usados como sinónimos^{2,3}. En esta revisión comenzaremos con una breve reseña de la farmacología básica y clínica de los digitálicos. Luego, examinaremos los trabajos clínicos que han estudiado el

uso de digoxina en pacientes con IC moderada a severa, las recomendaciones sobre su uso de las guías más recientes para el tratamiento de la IC, y algunos datos sobre el uso de glucósidos cardíacos en insuficiencia cardíaca diastólica.

Mecanismos de acción

Efectos inotrópicos

Indudablemente, las acciones más conocidas de los glucósidos cardíacos son su capacidad para aumentar la velocidad y el alcance del acortamiento del músculo cardíaco, provocando así un desplazamiento de la curva de la función ventricular (*Frank-Starling*) hacia arriba y hacia la izquierda, relacionando y mejorando la *performance*

* Hospital LifeCenter, Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil.

Director Científico de la Sociedad de Cardiología de Minas Gerais. Minas Gerais. Brasil.

** Residente de Cardiología del Hospital Madre Teresa. Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil.

Correspondencia: Dr. Estêvão Lanna Figueiredo. Rua Dias Adorno 39/1703 - Santo Agostinho. CEP: 30190-100 - Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil.
E-mail: estevao@cardiol.br

Recibido: 05/03/2010

Aceptado: 07/06/2010

cardíaca con el volumen o la presión de llenado y aumentando la fracción de eyección. Esto es así, porque estas drogas son inhibidores potentes y altamente específicos de la proteína intrínseca de la membrana $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPasa}^{2,3}$.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

En pacientes con IC, digoxina disminuye la frecuencia ventricular tanto en el ritmo sinusal (RS), debido al retiro de la estimulación simpática, como en la fibrilación auricular (FA) por incremento del tono parasimpático. Estas drogas producen también aumento del flujo sanguíneo, descenso de la resistencia vascular, venodilatación y reducción de la presión venosa central y del ritmo cardíaco. La vasodilatación resulta del incremento en el gasto cardíaco (GC) y de la directa disminución de la vasoconstricción simpática mediada por los barorreflexos. En sujetos con severa obstrucción de arterias coronarias, la administración intravenosa (IV) de digoxina puede producir vasoconstricción e isquemia miocárdica transitoria en la circulación coronaria³. Los digitálicos normalizan los mecanismos directos de los barorreceptores que se hallan en la IC. Además, puede existir una reducción en los niveles de norepinefrina plasmática, de aldosterona sérica y de la actividad de la renina plasmática.

En pacientes con IC y retención de líquidos, digoxina induce diuresis al incrementar el GC y la hemodinamia renal, inhibiendo la reabsorción tubular de sodio y aumentando la secreción de péptidos natriuréticos auriculares³.

Farmacología

A partir de que digoxina es el digitálico más prescrito en el mundo, nos enfocaremos en algunas de sus características farmacológicas. Se excreta exponencialmente con una eliminación vida-media de 36-48 horas en pacientes con función renal normal, produciendo una pérdida de aproximadamente un tercio de las reservas corporales por día. La excreción renal de digoxina es proporcional al ritmo de filtración glomerular y así, al *clearance* de creatinina. Cuando las pérdidas diarias están acompañadas de una toma diaria, se alcanza un estado de equilibrio con la terapia de mantenimiento diario. En pacientes con función renal normal que están comenzando con esa droga, esto puede llevar 5-7 vidas-medias ó 7-10 días. El índice de masa corporal estimada de un paciente debe utilizarse para calcular la dosis de mantenimiento. Además, las dosis deben ajustarse en los pacientes con insuficiencia renal crónica. Existe un gran número de drogas concomitantes que pueden alterar las características farmacológicas de digoxina y llevar a una intoxicación².

Digoxina tiene un índice terapéutico extremadamente bajo, y su uso debe ser cuidadosamente monitoreado a través de los niveles séricos en sangre. El nivel sérico óptimo es de 0,5 a 1,0 ng/mL². Esto se alcanza con una dosis prescrita de 0,125 mg a 0,25 mg/día (toma oral). En la población geriátrica y en aquellos con disfunción

renal, la dosis puede ser incluso más baja, como 0,125 mg en días alternos⁴. Las muestras de sangre para la medición de digoxina sérica deben obtenerse al menos de 6 a 8 horas luego de la última dosis².

Generalmente, la toxicidad clínica manifiesta tiende a aflorar en concentraciones séricas mayores a 2,0 ng/mL. Debe sospecharse toxicidad digitálica siempre que los pacientes que consuman dicha droga se presenten con molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), con síntomas neurológicos (confusión mental, temblores en las extremidades) o cardiovasculares (bloqueos aurículo-ventriculares -AV-, latidos ventriculares prematuros, taquicardia auricular con bloqueos AV variables). En estos individuos debe retirarse la droga, y los niveles séricos de digoxina⁴. El incremento del automatismo del tejido cardíaco en respuesta a los digitálicos se ve aumentada en la hipokalemia, y algunos abogan por la administración de potasio vía oral para ritmos ectópicos auriculares, AV o ventriculares. La disponibilidad generalizada de los fragmentos Fab policlonales de alta afinidad, anticuerpos específicos para digoxina, puede salvar a los pacientes con arritmias por toxicidad digitálica potencialmente mortales^{2,4}.

Beneficios clínicos en la insuficiencia cardíaca

Varios estudios clínicos con digitálicos han documentado una mejoría en la sintomatología de los pacientes con IC. También mejoran la clase funcional (CF) de la IC, aumentan la capacidad de ejercicio y el consumo de oxígeno (VO_2), mejoran los parámetros hemodinámicos en reposo y en ejercicio, aumentan la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) en reposo y en ejercicio, y reducen la frecuencia cardíaca (FC). Estos beneficios ocurren independientemente del ritmo cardíaco o de la etiología de la IC⁵⁻⁷.

Estudios PROVED y RADIANCE

Ambos estudios fueron multicéntricos, prospectivos, randomizados, placebo-controlados, elaborados para examinar la discontinuidad del uso de digoxina en pacientes con IC leve a moderada (en las CF II y III de la *New York Heart Association* -NYHA- y en la disfunción sistólica, $\text{FEVI} \leq 0,35$). Todos los pacientes estudiados estaban en ritmo sinusal: la concentración sérica de digoxina durante la fase inicial de inclusión de individuos fue de 0,9 a 2,0 ng/mL. Todos los individuos recibieron diuréticos. Los pacientes del estudio RADIANCE (*Randomized Assessment of Digoxin on Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme*) también recibieron terapia simultánea con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Cuando los pacientes fueron asignados aleatoriamente para continuar el tratamiento con digoxina activa o recibir un sustituto de la droga activa y recibir un placebo, se observó un empeoramiento significativo de los síntomas de la IC en el 40% de los pacientes en

estudio PROVED (*Prospective Randomized Study of Ventricular Failure and the Efficacy of Digoxin*) y en el 28% de los pacientes en el RADIANCE que recibieron placebo, en comparación con el 20% y el 6%, respectivamente, de pacientes que continuaron recibiendo digoxina. Esta absoluta reducción de riesgo del 20% en pacientes tratados con digoxina constituyó un efecto sustancial del tratamiento. Sin embargo, ninguno de estos dos estudios tuvo el poder estadístico de detectar un efecto de la terapia con digoxina en la supervivencia de los pacientes con IC, ni en el punto final para el cual ya se ha establecido la eficacia del uso de selectos vasodilatadores en esta enfermedad. En el estudio PROVED se observó además, una reducción en la hospitalización de pacientes con IC, una disminución en los niveles sanguíneos de nitrógeno ureico (BUN) y en los niveles séricos de creatinina, una mayor FEVI, y una mejor capacidad de ejercicio. En el estudio RADIANCE, el grupo con digoxina tenía mejor FEVI, calidad de vida, y capacidad de ejercicio^{5,6}.

Posteriores análisis de estos estudios mostraron otra información adicional importante: 1) la terapia con digoxina en pacientes con IC resultaría en un ahorro anual neto de 406 millones de dólares⁸, y 2) la eficacia de tres niveles de concentración de digoxina sérica (0,5 a 0,9 ng/mL, > 0,9 a ≤ 1,2 ng/mL y > 1,2 ng/mL) fueron evaluadas respecto a la FEVI y a los resultados de los pacientes. No hubo relación entre los niveles de digoxina sérica y los cambios en la FEVI, en los tiempos de caminata y en el empeoramiento de la IC. La incidencia del empeoramiento de la IC en el grupo placebo fue de 30%, y en los 3 subgrupos de digoxina fue del 6%, 9% y 12%, respectivamente (P<0,02 para no digoxina vs los subgrupos con digoxina)⁹ (Figura 1).

El estudio DIG (*Digitalis Investigation Group*)

El estudio DIG es el de un mayor grupo realizado con digitálicos, constituido por dos estudios (estudio principal y subestudio), incluyendo un total de 302 centros en Estados Unidos y Canadá. En el estudio principal, se randomizaron

6800 pacientes con FEVI≤0,45 a digoxina o placebo. El grupo placebo recibió diuréticos (82%) e IECA (95%), y el grupo digoxina recibió digoxina, diuréticos (81%) e IECA (94%). El punto final primario fue mortalidad por todas las causas, y los puntos finales secundarios fueron mortalidad por causas cardiovasculares, mortalidad por empeoramiento de la IC, hospitalización por empeoramiento de la IC u otras causas. Luego de un seguimiento promedio de 37 meses, los principales hallazgos fueron que digoxina no tiene efectos en la tasa de mortalidad (cardiovascular o por todas las causas) y reduce la incidencia de muerte u hospitalización causadas por empeoramiento de la IC (p=0,06 y P<0,001; respectivamente). La reducción fue mayor en aquellos pacientes con FEVI≤0,25 y con síntomas más avanzados. Las curvas de supervivencia y hospitalización por IC parecen separarse temprano, especialmente en el subgrupo de pacientes en el que la digoxina fue desechada⁷, apoyando las conclusiones alcanzadas en los estudios PROVED⁵ y RADIANCE⁶. Los beneficios se incrementaron con el uso de diuréticos e IECA. Los pacientes con niveles registrados de digoxina >88% se encontraban dentro del rango terapéutico prescrito de 0,5 a 2,0 ng/mL al mes. De manera general, hubo una disminución aproximada del 10% de hospitalizaciones cardiovasculares para cada paciente tratado con digoxina. A pesar de estos alentadores resultados, en el grupo randomizado a digoxina se detectó un aumento en las muertes por otras causas cardíacas (que se presumen fueron por taquiarritmias o bradiarritmias, estados de bajo gasto y cirugía cardíaca)⁷.

En el subestudio, se asignaron aleatoriamente 988 pacientes con FEVI>0,45 (media 53%) y ritmo sinusal, recibiendo IECA (>85%) y diuréticos (>80%), a recibir placebo o cuatro diferentes dosis diarias de digoxina (0,125; 0,25; 0,375 y 0,5 mg). El resultado primario fue el punto final combinado de hospitalización por IC o mortalidad por IC. También se evaluó la mortalidad por todas las causas y la hospitalización cardiovascular, así como el resultado combinado de hospitalización por IC o mortalidad cardiovascular^{7,10}. Durante el seguimiento promedio de 37 meses, 102 (21%) pacientes del grupo digoxina y 119 (24%) del grupo placebo, experimentaron el resultado primario combinado de hospitalización por IC o mortalidad por IC (p=0,136; HR 0,82; 95% CI 0,63 a 1,07), el cual es consistente con el principal reporte del DIG. Durante los primeros dos años de seguimiento luego de la randomización, 67 pacientes (14%) del grupo digoxina y 90 pacientes (18%) del grupo placebo sufrieron el resultado primario combinado (p=0,034; HR 0,71; 95% CI 0,52 a 0,98)¹⁰. Las hospitalizaciones por IC o la muerte por causas cardiovasculares se produjeron en 142 pacientes (29%) en el grupo digoxina y en 154 pacientes (31%) de los que recibieron placebo (p=0,269; HR 0,88, IC 95%: 0,70 a 1,11). A los 2 años luego de la randomización 89 pacientes (18%) del grupo digoxina en comparación con 113 pacientes (23%) del grupo placebo experimentaron hospitalización por empeoramiento de la IC o mortalidad por causas cardiovasculares (HR 0,75; IC

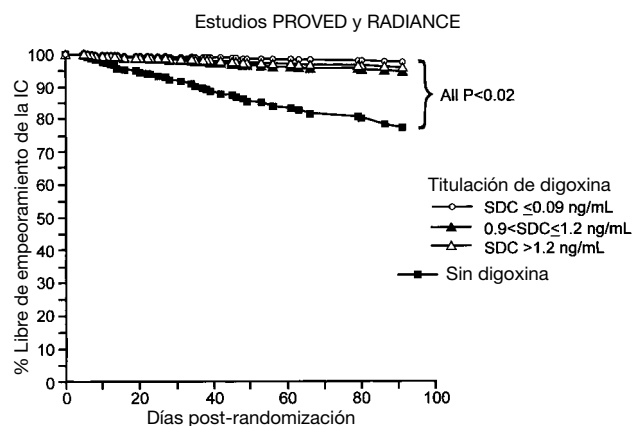


Figura 1. Ausencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en el grupo sin digoxina -placebo- y en el grupo digoxina en los 3 niveles de concentración sérica de digoxina. Adaptado de Rahimtoola 2004³.

95% 0,57 a 0,99, $p=0,044$).

Hubo 115 muertes por todas las causas en el grupo con digoxina (23%) y 116 en el grupo con placebo (23%) (HR 0,99; IC 95% 0,76 a 1,28, $p=0,925$). Tampoco hubo diferencias significativas en la mortalidad derivada de IC o por causas cardiovasculares. Las hospitalizaciones por empeoramiento de la IC y por causas cardiovasculares fueron similares en ambos grupos, excepto durante los primeros 2 años de seguimiento, donde 59 (12%) de los pacientes randomizados a digoxina y 86 (17%) de los pacientes del grupo placebo fueron hospitalizados como resultado del empeoramiento de la IC (HR 0,66; IC 95% 0,47 a 0,91, $p=0,012$). No hubo diferencias en las hospitalizaciones por todas las causas entre los 2 grupos¹⁰.

Estos resultados muestran que digoxina no tiene ningún efecto favorable sobre la historia natural de los pacientes ambulatorios con IC diastólica crónica leve a moderada y ritmo sinusal. Este es un hecho importante, ya que hasta un 50% de los pacientes con insuficiencia cardíaca tiene IC diastólica. Un hallazgo inesperado en este último estudio fue que el uso de digoxina se asoció con un mayor riesgo de hospitalización por angina inestable, aunque esto no resultó en una elevación del riesgo de infarto de miocardio. Pudiendo estar relacionado a los efectos reportados, pero no bien estudiados, de digoxina en la activación de plaquetas y células endoteliales^{10,11}.

Análisis de los subgrupos

Un análisis *post hoc* de los subgrupos mostró que al cabo de 5 años, hubo una diferencia absoluta de 5,8% (95% CI 0,5 a 11,1) entre hombres y mujeres, para el efecto de digoxina en la tasa de mortalidad por todas las causas ($p=0,034$ para la interacción). Específicamente, las mujeres que estaban randomizadas a digoxina obtuvieron una mayor tasa de muerte que aquellas que fueron randomizadas a placebo (33,1% x 28,9%; diferencia absoluta 4,2%; 95% CI - 0,5 a 8,8). En contraste, la tasa fue similar entre hombres randomizados a digoxina y a placebo (35,2% x 36,9%; diferencia absoluta -1,6; 95% CI -4,2 a 1,0). En el análisis multivariable, digoxina se asoció con un riesgo significativamente mayor de muerte entre las mujeres (HR ajustada para la comparación con el placebo 1,23; IC 95% 1,02 a 1,47), pero no tuvo efecto significativo entre los hombres (HR 0,93; IC 95% 0,85 a 1,02; $p=0,014$). Si bien la dosis media diaria de la medicación prescrita fue similar (0,25 mg en los hombres y 0,22 mg en las mujeres - $p=0,28$), cuando la dosis se estandarizó de acuerdo al índice de masa corporal, los hombres recibieron una dosis mayor que las mujeres (0,0093 mg x 0,0084 mg por unidad de índice de masa corporal $p<0,001$). Sin embargo, el nivel en suero de digoxina un mes luego del ingreso al estudio fue ligeramente mayor en mujeres que en hombres (0,9 ng/mL x 0,8 ng/mL; $p=0,007$). Esto plantea la posibilidad de la existencia de diferencias asociadas al sexo en la farmacocinética de digoxina. Además, puede mostrar una asociación entre el uso de la terapia de reemplazo hormonal y digoxina. El nivel medio de digoxina sérica

12 meses después de la randomización fue el mismo tanto en mujeres como en hombres (0,6 ng/mL x 0,6 ng/mL; $p=0,46$). Las hospitalizaciones por sospecha de toxicidad relacionada con digoxina fueron similares entre hombres y mujeres ($p=0,97$). Este estudio muestra, entonces, un aumento del riesgo de muerte entre las mujeres con IC tratadas con digoxina. Considerando que el beneficio de digoxina en los estudios previos indicó una ligera reducción en el punto final secundario de hospitalización, los autores sugieren que en mujeres debe considerarse que el posible riesgo aumentado de muerte asociada al tratamiento con digoxina no compensa la pequeña reducción en el riesgo de hospitalización. En otras palabras, recomiendan que de ser necesario el uso de digoxina en mujeres con IC, debe hacerse con mucha cautela¹².

La incidencia de arritmias inducidas por digoxina en un nivel de 1,7 ng/dL es del 10%, y en un nivel de 2,5 ng/mL es del 50%, incrementando a mayores niveles en sangre¹³. En el estudio DIG, la concentración de digoxina en suero $\geq 2,0$ ng/mL se presentó en el 2,3% de los hombres y en el 3,4% de las mujeres después de un mes luego de la randomización. Por lo tanto, la toxicidad de digoxina puede haber influido en las muertes excedentes en mujeres, y en las muertes adscriptas a no ser causadas por la IC en el estudio DIG¹².

Digitálicos y otras drogas que reducen la mortalidad en la IC

Es sabido que la mayoría de los estudios con digitálicos se realizaron antes que los estudios con beta bloqueantes y con antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA). Los IECA han demostrado mejorar la sobrevida en combinación con diuréticos y digitálicos¹⁴⁻¹⁶. También los beta bloqueantes han demostrado mejorar la sobrevida combinados con diuréticos, digitálicos e IECA¹⁷⁻¹⁹. Espironolactona ha demostrado mejorar la sobrevida combinada con diuréticos, digitálicos e IECA. No se conocen efectos beneficiosos si los pacientes ya han sido tratados con estos fármacos y beta bloqueantes²⁰. Además de la terapia con medicamentos, varios dispositivos han mejorado la sobrevida en pacientes con IC, como la terapia de resincronización cardíaca (TRC) y los cardiodesfibriladores implantables (CDI)⁴.

Digitálicos en la era contemporánea de la terapia médica para la IC

Más allá de la seguridad y eficacia, otra importante cuestión es la del impacto de la terapia para determinar el pronóstico de la IC. Una herramienta multimarcadora recientemente publicada para determinar el pronóstico de la IC, el *Seattle Heart Failure Score* (SHFS), incorpora el efecto de los IECA, de los beta bloqueantes y de los dispositivos para la determinación del pronóstico de la IC. Pero en este estudio, no pudo determinarse la utilidad del

tratamiento con digoxina como una variable de predicción del riesgo potencial de IC²¹. En 2009, Georgiopoulou y col. estudiaron la utilidad de la terapia con digoxina en una cohorte de pacientes con IC avanzada designados para evaluación de trasplante cardíaco, que se encontraban en terapia médica contemporánea óptima²². Se revisaron retrospectivamente los datos de 455 pacientes con IC avanzada (FEVI \leq 30%, síntomas de CF II a IV de la NYHA) designados para la evaluación para trasplante (52 \pm 12 años de edad). Doscientos veintisiete (49,9%) pacientes fueron sometidos a terapia con digoxina y 228 sin digoxina. El resultado primario fue muerte (n=101), necesidad de trasplante urgente (n=14) o implante de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (n=4). Los resultados secundarios incluyeron IC y hospitalización por todas las causas. Se evaluó los niveles de digoxina en 115 (50%) de los 227 pacientes del grupo con digoxina. La dosis diaria media de digoxina fue de 0,13 mg/día (25% a 75%: 0,13 a 0,19). La media de nivel de digoxina fue de 0,75 ng/dL (25% a 75%: 0,5 a 1,4 ng/mL). Se documentó las razones para la administración de digoxina en 32 de los 43 pacientes que recibieron dicha droga luego del ingreso, éstas incluían: a) empeoramiento de los síntomas de IC, llevando a la hospitalización en 29 casos, y b) un inadecuado control de la FC en fibrilación auricular (FA) en 3 pacientes. De 72 pacientes que interrumpieron el tratamiento con digoxina luego de la visita inicial, las razones fueron documentadas en 47, incluyendo: a) mejoría de síntomas en 29, b) efectos secundarios gastrointestinales (náuseas, anorexia) en 7, c) empeoramiento de la función renal y/o dificultad para mantener los niveles terapéuticos en 7, y d) incompetencia cronotrópica en 4 pacientes. El tiempo medio de seguimiento fue de 27 meses. Ciento un pacientes (20,7%) de 455 murieron (mortalidad anual de 9,4%), 14 fueron sometidos a trasplante y 4 a implante de dispositivo de asistencia ventricular izquierda. Consecuentemente, el resultado primario se halló en 119 pacientes (26,2%). Hubo 1098 hospitalizaciones por todas las causas (93 por 100 pacientes/año); de éstas, 573 (52,2%) fueron relacionadas a la IC (48 por 100 pacientes/año)²². El uso de digoxina fue evaluado: 1) en la cohorte original; 2) en un subgrupo de *score* de tendencia pareada (n=322); 3) como variable dependiente del tiempo, y 4) posterior al ajuste para SHFS. Los pacientes recibían terapia óptima: moduladores de angiotensina II (92,5%); beta bloqueantes (91,2%); antagonistas de aldosterona (45,6%) y dispositivos (71%). Doscientos veintisiete (49,9%) recibían digoxina al momento del ingreso. El resultado primario fue hallado en 83 (36,6%) de los 227 pacientes tratados con digoxina, versus 36 (15,8%) de 228 pacientes sin (OR 2,28; 95% CI 1,51 a 3,43; p<0,001). La suma del resultado primario y de la hospitalización por IC se halló en el 63% de los pacientes con digoxina vs el 40,4% en aquellos que no recibían la droga (OD 1,71; 95% CI 1,32 a 2,23; p<0,001). Las tasas de hospitalización por IC y por todas las causas fueron más altas en aquellos pacientes que tomaban digoxina²². Luego del ajuste para severidad

de IC, con el SHFS, el uso de digoxina continuó siendo un predictor significativo de resultado primario (HR 1,99; 95% CI 1,31 a 3,02; p=0,001). Cuando la función renal basal (creatinina sérica y nitrógeno ureico en sangre) se incluyó junto con el SHFS, el uso de digoxina aún se asociaba con un mayor riesgo de resultado primario (HR 2,03; IC 95% 1,33 a 3,09; p=0,001). Este riesgo también estuvo presente para aquellos en ritmo sinusal (n=293; HR 3,19; IC 95% 1,78 a 5,72; p<0,001) en comparación con aquellos en FA (n=162; HR 1,29; IC 95% 0,69 a 2,43; p=0,421; p=0,033 para la interacción). Este riesgo persistió en el subgrupo pareado (HR 1,73; IC 95% 1,09 a 2,75; p=0,021) y con el uso de digoxina dependiente del tiempo (HR 2,05; IC 95% 1,23 a 3,41; p=0,01). Digoxina no se asoció con una mejora en las tasas de hospitalizaciones, ni por todas las causas, ni por IC. Estos resultados fueron similares tanto para sexo, como para raza. En resumen, este estudio sugiere que la terapia con digoxina puede no tener ningún beneficio en pacientes con IC avanzada designados para trasplante cardíaco, que recibieron terapia médica óptima. La opinión de los autores es que digoxina debe utilizarse con precaución en estos pacientes, debido al riesgo de efectos adversos²².

Francis²³, en 2008, afirma que la FA puede ser causa del empeoramiento de los síntomas de IC en el 20% al 30% de los casos, y que el mejor camino terapéutico puede ser la disminución del ritmo ventricular antes que la corrección del defecto subyacente del ritmo; pues entonces, en estos pacientes debe usarse bajas dosis de digoxina (0,125 mg/día). También sugiere que nunca debe cambiarse desconsideradamente la terapia en aquellos pacientes que responden bien. Es decir, en pacientes que toman digoxina y responden bien, la concentración de la droga debe medirse y la dosis debe ajustarse en consecuencia, sobre todo cuando es \geq 1,2 ng/dL, pero puede no ser una buena idea retirar digoxina de un paciente clínicamente estable. De acuerdo con Francis, todavía existe un papel para digoxina en pacientes selectos con IC crónica, aunque menos extenso, como alguna vez lo fue²³.

Según Gheorghide y Braunwald, el uso de digoxina ha disminuido del 80% a <30% en los últimos diez años. Sin embargo, considerando que las tasas de mortalidad y de rehospitalización para la IC aguda a los 90 días luego del alta son tan altas como del 15% y 30%, respectivamente, y que cada nuevo agente testado hasta la fecha para la mejoría hemodinámica en los síndromes de IC (incluyendo agentes inotrópicos y vasodilatadores) no fue efectivo ni seguro, el papel de digoxina en estas condiciones debe ser revisado. Los autores argumentan que digoxina: 1) mejora marcadamente la hemodinamia; 2) tiene acciones neurohormonales beneficiosas, no daña la función renal y tiene un efecto beneficioso o neutro en el ritmo cardíaco y en la presión sanguínea; 3) es aplicable tanto oral como intravenosamente; 4) es de bajo costo y las concentraciones en suero terapéuticas pueden ser monitoreadas; 5) parece reducir hospitalización y mortalidad cardiovascular con dosis relativamente bajas que lleven a concentraciones séricas menores a 1 ng/mL, particularmente en pacientes

con signos y síntomas severos o con FEVI muy deprimida; 6) aunque la droga tiene una proporción tóxico-terapéutica relativamente estrecha, se ha demostrado que digoxina en bajas dosis es tanto segura como efectiva²⁴.

Recomendaciones de las guías internacionales para la insuficiencia cardíaca crónica

La *European Society of Cardiology* (ESC) recomienda el uso de digoxina (clase I, nivel de evidencia C) en pacientes en ritmo sinusal con IC sintomática y FEVI \leq 40%. También recomienda el uso previo de beta bloqueantes para el control inicial del ritmo ventricular en un paciente con FA rápida en IC descompensada, clase IIa y nivel de evidencia B. Las guías afirman que es obligatorio el monitoreo de electrolitos séricos y de la función renal. La ESC contraindica digoxina en pacientes con bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado, en síndromes de preexcitación y si hay evidencia previa de intolerancia a la digoxina. En pacientes con función renal normal la concentración de digoxina debe ser controlada tempranamente durante la terapia crónica²⁵.

El *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* (AHA) recomiendan considerar la posibilidad de sumar digoxina al tratamiento de los pacientes con síntomas persistentes de IC, durante la terapia con diuréticos, e IECA o ARA y beta bloqueantes. Si el paciente está tomando digoxina y no un IECA o beta bloqueante, no debe suspenderse el tratamiento con digitálicos, pero debe iniciarse una terapia adecuada con antagonistas neurohormonales. Digoxina es prescrita de manera rutinaria en pacientes con IC y FA crónica, pero los beta bloqueantes usualmente son más efectivos cuando se adicionan a digoxina en el control de la respuesta ventricular, particularmente durante el ejercicio. De acuerdo a estas guías, digoxina no está indicada como terapia principal para la estabilización de pacientes con una exacerbación aguda de síntomas de IC, incluyendo retención de líquidos o hipotensión. La recomendación del uso de digitálicos, en estas guías, es actualmente IIa^{26,27}.

La *Sociedade Brasileira de Cardiologia* (SBC) ha publicado recientemente sus III guías para el tratamiento de la IC crónica. Según dicha sociedad, digoxina es indicada en pacientes sintomáticos con IC y disfunción sistólica (FEVI \leq 45%) tanto en ritmo sinusal como en FA, que se encuentren en terapia óptima (clase I, nivel de evidencia B). En los pacientes con FEVI \leq 45% y FA que son asintomáticos, digoxina puede usarse para controlar la frecuencia cardíaca (clase IIa, nivel de evidencia B). Nunca debe prescribirse a pacientes asintomáticos con ritmo sinusal, ni a pacientes con fracción de eyección preservada⁴. Para el manejo de pacientes con IC aguda, la SBC recomienda digoxina para aquellos con FEVI \leq 40% y FA, que son admitidos con una respuesta ventricular \geq 100 lpm, con o sin beta bloqueantes (clase I, nivel de evidencia B). En pacientes con IC aguda, con FEVI \leq 40% y ritmo sinusal, la recomendación para su uso es IIb, nivel de evidencia B²⁸.

Conclusiones

Los digitálicos, en especial digoxina, han sido utilizados en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca por más de 200 años. Si bien los datos extraídos de los estudios clínicos de las últimas dos décadas han demostrado que en términos de morbi-mortalidad existen otras clases de drogas más efectivas que los digitálicos, en esta revisión hemos mostrado que todavía hay un rol para digoxina en el manejo de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Los digitálicos no son tan buenos como solían ser, pero ciertamente no son tan malos como en la actualidad parecieran ser.

Recurso financiero

No hubo apoyo financiero para este trabajo.

Conflictos de intereses

Los autores no poseen conflictos de intereses que declarar.

Referencias bibliográficas

1. Gordon R. A assustadora história da medicina. 1ª ed. São Paulo: Ediouro, 2002:114-117.
2. Hauptman P, Kelly RA. Digitalis. *Circulation* 1999;99:1265-1270.
3. Rahimtoola SH. Digitalis therapy for patients in clinical heart failure. *Circulation* 2004;109:2942-2946.
4. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, e cols. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(1 supl 1):28-29.
5. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. 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;22:955-62.
6. Packer M, Gheorghide M, Young JB, Constantini PJ, Adams KF, Cody RJ, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: RADIANCE Study. *N Engl J Med* 1993;329:1-7.
7. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
8. Ward RE, Gheorghide M, Young JB et al. Economic outcomes of withdrawal of digoxin in therapy in adult patients in stable congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:93-101.
9. Adams KR Jr, Gheorghide M, Uretsky BF, et al. Clinical benefits of low serum digoxin concentration in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:946-953.
10. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;114:397-403.
11. Chirinos JA, Castrellon A, Zambrano JP, Jimenez JJ, Jy W, Horstmann LL, et al. Digoxin use is associated with increased platelet and endothelial cell activation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2005;2:525-529.
12. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin on the treatment of heart failure. *N Engl J*

- Med 2002;347:1403-1411.
13. Thummel KE, Shen DD. Design and optimization of dosage regimens: pharmacokinetic data. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Gilman AG 10th Edition. New York: McGraw Hill; 2001:1917-1923.
 14. Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. N Engl J Med 1987;316:1429-1435.
 15. SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991;325:293-302.
 16. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide nitrate in the treatment of congestive heart failure. N Engl J Med 1991;325:303-310.
 17. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. Lancet 1999;353:9-13.
 18. MERIT-HF Study Group. Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Randomized International Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353:2001-2007.
 19. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001;344:1651-1658.
 20. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999;341:709-717.
 21. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. Circulation 2006;113:1424-1433.
 22. Georgiopoulos VV, Kalogeropoulos AP, Giamouzis G, Syed AA, Rashad MA, Waheed S, et al. Digoxin therapy does not improve outcomes in patients with advanced heart failure on contemporary medical therapy. Circ Heart Fail 2009;2:90-97.
 23. Francis GS. The contemporary use of digoxin for the treatment of heart failure. Circ Heart Fail 2008;1:208-209.
 24. Gheorghide M, Braunwald E. Reconsidering the role of digoxin in the management of acute heart failure syndromes. JAMA 2009;302(19):2146-2147.
 25. Dickstein K, Cohen-Solal C, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Eur Heart J 2008;29:2388-2442.
 26. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). American College of Cardiology. Available at: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure//index.pdf>
 27. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, writing on behalf of the 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult Writing Committee. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2009;53:1343-82.
 28. Montera MW, Almeida RA, Tinoco EM, Rocha RM, Moura LZ, Réa-Neto A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda. Arq Bras Cardiol 2009;93(supl 3):31-32.

donación y trasplante

El proceso de donación y trasplante de órganos y tejidos se desarrolla en el Sistema de Salud, que garantiza seguridad, calidad y transparencia

- 130 coordinadores de trasplante en los principales hospitales del país
- 118 equipos habilitados para trasplante de órganos y 267 para tejidos

Todos los que trabajamos en el Sistema de Salud
hacemos posible más de 40 trasplantes por semana

Datos y estadísticas en el Sistema Nacional de Información de Trasplantes - SINTRA -
www.incucai.gov.ar / 0800 555 4628