

EFECTOS DE LA DIGOXINA SOBRE LAS HORMONAS SEXUALES EN NIÑOS PREPUBERES

Trabajo presentado en el V Congreso Internacional Estudiantil de Investigación Científica,
San Juan, Puerto Rico. Marzo 14, 1987

- * Dr. Mariano Defilló Ricart, F.A.C.P., F.A.C.C.,
F.C.C.P., F.A.A.P. y F.I.C.A.
- ** Dra. Isabel León
- ** Dra. Leonor Acosta
- *** Lic. Amada Pittaluga de González

Según estudios realizados en adultos de ambos sexos, el uso continuado de digital por largo tiempo produce un aumento en los niveles séricos de estrógeno y una disminución de la hormona luteinizante (LH) y testosterona plasmática.¹⁻²⁻³

La similitud estructural de la digital con el radical ciclo-pentanoperhidrofenantreno de las hormonas esteroideas, suscitó la interrogante de si los digitálicos eran por sí solos responsables de los cambios en las mamas o si la incidencia de insuficiencia hepática en fallo del miocardio o factores nutricionales, podrían haber sido las causas fundamentales.²

Se investigó el mecanismo de acción, midiendo estrógenos, LH y testosterona séricas, en pacientes tratados con digitálicos, encontrándose en ellos niveles estrogénicos elevados, con disminución de los dos restantes.

Los estudios se hicieron en pacientes cuya indicación de la digital fue insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a enfermedad cardíaca hipertensiva, arteriosclerosis y cor pulmonar crónico. Se tomaron además individuos controles normales, de edades similares, que no estaban recibiendo ningún medicamento con efectos estrogénicos y se les hicieron las mismas mediciones séricas.

- (*) Director Escuela Medicina, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU): Jefe de los Servicios de Cardiología y de Enseñanza del Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral.
- (**) Médicos egresados de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña.
- (***) Directora Laboratorio Clínico, Amadita P. de González.

Las manifestaciones en los hombres fueron: dolor en las mamas, generalmente unilateral, asociado a protuberancia con sensación desagradable, y disminución de los síntomas y signos cuando era descontinuado el tratamiento, con el agrandamiento de nuevo al reanudar la terapia; y una disminución gradual después de varios meses.³

En las mujeres se halló cornificación del epitelio vaginal y disminución de la excreción urinaria de gonadotropina coriónica.³ Además alteración en la distribución de los fluidos en el cuerpo.¹

No se pudo establecer correlación entre la dosis, tipo de preparado digitálico y tiempo de tratamiento, con el grado de crecimiento mamario.

Una biopsia del tejido mamario de uno de los pacientes masculinos, reveló dilatación central de los sinusoides y atrofia de las células circundantes con engrosamiento; en otro caso se encontró hiperplasia fibroadenomatosa.²

Es importante considerar la edad de los pacientes, todos mayores de 50 años, relacionada con una relativa escasez de andrógenos, tanto testicular como adrenal, en comparación con el hombre joven. Esto serviría para realizar cualquier actividad estrogénica de los digitálicos.

Se concluyó que aunque los detalles del mecanismo son todavía desconocidos, la digital podría actuar como substrato exógeno para la síntesis de estrógeno, o alterando la actividad enzimática para aumentar la síntesis de la hormona por la vía del substrato endógeno o disminuyendo la tasa de aclaramiento metabólico del estrógeno.³

La disminución de la testosterona y de la LH séricas podría ser parcialmente explicada por efectos no específicos de enfermedad crónica, aunque no puede ser excluido totalmente que el nivel aumentado de estrógeno sérico po-

dría ser el mayor factor, causando supresión de la liberación de LH por la pituitaria, resultando en atrofia de las células de Leydig del testículo.³

La correlación negativa anormal entre estrógenos séricos y LH y testosterona plasmática en los pacientes tratados con digoxina, no fue hallada en los estudios realizados a los controles.

MATERIAL Y METODOS

Fueron seleccionados 30 niños, comprendidos entre las edades de seis a nueve años, de los cuales 20 estaban tomando digoxina (Lanoxin) por más de un año, de manera ininterrumpida, en dosis promedio de 0.25 mg al día, para el manejo de insuficiencia cardíaca congestiva: 11 casos secundarios a doble lesión mitral por fiebre reumática, 8 a cardiopatía congénita (6 con comunicación interventricular-CIV, 2 sin un diagnóstico preciso) y 1 caso secundario a miocardiopatía (Tabla 1) procedentes del departamento de Cardiología del Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral. El resto eran niños sanos, sin estar bajo el efecto de ningún medicamento.

A todos se les determinó el nivel sérico de estrógenos totales y testosterona. A cada uno de los enfermos, además, se le determinó el nivel de digoxina sérica.

Se les tomó una muestra de 7-8 cc de sangre venosa periférica, en un tubo al vacío sin anticoagulante, y fueron llevadas al laboratorio clínico Amadita Pittaluga de González. Aquí se efectuaron las pruebas, mediante radioinmunoensayo, usando el método de Coat-A-Count (Digoxina o Testosterona), de Diagnostic Product Corporation, y Radioassay Sistem Laboratories (RSL), Inc., para los estrógenos totales.

RESULTADOS Y COMENTARIOS

Según los métodos de laboratorio utilizados, los valores séricos normales en prepúberes masculinos de testosterona, estrógenos totales y digoxina son: < 0.3 Ng/ml, < 40.0 Pg/ml y de 0.8 a 2.4 Ng/ml, respectivamente (Tabla 2).

En los niños controles (Tabla 3) los niveles de testosterona sérica estuvieron dentro de límites normales.

Los estrógenos totales oscilaron entre un valor máximo de 74 Pg/ml y un mínimo de 25 Pg/ml; sin embargo, la media fue igual a 42.4 Pg/ml con una desviación estándar (SD \pm) de 14.67, considerándolos dentro de la normalidad, dado que sólo en cuatro de ellos los valores fueron superiores a 40 Pgs/ml (Tabla 3). Tres de éstos tenían nueve años, que fue la edad límite para la selección de casos del estudio, siguiendo las pautas de Williams; R., respecto a la edad prepuberal, en su libro "Tratado de Endocrinología"⁴

En los pacientes estudiados, se obtuvieron los siguientes

resultados (Tabla 4):

Para los estrógenos totales sus valores oscilaron entre 25 y 260 Pgs/ml, para una media de 78.11 ± 56.31 Pg/ml.

De los 20 niños, 12 presentaron niveles estrogénicos elevados (por encima de 40 Pgs/ml), lo que constituye un 60% del total; de los cuales cinco mostraron niveles de 100 Pgs/ml o más, para un 45%.

En relación a la testosterona sérica, sólo dos niños presentaron valores por encima de lo normal, para un 10% del total. El resto presentó cifras de < 0.3 Ng/ml, excepto un caso con 0.3 Ng/ml.

Por último en cuanto a la digoxina sérica, los resultados estuvieron comprendidos entre < 0.5 y 1.3 Ng/ml; la media fue igual a 0.82 ± 0.29 Ng/ml. Sólo 30% tuvieron niveles séricos de digoxina considerados terapéuticos.

En los cálculos no se incluyeron los valores expresados como menores que' (<), porque desconocemos las cifras exactas.

Los glucósidos cardíacos han sido señalados desde hace años como inductores de ginecomastia en adultos, recibiendo esta droga por largo tiempo de manera ininterrumpida.⁵ Llegándose a suponer que la causa primaria podría ser un daño previo en el hígado; aunque también se encontró en individuos sin alteración en este órgano, justificándose por un aumento en los niveles séricos de estrógenos totales y una disminución en la testosterona y LH séricas.

En los estudios en adultos revisados por nosotros, los valores séricos de los estrógenos totales, aumentaron tanto en los hombres como en las mujeres postmenopáusicas tratados con digoxina; el incremento fue mayor en los hombres ($P < 0.005$). Los valores de testosterona plasmática disminuyeron en los pacientes masculinos tratados con el glucósido. En los controles, los estrógenos séricos y los valores de testosterona plasmática estuvieron positivamente correlacionados ($r = +.37$; $P < 0.005$, $N = 62$), mientras que en los tratados con digoxina hubo una correlación negativa

($r = -.48$; $P < 0.025$, $N = 18$).

En la presente investigación se trató de correlacionar los efectos de la digoxina sobre las hormonas sexuales en niños. Establecimos arbitrariamente que debían tener por lo menos un año en tratamiento con la droga.

Doce de 20 de nuestros pacientes presentaron valores de estrógenos totales elevados, representando un 60%. Más de la mitad de éstos (58%) exhibían valores de 80 Pgs/ml o más, lo que representa el doble o más de los valores establecidos.

Seis de 20 presentaron niveles terapéuticos de digoxina, y de éstos el 83% (cinco casos) tenían niveles séricos elevados de estrógenos totales.

Sin embargo, niveles séricos subterapéuticos coincidieron con aumento en los estrógenos totales séricos en siete casos.

Vale la pena destacar que todos los pacientes tenían

Tabla 1
PACIENTES EN ESTUDIO

No.	Nombre	Edad (Años)	Patología	Tratamiento/Día
1	G.H.	8	Doble lesión mitral por F.R.	Lanoxín, Prednisona, Furosemida. 0.25 mg 60 mg 40 mg
2	F.R.	9	Doble lesión mitral por F.R.	Lanoxín, Benzetacil. 0.25 mg 1,200,000 U.
3	C.B.	8	Doble lesión mitral por F.R. + E.Ao.	Lanoxín, Benzetacil. 0.25 mg 1,200,000 U.
4	E.S.	8	C.I.V.	Lanoxín. 0.25 mg
5	S.M.	9	Doble lesión mitral por F.R.	Lanoxín. 0.25 mg
6	J.S.	7	Doble lesión mitral por F.R.	Lanoxín. 0.25 mg
7	R.M.	7	Doble lesión mitral por F.R. + I.Ao.	Lanoxín, Benzetacil. 0.25 mg 1,200,000 U.
8	C.A.	6	Doble lesión mitral por F.R.	Lanoxín, 0.25 mg
9	R.B.	7	C.I.V. + H.T.P.	Lanoxín. 0.1875 mg (1/2 y 1/4)
10	J.L.	6	C.I.V. + E.Ao.	Lanoxín, 0.25 mg
11	A.A.	8	Doble lesión mitral por F.R. + I.Ao.	Lanoxín, Furosemida, Benzetacil. 1 y 1/2 40 mg 1,200,000 U.
12	R.H.	9	Doble lesión mitral por F.R.	Lanoxín, 0.25 mg
13	W.A.	9	Cardiopatía congénita	Lanoxín, 0.25 mg
14	E.G.	9	Doble lesión mitral por F.R.	Lanoxín, Furosemida. 0.25 mg 40 mg
15	R.R.	9	C.I.V. (operado) + H.T.P. residual	Lanoxín, Furosemida, Aspirina. 0.25 mg 40 mg 1-1-1.
16	V.S.	9	Doble lesión mitral por F.R.	Lanoxín, Furosemida, Benzetacil. 0.25 mg 40 mg 1,200,000 U.
17	W.O.	9	Cardiopatía congénita	Lanoxín, Furosemida. 0.25 mg 40 mg
18	J.F.	8	C.I.V.	Lanoxín. 0.1875 mg (1/2 y 1/4)
19	R.N.	7	C.I.V. (operado)	Lanoxín, 0.25 mg
20	H.A.	9	Miocardopatía	Lanoxín, 0.25 mg

F.R. = Fiebre Reumática

C.I.V. = Comunicación Interventricular

I.Ao. = Insuficiencia Aórtica

H.T.P. = Hipertensión Pulmonar

E.Ao. = Estenosis Aórtica

H.T.P. Hipertensión Pulmonar

55% Doble lesión mitral por F.R.

30% C.I.V.

10% Cardiopatía congénita (sin diagnóstico definido)

5% Miocardopatía.

Total: 20 niños con Insuficiencia Cardíaca

Tabla 2
VALORES NORMALES*
TESTOSTERONA, ESTROGENO Y DIGOXINA
SERICA (NIÑOS)

Testosterona (Ng./ml.)	< 0.3
Estrógenos totales (Pg./ml)	< 40.0
Digoxina (Ng./ml.)	0.8-2.4

(*) Laboratorio clínico Amadita Pittaluga de González.

un período de tiempo en tratamiento con digoxina de forma ininterrumpida que fluctuaba de uno a siete años, siendo la media igual a 2.6 ± 1.60 años.

Para que estos niveles séricos tengan confiabilidad, debe esperarse de 5 a 6 horas después de su administración oral, para tomar la muestra, lo que probablemente no ocurrió en muchos de nuestros casos, ya que eran pacientes ambulatorios y habían tomado presumiblemente su última dosis la noche anterior.

Sólo tres del grupo estaban hospitalizados; dos de ellos presentaron niveles séricos terapéuticos, lo que denota que

Tabla 3
NIVELES SERICOS DE ESTROGENO Y
TESTOSTERONA EN LOS NIÑOS CONTROLES

No.	Nombre	Edad (Años)	T (Ng /ml)	Et (Pg /ml)
1	D.A.	9	< 0.3*	74
2	C.V.	9	< 0.3*	25
3	L.F.	7	< 0.3*	30
4	J.R.	8	< 0.3*	30
5	E.A.	7	< 0.3*	50
6	C.L.	7	< 0.3*	< 25*
7	W.C.	9	< 0.3*	56
8	A.G.	8	< 0.3*	34
9	J.H.	9	< 0.3*	44
10	J.A.	9	< 0.3*	39
$\bar{X} \pm S.D.$		8.2 ± 0.87		42.4 ± 14.67

\bar{X} = Media aritmética

S.D. = Desviación estándar

T = Testosterona

Et = Estrógenos totales

*No fueron incluidos en los cálculos.

Tabla 4
NIVELES SERICOS DE ESTROGENOS
TOTALES, TESTOSTERONA Y DIGOXINA
EN NIÑOS TOMANDO DIGOXINA

No.	Edad (Años)	T (Ng./ml)	Et (Ng./ml)	D (Ng./ml.)
1	8	< 0.3*	< 25*	< 0.5*
2	9	< 0.3*	32	1.25
3	8	< 0.3*	32	0.5
4	8	< 0.3*	39	< 0.5*
5	9	< 0.3*	32	< 0.5*
6	7	< 0.3*	32	0.56
7	7	< 0.3*	25	0.6
8	6	< 0.3*	90	0.88
9	7	< 0.3*	80	1.0
10	6	< 0.3*	260	0.5
11	8	< 0.3*	100	< 0.5*
12	8	< 0.3*	38	< 0.5*
13	9	< 0.3*	56	< 0.5*
14	9	0.3	72	0.5
15	9	0.47	100	< 0.5*
16	9	0.54	160	1.0
17	9	< 0.3*	68	0.9
18	8	< 0.3*	68	1.3
19	7	< 0.3*	140	0.5
20	9	< 0.3*	60	< 0.5*

$\bar{X} \pm S.D.$ 8.1 \pm 1.00 0.44 \pm 78.11 \pm 56.31 0.82 \pm 0.29

D = Digoxina

T = Testosterona

Et = Estrógenos totales.

*No fueron incluidos en los cálculos. P < 0.05

las muestras fueron tomadas dentro del rango especificado para la confiabilidad de la prueba.

Mencionaremos que 11 de nuestros casos recibían exclusivamente digoxina, de los cuales siete presentaron niveles séricos de estrógenos totales elevados (63.6%). Los nueve restantes tomaban además drogas tales como furosemida en seis casos, penicilina benzatínica en cinco, salicilatos en uno, y prednisona en un caso. Dos de los que recibían peni-

cilina, así como el que tomaba salicilatos y el que recibía prednisona, eran tratados concomitantemente con furosemina. En todos los casos la dosis promedio de digoxina era adecuada para la edad y el peso de los pacientes.

Encontramos únicamente dos casos (No. 15 y 16) con niveles séricos de testosterona elevados, representando el 10% de la serie, ambos de nueve años, edad límite para la selección de casos del estudio. Ambos exhibían niveles séricos de estrógenos totales aumentados, superiores al doble del valor promedio en los controles; sólo uno de ellos tenía niveles séricos terapéuticos de digoxina, pero ambos recibían concomitantemente furosemina.

Trabajamos con un nivel de significación ($P < 0.05$, para un ensayo unilateral, empleando la tabla de distribución *t* de Student).

En nuestra revisión bibliográfica no encontramos ningún reporte que incrimine a la furosemina como responsable de alteración en los niveles séricos de las hormonas sexuales; tampoco a los salicilatos, ni a la penicilina.

Podríamos concluir que la digoxina definitivamente altera los niveles séricos de los estrógenos totales, aumentando consistentemente sus valores.

Asimismo los valores de testosterona sérica en el 85% de los casos estuvieron dentro de los límites normales. Lamentablemente el método de laboratorio empleado (radioinmunoensayo Coat-A-Count Testosterona de Diagnostic Product Corporation) no permitió su cuantificación precisa, ya que no se reportaron valores inferiores a 0.3 Ngs/ml.

El o los mecanismos envueltos en estas alteraciones nos son desconocidos, aunque algunos especulan, en adultos, que la digoxina podría servir como substrato exógeno para la síntesis estrogénica, o alterando la actividad enzimática para incrementar la producción de la hormona vía substrato endógeno, o disminuyendo la tasa de aclaramiento metabólico de los estrógenos. Asimismo, las disminuciones que encontraron en los niveles séricos de testosterona y LH suponen que podrían ser parcialmente explicadas por efectos no específicos de enfermedad crónica; aunque consideraron que el mayor factor fue el aumento en los niveles séricos de estrógenos totales, debido a que éstos pueden causar supre-

sión de la liberación de LH por la pituitaria, con la resultante atrofia de las células de Leydig del testículo. Nosotros no sabemos si esto es aplicable a niños.

Nos permitimos recomendar que consideramos importante la posibilidad de repetir el estudio de las hormonas sexuales en niños, suspendiéndole la digoxina, en aquellos cuya patología lo permita. Verificando si los niveles hormonales permanecen alterados, o si retornan a lo normal.

En lo adelante, la toma de muestras para la medición sérica de digoxina debería realizarse en el tiempo específico previamente mencionado, de 5 a 6 horas posteriores a la ingestión oral de la droga, lo cual daría a la investigación mayor exactitud.

Debemos tener la precaución de no incluir niños de 9 años, por ser éstos los que arrojaron niveles séricos de estrógenos totales superiores a los valores normales en el grupo control, así como niveles séricos de testosterona elevados, en el grupo tratado con digoxina.

Nos parece que sería muy interesante determinar, concomitantemente, los niveles de gonadotropinas séricas, en un estudio similar al nuestro, intentando correlacionar los efectos de la digoxina sobre estas hormonas.

REFERENCIAS

1. Callow, W.L. and White, H.M.: Edema and mammary hypertrophy: A toxic effect of digitalis leaf. *The Medical Journal of Australia*, 1954, 1 : 556.
2. Isselbacher, K.; Adams, R. Braunwald; E., Petersdorf, R., and Wilson, J. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 9th. ed. Vol. 2, McGraw-Hill, 1980.
3. Myyatake, A.; Morimoto, Y.; Oishi, T.; Hanasaki, N.; Sugita, Y.; Iijima, S.; Teshima, Y.; Hishikawa, Y. and Yamamura, Y. Circadian rhythm of serum testosterone and its relation to sleep: Comparison with the variation in serum luteinizing hormone, prolactin, and cortisol in normal men. *J. Clin. Endocr.*, 1980, 51: 1365.
4. Williams, R.: *Tratado de endocrinología*. 4ta. ed., España, Salvat, S.A., 1981.
5. Le Winn, E.: Gynecomastia during digitalis therapy: Report of eight additional cases with liver-function studies. *New Engl. J. Med.* 1953, 248: 316.