



EDITORIAL

Digoxina en insuficiencia cardíaca reducida y ritmo sinusal. ¿Cuándo debemos indicarla en el año 2018?



Digoxin in reduced heart failure and sinus rhythm. When should it be indicated in 2018?

Francesc Formiga^{a,*} y Albert Ariza^b

^a Programa de Geriatria, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona), España

^b Servicio Cardiología, Hospital Universitari Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona), España

La digoxina es un fármaco que se está utilizando desde hace más de 200 años, desde su descubrimiento en 1785 por William Whithering, extrayéndola de una planta muy común, la dedalera (*Digitalis purpurea*). Ha sido durante años la piedra angular del tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC)¹. La digoxina actúa básicamente mediante 3 mecanismos de acción: hemodinámico, neurohormonal y cronodepresor. Así, la digoxina inhibe la bomba Na⁺/K⁺-ATPasa, una proteína de membrana que regula los flujos de sodio y potasio en las células cardíacas. La inhibición de esta enzima ocasiona un incremento de las concentraciones intracelulares de sodio, concentraciones que, a su vez, estimulan una mayor entrada de calcio en la célula, que queda disponible para la contracción de las proteínas, lo que aumenta la contractilidad miocárdica. Cuando la digoxina se administra de forma intravenosa aguda en pacientes con IC reducida en ritmo sinusal, se ha descrito una mejoría a corto plazo en el gasto cardíaco, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), la tolerancia al ejercicio y el consumo pico de oxígeno². Todo ello se consigue sin un aumento de la frecuencia cardíaca ni disminución de las cifras de tensión arterial. Además, la digoxina tiene a dosis bajas un efecto inhibitorio sobre el sistema simpático —con disminución de la norepinefrina—, que puede ser beneficioso en los pacientes con IC y produce un aumento del tono vagal, con enlentecimiento de la frecuencia cardíaca en reposo¹. Actualmente la digoxina se considera un fármaco de segunda línea en el tratamiento de la IC y se administra para conseguir un mejor control sintomático, así como la reducción del riesgo de hospitalización por agudización de la IC. El cambio en su utilización se dio especialmente con base en los resultados del estudio DIG (Digitalis Investigation Group trial) principal, publicado en 1997³, en el que 6.800 pacientes ambulatorios con FEVI ≤ 45% y ritmo sinusal fueron aleatorizados a recibir placebo o digoxina (dosis media de 0,25 mg/d) con una media de seguimiento de 37 meses. En él, se demostró —sin considerar los niveles plasmáticos— que la digoxina disminuía la necesidad de hospitalización y la muerte por IC, pero no la mortalidad por

cualquier causa. Tras la divulgación de estos resultados, sin reducción significativa en la mortalidad general, la indicación de la digoxina en los esquemas de tratamiento de la IC se redujo de manera muy importante, aunque la información posterior procedente de los numerosos subestudios del DIG nos debe ayudar a tener una aproximación más real del papel terapéutico recomendado para la digoxina en nuestros días en los pacientes con IC reducida.

La principal aportación del análisis de los subgrupos del estudio DIG fue la de recalcar la importancia de la digoxinemia. Así, los pacientes con niveles plasmáticos de digoxina entre 0,5 y 0,9 ng/ml tuvieron la mortalidad y la hospitalización reducidas, independientemente del género y de la FEVI⁴. Este matiz del género es relevante, ya que existía una relación lineal entre la concentración sérica de digoxina y la mortalidad en las mujeres en el estudio DIG. De esta manera, con niveles séricos entre 0,5 y 0,9 ng/ml, existía menor morbilidad sin aumento de la mortalidad, mientras que en las mujeres con nivel plasmático superior a 1,2 ng/ml aumentaba la mortalidad⁵.

En otro interesante subestudio⁶ se examinaron los datos de los pacientes del DIG que recibían inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y diuréticos, y se verificó que la digoxina reduce la mortalidad y la hospitalización durante el primer año de control, lo que indica que los efectos secundarios de la digoxina aumentan al avanzar la enfermedad y, probablemente, al deteriorarse la función renal.

Otro aspecto que tener en cuenta es el aumento de síntomas de la IC y hospitalizaciones en aquellos pacientes en los que se retira el tratamiento digitalico, reportado en varios estudios⁷.

Respecto al paciente anciano, un subestudio del DIG⁸ confirmó que, a pesar de que la incidencia de complicaciones y efectos secundarios aumentaba a mayor edad, el uso de digoxina seguía confiriendo beneficios clínicos significativos frente a placebo incluso en pacientes octogenarios. El uso de digoxina en estos pacientes debe ser especialmente prudente, ya que el riesgo de toxicidad digitalica es más elevado debido a la menor capacidad de depuración renal y a la pérdida de masa magra habituales en edades avanzadas, que alteran la excreción y el volumen de distribución del fármaco, lo que facilita su acumulación en plasma. Se

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fformiga@bellvitgehospital.cat (F. Formiga).

ha descrito una reducción de la mortalidad y de la hospitalización en los pacientes mayores de 65 años con dosis diarias iguales o inferiores a 0,125 mg/día⁹.

La intoxicación digitálica es una posible complicación del tratamiento, aunque su frecuencia ha disminuido con la recomendación de utilizar dosis bajas y con la realización de controles más frecuentes en los pacientes de riesgo, como los pacientes ancianos, baja masa corporal o insuficiencia renal¹⁰. Aunque la toxicidad por digoxina se asocia comúnmente con niveles >2 ng/mL, también puede ocurrir con niveles más bajos, especialmente cuando coexiste hipocalcemia, hipomagnesemia o hipotiroidismo. El uso concomitante de claritromicina, dronedarona, eritromicina, amiodarona, itracanazol, ciclosporina, propafenona, verapamilo o quinidina pueden aumentar las concentraciones de digoxina. En los casos en los que la gravedad lo requiera, se dispone en la actualidad de anticuerpos con fragmentos Fab antidigoxina que tienen una alta afinidad por ella y revierten su toxicidad¹¹.

El paciente mayor del mundo real con IC representará con frecuencia un escenario distinto al evaluado en este editorial, ya que tendrá IC preservada o reducida con fibrilación auricular (FA) asociada. El efecto de la digoxina en pacientes con IC preservada está poco estudiado. Buena parte de los datos proceden de un estudio secundario del DIG con 988 pacientes en ritmo sinusal y fracción de eyección > 45% (mediana, 53%, y con un porcentaje también de pacientes en IC intermedia) que fueron aleatorizados a digoxina (n = 492) o placebo (n = 496) durante 37 meses de seguimiento medio¹². El resultado primario combinado de la hospitalización por IC o la mortalidad por IC fue experimentado por 102 pacientes (21%) en el grupo de digoxina y 119 pacientes (24%) en el grupo de placebo (p = 0,136). La digoxina no tuvo efecto en la mortalidad por todas las causas o por IC. El uso de digoxina se asoció con una tendencia a la reducción de las hospitalizaciones debido al empeoramiento de la IC (p = 0,094), pero también con una tendencia hacia un aumento en hospitalizaciones por angina inestable (p = 0,061). A pesar de los datos del estudio de Ahmed et al.⁶, en el que se apreció una mejora en la mortalidad con digoxinemas bajas independientemente de la FEVI basal, actualmente no se recomienda la digoxina en pacientes con IC preservada en ritmo sinusal.

La digoxina no es tampoco el fármaco de elección para el control de la frecuencia cardíaca en FA. Existen pocos estudios, observacionales, que hayan evaluado el impacto de la digoxina en la mortalidad en pacientes con IC reducida y FA. Parece mantenerse el efecto positivo sobre los reingresos y que tiene un efecto nulo sobre la mortalidad, ya que las *hazard ratio* para mortalidad por cualquier causa en 2 metaanálisis fueron 0,90 (IC 95%: 0,70-1,16) y 1,08 (IC 95%: 0,93-1,26), respectivamente¹³.

Un importante aspecto que tener en cuenta es que, además de los pocos ensayos clínicos disponibles, existen varios estudios observacionales con digoxina que han mostrado resultados contradictorios respecto a la mortalidad, aunque predomina la asociación de la digoxina con mayor mortalidad. Resulta complicado establecer conclusiones sólidas al respecto, ya que con frecuencia se utiliza digoxina en los pacientes más enfermos y los grupos placebo y de tratamiento con digoxina son difícilmente comparables¹³.

En definitiva, con la información disponible parece razonable concluir que la digoxina está indicada en los pacientes con IC reducida o en algunos con IC intermedia (aquellos con fracción de eyección entre 40 y 45) que permanecen sintomáticos, a pesar de recibir el tratamiento óptimo, para intentar reducir las hospitalizaciones y mejorar los síntomas¹⁴. Es importante en medicina, una vez más, saber individualizar y aplicar los medicamentos en las situaciones y a las dosis adecuadas¹⁵. La digoxina es un medicamento que, al ser utilizado en dosis apropiadas, no se asocia a hipotensión, ni a alteraciones electrolíticas y no tiene efectos adversos renales, incluso podría ejercer un efecto protector¹⁶ y, por ello, puede seguir teniendo en la actualidad un papel en la IC reducida en el contexto clínico adecuado, como es el paciente sintomático a pesar del tratamiento óptimo. Es evidente que sería necesario un nuevo ensayo clínico para valorar la digoxina versus placebo en pacientes que reciban los tratamientos actuales recomendados para IC y con determinación de niveles de digoxina para poder avanzar de manera firme en el conocimiento.

Bibliografía

- Ziff OJ, Kotecha D. Digoxin: The good and the bad. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26:585-95.
- Gheorghide M, Clair J, Clair C, Beller GA. Hemodynamic effects of intravenous digoxin in patients with severe heart failure initially treated with diuretic and vasodilators. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9:849-57.
- The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity inpatients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336:525-33.
- Ahmed A, Rich MW, Love TE, Lloyd-Jones DM, Aban IB, Colluci WS, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: A comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J*. 2006;27:178-86.
- Adams KF Jr, Patterson JH, Gattis WA, O'Connor CM, Lee CR, Schwartz TA, et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the Digitalis Investigation Group Trial. A retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:497-504.
- Ahmed A, Waagstein F, Pitt B, White M, Zannad F, Young JB, et al. Effectiveness of digoxin in reducing one-year mortality in chronic heart failure in the Digitalis Investigation Group trial. *Am J Cardiol*. 2009;103:82-7.
- Hopper I, Samuel R, Hayward C, Tonkin A, Krum H. Can medications be safely withdrawn in patients with stable chronic heart failure? A systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*. 2014;20:522-32.
- Rich MW, McSherry F, Williford WO, Yusuf S. Digitalis Investigation Group. Effect of age on mortality, hospitalizations and response to digoxin in patients with heart failure: The DIG study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:806-13.
- Ahmed A. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in geriatric heart failure: Importance of low doses and low serum concentration. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:323-9.
- Steiner JF, Robbins LJ, Hammermeister KE, Roth SC, Hammond WS. Incidence of digoxin toxicity in outpatients. *West J Med*. 1994;161:474-8.
- Hauptman PJ, Blume SW, Lewis EF, Ward S. Digoxin toxicity and use of digoxin immune Fab: Insights from a national hospital database. *JACC Heart Fail*. 2016;4:357-64.
- 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.
- Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, et al. Safety and efficacy of digoxin: Systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*. 2015;351:h4451.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200.
- Formiga F, Chivite D, Manito N, Pujol R. Perfil de uso de la digoxina en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:397.
- Testani JM, Brisco MA, Tang WH, Kimmel SE, Tiku-Owens A, Forfia PR, et al. Potential effects of digoxin on long-term renal and clinical outcomes in chronic heart failure. *J Card Fail*. 2013;19:295-302.