

# ¿Tantos estuvieron tan equivocados tanto tiempo? \*

Dr. Carlos E. Romero<sup>1</sup>

## Increased mortality among patients taking digoxin. Analysis from the AFFIRM study.

Digoxin was associated with a significant increase in all-cause mortality in patients with AF after correcting for clinical characteristics and comorbidities, regardless of gender or of the presence or absence of HF. These findings call into question the widespread use of digoxin in patients with AF. Whitbeck MG. Eur Heart J. 2013; 34:1481.

## Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation

Digoxin was associated with increased risk of death in patients with newly diagnosed AF, independent of drug adherence, kidney function, cardiovascular comorbidities, and concomitant therapies. These findings challenge current cardiovascular society recommendations on use of digoxin in AF. Turakhia MP. J Am Coll Cardiol. 2014;64:660.

Muy pocos fármacos han resistido la prueba del tiempo y siguen siendo actualmente utilizados (aunque con modificaciones en su presentación) desde hace más de un siglo: la morfina, la aspirina, y dentro de la medicación cardiovascular, sin duda, los compuestos digitálicos. El uso del digital está documentado desde 1785 en la extensísima publicación de Whitering (disponible en su versión íntegra de 207 páginas en la web), fundamentalmente como diurético para el tratamiento de la “hidropesía”.<sup>(1)</sup> Las infusiones de hojas de la dedalera, *Digitalis purpurea* según su taxonomía oficial, dieron luego paso a los preparados del polvo de esas hojas, luego a la extracción y purificación de los glucósidos digitálicos, entre los cuales alcanzaron la mayor difusión la digitoxina, la digoxina y el lanatósido C, y, en menor grado, la ouabaína, obtenida de otra planta. La ouabaína integraba el clásico trípode del tratamiento del edema agudo de pulmón: ligaduras, morfina, ouabaína. No hace tantos años, los estudiantes de Medicina se martirizaban aprendiendo la forma de proceder a la digitalización rápida administrando en forma programada determinada cantidad de unidades gato (luego unidades internacionales) cada tantas horas, hasta alcanzar ciertos resultados clínicos. Sin embargo, en el uso habitual, y seguramente para satisfacción de sus pacientes que recibían un “tónico cardíaco”, los médicos utilizaban los distintos preparados e intercambiaban sin mayor criterio unos por otros, sin tener en cuenta sus muy diversas características y posología. Era habitual que se sustituyera un preparado como la digoxina, que debía utilizarse en forma diaria (salvo sábados y domingos, como si fuera una obligación religiosa que contemplaba tanto a judíos como a cristianos –yo, consciente de que por su vida media la concentración de digoxina en sangre debía ser bajísima los lunes luego de dos días sin administrarla, recomendaba suspenderla en días discontinuos, jueves y domingos, con una frase que evocaba melancólicos recuerdos en mis pacientes añosas: “Días de novios”–), por otro que debía administrarse cada pocas horas, dada la presentación y su vida media (el Cedilanid), lo cual determinaba que la digitalización fuera insuficiente. O por el contrario, lo más grave, frecuentemente se utilizaba en forma diaria el preparado de digitoxina disponible (digitalina, Purodigin) que dada su larga vida media (seis días) y presentación, debía ser administrado no más de tres veces por semana, lo que llevaba a la intoxicación digitálica, cuadro ya reconocido por Whitering, y que de hecho era la meta que recomendaba para asegurarse que la digitalización era completa, y los resultados beneficiosos se lograran luego de interrumpida la administración y superados los

xina y el lanatósido C, y, en menor grado, la ouabaína, obtenida de otra planta. La ouabaína integraba el clásico trípode del tratamiento del edema agudo de pulmón: ligaduras, morfina, ouabaína. No hace tantos años, los estudiantes de Medicina se martirizaban aprendiendo la forma de proceder a la digitalización rápida administrando en forma programada determinada cantidad de unidades gato (luego unidades internacionales) cada tantas horas, hasta alcanzar ciertos resultados clínicos. Sin embargo, en el uso habitual, y seguramente para satisfacción de sus pacientes que recibían un “tónico cardíaco”, los médicos utilizaban los distintos preparados e intercambiaban sin mayor criterio unos por otros, sin tener en cuenta sus muy diversas características y posología. Era habitual que se sustituyera un preparado como la digoxina, que debía utilizarse en forma diaria (salvo sábados y domingos, como si fuera una obligación religiosa que contemplaba tanto a judíos como a cristianos –yo, consciente de que por su vida media la concentración de digoxina en sangre debía ser bajísima los lunes luego de dos días sin administrarla, recomendaba suspenderla en días discontinuos, jueves y domingos, con una frase que evocaba melancólicos recuerdos en mis pacientes añosas: “Días de novios”–), por otro que debía administrarse cada pocas horas, dada la presentación y su vida media (el Cedilanid), lo cual determinaba que la digitalización fuera insuficiente. O por el contrario, lo más grave, frecuentemente se utilizaba en forma diaria el preparado de digitoxina disponible (digitalina, Purodigin) que dada su larga vida media (seis días) y presentación, debía ser administrado no más de tres veces por semana, lo que llevaba a la intoxicación digitálica, cuadro ya reconocido por Whitering, y que de hecho era la meta que recomendaba para asegurarse que la digitalización era completa, y los resultados beneficiosos se lograran luego de interrumpida la administración y superados los

\* Siendo apenas uno entre millones de “equivocados”, sería presuntuoso de mi parte utilizar la primera persona del plural en este título.

1. Profesor de Cardiología. Correo electrónico: romeroca@adinet.com.uy

síntomas de la intoxicación.\* Con esos cambios de preparados eran muy frecuentes los cuadros de intoxicación digital y se reconocía que en un hospital general, un elevado porcentaje de pacientes estaban internados por sobredosis de digital (porcentaje que, por un lado, no recuerdo, pero que, por otro lado, no debía corresponder más que a apreciaciones subjetivas). Tampoco recuerdo haberlo dicho, pero un estudiante del curso de posgrado (luego prestigioso docente) asegura que yo dije que el digital era una droga que si el paciente no la recibía, había que administrarla, y si, por el contrario, la recibía, había que interrumpirla, tal la frecuencia con que se presentaban elementos de intoxicación. Las alteraciones electrocardiográficas por sobredosis eran tan frecuentes que hasta no hace tantos años, en los pedidos de electrocardiogramas del Hospital de Clínicas, y seguramente por imitación en muchas otras instituciones, constaban las preguntas: “¿Recibe digital?”, “¿recibe quinidina?” (que nadie contestaba).

Un mejor manejo de la droga, el conocimiento de la necesidad de disminuir la dosis en pacientes con déficit de la función renal, dado que se elimina mayormente por la orina, el conocimiento de interacciones con otras drogas, la posibilidad de determinar niveles de digoxina en sangre, la desaparición de la digitoxina y obviamente la disminución del uso de digoxina, han determinado una franca disminución de la incidencia de la intoxicación digital.

El uso habitual determinó que se dejara de comercializar la digitoxina y hoy día se utiliza en la práctica solo la digoxina. La posibilidad de sintetizar la digoxina en el laboratorio contribuyó a su abaratamiento y difusión. La digoxina, sin licencia de exclusividad vigente, pasó a ser un medicamento muy barato, aunque recientemente su precio se ha disparado en Estados Unidos, al punto de venderse a U\$S 1,60 la pastilla –lo que naturalmente generó considerable alarma entre sus usuarios– por motivos no muy justificados, salvo por el hecho de que varios laboratorios que la producían han dejado de hacerlo y actualmente su producción se limita a oligopolios<sup>(2)</sup>.

---

\* “En general yo ordeno seguir administrando nuevas dosis hasta que el malestar (náuseas) comienza. Entonces omito todas las medicinas durante tres, cuatro o cinco días. En este tiempo las náuseas disminuyen y el apetito se recupera mejor que antes. A veces el cerebro se afecta considerablemente por la medicina y se produce visión borrosa; pero nunca hasta ahora he encontrado ningún efecto perjudicial permanente por este motivo”. (Traducción libre del texto de Whitering).

La indicación principal del digital fue la insuficiencia cardíaca (IC). Y seguramente no estaban equivocados quienes la preferían a otros tratamientos ineficaces; cuando uno lee en relatos históricos los tratamientos que recibieron figuras relevantes de la humanidad, por ejemplo, reyes y príncipes, no puede dejar de asombrarse. No era costumbre, pero tampoco era necesario demostrar que el digital era eficaz para el tratamiento sintomático de la IC (¿a caso fue necesario realizar estudios randomizados para demostrar que los diuréticos producen diuresis?) y no se realizó ningún estudio clínico randomizado hasta fines del siglo XX, cuando se llevó a cabo el DIG, y se encontró que en pacientes con IC la digoxina no determinó una menor mortalidad; los pacientes recibían además inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y diuréticos<sup>(3)</sup>. Sí se observó un significativo descenso de las rehospitalizaciones. Un análisis posterior de los mismos datos mostró más mortalidad en mujeres<sup>(4)</sup>. Otro mostró una respuesta dual en hombres según la concentración de digoxina en sangre: menor mortalidad para concentraciones bajas –0,5-0,8 ng/L–, mayor con concentraciones superiores a 1 ng/L<sup>(5)</sup>.

¿Significa esto que estaban equivocados quienes utilizaban el digital antes de la incursión de nuevos fármacos? Los fármacos actualmente en uso no solo apuntan al tratamiento sintomático, sino también a la interrupción del proceso neuroendócrino que alimenta y hace progresar la IC. Pero en tanto que el digital se viene utilizando desde hace más de 200 años, los diuréticos tiacídicos se utilizan desde mediados del siglo pasado, los betabloqueantes, los IECA, los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII) y de los receptores de la aldosterona desde fines del siglo y principios del actual, y muy recientemente los inhibidores de la neprilisina, que constituyen la única novedad terapéutica aparentemente trascendente de los últimos años<sup>(6)</sup>. La digital convivió y sobrevivió a numerosos tratamientos, aun los no farmacológicos. Las intervenciones no farmacológicas iniciales tendían a disminuir el retorno venoso y la volemia: purgas, sangrías, aplicaciones de sanguijuelas (el *Hirudo medicinalis*, del que deriva el nombre de un anticoagulante actual, la hirudina) y de ventosas. Recordemos, además, entre los procedimientos no farmacológicos recientes ya abandonados, la cardiomioplastia, que consistía en “envolver” el corazón con el músculo dorsal ancho (previamente entrenado para contraerse periódicamente sin tetanizarse) en una intervención quirúrgica a cielo abierto y la cirugía de Batista, que aplicando la ley de Laplace (tensión = presión x radio) remodelaba el ventrículo izquierdo extirpando un segmento de ventrículo no funcio-

nante, con lo cual disminuía el radio y consecuentemente la tensión. Esta intervención, con buenos resultados reportados por su autor, por otra parte notable expositor, nunca llegó a efectuarse en nuestro medio. Una excepción a la ineficacia de procedimientos no farmacológicos novedosos es, en pacientes muy seleccionados con prolongación de la duración del complejo QRS, la resincronización de la contracción ventricular por estimulación eléctrica simultánea de ambos ventrículos, que procura restaurar (a diferencia de lo que sucede con la estimulación aislada del ventrículo derecho) la sincronía de la contracción del ventrículo izquierdo, en gran medida mediante la activación simultánea del septum interventricular y la pared libre. Resultados exitosos en nuestro medio han sido reportados en un trabajo publicado en un reciente número de esta Revista<sup>(7)</sup>. Vale la pena destacar que en los pacientes con IC sometidos a ese tratamiento, solo el 40% recibía digoxina, en tanto que el 65% recibía betabloqueantes, el 61% IECA o ARAII, el 60% diuréticos y el 31% espirolactona; en base a que en el caso de estos otros fármacos (y no en el de la digoxina) su utilización no alcanzaba a 100%, o casi, como lo señalan las guías vigentes del tratamiento de la IC, se consideró que el tratamiento farmacológico era subóptimo.

No podemos decir, entonces, que a la luz del fracaso de otros tratamientos estuvieran equivocados quienes durante tanto tiempo utilizaron el digital para el tratamiento de la IC. Pero una cosa es comparar el digital con los procedimientos primitivos, sangrías, ventosas, etcétera, y otra es compararlo con fármacos que asociados inhiben el sistema neuroendócrino y producen diuresis efectiva.

Las guías de práctica relegaron el digital al control sintomático de la IC en pacientes que no respondieran a los otros fármacos que sí han mostrado beneficios en sobrevivencia. La última guía norteamericana sobre IC, de 2013, establece como una recomendación de clase IIa que la digoxina puede ser beneficiosa –a menos que esté contraindicada– en pacientes con IC y baja fracción de eyección para reducir las hospitalizaciones<sup>(8)</sup>.

La otra indicación sobreviviente del digital es (¿era?) el control de la frecuencia ventricular en la fibrilación auricular (FA) por mayor tasa de bloqueo de la conducción a nivel del nódulo auriculoventricular. Indudablemente, aunque ya desde hace unos cuantos años se reconoce que no lo hace tan bien en el esfuerzo, es indudable que el digital disminuye la frecuencia ventricular y que de esa forma mejora el gasto cardíaco del paciente taquicárdico. Las guías del manejo de la FA de AHA/ACC/HRS de 2014 recomiendan como indicación de clase I digoxina o amiodarona intravenosa para el control rápido de la frecuencia cardíaca en pacientes con IC, en ausencia de preexcitación; señalan que la digoxina es efectiva para controlar la frecuencia cardíaca en reposo en pacientes con IC y reducida fracción de eyección, y que se puede considerar como recomendación de clase IIb la administración de amiodarona o digoxina para enlentecer una respuesta ventricular rápida en pacientes con síndromes coronarios agudos y FA, asociados con severa disfunción ventricular izquierda e IC, o inestabilidad hemodinámica<sup>(9)</sup>.

Dos publicaciones recientes, una del AFFIRM, de 2013, y otra de agosto de 2014, muestran que la administración de digoxina en pacientes con FA puede aumentar la mortalidad. En realidad las publicaciones del AFFIRM son dos en el mismo número de la Revista Europea de Cardiología y en análisis post-hoc con ajustes multivariados y sofisticados modelos de propensión, que escapan al entendimiento de los lectores comunes y que supuestamente disminuyen los posibles sesgos de las conclusiones, llegan precisamente a conclusiones opuestas: una de ellas concluye que la digoxina aumenta la mortalidad de los pacientes con FA (conclusión citada al comienzo de este comentario), y la otra, que no la aumenta significativamente<sup>(10,11)</sup>.

Un nuevo estudio (cuya conclusión se presenta en segundo término al comienzo de este comentario), realizado en más de 122.000 pacientes añosos del Department of Veterans Affairs de Estados Unidos (edad  $72,1 \pm 10,3$  años), casi todos hombres, con FA reconocida en los últimos 90 días previos al ingreso, incluidos en el estudio TREAT-AF (The Retrospective Evaluation and Assessment of Therapies in AF), mostró que entre los pacientes que recibieron digoxina (23,4%), la mortalidad luego de 353.000 personas-años de seguimiento fue significativamente mayor que entre quienes no la recibieron (HR: 1,21, IC 95%: 1,17-1,25,  $p < 0,001$ , después de ajuste multivariado incluyendo adherencia al tratamiento)<sup>(12)</sup>.

Son pertinentes las observaciones que formulamos en relación con el punto previo, a lo que se agrega la posibilidad de la causalidad reversa (hipótesis: los pacientes que reciben digoxina no tienen mayor mortalidad que los que no la reciben como consecuencia de su administración, sino que reciben digoxina los pacientes más graves, y por eso la mortalidad es superior). Naturalmente, instrumentos estadísticos sofisticados en análisis multivariados que tienen en cuenta las características clínicas de los pacientes procuran descartar esta posibilidad, pero, de todas formas, el estudio es meramente observacional y no tenía como objetivo dirimir este punto. A

la espera de resultados de otros estudios diseñados específicamente para resolver el tema y a menos que nuevas guías indiquen lo contrario, serán muchos, pero cada vez menos, quienes seguirán “equivocándose” al utilizar la digoxina para el control de la frecuencia ventricular en la FA.

Visto en perspectiva, tanto en el tratamiento de la IC como en el de la FA, el ciclo de vigencia del digital parece irse agotando. También los grandes deportistas, aun los más destacados, en algún momento son superados por nuevos y mejores competidores.

### Addendum

El artículo precedente fue escrito en setiembre de 2014. Un nuevo artículo, publicado en noviembre de 2014, el ATRIA-CVRN, analizando los datos de 14.787 pacientes con FA reciente y sin insuficiencia cardíaca, tratados unos con digoxina y otros sin digoxina y convenientemente equilibrados en sus características en los dos grupos, mostró que el tratamiento con digoxina se asoció con mayores riesgos de muerte (HR=1,71, IC95%:1,52-1,93) y hospitalizaciones (HR=1,63, IC95%:1,56-1,71), concluyendo los autores que dada la disponibilidad de otras opciones para el control de la frecuencia, la digoxina debe ser utilizada con precaución en pacientes con FA. Freeman JV, Reynolds K, Fang M, Udaltsova N, Steimle A, Pomernacki NK, et al. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: The ATRIA-CVRN Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014 Nov 20. pii: CIRCEP.114.002292. [Epub ahead of print].

### Bibliografía

1. **Whitening W.** An account of the Foxglove and some of its medical uses with practical remarks on dropsy and other diseases. London: Birmingham; 2008. Disponible en: <http://www.gutenberg.org/files/24886/24886-h/24886-h.htm>. (Accedido el 28/8/2014).
2. **Rosenthal E.** rapid price increases for some generic drugs catch users by surprise *The New York Times*. 2014 Jul 8. disponible en: [http://www.nytimes.com/2014/07/09/health/some-generic-drug-prices-are-soaring.html?\\_r=0](http://www.nytimes.com/2014/07/09/health/some-generic-drug-prices-are-soaring.html?_r=0). (Accedido el 29/8/2014).
3. **Digitalis Investigation Group.** The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336(8):525-33.

4. **Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM.** Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(18):1403-11.
5. **Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM.** Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289(7):871-8.
6. **McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AD, et al; for the PARADIGM-HF Investigators and Committees.** Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*, publicado on-line el 30/8/2014.
7. **Bonino A, Zócalo Y, Varela G, Calleriza G, Do Mato G, Reyes Caorsi W.** Terapia de resincronización cardíaca: experiencia a diez años y análisis de la evolución clínica de los pacientes en un centro de nuestro país. *Rev Urug Cardiol* 2014;29(2):173-180.
8. **Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al.** American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(16): e147-239.
9. **January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC Jr, Cigarroa JE, et al.** 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014; published online before print March 28 2014, doi:10.1161.
10. **Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, Ziada K, Bailey AL, Zegarra MM, et al.** Increased mortality among patients taking digoxin—analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J* 2013;34(20):1481-8.
11. **Gheorghiade M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, Cleland JG, Butler J, Epstein AE, et al.** Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J* 2013;34(20):1489-97.
12. **Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayer WC, Xu X, Ullal AJ, Than CT, et al.** Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: Findings from the TREAT-AF Study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:660-8.