

## Resúmenes epistemonikos

Medwave 2015 Jun;15(5):e6148 doi: 10.5867/medwave.2015.05.6149

# ¿Tienen un rol los digitálicos en la insuficiencia cardiaca crónica? – Primera actualización

Is there a role for digitalis in chronic heart failure? –First update

**Autores:** Carmen Rain[1], Gabriel Rada[1,2,3,4,5]

### Filiación:

[1] Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

[2] Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

[3] GRADE working group

[4] The Cochrane Collaboration

[5] Fundación Epistemonikos

**E-mail:** [radagabriel@epistemonikos.org](mailto:radagabriel@epistemonikos.org)

**Citación:** Rain C, Rada G. Is there a role for digitalis in chronic heart failure? –First update. *Medwave* 2015 Jun;15(supl 1):e6148 doi: 10.5867/medwave.2015.05.6149

**Fecha de publicación:** 5/6/2015

## Resumen

Este resumen Epistemonikos (Living FRISBEE: Living FRIendly Summary of the Body of Evidence using Epistemonikos) es una actualización del resumen publicado en Abril de 2015, basado en una nueva revisión sistemática aparecida en mayo de 2015.

El uso de digitálicos en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica que persisten con síntomas moderados a severos pese al uso de terapia estándar ha sido recomendado por las principales guías clínicas, sin embargo existe controversia sobre su eficacia y seguridad. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, identificamos cuatro revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen 13 estudios aleatorizados. Realizamos un metanálisis y tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Se concluye que existe incertidumbre sobre si los digitálicos disminuyen o aumentan la mortalidad. Podrían disminuir el riesgo de hospitalizaciones por cualquier causa y el deterioro clínico en este grupo de pacientes, sin embargo, la certeza de la evidencia es baja.

## Abstract

This Living FRISBEE (Living FRIendly Summary of the Body of Evidence using Epistemonikos) is an update of the summary published in April 2015, based on a new systematic review published in May 2015.

The main clinical guidelines recommend the use of digitalis for chronic heart failure when moderate to severe symptoms persist after standard therapy, even though there is controversy about its efficacy and security. Searching in Epistemonikos database, which is maintained by screening 30 databases, we identified four systematic reviews including 13 randomized trials. We combined the evidence using meta-analysis and generated a summary of findings table following the GRADE approach. We concluded the use of digitalis for chronic heart failure probably leads to little or no decrease in mortality, but they might reduce hospitalizations and clinical deterioration. However, the certainty of the evidence is low.

## Sobre la actualización

Este artículo actualiza el resumen (Living FRISBEE: Living FRIendly Summary of the Body of Evidence using Epistemonikos) de abril de 2015 (doi: [10.5867/medwave.2015.03.6129](https://doi.org/10.5867/medwave.2015.03.6129)) debido a la reciente disponibilidad de una nueva revisión sistemática, posterior a la publicación del artículo original [1]

La nueva evidencia incorporada en este resumen llevó a disminuir la certeza de la evidencia para el desenlace mortalidad de baja a muy baja, y en consecuencia a cambios en los mensajes clave y en las consideraciones para la toma de decisión.

## Problema

Los digitálicos son drogas ampliamente utilizadas desde hace más de dos siglos. Sin embargo, el verdadero rol que

juegan en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca es controvertido. Por un lado, producirían una mejoría sintomática y aumentarían la tolerancia al ejercicio, pero por otro podrían aumentar la mortalidad, especialmente cuando existe enfermedad isquémica, y tienen un alto riesgo de efectos adversos.

## Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

### Mensajes clave

- Los digitálicos en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica podrían disminuir el riesgo de hospitalizaciones por cualquier causa y el deterioro clínico, sin embargo existe incertidumbre sobre si podrían disminuir o aumentar la mortalidad porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- Las conclusiones de este resumen son parcialmente concordantes con las revisiones sistemáticas identificadas y con las recomendaciones de las principales guías clínicas, ya que estas no reconocen tan claramente la incertidumbre con respecto al efecto sobre la mortalidad.

## Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.	Encontramos cuatro revisiones sistemáticas [1-4] que incluyen 13 estudios controlados aleatorizados reportados en 16 artículos [5-20].
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios	Todos los estudios incluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca de cualquier etiología, siendo la más frecuente isquémica. Todos los estudios incluyeron pacientes en ritmo sinusal. Sólo cinco estudios tenían como criterio de inclusión la fracción de eyección disminuida: < 45%[14,15], < 40%[5] y < 35% [17,18]. Un estudio reportó el resultado en pacientes con fracción conservada [20] del estudio de mayor tamaño (DIG). El promedio de edad de los pacientes incluidos osciló entre 58 y 69 años.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	Todos los estudios utilizaron digoxina, ocho de ellos con una dosis titulada [5,9,10,14,16-19]. Todos los estudios compararon contra placebo.
Qué tipo de desenlaces midieron	Muerte por cualquier causa o por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca; hospitalización por cualquier causa o por falla cardíaca, visitas al servicio de urgencia, deterioro clínico, calidad de vida, test de caminata, marcadores neurohumorales y parámetros ecocardiográficos.

## Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de los digitálicos está basada en 13 estudios aleatorizados que incluyen 9022 pacientes. Sólo ocho estudios reportaron mortalidad total, uno hospitalización por cualquier causa, cuatro reportaron hospitalización por falla cardiaca, y 12 reportaron deterioro clínico.

- Existe incertidumbre sobre si el uso de digitálicos disminuye o aumenta la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- El uso de digitálicos podría disminuir las hospitalizaciones por cualquier causa y el deterioro clínico. La certeza de la evidencia es baja.

<b>Digitálicos en insuficiencia cardiaca crónica</b>				
<b>Pacientes</b>	Insuficiencia cardiaca crónica			
<b>Intervención</b>	Digitálicos			
<b>Comparación</b>	Placebo			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN digitálicos	CON digitálicos		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Mortalidad por cualquier causa	303 por 1000	300 por 1000	RR 0,99 (0,93 a 1,05)	⊕○○○ <sup>1,2,4</sup> Muy baja
	Diferencia: 3 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 21 menos a 15 más)			
Hospitalización por cualquier causa	638 por 1000	612 por 1000	RR 0,96 (0,93 a 0,99)	⊕⊕○○ <sup>3,4,5</sup> Baja
	Diferencia: 26 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 6 a 45 menos)			
Deterioro clínico	179 por 1000	63 por 1000	RR 0,35 (0,25 a 0,49)	⊕⊕○○ <sup>2,4</sup> Baja
	Diferencia: 116 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 91 a 134 menos)			
Margen de error = Intervalo de confianza del 95%. RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).  *Los riesgos <b>SIN digitálicos</b> están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo <b>CON digitálicos</b> (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).  <sup>1</sup> El intervalo de confianza incluye tanto la posibilidad de una disminución como de un aumento importante de la mortalidad. <sup>2</sup> La mayoría de los estudios presenta limitaciones, siendo los más frecuentes la ausencia de ciego y la falta de seguimiento. <sup>3</sup> Existe inconsistencia entre los distintos estudios. El I <sup>2</sup> es de 61%. <sup>4</sup> Se estimó que la evidencia es indirecta, ya que el manejo de los pacientes con insuficiencia cardiaca ha cambiado sustancialmente desde la época de la mayoría de los estudios. Por otra parte, la mayoría de los estudios realizaron titulación de la dosis de digitálicos, algo que rara vez se lleva a cabo en la práctica. <sup>5</sup> Tres de los cuatro estudios reportaron solo hospitalización por falla cardiaca y no por cualquier causa, por lo que constituirían evidencia indirecta. Sin embargo, dado que estos representan un 1,1% de la población estudiada, no se disminuyó la certeza de la evidencia por este motivo.				

---

## Otras consideraciones para la toma de decisión

---

### A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

---

- Los estudios incluyeron a pacientes con insuficiencia cardiaca en ritmo sinusal sin distinción de fracción de eyección ni etiología, utilizando una definición inclusiva (y sin ninguna exclusión importante) por lo que esta evidencia se aplica al total de pacientes con esta condición.
- 

### Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

---

- Los desenlaces presentados en este resumen son aquellos considerados críticos para la toma de decisión por los autores de este resumen, y coinciden con aquellos utilizados por las principales guías clínicas.
- 

### Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

---

- Existe incertidumbre sobre el efecto de los digitálicos sobre la mortalidad, el desenlace más importante para la toma de esta decisión, porque la certeza de la evidencia es muy baja. Considerando que es plausible un aumento de mortalidad asociado a los digitálicos, tanto por razones fisiopatológicas como por la observación de este riesgo en pacientes con fibrilación auricular [1] se necesita mayor certeza para poder realizar un adecuado balance beneficio/riesgo.
- 

### Qué piensan los pacientes y sus tratantes

---

- La mayoría de los pacientes y sus tratantes no aceptarían niveles tan importantes de incertidumbre sobre el desenlace principal.
  - Sin embargo, en ciertos pacientes muy sintomáticos y con bajo riesgo de efectos adversos podría plantearse su utilización, especialmente si ya se han agotado las alternativas terapéuticas. Es particularmente relevante promover la toma de decisiones compartida en estos casos.
- 

### Consideraciones de recursos

---

- Se trata de una intervención de bajo costo, pero no es posible estimar el costo/beneficio dada la incertidumbre existente sobre el desenlace principal.
- 

### Diferencias entre este resumen y otras fuentes

---

- Las revisiones sistemáticas identificadas discrepan levemente, ya que todas menos una concluyen que no hay efecto sobre la mortalidad, pero que se necesita más evidencia. La revisión más reciente sugiere un aumento sustantivo de la mortalidad [1]. Esta revisión tiene varias diferencias fundamentales con las anteriores. La primera es en sus criterios de inclusión, ya que incorpora estudios observacionales, lo cual aumenta el riesgo de sesgo pero aumenta el número de estudios disponibles, especialmente de aquellos en que el tratamiento de la insuficiencia cardiaca es más parecido al tratamiento contemporáneo. Además, exige cierto tipo de análisis estadístico, lo cual deja fuera la mayoría de los estudios antiguos. La segunda, es que incorpora un análisis adicional del estudio más importante (DIG), que no había sido considerado previamente. La tercera es que combina el efecto de los digitálicos en pacientes con diferentes patologías, siendo las más representada la fibrilación auricular.
  - Nuestro resumen discrepa también con las principales guías clínicas, ya que estas recomiendan su uso en casos que no responden a terapia [21],[22],[23],[24]. Ninguna considera el total de la evidencia existente, ni la revisión sistemática más reciente.
- 

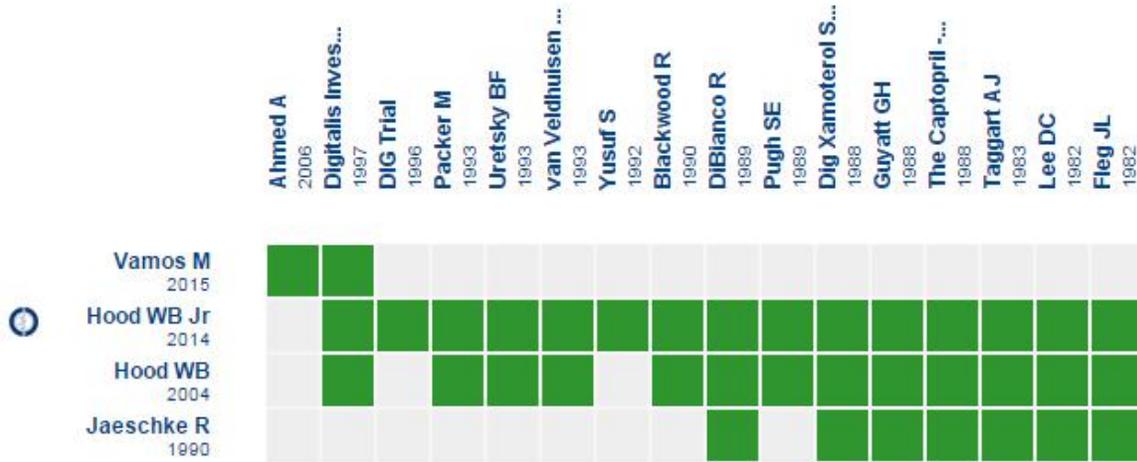
### ¿Puede que cambie esta información en el futuro?

---

- La probabilidad que la evidencia cambie es alta, debido a la baja certeza de esta.
  - No identificamos estudios adicionales que estén en curso, y el último estudio realizado fue publicado en 1997 [15], por lo que es improbable que aparezca nueva información relevante para esta pregunta en el futuro.
-

### Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cuál se construyó la matriz aparece resaltada).

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las columnas muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva [Digitalis for chronic heart failure](#)

### Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)\*

⊕⊕⊕⊕

**Alta:** La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

**Moderada:** La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

**Baja:** La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

**Muy baja:** La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

\* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

## Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos ([www.epistemonikos.org](http://www.epistemonikos.org)).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

### Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

## Referencias

- Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J*. 2015 May 4. pii: ehv143. | [PubMed](#) | [Link](#) |
- Hood WB Jr, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJ. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*. 2004 Apr;10(2):155-64 | [PubMed](#) |
- Hood WB Jr, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJ. Digitalis for treatment of heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 28;4:CD002901 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Jaeschke R, Oxman AD, Guyatt GH. To what extent do congestive heart failure patients in sinus rhythm benefit from digoxin therapy? A systematic overview and meta-analysis. *Am J Med*. 1990 Mar;88(3):279-86. | [PubMed](#) | [Link](#) |
- Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. *JAMA*. 1988 Jan 22-29;259(4):539-44. | [PubMed](#) |
- Blackwood R, Mayou RA, Garnham JC, Armstrong C, Bryant B. Exercise capacity and quality of life in the treatment of heart failure. *Clin Pharmacol Ther*. 1990 Sep;48(3):325-32. | [PubMed](#) |
- Pugh SE, White NJ, Aronson JK, Grahame-Smith DG, Bloomfield JG. Clinical, haemodynamic, and pharmacological effects of withdrawal and reintroduction of digoxin in patients with heart failure in sinus rhythm after long term treatment. *Br Heart J*. 1989 Jun;61(6):529-39. | [PubMed](#) |
- DiBianco R, Shabetai R, Kostuk W, Moran J, Schlant RC, Wright R. A comparison of oral milrinone, digoxin, and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1989 Mar 16;320(11):677-83. | [PubMed](#) |
- Guyatt GH, Sullivan MJ, Fallen EL, Tihal H, Rideout E, Halcrow S, Nogradi S, Townsend M, Taylor DW. A controlled trial of digoxin in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1988 Feb 1;61(4):371-5. | [PubMed](#) |
- Taggart AJ, Johnston GD, McDevitt DG. Digoxin withdrawal after cardiac failure in patients with sinus rhythm. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1983 Mar-Apr;5(2):229-34. | [PubMed](#) |
- Rationale, design, implementation, and baseline characteristics of patients in the DIG trial: a large, simple, long-term trial to evaluate the effect of digitalis on mortality in heart failure. *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):77-97. | [PubMed](#) |
- Double-blind placebo-controlled comparison of digoxin and xamoterol in chronic heart failure. The German and Austrian Xamoterol Study Group. *Lancet*. 1988 Mar 5;1(8584):489-93. | [PubMed](#) |
- Yusuf S, Garg R, Held P, Gorlin R. Need for a large randomized trial to evaluate the effects of digitalis on morbidity and mortality in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1992 Jun 4;69(18):64G-70G. | [PubMed](#) |
- van Veldhuisen DJ, Man in 't Veld AJ, Dunselman PH, Lok DJ, Dohmen HJ, Poortermans JC, Withagen AJ, et al. Double-blind placebo-controlled study of ibopamine and digoxin in patients with mild to moderate heart failure: results of the Dutch Ibopamine Multicenter Trial (DIMIT). *J Am Coll Cardiol*. 1993 Nov 15;22(6):1564-73. | [PubMed](#) |
- Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997 Feb 20;336(8):525-33. | [PubMed](#) |
- Lee DC, Johnson RA, Bingham JB, Leahy M, Dinsmore RE, Goroll AH, Newell JB, Strauss HW, Haber E. Heart failure in outpatients: a randomized trial of digoxin versus placebo. *N Engl J Med*. 1982 Mar 25;306(12):699-705. | [PubMed](#) |
- 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. PROVED Investigative Group. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Oct;22(4):955-62. | [PubMed](#) |
- Packer M, Gheorghide M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ, Smith LK, Van Voorhees L, Gourley LA, Jolly MK. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med*. 1993 Jul 1;329(1):1-7. | [PubMed](#) |
- Fleg JL, Gottlieb SH, Lakatta EG. Is digoxin really important in treatment of compensated heart failure? A placebo-controlled crossover study in patients with sinus rhythm. *Am J Med*. 1982 Aug;73(2):244-50. | [PubMed](#) |
- 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 Aug 1;114(5):397-403. Epub 2006 Jul 24. | [PubMed](#) |
21. Moe GW, Ezekowitz JA, O'Meara E, Lepage S, Howlett JG, Fremes S, et al. The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update: anemia, biomarkers, and recent therapeutic trial implications. *Can J Cardiol*. 2015 Jan;31(1):3-16. | [CrossRef](#) |
22. Heart Failure Society of America, Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, Katz SD, Klapholz M, Moser DK, Rogers JG, Starling RC, Stevenson WG, Tang WH, Teerlink JR, Walsh MN. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail*. 2010 Jun;16(6):e1-194. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
23. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(14):1787-847. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
24. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 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. *Circulation*. 2013 Oct 15;128(16):e240-327. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

**Correspondencia a:**

Facultad de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Lira 63,  
Santiago Centro  
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.