

11205

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL "LA
RAZA"

UTILIDAD DE LA DIGITAL EN EL TRATAMIENTO DE LA CARDIOPATIA
ISQUEMICA

TESIS DE POSGRADO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD

DE CARDIOLOGIA PRESENTA:

EL DR. JOSE PAZ MARCELO JIMENEZ CRUZ

TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGIA

DR. LUIS LEPE MONTOYA

TUTORES

DR. ARTURO ALMAZAN SOO

DR. RUBEN BALEON ESPINOSA

MEXICO, D.F.

FEBRERO DE ~~2005~~
2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

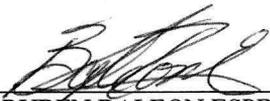
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

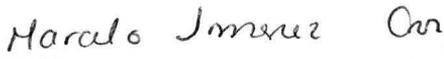
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


DR. JESUS ARENAS OSUNA
JEFE DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
HOSPITAL ESPECIALIDADES C.M.N. LA RAZA




DR. LUIS LEPE MONTOYA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGIA


DR. RUBÉN BALEÓN ESPINOSA
PROFESOR ASESOR DE TESIS


DR. JOSE P. MARCELO JIMENEZ CRUZ
RESIDENTE DE CARDIOLOGIA.

NUMERO DE PROYECTO DE TESIS HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL
CENTO MEDICO NACIONAL LA RAZA
940672

UTILIDAD DE LA DIGITAL EN EL TRATAMIENTO DE LA CARDIOMIOPATIA
ISQUEMICA

ANTECEDENTES

La relación entre aterosclerosis coronaria y cardiomiopatía congestiva, ha sido referida en la bibliografía desde 1969, cuando Raftery et. al.¹ reporta, la asociación en cuatro pacientes en los cuales el primer diagnóstico fue cardiomiopatía dilatada de origen desconocido. La angiografía coronaria y ventriculografía revelaron severa enfermedad aterosclerosa como origen del cuadro de disfunción sistólica ventricular. Y aunque el término de cardiomiopatía isquémica puede ser una definición literalmente errónea, e incluso arbitraria, posterior al reporte de Raftery, Burch et. al.² en 1972 fue quien definió a la cardiomiopatía isquémica como el síndrome provocado por isquemia miocárdica secundario a aterosclerosis coronaria, que puede resultar en un síndrome clínico muy similar a otras cardiomiopatías congestivas. En su revisión de dos pacientes, describe un cuadro clínico de insuficiencia cardíaca con crecimiento del Ventrículo izquierdo muy similar a las cardiomiopatías dilatadas y cuya causa determina (por examen post-mortem) una extensa fibrosis miocárdica originada por isquemia del miocardio. En sus conclusiones advierte que el músculo cardíaco afectado por isquemia debido a una oclusión coronaria y que es sometido a un trabajo mecánico normal puede presentar lesión, degeneración y fibrosis.

Yattaue et. al.³ en 1974, no solo hace una relación causa efecto de aterosclerosis coronaria y cardiomiopatía congestiva, sino que señala la historia natural de este síndrome, refiriendo una mortalidad de 31% al primer año, cuando la fracción de expulsión del Ventrículo izquierdo es igual o menor de 25%.

Dash et. al. En 1977⁴, refiere que no existe relación entre la enfermedad distal de las arterias coronarias y la cardiomiopatía isquémica, aunque si encontró fuerte relación con los pacientes cuya sintomatología se manifestaba por insuficiencia cardiaca resultado de una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo deteriorada por severas anomalías de la movilidad en la contractilidad segmentaria del ventrículo izquierdo. Estas últimas características terminan completando la definición del síndrome de cardiomiopatía isquémica.

Schuster y Bulkley⁵ en 1980 aceptan que no todos los enfermos con aterosclerosis coronaria y fracción de expulsión disminuida entran en la definición de cardiomiopatía isquémica debido a que, por ejemplo la insuficiencia mitral o los aneurismas ventriculares pueden provocar un síndrome similar que debe diferenciarse de la cardiomiopatía isquémica debido a que su pronóstico es diferente para cada una de estas entidades clínicas.

Aunque existe hipertrofia en los casos de cardiomiopatía isquémica, esta es inadecuada para el volumen diastólico ventricular, factor que puede contribuir a una función sistólica alterada en forma difusa concordando con lo que Burch² observó en sus casos.

Una vez aceptado el síndrome como entidad clínica, su historia natural y relación con la aterosclerosis coronaria, el tratamiento de estos pacientes se ha sometido a muchos cambios significativos con relación al manejo médico y quirúrgico, en este primero es sin duda donde las controversias han sido más intensas y los resultados aun más confusos. Desde que la digital fue introducida en 1785, ha permanecido como la droga cardiotónica mas ampliamente usada para el tratamiento de la Insuficiencia cardiaca, aunque la utilidad de este fármaco a largo

plazo se ha referido como controversial, Arnold et. al.⁶ comprobaron que al menos por 4 semanas la digitalización en pacientes con insuficiencia cardiaca resultaba benéfico, esto se determinó valorando la fracción de expulsión, frecuencia cardiaca e índice cardiaco, sin embargo, solo en 4 de estos 9 pacientes se observó la presencia de cardiopatía aterosclerosa, además que cinco pacientes al mismo tiempo eran tratados con diuréticos y vasodilatadores. La controversia del uso de la digital en pacientes con aterosclerosis coronaria en ausencia de taquiarritmias auriculares existe y es debido al posible efecto tóxico de la digital y/o a un efecto deletéreo por aumento en el consumo de oxígeno miocárdico debido a la obstrucción coronaria⁷⁻¹⁰. Al respecto el estudio CASS no pudo confirmar los resultados de reportes previos que demostraron un incremento substancial en la mortalidad asociada al uso de la digital, aunque tampoco pudo demostrar algún beneficio en la sobrevida para los pacientes que recibieron la droga en este estudio, por lo que es posible que este tratamiento no sea un factor de riesgo independiente que contribuya significativamente a la mortalidad en paciente con enfermedad de las arterias coronarias¹¹. En conclusión los efectos de la digital sobre la mortalidad en los pacientes con cardiomiopatía isquémica no son bien conocidos, y la eficacia a largo plazo con monoterapia en pacientes con ritmo sinusal es puesta en duda por los efectos proarrítmicos de la droga¹². Algunas otras razones para evitar el uso de la digital son sus interacciones del medicamento con otras drogas y un probable efecto peligroso sobre el consumo miocárdico de oxígeno. Numerosos estudios revelan que desde el 48% al 100% de los pacientes que reciben digital pueden suspender el tratamiento sin presentar algún deterioro. De la misma manera en que existen estudios que apoyan su uso,

basados en la utilidad para mantener un estado inotrópico adecuado a largo plazo y su buena tolerancia, existen otros más que comprueban que estos hechos no son verdaderos y la digital es incluso peligrosa e incrementa la mortalidad sin beneficio clínico. Sin embargo en la mayoría de estos estudios el diseño experimental no es adecuado para enfermos con aterosclerosis coronaria¹³. Existen múltiples variables de confusión que no son valoradas de acuerdo a su fuerza en el pronóstico de esta enfermedad¹⁴, además de que toman en cuenta todos los factores que definen el síndrome de cardiomiopatía isquémica¹⁵.

JUSTIFICACION

En nuestro país la principal causa de muerte son las enfermedades Cardiovasculares, entre éstas se destaca la cardiomiopatía isquémica. Esta enfermedad puede tomar diferentes formas de presentación clínica: Infarto del miocardio, angina de pecho, arritmias cardiacas y cardiomiopatía isquémica, esta última es probablemente la causa de mortalidad más frecuente en pacientes isquémicos y es casi 70% a 5 años. Esta enfermedad presenta altos índices de morbilidad y dificultad para el manejo médico y quirúrgico, es por eso que aún existen controversias en el sentido de la utilidad de la digital para el tratamiento de los pacientes con este síndrome. Esto es lo que justifica el desarrollo de una investigación a fin de determinar la influencia del uso de la digital en la mortalidad que presentan los pacientes con cardiomiopatía isquémica, objetivo principal de esta tesis.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En pacientes portadores de cardiomiopatía isquémica secundaria a aterosclerosis coronaria que reciben tratamiento con digoxina ¿cuál es la mortalidad que se presenta en este grupo de pacientes?.

¿ Existe un verdadero beneficio clínico y disminución de la mortalidad en este grupo de pacientes?

OBJETIVO

Determinar la fuerza de asociación del tratamiento con digoxina y mortalidad en el paciente con cardiomiopatía isquémica.

HIPOTESIS DE TRABAJO

El tratamiento con digoxina incrementa la mortalidad en el paciente con miocardiopatía isquémica.

HIPOTESIS NULA

El tratamiento con digoxina en la cardiomiopatía isquémica no demuestra utilidad en la evolución natural de la enfermedad.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de cohortes en pacientes con cardiomiopatía isquémica que ingresaron al servicio de Cardiología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza", realizándose previo a su inclusión en el estudio: Electrocardiografía de reposo, ecocardiograma, estudio de función sistólica por gammagrafía, cateterismo cardiaco con coronariografía, ventrículograma y toma de presiones intracavitarias.

Los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión se asignaron en forma aleatoria a uno de los dos grupos: Grupo 1 tratamiento con digoxina mas tratamiento con IECA y diurético, Grupo 2 tratamiento con IECA y diurético. El tratamiento con digoxina fue a dosis de 0.25 Mg cada 24 hrs. 6 días de la semana, captopril 25 Mg por la vía oral cada 12 hrs. Y furosemide 40 Mg cada 24 hrs. Por la vía oral. Se realizaron registros basales de frecuencia cardiaca, tensión arterial, y clase funcional, a estos pacientes se le dió seguimiento durante un año realizándose cada 6 meses control ecocardiográfico, al final del periodo de seguimiento se determinaron la complicaciones presentadas por los pacientes: deterioro en su capacidad de esfuerzo, hospitalización por agravamiento de la insuficiencia cardiaca, presencia de arritmias o agravamiento de las prexistentes, angina de pecho y muerte del paciente así como la causa de ésta.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizo análisis bivariado calculándose el riesgo relativo como un estimador de la fuerza de asociación entre las variables dependientes (Mortalidad y clase funcional) y las variables independientes (Uso de digital) bajo la hipótesis de que el tratamiento con dioxina no tiene efectos sobre la mortalidad y evolución en pacientes con cardiomiopatía isquémica, para comparar las variables continuas entre los dos grupos se utilizo la U de Mann-Whitney y X^2 por que las variables presentaron una distribución no normal. Para poder identificar la asociación real entre el tratamiento con digoxina y la mortalidad se tuvieron que controlar algunas variables de confusión (hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, dislipidemias, tabaquismo. Edad, número de vasos coronarios epicárdicos enfermos con aterosclerosis, angina post-infarto), por lo que se realizó el análisis de regresión logística. El análisis estadístico se realizó en los paquetes SPSS y Epi-info, en las versiones para computadora personal.

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes de ambos sexos
2. Mayores de 17 años de edad.
3. Portadores de cardiopatía isquémica aterosclerosa demostrada por cateterismo cardiaco.
4. Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo determinada por Ecocardiografía, angiografía ó gammagrafía menor ó igual al 35%.
5. Con alteraciones en la contractilidad segmentaria del ventrículo izquierdo.
6. Presencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia cardiaca.

CRITERIOS DE EXCLUSION

7. Pacientes que no deseen participar en el estudio.
8. Deficiencias mentales importantes que impidan el adecuado cumplimiento del tratamiento y seguimiento.
9. Insuficiencia mitral severa determinada por Ecocardiografía ó ventriculografía.
10. Aneurismas ventriculares de más de dos segmentos.
11. Hipersensibilidad a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
12. Con contraindicaciones para el uso de digital.

CRITERIOS DE ELIMINACION

13. Falta de asistencia a más de una visita de control médico.
14. Dolor precordial compatible con angina de pecho durante la evolución del padecimiento que requiera de hospitalización.
15. Pacientes que durante la evolución del estudio se presenten en sesión medico-quirúrgica y sean aceptados como candidatos a realización de cirugía de revascularización coronaria como alternativa de tratamiento a su enfermedad.

RESULTADOS

Se incluyeron 37 pacientes (35 del sexo masculino y 2 de sexo femenino), del grupo de casos se evaluaron dieciséis pacientes del sexo masculino y uno del sexo femenino, la edad promedio fue de 54.7 años con desviación estándar de ± 10.2 años, doce pacientes eran hipertensos, siete con diabetes mellitus tipo II, siete con hipercolesterolemia y diez fumadores, tres pacientes presentaron enfermedad coronaria de un solo vaso, cuatro mas con enfermedad de dos vasos y diez con enfermedad de tres o mas vasos, en el ecocardiograma de control la fracción de expulsión calculada fue en promedio de 30.5 % con una desviación estándar de ± 4.0 %, el segundo ecocardiograma realizado a los 6 meses de seguimiento reportó la fracción de expulsión en promedio de 28.7% para este grupo con una desviación estándar de ± 4.6 %, al final del estudio fue de 28.9 % y desviación estandar de 4.1%, en este grupo fallecieron tres pacientes por muerte cardiaca súbita, la clase funcional promedio en el grupo fue II de la NYHA. Los pacientes que fallecieron se encontraban en clase funcional II al ingreso y evolucionaron hacia clase funcional III durante el periodo de seguimiento, dos de ellos requirieron de internamiento debido a su Insuficiencia Cardiaca. En el monitoreo Holter en este grupo hubo manifestación de isquemia miocárdica como angina en solo 2 pacientes, todos los pacientes finalizaron su seguimiento en ritmo sinusal, y sin arritmias ventriculares significativas en sus monitoreos. En el grupo control se estudiaron diecisiete pacientes masculinos y una del sexo femenino, con un promedio de edad de 58.3 años con una desviación estándar de

± 11.7 años, siete pacientes eran hipertensos, seis con diabetes mellitus tipo II, dos tenían hipercolesterolemia y ocho eran fumadores, tres pacientes tenían enfermedad de un solo vaso, 10 tenían enfermedad de dos vasos y solo dos con enfermedad de tres vasos, en dos pacientes de este grupo el cateterismo cardiaco no fue realizado por decisiones personales, sin embargo la aterosclerosis coronaria era obvia, en el ecocardiograma de control la fracción de expulsión fue en promedio de $29.5\% \pm 5.7$, el segundo ecocardiograma que se realizó a los 6 meses de seguimiento la fracción de expulsión calculada promedio fue de 29% con una desviación estándar de ± 5.7 , el ecocardiograma al final del estudio fue en promedio de 27.8 con una desviación Standard en Este grupo fallecieron tres pacientes uno por muerte cardiaca súbita y los otros dos por choque cardiogénico. La clase funcional promedio en este grupo fue II, sin embargo hubo evolución a clase funcional en 4 pacientes de los cuales solo 2 murieron por Choque cardiogénico, el monitoreo Holter en este grupo demostró angina en 3 pacientes, hubo necesidad de internamiento en tres pacientes, quienes fueron los casos reportados de muerte, ningún paciente en este grupo se deterioro en relación con la presencia de arritmias ventriculares significativas (taquicardia ventricular no sostenida, extrasistolia multiforme) o arritmias auriculares como la fibrilación auricular.

Se determinó la fuerza de asociación mediante RR entre el riesgo de mortalidad en paciente tratados con digital y se obtuvo un RR de 1.07 con un intervalo de confianza de 95% (0.14 a 8.34) con una $p = 0.93$, en el análisis de regresión logística no hubo una asociación significativa entre las variables independientes

antes descritas, quizás por que el tamaño de muestra en nuestro estudio es pequeño.

DISCUSION

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca secundario a cardiopatía isquémica presenta un reto para el clínico debido a la gran variedad de medicamentos que se pueden prescribir y a la evolución que ha presentado.

Muchos estudios clínicos se han realizado respecto a la utilidad de la digital en la disfunción sistólica del Ventrículo Izquierdo sin embargo estos estudios han tomado poblaciones muy heterogéneas con relación a etiología de la enfermedad, por tanto los resultados no pueden ser aplicables a sub-poblaciones específicas, es bien sabido que la cardiomiopatía isquémica presenta diferentes patrones de evolución y pronóstico que las cardiomiopatías no isquémicas.

Nuestra población solo recluto pacientes con enfermedad coronaria demostrada en la coronariografía. Existió una diferencia en algunas variables independientes como hipertensión arterial sistémica e hiperlipidemia debido a la distribución

aleatoria de los pacientes, ninguna otra variable independiente demostró una influencia sobre la mortalidad en nuestra población, lo cual fortalece nuestros hallazgos los cuales solo fueron influidos por el uso de digital.

La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en ambos grupos no mostró diferencias significativas en la evolución en nuestros dos grupos estudiados

Respecto a la mortalidad general no se observaron diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos de nuestra población, tampoco se observó incremento de la mortalidad por eventos arrítmicos como se sugiere en otros estudios. El número de hospitalizaciones por cuadros de descompensación de la insuficiencia cardíaca no fueron significativamente diferentes en nuestro estudio. De igual manera no se observó una diferencia significativa con relación a clase funcional en los dos grupos de estudio. La mortalidad general fue menor a la publicada en estudios previos quizás debido a dos situaciones, la primera que a diferencia de otros estudios nuestra población incluyó solo pacientes isquémicos, y que el reclutamiento de nuestros pacientes no siempre fue inmediatamente posterior a un evento agudo de isquemia, lo cual como es sabido influye en la curva de mortalidad total.

CONCLUSION

El estudio fue realizado para valorar el uso de la digital sobre la evolución natural de la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo como consecuencia de enfermedad aterosclerosa. Para el punto final del estudio con relación a mortalidad y morbilidad cardiaca no existieron diferencias estadísticas entre el grupo con tratamiento y el grupo control.

También de importancia la ausencia de efectos colaterales en el grupo de tratamiento.

Nuestro estudio revela que en nuestra población elegida la medicación con digoxina en los pacientes con disfunción sistólica de origen isquémico y con dilatación ventricular izquierda, no se ven beneficiados con relación a mejoría en clase funcional, muerte cardiaca total y morbilidad cardiaca, de igual manera se comprueba que el uso de digoxina no provoco efectos deletéreos cuando se utilizo en los pacientes de nuestra población.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Tabla 1

	<i>Captopril furosemida Digoxina Inicio</i>	<i>Captopril furosemida</i>	<i>Captopril, furosemida digoxina Al ano</i>
Edad	58.3 + - 11.7	54.7 + - 10.2	
Sexo	16 hombres 1 mujer	17 hombres 1 mujer	
Diabetes tipo 2	7	6	
Hipertensión arterial	12	7	
Hipercolesterole- mia	7	2	
tabaquismo	10	8	
Fracción de expulsión	29+/- 5.7 %	30.5 +/- 4.0	28+/- 4.2 %
CLASE FUNCIONAL			
CF I	0	0	0
CF II	15	13	14
CF III	2	2	3

CF IV	1	2	3
NUMERO DE VASOS ENFERMOS			
UN VASO	3	3	
DOS VASOS	4	10	
TRES VASOS	10	9	
INTERNAMIENTOS	7	6	7
RITMO SINUSAL	17		17

Variables independientes	P
Sexo	1.4
Edad \geq 40 años	0.86
tratamiento con digital	0.18
Internamientos	0.10
Hipertensión arterial	.52
Diabetes Mellitas	1.44
Hipercolesterolemia	2.64
Tabaquismo	1.57
Fracción de Expulsión \leq 35%	0.13

Tabla 1

Distribución de sexo.

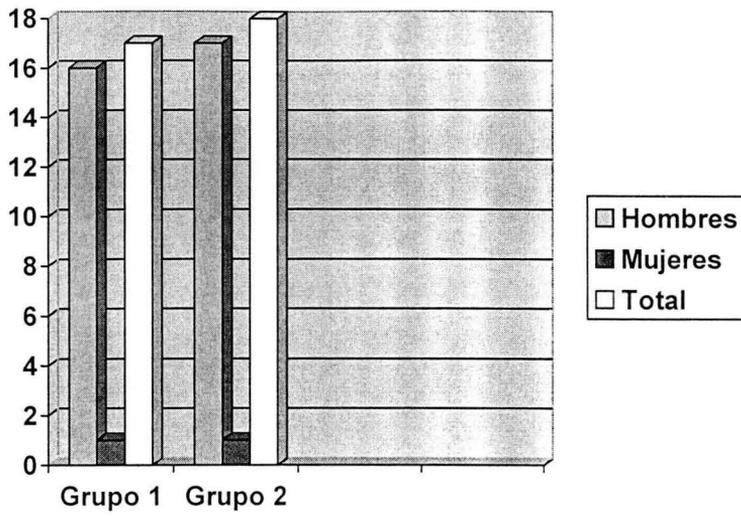


Tabla 2

Patologías asociadas

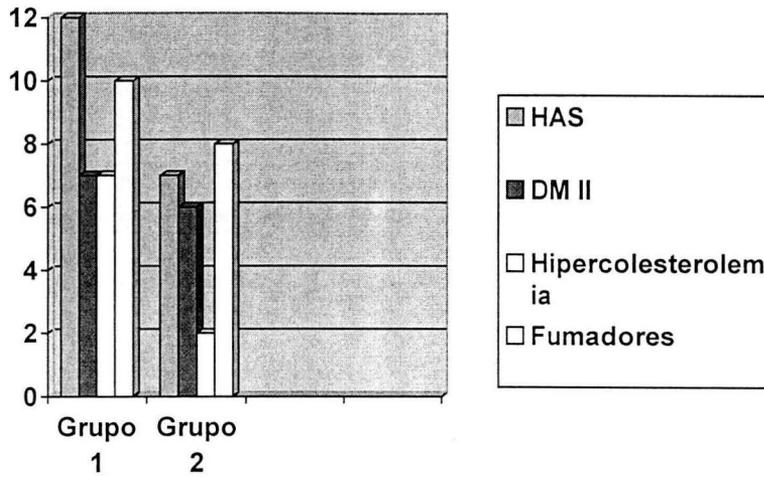
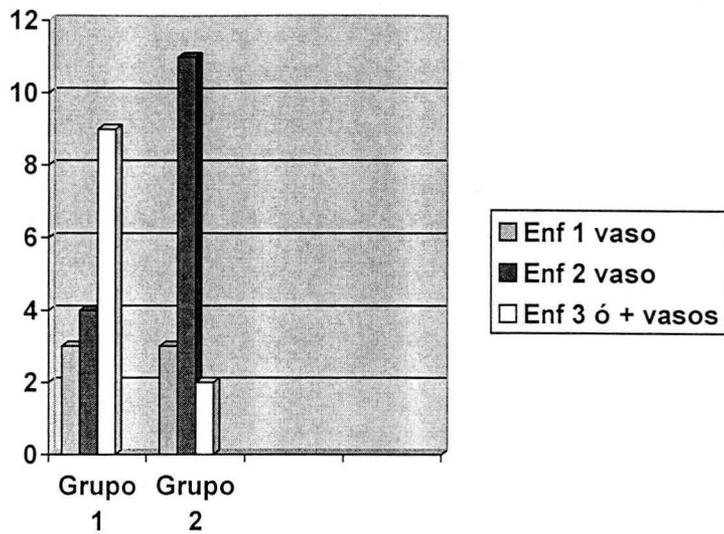


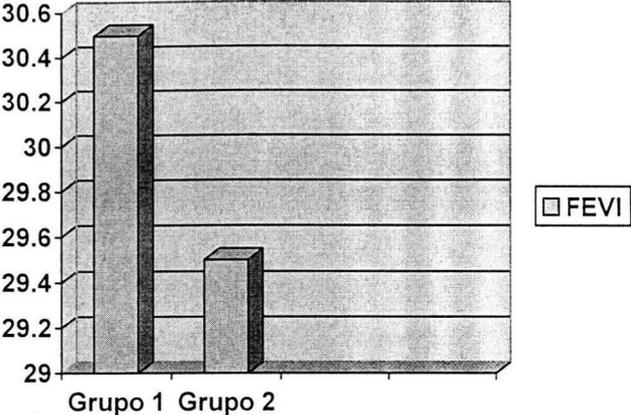
Tabla 3

Coronariografía



Grafica 4

FEVI



BIBLIOGRAFIA

1. Raftery E, Bancks D, Oram S, Occlusive disease of the coronary arteries presenting as primary congestive cardiomyopathy. *Lancet* 1969;2:1147-1150.
2. Burch G, Giles T, Colcolough H, Ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1970;79: 291-2.
3. Yatteau R, Peter R, Bernard V, Bartel A, Rosati R, Kong Y, Ischemic cardiomyopathy of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1974;34: 520-25.
4. Dash H, Johnson R, Dinsmore R, Harthorne J, Cardiomyopathic syndrome due to coronary disease. *Br Heart J*, 1997;39:733-39.
5. Schuster E, Bulkley B, Ischemic cardiomyopathy: A clinicopathologic study of fourteen patients. *Am Heart J* 1980;100:506-12.
6. Arnold S, Byrd R, Meister W, Melmon K, Cheitlin M, Bristow D, et al. Long term digitalis therapy improves left ventricular function in heart failure. *N Engl J Med* 1980;303:1443-8.
7. Beller G, Smith T, Digitalis intoxication. *N Engl J Med* 1971;284:989.
8. Marcus F, Use of digitalis in acute myocardial infarction (ed). *Circulation* 1980;62:17.
9. Rahimtoola S, Gunnar R, Digitalisin acute myocardial infarction: help or hazard?. *Ann Intern Med* 1975;82:234.
10. Moss A, Davis H, Conard D, Digitalis – associated cardiac mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1981;64:1150.

11. Ryan T, Bailey K, McCabe C, Luk S, Fisher LL, Mock M, et al. The effects of digitalis on survival in high-risk patients with coronary artery disease. *Circulation* 1983;67:735-42.
12. Johnston G, McDevitt D. Is maintenance digoxin necessary in patients with sinus rhythm. *Lancet* 1979;1:567-70.
13. Muller J, Turi Z, Stone P, Rude R, Raabe D, Jaffe A, et al. Digoxin therapy and mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986;314:265-71.
14. Guyatt G, Sullivan M, Fallen E, Tihai H, Rideout E, Halcrow S, et al. A controlled trial of digoxin in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988;61:371-5.
15. Kimmelstiel C, Benoti J. How effective is digitalis in the treatment of congestive heart failure?. *Am Heart J* 1988;116:1063-70.