



ARTÍCULO DE OPINIÓN

¿Es útil en la actualidad el uso de digital en la insuficiencia cardiaca?



Is digitalis currently useful for heart failure treatment?

José F. Guadalajara-Boo*

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, D.F., México

Recibido el 26 de marzo de 2014; aceptado el 10 de septiembre de 2014

Después del estudio DIG publicado en 1997¹ se ha observado un franco declive en el uso de la digital para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca; más aún cuando han emergido nuevos medicamentos que han demostrado su utilidad en estos pacientes, especialmente porque reducen significativamente la mortalidad, y es por ello que viene a la mente que un fármaco tan antiguo como la digital está realmente obsoleto en nuestro tiempo; sin embargo, para poder concluir esta aseveración, como lo han hecho un gran número de cardiólogos, especialmente de las nuevas generaciones, valdría la pena reflexionar si efectivamente este viejo fármaco no tiene cabida en el manejo médico actual de la insuficiencia cardiaca, por lo que es conveniente revisar si existe evidencia de su utilidad al analizar los estudios más importantes que se hicieron a lo largo del siglo xx para conocer sus propiedades terapéuticas, que pudiera justificar su uso en nuestro tiempo.

Como sabemos, la digital se ha usado durante más de 200 años para el tratamiento de este mal, pero obviamente no existían otros fármacos, además de los diuréticos, que pudieran tener acciones que justificaran su utilización; en 1920 el Maestro Ignacio Chávez realiza su tesis recepcional sobre la digital, y de ella se destacan 2 conceptos fundamentales que están vigentes hasta la fecha. En primer lugar, el Maestro menciona que este fármaco es útil para tratar «la

asistolia», «solo cuando el corazón da muestras de debilitamiento es cuando es lícito recurrir a la medicación tónica. No hay que tonificar al corazón que no necesita tónicos»; queriendo decir que la digital es *solamente* útil para tratar la disfunción sistólica. En segundo lugar, enfatizó que el mejor resultado terapéutico se obtenía al utilizar dosis más bajas de las que se utilizaban en aquel tiempo². Posteriormente, en 1964 Dean T. Mason demuestra cómo la digital con su efecto inotrópico mejora significativamente el gasto cardiaco y la perfusión tisular, y al mismo tiempo, bloquea la acción adrenérgica produciendo arterio y venodilatación, con lo que reduce la poscarga y la precarga lo cual va seguido de una ostensible mejoría clínica de los pacientes al aumentar cuantitativamente el flujo sanguíneo, reducir las resistencias periféricas, así como también la presión venosa central, y la frecuencia cardiaca³; efectos que son contrarios cuando la digital se administra a sujetos que no tienen insuficiencia cardiaca (con función sistólica normal) ya que en ellos aumentan las resistencias periféricas, se reduce el gasto cardiaco y el flujo sanguíneo, hechos que demuestran que el efecto digitálico solo es útil en pacientes con insuficiencia cardiaca y son contraproducentes cuando se administran en pacientes con función sistólica normal³. Estos hechos corroboraron las observaciones clínicas hechas 40 años antes por el Maestro Chávez². Este efecto digitálico lo demuestran Vatner y Braunwald en 1974; al administrar ouabaína intravenosa a perros con insuficiencia cardiaca se incrementó muy significativamente el dp/dt, efecto que fue insignificante y de muy corta duración en los perros con función cardiaca normal, con lo que también demuestran que los medicamentos digitálicos son

* Autor para correspondencia: Dirección de Enseñanza, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Juan Badiano n.º. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D.F.

Correo electrónico: guadalajara@Cardiologia.Org.Mx

útiles en el corazón insuficiente, pero no en el corazón normofuncionante⁴.

Es importante enfatizar que la digital es el único medicamento inotrópico que en insuficiencia cardiaca reduce el consumo de oxígeno miocárdico^{5,6}. En el infarto agudo de miocardio, cuando se complica con insuficiencia cardiaca, la medicación digital no solo aumenta la eficiencia del corazón, sino que su efecto se acompaña de disminución del MVO₂⁶, debido a que el balance entre las determinantes de este se afectan en forma favorable: el aumento de la contractilidad aumenta el MVO₂, pero este efecto es contrarrestado con la disminución de la frecuencia cardiaca (disminuye el MVO₂) y del estrés de la pared (pre y poscarga) lo cual reduce el MVO₂, y el balance final es que el efecto inotrópico se acompaña de disminución del MVO₂^{5,6}; énfasis, que la digital es el único inotrópico que tiene este efecto. Hay diversos estudios que aseguran que la digital tiene efectos deletéreos en el infarto del miocardio. Pero en ellos estudian el efecto *digitálico en el infarto de miocardio* y no en la *insuficiencia cardiaca* que complica al evento coronario⁷⁻⁹, por lo que se debe aclarar que la digital no debe administrarse en pacientes con infarto de miocardio cuya función sistólica sea normal, ya que en ellos sí aumenta el MVO₂⁶ y puede incrementarse la extensión del infarto.

Cuando se analiza el estudio DIG¹ en el que participaron 8,000 pacientes con insuficiencia cardiaca, surge la pregunta, ¿por qué se estudiaron 1,000 pacientes que tenían una función sistólica mínimamente deprimida (fracción de expulsión [FE] > 45%) o sin insuficiencia cardiaca? cuando ya los estudios previos habían demostrado que la digital no tenía efecto alguno o bien tenía efecto adverso en pacientes sin insuficiencia cardiaca²⁻⁴, lo cual obviamente contamina la estadística de mortalidad cuando 1,000 pacientes no tienen o tienen mínima insuficiencia cardiaca, ya que hay evidencia que demuestra que la mortalidad de esta enfermedad es directamente proporcional a la reducción de la FE¹⁰⁻¹³. Por otro lado, en el mismo estudio DIG, se demuestra que la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca se reduce significativamente con digitálicos al evitar las recaídas en insuficiencia cardiaca sintomática¹; este hecho ya había sido demostrado por los estudios PROVED y RADIANCE, los cuales enseñaron que cuando se administraba triple esquema (IECA-diuréticos-digital), la falta de digital promovía un número significativamente mayor de recaídas en insuficiencia cardiaca sintomática, o bien, la suspensión del mismo fármaco favorecía la recaída cuando se administraba el triple esquema¹⁴.

Por otro lado, es importante mencionar que la digital tiene un efecto modulador del sistema neuroendocrino, al bloquear la secreción de catecolaminas y de renina en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática^{15,16}, así como también su efecto vagal restaura la función de los barorreceptores con lo que se recupera la variabilidad de la frecuencia cardiaca en estos pacientes^{16,17} que, como sabemos, reduce la posibilidad de muerte súbita; finalmente, la digital, por su mismo efecto vagal al reducir la frecuencia cardiaca, restaura el efecto Bowditch, que se pierde con la taquicardia sinusal sostenida por la activación adrenérgica^{15,18,19}.

Finalmente, la denominación de la disfunción diastólica, en donde la función sistólica es normal (> 50%)²⁰, como «insuficiencia cardiaca, con función sistólica preservada»,

que es debida a que ambas entidades comparten sus síntomas retrógradas que son muy similares, pero sus manifestaciones anterógradas son diferentes, ya que la insuficiencia cardiaca activa al sistema neuroendocrino que finalmente es lo que lleva a la muerte a los pacientes²¹ mientras que la disfunción diastólica no activa dicho sistema²²; y ello explica por qué la mortalidad de la insuficiencia cardiaca¹¹⁻¹³ es significativamente mayor que en la disfunción diastólica²⁰.

En la actualidad el concepto de «insuficiencia cardiaca diastólica» se ha tergiversado en forma arbitraria ya que para unos esta entidad se identifica cuando la FE es > 45%¹, para otros cuando es > 40% o > 35%^{23,24}, cuando en realidad la FE normal es > 50%,^{25,26} que es a lo que se debería denominar «función sistólica preservada». Ello explica la confusión que se ha generado al interpretar el significado del BNP, ya que el mecanismo para su secreción depende del aumento de estiramiento del miocardio ventricular (aumento del estrés diastólico o precarga)²⁷ por lo que es de esperar que este péptido se encuentre elevado solo en los pacientes que utilizan el mecanismo de Frank Starling para normalizar el gasto cardiaco y en algunas publicaciones se menciona que en la «insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada», en donde la precarga si la función sistólica es normal (FE > 50%) el BNP también debería ser normal; pero como se mencionó, en el concepto de «función sistólica preservada» la FE la consideran por encima del 35%²⁸, realmente están mezclados pacientes con insuficiencia cardiaca y otros con función sistólica normal que es lo que explica que en las publicaciones se encuentre elevado, «aunque un poco menos que en la disfunción sistólica»²⁷, y ello se debe a que la definición arbitraria diferente a los valores normales^{24,25} incluye en el término de «función sistólica preservada» a pacientes que tienen una FE anormalmente reducida (entre 35 y 45%)^{24,25}; o sea, realmente son pacientes con insuficiencia cardiaca que no tienen la función sistólica preservada. Finalmente, la terapéutica que reduce la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca no tiene ningún efecto en pacientes con «insuficiencia cardiaca y función sistólica preservada»²⁹, ya que si el mayor determinante de la progresión de la insuficiencia cardiaca es el nivel de FE^{11,13} en los pacientes con fracción sistólica «preservada» no debería encontrarse este efecto, ya que en ellos la progresión de la insuficiencia cardiaca y la mortalidad es significativamente menor³⁰, ya que en ellos no se activa el sistema neuroendocrino²².

Cuando se analiza la evidencia de los efectos de la medicación digital se puede entender el gran valor que tiene el artículo recientemente publicado por Gheorghiade et al.³¹, en el que rescata el verdadero valor de la medicación digital cuando jerarquiza a los pacientes del estudio DIG¹ que se encuentran más graves: en los pacientes clase funcional III y IV con FE < de 25% e ICT > de 55% se demuestra que la digital reduce significativamente la mortalidad utilizando digital, diuréticos e IECA (triple esquema)¹⁴. Estos autores, además compararon este grupo de alto riesgo con los pacientes de bajo riesgo (FE > 45%) y demostraron que el efecto sobre la mortalidad no fue diferente al grupo que recibió placebo, lo cual evidencia que en el estudio DIG, los 1,000 pacientes con función cardiaca normal o ligeramente deprimida definitivamente influyeron en el resultado final en el que aparentemente no había ningún efecto benéfico de la digital sobre la mortalidad de estos pacientes¹.

Estos resultados son semejantes a los que logró el carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional IV (estudio COPERNICUS)³².

Los medicamentos actualmente aceptados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (digital, diuréticos, IECA, betabloqueadores) han demostrado su utilidad máxima en combinación al sumar sus bondades farmacológicas; cada uno en forma aislada tiene un efecto benéfico significativamente menor, pero la combinación entre ellos, la cual debe de ser individualizada según la condición de cada paciente, mejora la clase funcional y reduce la mortalidad, que es el objetivo más importante en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

En conclusión, cuando se analiza la evidencia experimental y clínica mencionada, se puede llegar a las siguientes conclusiones sobre el uso de digital en insuficiencia cardíaca: es el único inotrópico que reduce el MVO₂, en pacientes con insuficiencia cardíaca, incluso en pacientes con infarto agudo de miocardio^{5,6}; bloquea el sistema neuroendocrino (catecolaminas y renina)^{15,16}; restaura la función de los barorreceptores y así la variabilidad de la frecuencia cardíaca¹⁷; tiene un benéfico efecto Bowditch en la insuficiencia cardíaca al suprimir la taquicardia sinusal sostenida¹⁷⁻¹⁹; reduce significativamente las recaídas y la mortalidad por este concepto¹, en los pacientes con insuficiencia cardíaca más grave³¹; y no debe usarse en pacientes con disfunción diastólica («insuficiencia cardíaca con FE preservada»)^{2,7-9}.

Cuando el cardiólogo clínico tome en cuenta la evidencia demostrada, estará en condiciones para decidir si debe o no utilizar la digital en terapia combinada para en la insuficiencia cardíaca, cuándo estará indicada y cuándo no es útil o es peligrosa para el paciente.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. The digitalis investigation group investigators. The effects of digoxin on mortality and morbidity in patient with heart failure. *N Eng J Med*. 1997;336:525-33.
2. Chávez I. La digitalina a pequeñas dosis, en el tratamiento de las cardiopatías [tesis recepcional]. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Abril, 1920.
3. Mason DT, Braunwald E. Studies on digitalis. X. Effects of ouabain on forearm vascular resistance and venous tone in normal subjects and in patients in heart failure. *J Clin Invest*. 1964;43:532-8.
4. Vatner SF, Braunwald E. Effects of chronic heart failure on the inotropic response of the right ventricle of the conscious dog to a cardiac glycoside and to tachycardia. *Circulation*. 1974;50:728-34.
5. Braunwald E. Control of myocardial oxygen consumption: Physiologic and clinical considerations. *Am J Cardiol*. 1971;27:416-32.
6. Covell JW, Braunwald E, Ross I, et al. Studies on digitalis. XVI. Effects on myocardial oxygen consumption. *J Clin Invest*. 1966;45:1535-41.
7. Kumar R, Hood WB Jr, Jouson J, et al. Experimental myocardial infarction. VI. Efficacy and toxicity of digitalis in acute and healing phase in intact conscious dogs. *J Clin Invest*. 1970;49:358-64.
8. Cotten MD, Stopp PE. Action of digitalis on the nonfailing heart of the dog. *Am J Physiol*. 1958;192:114-20.
9. Hood WB Jr, Letac B, Roberge G, et al. Direct digitalization of the myocardium. Hemodynamic effects. *Am J Cardiol*. 1968;22:667-75.
10. Volpi A, de Vita C, Franzosi MG, et al. Determinant of 6-months mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISS-2 data base. The Ad hoc Working Group of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-2 Data Base. *Circulation*. 1993;88:416-29.
11. Curtis JP, Sokil SI, Wang Y, et al. The association of left ventricular ejection fraction mortality as cause of death in stable out patients with heart failure. *Am J Coll Cardiol*. 2003;42:736-42.
12. Aronow WS, Ahn C, Kronson I. Prognosis of congestive heart failure in elderly patient in normal vs abnormal left ventricular systolic function associated with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1990;66:1257-9.
13. Cohn JN, Rector TS. Prognosis of congestive heart failure and predictors on mortality. *Am J Cardiol*. 1988;62:25A-30A.
14. Tauke J, Goldstein S, Gheorghide M. Digoxin in chronic heart failure: a review of randomized controlled trials with special attention to the Proved and Radiance Trial. *Prog Cardiovasc Dis*. 1994;37:49-58.
15. Gheorghide M, Ferguson D, Digoxin. A neurohormonal modulator in heart failure. *Circulation*. 1991;84:2181-6.
16. Van Velhuisen M, Graeff PA, Remme WJ, et al. Value of digoxin in heart failure and sinus rhythm; new features of an old drug. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:813-9.
17. Ferrari A, Gregorini L, Ferrari MC, et al. Digitalis and baroreceptor reflexes in man. *Circulation*. 1981;63:279-85.
18. Mahler F, Yoran C, Ross J Jr. Inotropic effect of tachycardia and post stimulation potentiation in conscious dog. *Am J Physiol*. 1974;227:569-75.
19. Hasenfuss G, Holubarsch C, Herman HP, et al. Influence of the force-frequency relationship on hemodynamics and left ventricular function in patients with non failure hearts and in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1994;15:164-70.
20. Brogan WC, Hillis LD, Flores ED, et al. The natural history of isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Med*. 1992;92:627-30.
21. Packer M, Lee WH, Kessler PD. Role of neurohormonal mechanism in determining survival in patients with severe chronic heart failure. *Circulation*. 1987;75 Suppl IV:80-92.
22. Benedict CR, Werner DH, Johnston DE, et al. Comparative neurohormonal responses in patients with preserved and in paired left ventricular ejection fraction: Results of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD Registry). *J Am Coll Cardiol*. 1993;22 Suppl A:146A-53A.
23. Senni M, Redfield M. Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1277-82.
24. Guadalajara JF. ¿Existe la insuficiencia cardíaca diastólica? *Arch Cardiol Méx*. 2003;73:291-300.
25. Kennedy JW, Baxley WA, Figley MM, et al. Quantitative angiocardiology. 1. The normal left ventricle in man. *Circulation*. 1966;34:272-8.
26. Dodge HT, Baxley WA. Left ventricular volume and mass and their significance in heart disease. *Am J Cardiol*. 1969;23:528-36.

27. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-Type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*. 1994;90:195–203.
28. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, et al. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing not properly multinational study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2010–7.
29. Borlaug BA, Redfield MM. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation*. 2011;123:2006–14.
30. Lee DS, Albano I, Larson MG, et al. A systematic assessment of causes of death after heart failure onset in the community. Impact of age at death, time period, and left ventricular systolic dysfunction. *Circ Heart Fail*. 2011;4:36–43.
31. Gheorghide M, Patel K, Filippatos NG, et al. Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: A pre-specified subgroup analysis of the DIG trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:551–9.
32. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure. Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation*. 2002;106:2194–9.