

## DIGOXINA: ¿TRATAMIENTO CONTINUO O DISCONTINUO?

CESAR A. GNOCCHI, OCTAVIO MAZZOCCHI, CLAUDIO YARYOUR, MARINA C. KHOURY, MARIA E. NOEL, ANDRES TORN, JORGE A. RISSO

5<sup>a</sup> Cátedra de Medicina Interna, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

**Resumen** En nuestro país los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) que reciben tratamiento crónico con digoxina, habitualmente lo suspenden dos días consecutivos a la semana por indicación médica. Probablemente el objetivo sea disminuir la toxicidad digitalica. Conociendo la farmacocinética de la droga, esta suspensión reduciría su concentración plasmática alrededor del 40 al 50%, quedando debajo de los niveles considerados terapéuticos (0.8 µg/l a 2 µg/l). Los objetivos del trabajo fueron: 1) analizar la disminución de los niveles plasmáticos de digoxina luego de interrumpir la droga durante dos días consecutivos 2) comparar las concentraciones plasmáticas de digoxina entre pacientes que reciben la droga en forma continua y aquellos que realizan tratamiento discontinuo. Se efectuó un ensayo clínico randomizado, con ciego simple. Se incluyeron 36 pacientes con insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica con ritmo sinusal o fibrilación auricular. El grupo 1 (19 pacientes) recibió tratamiento continuo y el grupo 2 (17 pacientes) tratamiento discontinuo de lunes a viernes. En el grupo continuo los valores del lunes ( $1.06 \pm 0.55$  µg/l) no mostraron diferencias estadísticamente significativas con los del viernes ( $1.1 \pm 0.57$  µg/l). En el grupo discontinuo los niveles del lunes ( $0.611 \pm 0.396$  µg/l) disminuyeron significativamente con la suspensión de la droga con respecto a los del viernes ( $1.04 \pm 0.58$  µg/l) siendo la  $p = 0.000002$ . Se concluye que el régimen con suspensión semanal durante dos días consecutivos disminuye significativamente los niveles séricos de digoxina a concentraciones consideradas subterapéuticas. El régimen de tratamiento continuo demostró que mantiene la digoxinemia constante y en rango útil. Ajustando la dosis de digoxina según el clearance de creatinina los niveles séricos promedio de la droga son adecuados (alrededor de 1 µg/l). Estos resultados sugieren que la intoxicación digitalica se podría prevenir ajustando la dosis diaria de la droga de acuerdo a la función renal del paciente, más que interrumpiendo el tratamiento como es habitual en nuestro país.

**Summary** *Digoxin: continuous or discontinuous treatment?* In our country, patients with congestive heart failure who are treated chronically with digoxin are usually advised by their physicians to stop taking the medication two days a week. This is probably aimed at decreasing digitalis toxicity. Based on digoxin pharmacokinetics we assumed that the drug plasmatic level should diminish by 40 to 50%, below the therapeutic concentration of 0.8 to 2 µg/l, after two days of suspension. The objectives of this study were: a) to analyze the reduction of the plasmatic concentration of digoxin after a two day interruption of treatment, b) to compare the plasmatic levels of the drug between patients who receive continuous and discontinuous treatment. A prospective, randomized and simple blind trial was designed. A total of 36 patients with congestive heart failure and systolic dysfunction with atrial fibrillation or sinus rhythm were included. Group 1 (19 patients) received continuous treatment and Group 2 (17 patients) took the drug from Monday to Friday. In the continuous treatment group there was no significant difference between the Monday ( $1.06 \pm 0.55$  µg/l) and the Friday ( $1.1 \pm 0.57$  µg/l) digoxin concentrations. In the discontinuous treatment group the Monday digoxin concentration ( $0.611 \pm 0.396$  µg/l) was lower than the Friday one ( $1.04 \pm 0.58$  µg/l). The difference was statistically significant with a  $p = 0.000002$ . In conclusion, the two days a week suspension schedule reduces the plasmatic concentration of digoxin to subtherapeutic levels while the continuous regime maintains stable concentrations within the therapeutic range. Adjusting the dose to the creatinin clearance, average concentrations of 1 µg/l are obtained. These results suggest that digitalis intoxication could be prevented by adjusting the dose according to renal function rather than interrupting the treatment as it is usually done in our country.

**Key words:** digoxin, congestive heart failure, digital intoxication

La digoxina está indicada en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva por

disfunción sistólica y fibrilación auricular<sup>1-2</sup>. Su uso también se recomienda en la insuficiencia cardíaca (IC) debida a disfunción sistólica sin respuesta a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) asociados a diuréticos<sup>1</sup>. Otros estudios demuestran su efectividad en enfermos con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo sintomática y ritmo sinusal aunque este concepto es tema de controversia<sup>3-10</sup>. A pesar de que parece ser más efectiva en IC moderada a severa<sup>11</sup>, nuevos

Recibido: 9-II-1998

Aceptado: 20-V-1998

Dirección postal: Dr. César A. Gnocchi, Departamento de Medicina, Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351, 1120, Buenos Aires, Argentina.  
Fax: 54-1-963-7260

trabajos muestran su utilidad en estados leves impidiendo su progresión<sup>12, 13</sup>.

Pacientes medicados crónicamente con digoxina y diuréticos asociados (RADIANCE)<sup>8</sup> o no (PROVED)<sup>9</sup> con inhibidores de la ECA, deterioran su clase funcional, aumentan las internaciones y tienen mayor número de descompensaciones cardíacas cuando la suspenden. No ha demostrado eficacia en la disfunción sistólica sin IC<sup>1</sup>.

El estudio del *Digitalis Investigations Group* (DIG) investigó el efecto de la digoxina sobre la mortalidad y la hospitalización, en más de 7 500 pacientes seguidos durante tres años con IC y ritmo sinusal. Los resultados indican que la digoxina no reduce la mortalidad global en pacientes con IC que reciben diuréticos e inhibidores de la ECA. Los efectos beneficiosos son la disminución del número de internaciones y probablemente también el número de muertes por insuficiencia cardíaca progresiva<sup>14</sup>. La digoxina administrada por vía oral tiene una biodisponibilidad del 65% y su vida media es de aproximadamente 36-48 horas. La principal vía de eliminación es renal, con un metabolismo hepático limitado. La situación de equilibrio se alcanza a la semana (4-5 vidas medias) en pacientes con función renal normal y en 2 a 3 semanas en aquellos que tienen insuficiencia renal<sup>15, 16</sup>. En nuestro país, en España también<sup>17</sup>, los pacientes que reciben tratamiento crónico con digoxina, habitualmente suspenden el mismo durante dos días consecutivos a la semana por indicación médica. No hemos encontrado referencia bibliográfica alguna sobre esta posología. Probablemente el objetivo de este esquema terapéutico sea disminuir los riesgos de intoxicación digitalica que continúa siendo una complicación seria y potencialmente fatal. Conociendo la farmacocinética de la droga, esta suspensión disminuiría su concentración plasmática aproximadamente entre un 40 a 50% quedando debajo del rango considerado terapéutico (0.8-2 µg/l)<sup>15, 16</sup>. La dosis de digoxina debe ser individualizada para cada paciente teniendo en cuenta su filtrado glomerular, ya que aproximadamente entre el 50% y el 75% de la droga se excreta por el riñón sin cambios metabólicos. Las condiciones que predisponen a la intoxicación como hipocalcemia, hipercalcemia, hipomagnesemia y acidosis deben corregirse y el uso concomitante de otras drogas que modifiquen su concentración sérica debe conocerse. El uso diario de digoxina sin interrupción, dosificándola de acuerdo a la función renal del paciente, la mantendría dentro del nivel terapéutico sin mayores efectos adversos<sup>14, 18</sup>.

Los objetivos del presente trabajo fueron: 1) analizar la disminución de los niveles plasmáticos de digoxina luego de interrumpir la droga durante dos días consecutivos y 2) comparar las concentraciones plasmáticas de digoxina entre pacientes que reciben la droga en forma continua y aquellos que realizan tratamiento discontinuo. Para ello se realizó un ensayo clínico randomizado con ciego simple.

## Materiales y métodos

Se incluyeron pacientes mayores de 16 años con insuficiencia cardíaca internados en la 5ta. Cátedra de Medicina Interna del Hospital de Clínicas entre el 1 de septiembre de 1995 y el 1 de septiembre de 1997. Todos presentaban miocardiopatía dilatada con disfunción sistólica ventricular izquierda. El ritmo era sinusal o fibrilación auricular. Se excluyeron pacientes con: a) antecedentes de reacciones alérgicas a digoxina, b) imposibilitados de recibir medicación por vía oral, c) gastroparesia, d) síndrome de malaabsorción, e) patología tiroidea, f) medicados con alguna de las siguientes drogas: colestiramina, antiácidos, salvado, neomicina, sulfazalacina, difenilhidantoína, propafenona, eritromicina, tetraciclinas, quinidina, amiodarona, diltiazén, verapamilo, indometacina, triamtirene, captopril y metoclopramida, g) alteraciones mentales que le impidían dar consentimiento, h) embarazadas, i) insuficiencia renal aguda durante el tratamiento.

Ingresaron en total 37 pacientes. El grupo 1 recibió tratamiento continuo y el grupo 2 tratamiento discontinuo. Un paciente del grupo 1 fue eliminado por falta de seguimiento.

La muestra fue consecutiva. El tamaño calculado para una diferencia esperada en los niveles de digoxina del 50% entre ambos grupos, con  $\alpha$  de 0.05 y  $\beta$  de 0.20 fue de 15 pacientes por grupo. La asignación a ambos grupos de tratamiento fue al azar realizando sorteos con sobres cerrados. Todos los pacientes incluidos en el trabajo dieron consentimiento informado. Se solicitó autorización al comité de ética del Hospital y fue otorgada.

Se analizaron los datos de 19 pacientes del grupo 1 (continuo) y 17 pacientes del grupo 2 (discontinuo). Los criterios para establecer el diagnóstico de IC fueron basados en la presen-

TABLA 1.- Características clínicas de los pacientes

	Grupo continuo 19 pacientes	Grupo discontinuo 17 pacientes	Estadísticas
Edad (años)	72.63 ± 6.71*	74.29 ± 13.05	p = 0.775
Sexo femenino	7 (36.8%)	8 (47.05%)	p = 0.777
DDVI (mm)	58.53 ± 3.14*	59.12 ± 3.63	p = 0.665
Fr. Acortamiento %	23.89 ± 10.73*	21.57 ± 5.15	p = 0.438
Ritmo sinusal	14 (73.6%)	10 (58.8%)	p = 0.555
Fibrilación auricular	5 (26.3%)	7 (41.1%)	p = 0.555
Etiología			
Miocardiopatía isquémica	15	13	p = 0.585
Miocardiopatía dilatada	1	2	
Otras	3	2	
Clase funcional	mediana = III	mediana = III	p = 0.488
I	2 (10.53%)	0	
II	6 (31.58%)	6 (35.29%)	
III	6 (31.58%)	7 (41.17%)	
IV	5 (26.31%)	4 (23.53%)	

\* Los valores se expresan como media ± desvío estandar.

cia de síntomas (limitación de la actividad física, fatiga y disnea u ortopnea), signos (edemas, ingurgitación yugular, estertores crepitantes y/o presencia de tercer ruido cardíaco con ritmo de galope) o evidencia radiológica de congestión pulmonar.

Se utilizó la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA). Todos los pacientes tenían ecocardiograma bidimensional con función sistólica deprimida. Se midió el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DDVI). Se calculó la fracción de acortamiento (FAc).

Las características clínicas de ambos grupos se presentan en la Tabla 1.

Una vez identificado cada paciente con criterios como para ingresar a la muestra, se completaba en forma manual una ficha con los siguientes datos: edad, sexo, DDVI, FAc, etiología de la miocardiopatía dilatada, ritmo cardíaco, potasemia y creatinina plasmática. El clearance de creatinina se calculó por la fórmula normalizada:

$$\text{Clearance de Creatinina} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)}}{\text{creatinina pl.} \times 72}$$

En mujeres se multiplicó por 0.85. Posteriormente se realizaba el sorteo y comenzaba tratamiento con digoxina. La droga fue administrada por vía oral en forma de comprimidos de 0.25 mg en una única toma a la mañana. La dosis se calculó de acuerdo al clearance de digoxina. Clearance de digoxina:  $1.02 \times \text{clearance de creatinina} + 57 \text{ ml/min}$ .

En IC severa con clase funcional IV el cálculo fue:

Clearance de digoxina:  $0.88 \times \text{clearance de creatinina} + 23 \text{ ml/min}$ .

$$\text{Dosis calculada: } \frac{(\text{Cl. D}) \times (\text{CPSS Avc}) \times (\text{T})}{\text{F}}$$

Cl. D = clearance de digoxina; CPSS Avc =  $1.5 \pm \text{g/dl}$ ; T = un día/F =  $0.65^{19}$ . El grupo continuo recibió digoxina de lunes a domingo y el discontinuo de lunes a viernes. La dosis administrada fue cercana a la calculada, modificada según la posibilidad de dosificar los comprimidos de 0.25 mg. Las digoxinemias se realizaron después de 20 días del ingreso al estudio una vez alcanzado el estado estable. Las extracciones se efectuaron los días lunes y viernes previo a la dosis matinal correspondiente. Las concentraciones de digoxina se informaron en  $\mu\text{g/l}$  con el método de radioinmunoensayo (RIE) en el servicio de toxicología del Hospital de Clínicas, en dicho servicio no disponían de los datos clínicos del paciente.

Se consideró que los pacientes presentaban toxicidad a la digoxina cuando se encontraban por lo menos uno de los siguientes criterios:

- Manifestaciones clínicas: anorexia, náuseas, vómitos.
- Manifestaciones electrocardiográficas (en registro estándar de 12 derivaciones): bigeminia ventricular, extrasístoles ventriculares multifocales, taquicardia ventricular. Taquicardia de la unión auriculo-ventricular (A-V) no paroxística. Bloqueo de salida y ritmo de escape de la unión A-V. Taquicardia auricular paroxística con bloqueo A-V. Bloqueo A-V de segundo grado Mobitz I. Disociación A-V.

Las manifestaciones clínicas y electrocardiográficas fueron evaluadas diariamente por un médico clínico que no conocía los datos obtenidos en la recolección de las demás variables. Ante la sospecha de toxicidad clínica y/o electrocardiográfica se determinó, potasemia, calcemia, magnesemia, pH arterial y digoxinemia. Si aparecían síntomas clínicos con electrocardiograma normal y digoxinemia en rango menor de  $2 \mu\text{g/l}$  se continuaba con el tratamiento.

**Análisis estadístico:** Los datos de las variables numéricas se presentan como media  $\pm$  desvío estándar. Las variables en escala nominal se presentan como número absoluto de casos y porcentaje. Se realizó comparación de medias de digoxinemia utilizando test de Student para muestras relacionadas (intra-grupos) y para muestras independientes (inter-grupos). Para la comparación de variables clínicas y de laboratorio entre ambos grupos se utilizó test de Student para muestras independientes si la escala era numérica y las varianzas eran similares. Cuando las varianzas presentaron diferencias significativas y en la variable clase funcional (escala ordinal) se utilizó el test de Mann-Whitney (o de la suma de rangos de Wilcoxon). Se realizó test de Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher para comparar variables medidas en escala nominal. En todos los casos se utilizó un alfa = 0.05. Los intervalos de confianza (IC) se calcularon para el 95%.

## Resultados

En la Tabla 2 se presentan el clearance de creatinina, la potasemia y las dosis calculadas y administradas en ambos grupos.

En la Tabla 3 se presentan los resultados de los niveles de digoxinemia e intoxicación digitalica en ambos grupos.

En el grupo continuo (Fig. 1) los valores del lunes ( $1.06 \pm 0.55 \mu\text{g/l}$ ) no mostraron diferencias estadísticamente significativas con los del viernes ( $1.1 \pm 0.57 \mu\text{g/l}$ ) siendo la  $p = 0.202$  ( $t = 0.678$ ).

En el grupo discontinuo (Fig. 2) los niveles del lunes ( $0.611 \pm 0.936 \mu\text{g/l}$ ) disminuyeron significativamente con la suspensión de la droga con respecto a los del viernes ( $1.04 \pm 0.58 \mu\text{g/l}$ ) siendo la  $p = 0.000002$  ( $t = 7.112$ ).

La Fig. 3 muestra que las diferencias de concentraciones plasmáticas de la droga (al restar los valores del lunes menos los de los viernes), en el grupo continuo presentaron un valor promedio de  $-0.031 \pm 0.20$  (IC =  $-0.219/+0.066$ ), en tanto que en el grupo discontinuo la diferencia presentó una media de  $-0.435 \pm 0.252$  (IC =  $-0.565/-0.305$ ).

TABLA 2.- Clearance de creatinina plasmática, potasemia, dosis calculada y dosis administrada

	Grupo continuo	Grupo discontinuo	Estadísticas
Cl. creatinina (ml/m)	$56.46 \pm 28.46$	$49.26 \pm 25.04^*$	$p = 0.429$
Potasemia (mEq/l)	$3.97 \pm 0.70$	$4.4 \pm 0.65^*$	$p = 0.056$
Dosis calculada mg	$0.241 \pm 0.052$	$0.251 \pm 0.057^*$	$p = 0.580$
Dosis recibida mg	$0.240 \pm 0.031$	$0.25 \pm 0^*$	$p = 0.203$

\*Los valores se expresan como media  $\pm$  desvío estándar

TABLA 3.- Niveles de digoxina sérica en grupo continuo y discontinuo. Toxicidad digitálica.

	Grupo continuo	Grupo discontinuo	Estadísticas*
Digoxinemia viernes	1.1 ± 0.517	1.04 ± 0.58#	p = 0.773
Digoxinemia lunes	1.06 ± 0.55	0.611 ± 0.39#	p = 0.0078
Digoxinemia < 0.8 µg/l	5 (26.31%)	10 (58.82%)	p = 0.048
Intoxicación digitálica	-	2 (11.76%)	p = 0.215

# Los valores se expresan como media ± desvío estandar

\* Las comparaciones son inter-grupos

Niveles de Digoxina en el Grupo 1.

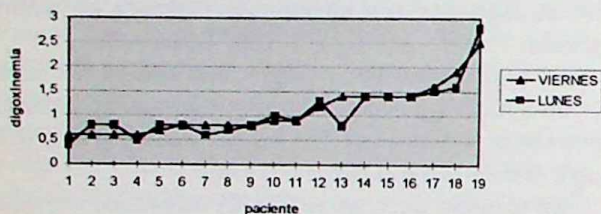


Figura 1

Niveles de Digoxina en el Grupo 2.

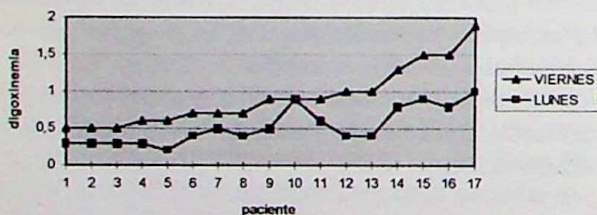


Figura 2

Diferencias entre las digoxinémias (Lunes - Viernes)

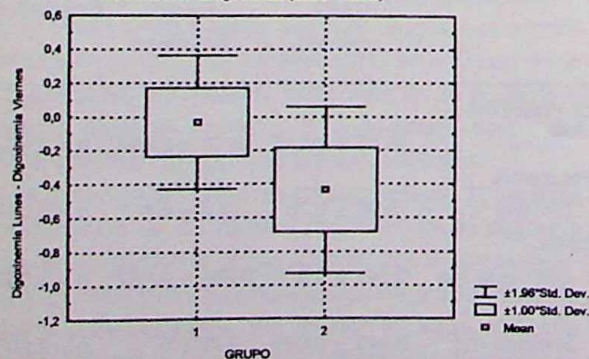


Figura 3

Observamos dos casos de intoxicación digitálica. El primero fue un paciente de 58 años, portador de IC clase funcional III con filtrado glomerular de 39 ml/min (nefropatía diabética). La dosis de digoxina que recibió fue la misma que la calculada: 0.25 mg/día, e ingresó en el grupo 2. La toxicidad digitálica se manifestó por extrasístoles ventriculares polimorfas frecuentes, sin síntomas clínicos a los 8 días de comenzar el tratamiento. La potasemia, calcemia, magnesemia y el pH sanguíneo arterial en ese momento fueron normales. La suspensión de la droga normalizó el electrocardiograma. Se reinició el tratamiento con la misma dosis (0.25 mg/día) estando el paciente compensado desde el punto de vista cardíaco y no repitió la intoxicación.

El otro caso fue una paciente de 81 años con IC clase funcional III, con un filtrado glomerular de 20 ml/min que ingresó en el grupo 2. La dosis calculada fue de 0.18 mg/día y recibió 0.25 mg/día. La paciente tuvo manifestaciones clínicas (epigastalgias y vómitos) y electrocardiográficas (extrasístoles ventriculares polimorfas) de intoxicación digitálica en la tercera semana del comienzo del tratamiento. La concentración de potasio sérica fue de 3.5 mEq/l y la digoxinemia de 3.2 µg/l. Con la suspensión de la digoxina desaparecieron los síntomas y signos de toxicidad. Se redujo la dosis a 0.125 mg/día y la paciente no repitió manifestaciones de toxicidad.

### Discusión

La digoxina se utiliza en el tratamiento de pacientes con IC crónica secundaria a función ventricular sistólica disminuida con fibrilación auricular o ritmo sinusal<sup>1, 10</sup>. La droga es inotrópica positiva, cronotrópica negativa y tiene capacidad de modular los factores neurohormonales que intervienen en la IC. Esta última acción de la droga disminuye la actividad de la renina plasmática y los niveles de norepinefrina, reduce el tono simpático y restaura la sensibilidad de los barorreceptores<sup>20, 23</sup>. Este efecto sería de mayor importancia que el inotrópico positivo, y explicaría los beneficios hemodinámicos y clínicos de la droga<sup>24</sup>. La causa mas importante de toxicidad digitálica es la estrecha relación entre la dosis terapéutica y la tóxica. Su incidencia ha disminuido en los dos últimos decenios del 25% al 2%<sup>25</sup>. En el presente trabajo 2 pacientes se intoxicaron y pertenecían al grupo de tratamiento discontinuo.

El dosaje rutinario de digoxina sérica no es necesario en el tratamiento. Las únicas circunstancias en que sería útil su conocimiento son: a) cuando la IC empeora a pesar del tratamiento, b) si la función renal se deteriora, c) si se añaden otras medicaciones que pueden alterar sus niveles, d) en algunos casos de toxicidad<sup>15, 26</sup>.

En el presente estudio se estudiaron los niveles de digoxinemia en pacientes tratados con el régimen discontinuo de suspensión semanal, comparándolos con los obtenidos en los que recibían tratamiento continuo. En el grupo con tratamiento discontinuo la digoxinemia descendió entre el viernes y el lunes el 43.5% (IC = 30.5-56.5%) y la disminución fue estadísticamente significativa, corroborando la hipótesis del presente estudio. Este descenso se correlaciona con los datos farmacocinéticos de la droga que demuestran una disminución de la concentración sérica del 50% después de 36 a 48 horas de suspensión. Estos pacientes tienen oscilaciones semanales mientras dura el tratamiento.

En el grupo con tratamiento continuo los niveles de digoxinemia se mantuvieron constantes y la diferencia entre el viernes y el lunes no fue significativa. En los dos grupos, adecuando la dosis de digoxina según la función renal observamos que los niveles promedio de la droga oscilaron alrededor de 1 µg/l considerados útiles y con bajo riesgo de toxicidad.

Si bien se han definido las indicaciones y la manera de dosificar la digoxina individualmente, queda por establecer la dosis-respuesta. Trabajos recientes destacan que la acción neurohormonal de la digoxina se obtendría con menores dosis lo cual disminuiría las posibilidades de intoxicación digitalica<sup>22, 27</sup>.

Se concluye que en el régimen con suspensión semanal durante dos días consecutivos disminuyen significativamente los niveles séricos de digoxina a concentraciones consideradas subterapéuticas. El régimen de tratamiento continuo demostró que mantiene la digoxinemia constante y en rango útil. Ajustando la dosis de digoxina según el clearance de creatinina los niveles séricos promedio de la droga fueron adecuados (alrededor de 1 µg/l).

Estos resultados sugieren que la intoxicación digitalica podría prevenirse ajustando la dosis diaria de la droga de acuerdo a la función renal del paciente, más que interrumpiendo el tratamiento como es habitual en nuestro país.

## Bibliografía

- Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 1995; 92: 2764-84.
- Management of patients with atrial fibrillation. A statement for health care professionals from the subcommittee on electrocardiography and electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996; 93: 1261-77.
- Lee DCS, Johnson RA, Bingham JB, Leahy M, Dinsmore RE, Goroll AH, et al. Heart failure in outpatients: a randomized trial of digoxin versus placebo. *N Engl J Med* 1982; 306: 699-705.
- Guyatt GH, Sullivan MJ, Fallen EL, Tihal H, Rideout E, Halcrow S, et al. A controlled trial of digoxin in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988; 61: 371-5.
- Di Bianco R, Shabi R, Kostuk W, Moran J, Schlant RC, Wright R. For the Milrinone Multicenter Trial Group. A comparison of oral milrinone, digoxin, and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1989; 320: 677-83.
- The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. *JAMA* 1988; 259: 539-44.
- German and Austrian Xamoterol Study Group. Double-blind placebo-controlled comparison of digoxin and xamoterol in chronic heart failure. *Lancet* 1988; 1: 489-93.
- Packer M, Gheorghide M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ. For the Radiance Study. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 1993; 329: 1-7.
- 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. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 955-62.
- van Veldhuisen DJ, Man in't Veld AJ, Dunselman PHJM, Lok DJA, Dohmen HJM, Poortermans JC, 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; 22: 1564-73.
- 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; 88: 279-86.
- van Veldhuisen DJ, Brouwer J, Man in't Veld AJ, Deunselman PHJM, Boomsma F, Lie KI, for the DIMIT Study Group. Progression of mild untreated heart failure during six months of follow-up and clinical and neurohumoral effects of ibopamine and digoxin as monotherapy. *Am J Cardiol* 1995; 75: 796-800.
- Adams KF, Gheorghide M, Uretsky BF, Young JB, Ahmed S, Tomasko L, et al. Patients with mild heart failure worsen during withdrawal from digoxin therapy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 42-8.
- The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-33.
- Kelly RA, Smith TW. Pharmacological treatment of heart failure. In: Hardman JG et al (eds). Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 9<sup>th</sup> ed, New York: Mc Graw. Hill 1996. Chapter 34 p. 809-38.
- American Medical Association. Drug evaluations annual. United States of America: American Medical Association 1995.
- Soto Pedre E, Castro Beiras A, Cuña Estévez B. El uso de la digital: estudio prospectivo de la pauta posológica de digoxina con descanso semanal. *Rev Esp Cardiol* 1990; 43: 438-43.
- Cohn JN. The management of chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 490-1.
- Kradjan WA. Congestive heart failure. In: Koda-Kurible MA, Young LY (eds). Applied therapeutics. The clinical use of drugs. 5<sup>th</sup> ed. Vancouver: Applied therapeutics inc; 1992. Chapter 9 p. 1-32.
- Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 248-54.
- Gheorghide M, Ferguson D. Digoxin A neurohormonal modulator in heart failure? *Circulation* 1991; 84: 2181-86.
- van Veldhuisen D, Graeff P, Remme W, Lie K. Value of

- digoxin in heart failure and sinus rhythm: new features of an old drug? *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 813-9.
23. Young JB. Do digitalis glycosides still have a role in congestive heart failure? *Cardiol Clin* 1994; 12: 51-61.
  24. Packer M. The development of positive inotropic agents for chronic heart failure: how have we gone astray? *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: suppl A 119A-26A.
  25. Lewis RP. Clinical use of serum digoxin concentrations. *Am J Cardiol* 1992; 69: 97G-107G.
  26. Baker DW, Konstam MA, Bottorff M, Pitt B. Treatment of heart failure (I). *JAMA* 1994; 272: 1361-66.
  27. Slatton ML, Irani WN, Hall SA, Marcoux LG, Page RL, Grayburn PA, et al. Does digoxin provide additional hemodynamic and autonomic benefit at higher doses in patients with mild to moderate heart failure and normal sinus rhythm? *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1206-13.

-----

*Focusing on technology also highlights a powerful historical lesson: new technology enables frontier research. Many of the most extraordinary tools for doing science were invented by scientists themselves, out of frustration with the meager analytical means available to answer questions. But whatever the background of the instrument pioneers, their work opens vistas in basic science. You can't understand the machinery inside a cell without an electron microscope. You can't see the most distant galaxies without a space telescope.*

Hacer resaltar la tecnología también pone de relieve una poderosa lección histórica: una tecnología nueva permite una investigación de avanzada. Muchas de las herramientas para la investigación fueron inventadas por científicos con precarios recursos a su alcance para resolver sus problemas. Pero cualquiera sea el origen de los pioneros en tecnología, su trabajo abre horizontes en ciencia básica. No se puede entender la maquinaria dentro de la célula sin un microscopio electrónico. No se pueden ver las galaxias distantes sin un telescopio.

Rodney W. Nichols

*President, New York Academy of Sciences. Angles on Technology and Science,  
The Sciences March/April 1998*