

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Digoxina y mortalidad en pacientes con fibrilación auricular



Renato D. Lopes, MD, PhD, MHS,^a Roberto Rordorf, MD,^b Gaetano M. De Ferrari, MD,^b Sergio Leonardi, MD, MHS,^b Laine Thomas, PhD,^a Daniel M. Wojdyla, MS,^a Peter Ridefelt, MD, PhD,^c John H. Lawrence, MD,^d Raffaele De Caterina, MD, PhD,^e Dragos Vinereanu, MD, PhD,^f Michael Hanna, MD,^g Greg Flaker, MD,^g Sana M. Al-Khatib, MD, MHS,^a Stefan H. Hohnloser, MD,^h John H. Alexander, MD, MHS,^a Christopher B. Granger, MD,^a Lars Wallentin, MD, PhD,^{c,i} por los comités e investigadores del estudio ARISTOTLE

RESUMEN

ANTECEDENTES La digoxina se utiliza ampliamente en los pacientes con fibrilación auricular (FA).

OBJETIVOS El objetivo de este artículo fue explorar si el uso de digoxina se asocia de manera independiente a un aumento de la mortalidad en los pacientes con FA y si la asociación es modificada por la insuficiencia cardíaca y/o la concentración sérica de digoxina.

MÉTODOS La asociación entre el uso de digoxina y la mortalidad se evaluó en 17.897 pacientes con el empleo de un análisis ajustado con *propensity score* y en los pacientes que iniciaron digoxina durante el ensayo frente a participantes controles ajustados por *propensity score*. Los autores investigaron la asociación independiente entre la concentración sérica de digoxina y la mortalidad tras un ajuste multivariable.

RESULTADOS En la situación inicial, 5824 (32,5%) pacientes estaban siendo tratados con digoxina. El empleo de digoxina en la situación inicial no se asoció a un aumento del riesgo de muerte (*hazard ratio* [HR] ajustada: 1,09, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,96 a 1,23, $p = 0,19$). Sin embargo, en los pacientes con una concentración de digoxina en suero $\geq 1,2$ ng/ml hubo un aumento del 56% en el riesgo de mortalidad (HR ajustada: 1,56; IC del 95%: 1,20 a 2,04) en comparación con los pacientes no tratados con digoxina. Al analizarla como variable continua, la concentración de digoxina en suero se asoció a un riesgo ajustado de muerte un 19% superior por cada 0,5 ng/ml de aumento ($p = 0,0010$); estos resultados fueron similares en los pacientes con y sin insuficiencia cardíaca. En comparación con los participantes controles ajustados por *propensity score*, el riesgo de muerte (HR ajustada: 1,78; IC del 95%: 1,37 a 2,31) y de muerte súbita (HR ajustada: 2,14; IC del 95%: 1,11 a 4,12) fue significativamente superior en los pacientes que iniciaron digoxina durante el ensayo.

CONCLUSIONES En pacientes con FA tratados con digoxina, el riesgo de muerte mostró una relación independiente con la concentración de digoxina en suero y alcanzó su valor más alto en los pacientes con concentraciones $\geq 1,2$ ng/ml. La instauración de un tratamiento con digoxina se asoció de manera independiente a una mayor mortalidad en los pacientes con FA, en pacientes con y sin insuficiencia cardíaca. (J Am Coll Cardiol 2018;71:1063-74) © 2018 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor en Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster.



^a Duke Clinical Research Institute, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina; ^b Coronary Care Unit and Laboratory of Clinical and Experimental Cardiology-Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, y Department of Molecular Medicine, University of Pavia, Pavia, Italia; ^c Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Suecia; ^d Bristol-Myers Squibb, Princeton, New Jersey; ^e Institute of Cardiology, G.d'Annunzio University, Chieti, Italia; ^f University of Medicine and Pharmacy Carol Davila, University and Emergency Hospital, Bucarest, Rumania; ^g University of Missouri, Columbia, Missouri; ^h J.W. Goethe University, Frankfurt, Alemania; y ⁱ Uppsala Clinical Research Center, Uppsala, Suecia. El estudio ARISTOTLE fue financiado por Bristol-Myers Squibb y Pfizer. Este análisis contó con el apoyo del Duke Clinical Research

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****FA**, fibrilación auricular**IC**, intervalo de confianza**GDF**, factor de diferenciación del crecimiento**HR**, *hazard ratio***FEVI**, fracción de eyección de ventrículo izquierdo

La digoxina es un fármaco bien establecido en la medicina cardiovascular, que se emplea ampliamente en los pacientes con fibrilación auricular (FA). Las guías actuales (1,2) recomiendan el empleo de digoxina para el control de la frecuencia cardíaca en los pacientes con FA, en especial los que presentan una insuficiencia cardíaca concomitante. El empleo de digoxina se ha evaluado en pacientes con insuficiencia cardíaca y ritmo sinusal (3), pero no hay ningún ensayo controlado y aleatorizado en el que se haya evaluado la eficacia o la seguridad a largo plazo de la digoxina en pacientes con FA. En un intento de llenar este vacío, recientemente se han publicado varios análisis observacionales, incluidos análisis *post hoc* de ensayos clínicos, registros y metanálisis (4–20). En estos estudios se han obtenido resultados contradictorios, debido posiblemente a las diferencias en la población de pacientes y en los métodos analíticos (21–27).

La digoxina tiene un margen terapéutico estrecho, y sus niveles se ven influidos de manera sustancial por las interacciones farmacológicas y las comorbilidades (28). Una limitación importante de todos los estudios previos en los que se ha examinado la seguridad de la digoxina en los pacientes con FA es la falta de determinaciones de la concentración sérica de este fármaco, que son necesarias

para definir una posible relación entre dosis y respuesta. Un análisis *post hoc* del ensayo DIG (*Digitalis Investigation Group*) en 1171 pacientes con insuficiencia cardíaca pero sin FA sugirió que la concentración de digoxina en suero estaba directamente relacionada con la mortalidad, y que esta era más baja en los pacientes con niveles de digoxina bajos (de entre 0,5 y 0,8 ng/ml) y aumentaba en los pacientes con niveles >1,1 ng/ml (29).

En el presente estudio se exploró la asociación entre el empleo de digoxina, la concentración de digoxina en suero y la mortalidad en pacientes con FA en el ensayo ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) (30,31). Analizamos si esta asociación era modificada por la presencia de insuficiencia cardíaca, la concentración de digoxina en suero, los biomarcadores, las medicaciones concomitantes u otras características clínicas o analíticas asociadas al uso de la digoxina, a la concentración de digoxina en suero o a la mortalidad. Se evaluó también la eficacia y la seguridad del apixabán en comparación con las de la warfarina, en función del uso de digoxina.

MÉTODOS

Realizamos un análisis *post hoc* de los subgrupos de digoxina del ensayo ARISTOTLE, en el que se comparó el

Institute, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, y, en parte, de la subvención R03 HS24310 de la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Todos los análisis se realizaron en el Duke Clinical Research Institute y el Uppsala Clinical Research Center, y los autores tuvieron pleno acceso a la totalidad de los datos. El Duke Clinical Research Institute coordinó el ensayo y se encargó de gestionar la base de datos. Un comité de dirección académico diseñó el ensayo y se encargó de supervisar la realización del estudio y presentar todos los resultados; este comité asume la responsabilidad de la exactitud y completitud de los análisis de los datos. Los autores son plenamente responsables del diseño del estudio; la obtención, análisis e interpretación de los datos; y la redacción del manuscrito; todos los autores estuvieron de acuerdo en presentar el manuscrito para publicación. El patrocinador no intervino en modo alguno en la decisión de presentar el manuscrito para publicación. El Dr. Lopes ha recibido subvenciones de investigación de Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Medtronic y Pfizer; y pagos por consultoría/honorarios de Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, GlaxoSmithKline, Medtronic, Merck & Co., Pfizer y Portola. El Dr. Rordorf ha recibido pagos por conferencias de Medtronic y St. Jude Medical. El Dr. De Ferrari ha recibido subvención de investigación de Amgen; pagos por pertenencia a consejos asesores y por conferencias de Amgen, Merck y Sigma-Tau; y ayuda para el comité de dirección por parte de Boston Scientific. El Dr. Leonardi ha recibido una subvención de investigación de AstraZeneca; y honorarios de The Medicines Company, Chiesi, Daiichi-Sankyo y AstraZeneca. El Dr. Lawrence era empleado de Bristol-Myers Squibb cuando se realizó el ensayo. El Dr. De Caterina ha recibido subvenciones de investigación, pagos por consultoría y honorarios de Sanofi, Boehringer Ingelheim, Bayer, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Daiichi-Sankyo, Novartis y Merck. El Dr. Vinereanu ha recibido subvenciones de investigación de Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Boehringer Ingelheim, Johnson & Johnson y Bayer; y pagos por consultoría/honorarios de Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Boehringer Ingelheim y Bayer. El Dr. Hanna era empleado de Bristol-Myers Squibb cuando se realizó el ensayo. El Dr. Hohnloser ha recibido pagos por consultoría de Bayer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Johnson & Johnson, Pfizer, Medtronic y St. Jude Medical; y pagos por conferencias de Boehringer Ingelheim, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Pfizer y Abbott. El Dr. Alexander ha recibido subvenciones de investigación de Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, CSL Behring, Sanofi y Tenax Therapeutics; y pagos por consultoría/honorarios de Cempra, CryoLife, CSL Behring, Pfizer, Portola Pharmaceuticals y VasoPrep Surgical. El Dr. Granger ha recibido subvenciones de investigación de Armetheon, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, GlaxoSmithKline, Janssen Pharmaceuticals, Medtronic Foundation, Novartis Corporation, Pfizer, y The Medicines Company; y pagos por consultoría/honorarios de AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Eli Lilly, Gilead Sciences, Inc., GlaxoSmithKline, Hoffmann-La Roche, Janssen, Medtronic Inc., Novartis, Pfizer, The Medicines Company y Verseeon. El Dr. Wallentin ha recibido subvenciones de investigación de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, GlaxoSmithKline, Merck/Schering-Plough, Pfizer y Roche Diagnostics; y pagos por consultoría/honorarios de Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, GlaxoSmithKline y Pfizer. Todos los demás autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

Original recibido el 21 de diciembre de 2017; aceptado el 26 de diciembre de 2017.

apixaban con la warfarina en la prevención del ictus o la embolia sistémica en pacientes con FA y como mínimo 1 factor de riesgo adicional para el ictus (30,31). La variable de valoración principal de la eficacia fue el ictus (isquémico o hemorrágico) o la embolia sistémica. La variable de valoración principal de la seguridad fue la hemorragia mayor definida según los criterios de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis*. Los eventos clínicos, incluida la causa de la muerte, fueron adjudicados (validados) por un comité de eventos clínicos que no conocía el tratamiento asignado a cada paciente, en función de unos criterios especificados *a priori*. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito, y se obtuvo la aprobación del comité de ética pertinente de cada centro.

MORTALIDAD, USO DE DIGOXINA E INSUFICIENCIA CARDÍACA. Para este análisis, la variable de valoración principal fue el tiempo transcurrido hasta la mortalidad por cualquier causa; se analizó también la mortalidad de causa cardiovascular y no cardiovascular y la muerte súbita cardíaca, en las que las causas de muerte en competencia se abordaron mediante censura para el análisis estadístico (30).

Todos los parámetros de valoración clínicos se habían especificado *a priori* en el plan de análisis estadístico. En cada visita de seguimiento, se registró el uso de digoxina, indicando las fechas de inicio y final de empleo del fármaco. Se clasificó a los pacientes como tratados o no tratados con digoxina en la situación inicial, en función de que estuvieran recibiendo o no este fármaco en el momento de iniciar el estudio, y como pacientes con inicio de tratamiento si no tomaban digoxina en la situación inicial y comenzaban un tratamiento con este fármaco durante el transcurso del estudio.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca constituyeron un subgrupo de interés y ello se especificó *a priori* en el plan de análisis estadístico. Se registró en el formulario de recogida de datos y se definió por la presencia de una insuficiencia cardíaca sintomática en los 3 meses previos o la existencia de antecedentes de insuficiencia cardíaca y/o una fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 40\%$ y/o una disfunción ventricular izquierda moderada o grave si no se disponía de datos de la FEVI como variable continua.

DIGOXINA Y OTROS ANÁLISIS BIOQUÍMICOS. Se analizaron las concentraciones de digoxina en muestras de suero obtenidas en la situación inicial y conservadas congeladas hasta el momento del análisis en un laboratorio central, utilizando un analizador ARCHITECT ci8200 (Abbott Core Laboratory, Abbott Park, Illinois). Se utilizaron reactivos (1E06-21) y un TDM Multiconstituent Calibrator (5P04-01), también de Abbott, para el método de inmunoturbidimetría. Los análisis se realizaron en el

Departamento de Química Clínica de la Uppsala University, Uppsala, Suecia, que dispone de acreditación según el SS-EN ISO/IEC 15189, incluido el esquema de pruebas de calidad externas interlaboratorio de Equalis AB (Uppsala, Suecia). Se determinaron los niveles de biomarcadores pronósticos propéptido natriurético de tipo B aminoterminal, troponina I y T, y factor de diferenciación del crecimiento (GDF)-15 en muestras de plasma con el empleo de los métodos de ensayo de Roche o Abbott, según lo publicado con anterioridad (32-35).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Los pacientes tratados y los no tratados con digoxina, en el conjunto de pacientes del estudio y en los grupos definidos según la insuficiencia cardíaca, se compararon con la prueba exacta de Fisher y la prueba de suma de orden de Wilcoxon por lo que respecta a las variables discretas y continuas, respectivamente. Se calcularon las tasas de eventos por 100 años-paciente en los pacientes tratados/no tratados con digoxina en la situación inicial, y se determinaron a partir de ellas los valores de *hazard ratio* (HR) y los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95% para la comparación de las tasas de eventos entre los grupos. Se llevaron a cabo dos análisis diferentes: un análisis de pacientes con uso de digoxina prevalente y un análisis de pacientes con uso de digoxina incidente (nuevo). En ambos se incluyeron variables de valoración de la mortalidad (mortalidad por cualquier causa, de causa cardiovascular, de causa no cardiovascular y por muerte súbita cardíaca) y de la hospitalización por insuficiencia cardíaca.

ANÁLISIS DEL USO PREVALENTE (TRATAMIENTO CON DIGOXINA EN LA SITUACIÓN INICIAL). Se compararon los pacientes tratados y no tratados con digoxina desde la situación inicial del estudio, con el empleo de un modelo de regresión de Cox, utilizando una ponderación por *propensity score* con solapamiento (36). El modelo de *propensity score* se ajustó mediante una regresión logística e incluyó las siguientes variables: parámetros sociodemográficos; antecedentes médicos, características de la FA, medicaciones concomitantes; indicadores de la función renal (creatinina sérica y aclaramiento de creatinina estimado); ácido úrico y biomarcadores pronósticos (propéptido natriurético de tipo B aminoterminal, troponina I y T y GDF-15) (tabla 1 online). El tratamiento aleatorizado no se asoció al uso prevalente de digoxina y es improbable que sea un factor de confusión relevante; por consiguiente, no se incluyó en el modelo de propensión. Los valores no disponibles fueron $< 1,7\%$ para todas las variables, excepto los biomarcadores, en los que la falta de datos fue $\sim 18\%$, y se utilizó para ellos una sola imputación con el empleo del método de especificación plenamente condicional (37). Se evaluó la igualdad de covariables entre los grupos (con digoxina y sin digoxina) mediante las diferencias estandarizadas (tabla 2

online). Se dispuso de las concentraciones séricas de digoxina en muestras de suero en la situación inicial en 4434 (76%) pacientes tratados con digoxina en la situación inicial. La relación entre la concentración de digoxina en suero y los resultados clínicos se evaluó con una regresión de Cox multivariable.

Para evaluar el efecto del tratamiento (apixabán frente a warfarina) sobre el ictus/embolia sistémica, la mortalidad por cualquier causa y la hemorragia mayor según los criterios de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* en los pacientes tratados y no tratados con digoxina en la situación inicial, se ajustó un modelo de regresión de Cox, que incluía efectos principales para el tratamiento aleatorizado, el uso de digoxina en la situación inicial y la interacción. Se obtuvieron los valores de HR para el apixabán en comparación con la warfarina, con sus correspondientes IC del 95%, en los pacientes tratados con digoxina en la situación inicial y en los no tratados, y se calculó el valor de p para la interacción.

ANÁLISIS DEL USO INCIDENTE (PACIENTES CON UN INICIO DE TRATAMIENTO CON DIGOXINA).

Para investigar la asociación entre el empleo de digoxina iniciado durante el seguimiento y los resultados clínicos, se tuvieron en cuenta tan solo los pacientes no tratados con digoxina en la situación inicial (n = 12.073). Cada paciente en el que se inició el empleo de digoxina durante el seguimiento se emparejó con 3 participantes de control. Se aplicó de forma longitudinal un emparejamiento por conjunto de riesgo (38), un método que identifica participantes de control para cada inicio del tratamiento con digoxina de entre el conjunto de riesgo de pacientes que continúan con vida y sin tratamiento en el momento en el que un paciente inicia un tratamiento de digoxina. Las covariables, tanto iniciales como dependientes del tiempo, medidas antes del emparejamiento, se incorporan a través de un modelo de *propensity score* dependiente del tiempo para el inicio del tratamiento con digoxina, que se estima con el empleo de una regresión de riesgos proporcionales de Cox (39).

Los parámetros sociodemográficos y las características iniciales se consideraron covariables fijas, mientras que las medicaciones concomitantes, las constantes vitales, los valores analíticos y los antecedentes patológicos se actualizaron durante el seguimiento (tabla 3 online). El emparejamiento se realizó dentro de la región, el contexto clínico en el que se iniciaba el tratamiento con digoxina (durante una hospitalización por insuficiencia cardíaca, durante una hospitalización por otra causa o fuera del hospital) y la presencia de insuficiencia cardíaca. Los pacientes que iniciaron un tratamiento con digoxina fuera del hospital fueron emparejados también según el tiempo transcurrido desde la hospitalización más reciente. Se evaluó la igualdad de covariables entre

los pacientes tratados y los participantes de control mediante las diferencias estandarizadas (tabla 4 online). Se compararon los pacientes con un inicio de tratamiento de digoxina con los participantes de control emparejados, utilizando una regresión de Cox con una estimación en sandwich robusta para la matriz de covarianza. Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad con la exclusión de los pares que se habían emparejado durante una hospitalización, con lo cual se limitaba el análisis al inicio del tratamiento con digoxina fuera del hospital. En un análisis preliminar, evaluamos también la variable de valoración de la mortalidad con el empleo de modelos estructurales marginales para los tratamientos que variaban en el tiempo, y se observaron resultados similares. En nuestro estudio, se prefirió el enfoque de emparejamiento por conjunto de riesgo para una mayor transparencia e interpretabilidad.

Todos los análisis se realizaron con el programa SAS versión 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina).

RESULTADOS

POBLACIÓN. En un total de 17.897 pacientes (98% de la población global) del estudio ARISTOTLE (30,31) se dispuso de información sobre el uso de digoxina en la situación inicial y sobre la presencia o no de insuficiencia cardíaca. De ellos, 5824 (32,5%) estaban siendo tratados con digoxina en la situación inicial, y 6693 (37,4%) tenían una insuficiencia cardíaca concomitante. Un total de 680 (11,7%) pacientes tratados con digoxina en la situación inicial dejaron de recibir este tratamiento antes del final del ensayo. La mediana de tiempo hasta la detención del tratamiento fue de 184 días (percentiles 25, 75: 50, 366 días). En la tabla 1 se resumen las diferencias clínicas entre los pacientes tratados con digoxina y los no tratados de entre los que tenían y no tenían insuficiencia cardíaca.

En un total de 109 (0,6%) pacientes se implantó un desfibrilador automático implantable con posterioridad a la asignación aleatoria: 32 (0,55%) en el grupo con tratamiento de digoxina en la situación inicial y 77 (0,64%) en el grupo sin tratamiento con digoxina en la situación inicial. En 46 (0,25%) pacientes se utilizó un desfibrilador con terapia de resincronización cardíaca después de la asignación aleatoria: 18 (0,31%) en el grupo con tratamiento de digoxina en la situación inicial y 28 (0,23%) en el grupo sin tratamiento con digoxina en la situación inicial. De los 12.905 pacientes en los que se dispuso de datos de FEVI, 1146 (8,8%) tenían una FEVI < 35%. De los 5296 pacientes con datos de FEVI no disponibles, en 1716 se dispuso de datos para la clasificación respecto a la disfunción ventricular izquierda, y 70 (4,1%) fueron clasificados en la categoría de disfunción grave (definida por un valor de FEVI < 30%).

TABLA 1 Características iniciales estratificadas según la insuficiencia cardíaca y el uso de digoxina en la situación inicial

	Insuficiencia cardíaca			Ausencia de insuficiencia cardíaca			Global	
	Con digoxina (n = 3003)	Sin digoxina (n = 3690)	Valor de p	Con digoxina (n = 2821)	Sin digoxina (n = 8383)	Valor de p	Con digoxina (n = 5824)	Sin digoxina (n = 12.073)
Edad, años	68 (60, 74)	69 (62, 75)	< 0,0001	71 (64, 77)	71 (64, 76)	0,0103	69 (62, 76)	70 (63, 76)
Mujeres	1034 (34,4)	1264 (34,3)	0,88	1200 (42,5)	2826 (33,7)	< 0,0001	2234 (38,4)	4090 (33,9)
Raza blanca	2411 (80,3)	3196 (86,6)	< 0,0001	2253 (79,9)	6950 (82,9)	0,0003	4664 (80,1)	10.146 (84,0)
Hispanos o latinos	731 (24,3)	663 (18,0)	< 0,0001	628 (22,3)	1524 (18,2)	< 0,0001	1359 (23,3)	2187 (18,1)
Fumadores actuales	290 (9,7)	320 (8,7)	0,16	194 (6,9)	663 (7,9)	0,07	484 (8,3)	983 (8,1)
Antecedentes patológicos								
Ictus, AIT o ES previos	495 (16,5)	690 (18,7)	0,0182	598 (21,2)	1686 (20,1)	0,22	1093 (18,8)	2376 (19,7)
FEVI, %	42 (34, 55)	48 (38, 60)	< 0,0001	60 (54, 65)	60 (55, 65)	0,0037	53 (40, 60)	58 (50, 65)
Tamaño AI, cm	4,8 (4,3, 5,4)	4,7 (4,2, 5,3)	0,0023	4,6 (4,1, 5,2)	4,5 (4,0, 5,0)	< 0,0001	4,7 (4,2, 5,3)	4,6 (4,1, 5,1)
Diabetes	763 (25,4)	950 (25,7)	0,75	813 (28,8)	1970 (23,5)	< 0,0001	1576 (27,1)	2920 (24,2)
Hipertensión	2406 (80,1)	3200 (86,7)	< 0,0001	2459 (87,2)	7629 (91,0)	< 0,0001	4865 (83,5)	10.829 (89,7)
Enfermedad coronaria	1236 (41,2)	1778 (48,2)	< 0,0001	676 (24,0)	2273 (27,1)	0,0010	1912 (32,8)	4051 (33,6)
Hospitalización por angina inestable	285 (9,5)	464 (12,6)	< 0,0001	146 (5,2)	598 (7,1)	0,0003	431 (7,4)	1062 (8,8)
Infarto de miocardio previo	580 (19,3)	852 (23,1)	0,0002	243 (8,6)	879 (10,5)	0,0042	823 (14,1)	1731 (14,3)
Cirugía cardíaca previa	1111 (37,0)	1768 (47,9)	< 0,0001	1192 (42,3)	4099 (48,9)	< 0,0001	2303 (39,5)	5867 (48,6)
ICP previa	179 (6,0)	356 (9,6)	< 0,0001	173 (6,1)	676 (8,1)	0,0008	352 (6,0)	1032 (8,5)
Clase funcional de la NYHA			< 0,0001			< 0,0001		
I	493 (16,4)	838 (22,7)		1931 (68,6)	6223 (74,4)		2424 (41,7)	7061 (58,6)
II	1736 (57,8)	2086 (56,5)		766 (27,2)	1958 (23,4)		2502 (43,0)	4044 (33,5)
III	726 (24,2)	748 (20,3)		117 (4,2)	179 (2,1)		843 (14,5)	927 (7,7)
IV	47 (1,6)	18 (0,5)		1 (0,0)	4 (0,0)		48 (0,8)	22 (0,2)
Valvulopatía como mínimo moderada	751 (25,0)	907 (24,6)	0,67	451 (16,0)	1089 (13,0)	< 0,0001	1202 (20,6)	1996 (16,5)
TV sostenida	41 (1,4)	58 (1,6)	0,49	13 (0,5)	58 (0,7)	0,18	54 (0,9)	116 (1,0)
FV/TV paro cardíaco	29 (1,0)	57 (1,5)	0,0365	15 (0,5)	43 (0,5)	0,90	44 (0,8)	100 (0,8)
Síncope	106 (3,5)	189 (5,1)	0,0016	134 (4,8)	422 (5,0)	0,55	240 (4,1)	611 (5,1)
Asma	145 (4,8)	153 (4,2)	0,18	179 (6,4)	385 (4,6)	0,0002	324 (5,6)	538 (4,5)
Apnea del sueño	122 (4,1)	203 (5,5)	0,0064	175 (6,2)	508 (6,1)	0,77	297 (5,1)	711 (5,9)
Enfermedad tiroidea	269 (9,0)	421 (11,4)	0,0010	342 (12,1)	992 (11,9)	0,70	611 (10,5)	1413 (11,7)
Anemia	189 (6,3)	319 (8,7)	0,0003	179 (6,4)	547 (6,5)	0,74	368 (6,3)	866 (7,2)
Enfermedad renal crónica	798 (26,6)	968 (26,2)	0,75	595 (21,1)	1541 (18,4)	0,0015	1393 (23,9)	2509 (20,8)

Continúa en la página siguiente

USO DE DIGOXINA EN LA SITUACIÓN INICIAL Y RESULTADOS CLÍNICOS. El empleo de digoxina en la situación inicial no se asoció a una mortalidad por cualquier causa superior (4,81 frente a 3,19 eventos por 100 años-paciente en los pacientes tratados con digoxina frente a los no tratados, respectivamente; ajustada: 1,09; IC del 95%: 0,96 a 1,23, $p = 0,19$). Se observaron resultados similares en los pacientes con o sin insuficiencia cardíaca (**tabla 2**). Las tasas de mortalidad cardiovascular (2,61 frente a 1,58 por 100 años-paciente; HR ajustada: 1,11; IC del 95%: 0,93 a 1,32; $p = 0,2363$), así como las de muerte súbita cardíaca (1,08 frente a 0,59 por 100 años-paciente; HR: 1,27; IC del 95%: 0,96 a 1,67; $p = 0,0941$), fueron numéricamente mayores en los pacientes tratados con digoxina en comparación con los no tratados (**figura 1A y B**).

CONCENTRACIONES DE DIGOXINA EN SUERO Y RESULTADOS CLÍNICOS. Las concentraciones de digoxina en suero en la situación inicial se determinaron en 4434

(76,1%) pacientes tratados con digoxina. Las características iniciales fueron similares en los pacientes en los que se dispuso de datos de concentración de digoxina y en los pacientes en los que no se dispuso de ellos (**tabla 5 online**). La mediana de las concentraciones de digoxina en suero fue significativamente mayor en los pacientes que fallecieron en comparación con los que sobrevivieron (mediana: 0,62 [percentiles 25, 75: 0,39, 1,01] ng/ml frente a 0,55 [percentiles 25, 75: 0,16, 0,86] ng/ml; $p < 0,0001$). En los pacientes con unos niveles de digoxina $< 0,9$ ng/ml ($n = 3373$ [76% de los pacientes en los que se dispuso de determinaciones de la digoxina]), no hubo aumento alguno del riesgo de muerte (HR ajustada: 1,00; IC del 95%: 0,85 a 1,16; $p = 0,96$) en comparación con los pacientes no tratados con digoxina. En los pacientes con unos niveles $\geq 0,9$ y $< 1,2$ ng/ml ($n = 559$ [12,6%]), hubo un aumento del 16%, no significativo, del riesgo de muerte (HR ajustada: 1,16; IC del 95%: 0,87 a 1,55; $p = 0,32$) en comparación con los pacientes no tratados

TABLA 1 Continuación

	Insuficiencia cardíaca			Ausencia de insuficiencia cardíaca			Global	
	Con digoxina (n = 3003)	Sin digoxina (n = 3690)	Valor de p	Con digoxina (n = 2821)	Sin digoxina (n = 8383)	Valor de p	Con digoxina (n = 5824)	Sin digoxina (n = 12.073)
Antecedentes patológicos relacionados con la FA								
Tipo de FA			< 0,0001			< 0,0001		
Paroxística	160 (5,3)	661 (17,9)		181 (6,4)	1733 (20,7)		341 (5,9)	2394 (19,8)
Permanente	2843 (94,7)	3027 (82,1)		2640 (93,6)	6649 (79,3)		5483 (94,1)	9676 (80,2)
Tiempo de evolución de la FA			0,33			< 0,0001		
< 6 meses	869 (29,0)	1022 (27,9)		588 (20,9)	2446 (29,2)		1457 (25,1)	3468 (28,8)
6 meses a 2 años	611 (20,4)	725 (19,8)		495 (17,6)	1619 (19,3)		1106 (19,1)	2344 (19,5)
> 2 años	1513 (50,6)	1921 (52,4)		1728 (61,5)	4303 (51,4)		3241 (55,8)	6224 (51,7)
FA/flúter en la inclusión	2859 (95,4)	3074 (83,6)	< 0,0001	2666 (94,6)	6785 (81,3)	< 0,0001	5525 (95,0)	9859 (82,0)
Marcapasos en la inclusión	158 (5,4)	282 (7,8)	< 0,0001	125 (4,5)	526 (6,4)	0,0003	283 (4,9)	808 (6,8)
Duración del episodio más reciente \geq 14 días	2507 (83,8)	2712 (74,0)	< 0,0001	2240 (80,0)	5744 (69,5)	< 0,0001	4747 (81,9)	8456 (70,9)
Estrategia de tratamiento: control de la frecuencia	2791 (93,0)	2934 (79,7)	< 0,0001	2573 (91,4)	6226 (74,4)	< 0,0001	5364 (92,2)	9160 (76,0)
Cardioversión previa	336 (11,2)	597 (16,2)	< 0,0001	515 (18,3)	1615 (19,3)	0,24	851 (14,6)	2212 (18,3)
Analítica y constantes vitales								
Frecuencia cardíaca, latidos/min	80 (69, 90)	75 (65, 86)	< 0,0001	76 (67, 85)	74 (64, 84)	< 0,0001	78 (68, 88)	74 (65, 84)
PAS, mm Hg	130 (118, 140)	130 (120, 140)	< 0,0001	130 (120, 140)	130 (120, 141)	0,73	130 (120, 140)	130 (120, 140)
BRI o BRD en el ECG	449 (38,0)	545 (36,6)	0,48	279 (29,4)	769 (27,3)	0,21	728 (34,1)	1.314 (30,5)
Creatinina, mg/dl	1,0 (0,9, 1,2)	1,1 (0,9, 1,3)	< 0,0001	1,0 (0,8, 1,1)	1,0 (0,9, 1,2)	< 0,0001	1,0 (0,9, 1,2)	1,0 (0,9, 1,2)
Aclaramiento de creatinina, ml/min	74 (55, 97)	73 (56, 95)	0,37	72 (56, 94)	74 (58, 96)	0,0005	73 (55, 95)	74 (57, 95)
Aclaramiento de creatinina, ml/min			0,27			< 0,0001		
\leq 50	560 (18,8)	671 (18,4)		526 (18,8)	1275 (15,4)		1086 (18,8)	1946 (16,3)
> 50 a \leq 80	1194 (40,1)	1534 (42,1)		1194 (42,7)	3549 (42,9)		2388 (41,4)	5083 (42,6)
> 80	1223 (41,1)	1442 (39,5)		1075 (38,5)	3458 (41,8)		2298 (39,8)	4900 (41,1)
NT-proBNP, ng/l	991 (565, 1713)	802 (412, 1494)	< 0,0001	741 (413, 1229)	590 (282, 1028)	< 0,0001	856 (474, 1469)	647 (317, 1146)
Troponina I, ng/l	8,2 (4,7, 16,0)	6,2 (3,6, 12,2)	< 0,0001	5,7 (3,6, 10,1)	4,4 (2,8, 7,5)	< 0,0001	7,0 (4,1, 13,1)	4,8 (3,0, 8,8)
Troponina T, ng/l	13,4 (9,1, 20,5)	11,8 (7,8, 18,3)	< 0,0001	11,5 (8,0, 17,0)	9,8 (7,0, 14,4)	< 0,0001	12,5 (8,5, 19,0)	10,3 (7,2, 15,5)
GDF-15, pg/ml	1510 (1049, 2251)	1452 (997, 2231)	0,0133	1430 (1003, 2076)	1304 (948, 1905)	< 0,0001	1473 (1026, 2180)	1343 (960, 2000)
Medicaciones concomitantes								
Ácido acetilsalicílico	919 (30,6)	1316 (35,7)	< 0,0001	746 (26,4)	2647 (31,6)	< 0,0001	1665 (28,6)	3963 (32,8)
Clopidogrel/ticlopidina	48 (1,6)	89 (2,4)	0,0194	43 (1,5)	174 (2,1)	0,07	91 (1,6)	263 (2,2)
Tratamiento previo con AVK > 30 días	1592 (53,0)	1974 (53,5)	0,69	1849 (65,5)	4852 (57,9)	< 0,0001	3441 (59,1)	6826 (56,5)
Sotalolol	28 (0,9)	112 (3,0)	< 0,0001	50 (1,8)	328 (3,9)	< 0,0001	78 (1,3)	440 (3,6)
Amiodarona	305 (10,2)	637 (17,3)	< 0,0001	158 (5,6)	950 (11,3)	< 0,0001	463 (7,9)	1587 (13,1)
Fármacos antiarrítmicos de clase I	18 (0,6)	100 (2,7)	< 0,0001	44 (1,6)	424 (5,1)	< 0,0001	62 (1,1)	524 (4,3)
Diuréticos	2281 (76,0)	2429 (65,8)	< 0,0001	1360 (48,2)	3630 (43,3)	< 0,0001	3641 (62,5)	6059 (50,2)
Antagonistas de aldosterona	68 (2,3)	61 (1,7)	0,07	20 (0,7)	36 (0,4)	0,07	88 (1,5)	97 (0,8)
Inhibidores de la ECA	1827 (60,8)	2248 (60,9)	0,95	1224 (43,4)	3584 (42,8)	0,56	3051 (52,4)	5832 (48,3)
Betabloqueantes	2032 (67,7)	2695 (73,0)	< 0,0001	1554 (55,1)	5194 (62,0)	< 0,0001	3586 (61,6)	7889 (65,3)
Calcioantagonistas	560 (18,6)	894 (24,2)	< 0,0001	966 (34,2)	3145 (37,5)	0,0018	1526 (26,2)	4039 (33,5)
Alfabloqueadores	140 (4,7)	235 (6,4)	0,0025	200 (7,1)	778 (9,3)	0,0004	340 (5,8)	1013 (8,4)
ARA	583 (19,4)	808 (21,9)	0,0128	679 (24,1)	2235 (26,7)	0,0066	1262 (21,7)	3043 (25,2)
Fármacos hipolipemiantes	1060 (35,3)	1705 (46,2)	< 0,0001	1244 (44,1)	4186 (49,9)	< 0,0001	2304 (39,6)	5891 (48,8)

Los valores corresponden a la mediana (percentiles 25, 75) o al n (%).

ECA = enzima de conversión de la angiotensina; FA = fibrilación auricular; ARA = antagonista del receptor de angiotensina II; ECG = electrocardiograma; GDF = factor de diferenciación del crecimiento; AI = auricular izquierdo; BRI = bloqueo de rama izquierda del haz; FEVI = fracción de eyección de ventrículo izquierdo; NT-proBNP = péptido natriurético de tipo B aminoterminal; NYHA = New York Heart Association; ICP = intervención coronaria percutánea; BRD = bloqueo de rama derecha del haz; PAS = presión arterial sistólica; ES = embolia sistémica; AIT = accidente isquémico transitorio; FV = fibrilación ventricular; AVK = antagonista de vitamina K; TV = taquicardia ventricular.

TABLA 2 Tasas de eventos según la FC y el uso de digoxina en la situación inicial

	Tasa con digoxina* (eventos)	Tasa sin digoxina* (eventos)	HR sin ajustar (IC del 95%): Con digoxina frente a sin digoxina	HR ajustada (IC del 95%): Con digoxina frente a sin digoxina	Valor de p
Muerte por cualquier causa					
Global	4,81 (518)	3,19 (729)	1,51 (1,35-1,69)	1,09 (0,96-1,23)	0,19
Sin IC	3,35 (178)	2,43 (389)	1,38 (1,15-1,64)	1,16 (0,88-1,52)	0,30
Con IC	6,24 (340)	4,98 (340)	1,26 (1,08-1,46)	1,04 (0,83-1,30)	0,73
Muerte CV					
Global	2,61 (281)	1,58 (360)	1,65 (1,41-1,93)	1,11 (0,93-1,32)	0,24
Sin IC	1,41 (75)	1,13 (181)	1,24 (0,95-1,63)	1,07 (0,71-1,61)	0,76
Con IC	3,78 (206)	2,62 (179)	1,44 (1,18-1,76)	1,13 (0,84-1,54)	0,42
Muerte súbita cardíaca					
Global	1,08 (116)	0,59 (134)	1,83 (1,43-2,34)	1,27 (0,96-1,67)	0,09
Sin IC	0,64 (34)	0,41 (65)	1,57 (1,04-2,38)	1,51 (0,77-2,96)	0,23
Con IC	1,51 (82)	1,01 (69)	1,48 (1,07-2,04)	1,15 (0,72-1,86)	0,56
Muerte de causa no CV					
Global	1,45 (156)	1,05 (239)	1,39 (1,13-1,70)	1,14 (0,92-1,42)	0,24
Sin IC	1,39 (74)	0,88 (140)	1,59 (1,20-2,11)	1,28 (0,82-1,99)	0,27
Con IC	1,50 (82)	1,45 (99)	1,04 (0,78-1,40)	1,01 (0,65-1,58)	0,95
Hospitalización por IC					
Global	3,09 (323)	1,98 (444)	1,55 (1,34-1,79)	1,00 (0,85-1,16)	0,95
Sin IC	1,45 (76)	1,14 (180)	1,27 (0,97-1,66)	1,03 (0,68-1,56)	0,89
Con IC	4,75 (247)	4,03 (264)	1,17 (0,98-1,39)	0,98 (0,76-1,27)	0,89

Análisis por propensity score: todas las variables mencionadas en la tabla 1 se incluyeron en el modelo de propensity score excepto el tamaño AI y la presencia de BRI/BRD en el ECG debido a que había un porcentaje sustancial de valores no disponibles. * Tasas por 100 años-paciente de seguimiento.
IC=intervalo de confianza; CV=cardiovascular; IC=insuficiencia cardíaca; HR=hazard ratio; el resto de abreviaturas se indican en la tabla 1.

con digoxina. En los pacientes con unos niveles de digoxina $\geq 1,2$ ng/ml ($n = 499$ [11,4%]), hubo un aumento, significativo, del 56% del riesgo de muerte (HR ajustada: 1,56; IC del 95%: 1,20 a 2,04; $p = 0,0011$) en comparación con los pacientes no tratados con digoxina.

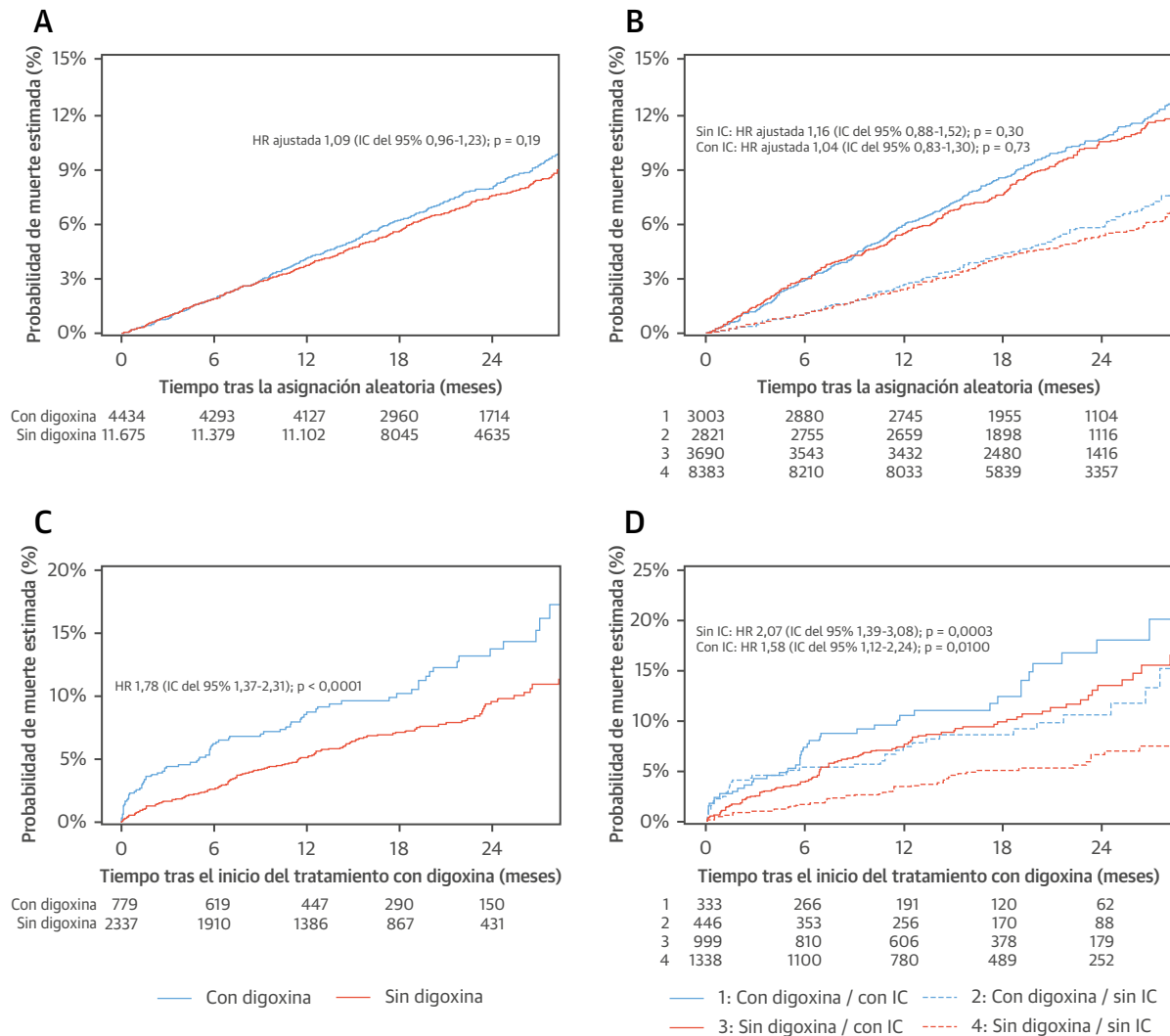
Tras aplicar un ajuste respecto a posibles factores de confusión, la concentración de digoxina en suero en la situación inicial, tomada como variable continua, mostró una relación directa con la mortalidad global (ilustración central). Cada 0,5 ng/ml de aumento de la concentración de digoxina en suero en la situación inicial se asociaba a un aumento de la mortalidad en la población global (HR ajustada: 1,19; IC del 95%: 1,07 a 1,32; $p = 0,0010$), y ello era coherente con lo observado en los pacientes con insuficiencia cardíaca (HR ajustada: 1,22; IC del 95%: 1,08 a 1,38; $p = 0,0018$) y en los pacientes sin insuficiencia cardíaca (HR ajustada: 1,18; IC del 95%: 0,97 a 1,45, $p = 0,10$). Por cada 0,1 ng/ml de aumento de la concentración de digoxina en suero en la situación inicial, se registraba un riesgo un 4% superior de mortalidad global (HR ajustada: 1,04; IC del 95%: 1,01 a 1,06). Las concentraciones de digoxina en suero en la situación inicial mostraron también una asociación significativa con un mayor riesgo de muerte de causa cardiovascular (HR ajustada: 1,24; IC del 95%: 1,08 a 1,42; $p = 0,0019$ por cada 0,5 ng/ml de aumento). Se observó un patrón similar para la muerte súbita (HR ajustada: 1,05; IC del 95%: 0,83 a 1,34; $p = 0,68$

por cada 0,5 ng/ml de aumento) (tabla 6 online); estos resultados fueron similares en los pacientes con insuficiencia cardíaca (HR: 1,03; IC del 95%: 0,76 a 1,40; $p = 0,85$, por cada 0,5 ng/ml de aumento) y en los pacientes sin insuficiencia cardíaca (HR: 1,32; IC del 95%: 0,81 a 2,14; $p = 0,27$ por cada 0,5 ng/ml de aumento).

PACIENTES QUE INICIARON UN TRATAMIENTO CON DIGOXINA.

De los 12.703 pacientes no tratados con digoxina en la situación inicial, 873 (6,9%) iniciaron el empleo de este fármaco durante el seguimiento (pacientes con un inicio de tratamiento de digoxina). De ellos, 786 pacientes fueron emparejados con 2337 participantes de control (1:3). Cinco de los pares fueron excluidos del análisis debido a que se había emparejado el mismo control con un caso, con lo que hubo 781 pacientes emparejados con 2343 participantes de control (tabla 4 online). Al agregar la información sobre las variables de valoración, se excluyeron otros 2 pares, y el análisis final se llevó a cabo en 779 pacientes y 2337 participantes de control. Tan solo para 1 variable (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) hubo unas diferencias estandarizadas $> 10\%$ (11,8%). Las características iniciales observadas en los casos prevalentes e incidentes se describen en la tabla 7 online.

En los pacientes con un inicio de tratamiento de digoxina hubo una mortalidad total significativamente superior (HR ajustada: 1,78; IC del 95%: 1,37 a 2,31;

FIGURA 1 Relación entre la concentración de digoxina en la situación inicial y la mortalidad por cualquier causa

Curvas de Kaplan-Meier para la muerte por cualquier causa en pacientes (A) tratados y no tratados con digoxina en la situación inicial; (B) tratados o no tratados con digoxina en la situación inicial con o sin insuficiencia cardíaca (IC); (C) que iniciaron o no un tratamiento con digoxina entre los pacientes con un nuevo inicio; y (D) que iniciaron o no un tratamiento con digoxina entre los pacientes con un nuevo inicio con o sin IC. IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio.

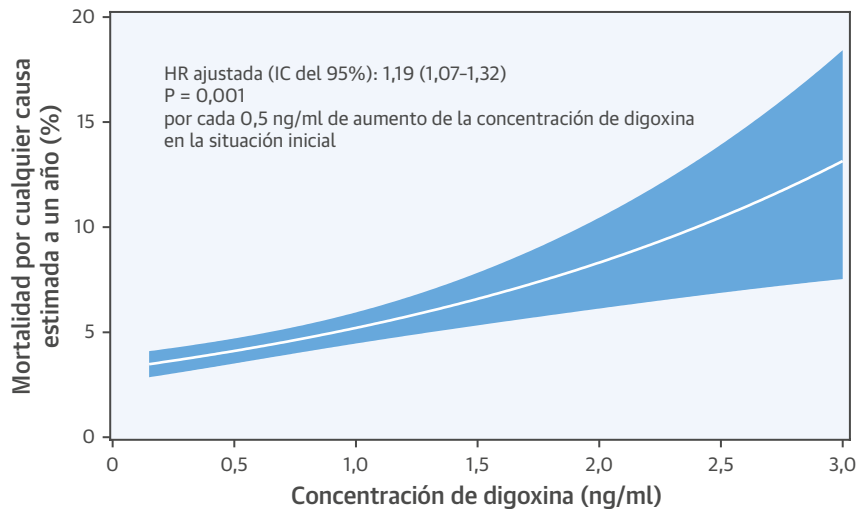
$p < 0,0001$) que la observada en los participantes de control emparejados (tabla 3). Estos resultados fueron similares en los pacientes con insuficiencia cardíaca (HR ajustada: 1,58; IC del 95%: 1,12 a 2,24; $p = 0,0100$) y en los pacientes sin insuficiencia cardíaca (HR ajustada: 2,07; IC del 95%: 1,39 a 3,08, $p = 0,0003$). En los pacientes que iniciaron un tratamiento con digoxina y fallecieron, la mediana de tiempo transcurrido hasta la muerte fue de 165 días (percentiles 25, 75: 28, 363 días). Las curvas de Kaplan-Meier de la muerte por cualquier causa mostraron un resultado significativamente peor en los pacientes con un inicio de tratamiento con digoxina en

comparación con los participantes de control emparejados, tanto en la población global como en los pacientes con y sin insuficiencia cardíaca en la situación inicial (figura 1C y 1D). En el análisis de sensibilidad, se observaron resultados similares en los pares en los que el emparejamiento se había hecho tan solo en un contexto ambulatorio (tabla 8 online). Por lo que respecta a la mortalidad por cualquier causa, el número necesario para causar daño a 1 año fue de 34 (IC del 95%: 19 a 84); y a los 2 años fue de 17 (IC del 95%: 9 a 41).

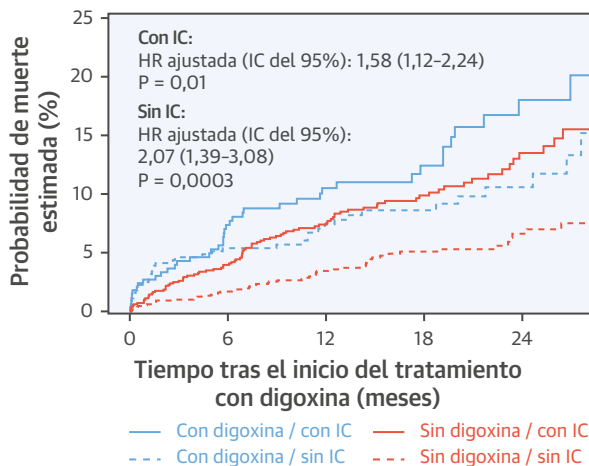
El inicio de un tratamiento con digoxina se asoció a un aumento del riesgo de muerte súbita cardíaca, con un ries-

ILUSTRACIÓN CENTRAL Digoxina y mortalidad en pacientes con fibrilación auricular

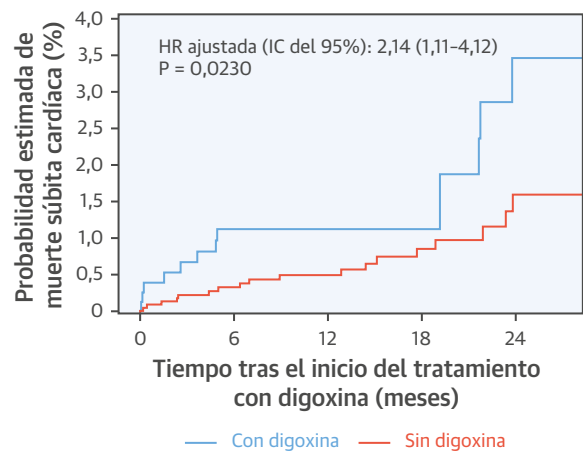
MUERTE POR CUALQUIER CAUSA SEGÚN LA CONCENTRACIÓN DE DIGOXINA



MUERTE POR CUALQUIER CAUSA SEGÚN LA PRESENCIA DE INSUFICIENCIA CARDÍACA



MUERTE SÚBITA SEGÚN LA PRESENCIA DE DIGOXINA



Lopes, R.D. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(10):1063-74.

En los pacientes con fibrilación auricular tratados con digoxina, el riesgo de muerte está relacionado de manera independiente con la concentración de digoxina en suero. La instauración de un tratamiento con digoxina se asoció de manera independiente a una mayor mortalidad y muerte súbita en los pacientes con FA, con independencia de la insuficiencia cardíaca. IC = intervalo de confianza; IC = insuficiencia cardíaca; HR = hazard ratio.

go de eventos 2 veces superior en los pacientes que iniciaron un tratamiento de digoxina en comparación con los participantes de control emparejados (HR ajustada: 2,14; IC del 95%: 1,11 a 4,12, $p = 0,0230$). En los pacientes que iniciaron un tratamiento con digoxina y presentaron una muerte súbita, la mediana de tiempo transcurrido hasta la muerte fue de 148 días (percentiles 25, 75: 48, 583 días). Las curvas de supervivencia en cuanto a la muerte súbita confirmaron también un resultado significativamente

peor, con una separación temprana de las curvas, en los pacientes con un inicio del tratamiento de digoxina (**ilustración central**) en comparación con los que no tomaron digoxina. En el análisis de sensibilidad, los resultados fueron similares en los pares emparejados tan solo en un contexto ambulatorio (**tabla 8 online**). Por lo que respecta a la muerte súbita cardíaca, el número necesario para causar daño a 1 año fue de 180 (IC del 95%: 138 a 1844); y a los 2 años fue de 56 (IC del 95%: 43 a 568).

En los pacientes que iniciaron un tratamiento de digoxina, las tasas de hospitalización por insuficiencia cardíaca fueron significativamente superiores (HR ajustada: 1,69; IC del 95%: 1,15 a 2,49; $p = 0,0083$) a las de los participantes de control emparejados (**tabla 3, figura 1 online**). Estos resultados fueron similares en los pacientes con insuficiencia cardíaca (HR ajustada: 2,06; IC del 95%: 1,30 a 3,27; $p = 0,0022$) pero no ocurrió así en los pacientes sin insuficiencia cardíaca (HR ajustada: 1,22; IC del 95%: 0,61 a 2,47; $p = 0,58$) (**figura 2 online**). En los pacientes que iniciaron un tratamiento con digoxina y fueron hospitalizados por una insuficiencia cardíaca, la mediana de tiempo transcurrido hasta la hospitalización fue de 169 días (percentiles 25, 75: 52, 326 días). Por lo que respecta a la hospitalización por insuficiencia cardíaca, el número necesario para causar daño a 1 año fue de 34 (IC del 95%: 16 a 159); y a los 2 años fue de 23 (IC del 95%: 11 a 106).

COMPARACIÓN DE APIXABÁN CON WARFARINA SEGÚN EL EMPLEO DE DIGOXINA EN LA SITUACIÓN INICIAL. La superioridad del apixabán frente a la warfarina por lo que respecta a la mortalidad global, el ictus o la embolia sistémica, y la hemorragia mayor se mantuvo en los pacientes tratados con digoxina y en los no tratados (valores de p para la interacción $< 0,05$ en todos los casos) y fue coherente con los resultados globales observados en el ensayo (**tabla 9 online**).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio puso de manifiesto que el empleo de digoxina en la situación inicial no se asociaba de manera independiente a un aumento de la mortalidad en los pacientes con FA y riesgo de ictus. Sin embargo, en los pacientes con FA tratados en ese momento con digoxina, el riesgo de muerte mostró una relación independiente con

la concentración de digoxina en suero y alcanzó su valor más alto en los pacientes con concentraciones $\geq 1,2$ ng/ml (**ilustración central**). Hubo una asociación independiente entre la concentración de digoxina en suero y la mortalidad, con un “efecto relacionado con la dosis” que es coherente con una asociación causal plausible entre las concentraciones de digoxina y el riesgo de muerte. Estas observaciones se ven reforzadas por el hecho de que, tras el empleo de un enfoque de emparejamiento robusto mediante conjuntos de riesgo, basado en una *propensity score* dependiente del tiempo, el riesgo de muerte fue máximo poco después del inicio del tratamiento con digoxina en los pacientes que no recibían este fármaco, sobre todo por lo que respecta a la muerte súbita cardíaca. Por último, en contra de lo que se ha observado anteriormente en pacientes con insuficiencia cardíaca en ritmo sinusal (3), observamos que el inicio de un tratamiento con digoxina en los pacientes con FA se asociaba de manera significativa a un aumento del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, sobre todo en los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca previa. Estas observaciones indican que la digoxina debe utilizarse con precaución y con una monitorización de su concentración en suero en los pacientes con FA y debe evitarse preferiblemente su empleo si los síntomas pueden aliviarse con otros tratamientos.

Aunque el uso de la digoxina ha disminuido en los últimos 30 años (40), hasta una tercera parte de los pacientes con FA de todo el mundo continúan recibiendo tratamiento con este fármaco (4,5,31). En estudios de observación recientes ha surgido cierta preocupación por un posible efecto nocivo de la digoxina sobre la supervivencia en los pacientes con FA (5–16). En otros estudios no se observó relación alguna entre el uso de digoxina y la mortalidad tras introducir un ajuste respecto a las características iniciales, lo cual indica que es más probable que la digoxina se prescriba a pacientes ancianos y más frágiles, y sugiere por lo tanto la presencia de factores de confusión en la asociación entre el uso de digoxina y la mortalidad (4,17–19). Es probable que hubiera un sesgo de selección, a través de un condicionamiento de la supervivencia después del tratamiento, en las comparaciones del uso prevalente de digoxina. Un diseño basado en los pacientes con un inicio del tratamiento, como el empleado en el presente estudio, reduce al mínimo el sesgo de selección y constituye una aportación importante y novedosa.

Por lo que respecta a los pacientes tratados, no resulta extraño que los pacientes con un uso incidente presentaran más eventos que los pacientes con un uso prevalente. Los pacientes tratados con digoxina en la situación inicial pueden haber sobrevivido ya a los posibles efectos nocivos de esta medicación o haber demostrado ya que son capaces de tolerarla (sesgo de supervivencia), puesto

TABLA 3 Uso de digoxina: Pacientes con un inicio de tratamiento y resultados clínicos

	Pacientes con inicio de tratamiento de digoxina (n = 779) Tasa * (eventos)	Participantes de control emparejados† (n = 2337) Tasa * (eventos)	HR (IC del 95%) Con digoxina frente a sin digoxina	Valor de p
Muerte	8,13 (79)	5,11 (151)	1,78 (1,37–2,31)	< 0,0001
Muerte CV	3,70 (36)	2,30 (68)	1,60 (1,07–2,38)	0,0218
Muerte súbita cardíaca	1,34 (13)	0,61 (18)	2,14 (1,11–4,12)	0,0230
Muerte de causa no CV	3,19 (31)	1,93 (57)	1,67 (1,12–2,49)	0,0121
Hospitalización por IC‡	4,22 (33)	2,52 (62)	1,69 (1,15–2,49)	0,0083

* Tasa por 100 años-paciente de seguimiento. † Cada paciente que inició un nuevo tratamiento con digoxina fue emparejado con 3 participantes de control de la misma región, contexto de inicio del tratamiento con digoxina (durante una hospitalización por IC, durante una hospitalización por otra causa o por sensibilidad) y la presencia de IC. ‡ Hospitalización por IC para los participantes con tratamiento de digoxina/participantes de control no hospitalizados.

Abreviaturas como en la **tabla 2**.

que de no ser así hubieran fallecido o se hubiera suspendido la medicación. Esta teoría podría ayudar a explicar, al menos en parte, la falta de asociación entre el empleo de digoxina y la mortalidad en los pacientes que reciben un tratamiento estable con este fármaco. Es de destacar que en la guía más reciente para el manejo de la FA, de 2016, se continúa asignando una recomendación de clase I a la digoxina, tanto en los pacientes con una FEVI reducida como en los que tienen una FEVI preservada (2).

El aumento de la tasa de eventos en los participantes de control emparejados con los pacientes con tratamiento incidente requiere un comentario. Esta observación puede atribuirse a las diferencias registradas entre las cohortes. Los pacientes que inician un tratamiento con digoxina corresponden a una combinación de diferentes tipos de pacientes: algunos pacientes con un riesgo elevado y otros con una hospitalización reciente por FA, insuficiencia cardíaca u otras causas. Realizamos un emparejamiento cuidadoso según los antecedentes de hospitalización, dado el aumento del riesgo de eventos que se produce alrededor del momento de la hospitalización. El análisis de sensibilidad, con la inclusión únicamente de los pacientes que iniciaron un tratamiento con digoxina en un contexto ambulatorio y de los participantes de control emparejados con ellos, mostró unas tasas de eventos inferiores, de manera similar a lo observado en la población con tratamiento prevalente.

Hay varios aspectos de nuestro análisis observacional que son coherentes con una posible relación causal entre el uso de digoxina y una mayor mortalidad. En primer lugar, el riesgo estimado en los pacientes que iniciaron digoxina fue superior al de los pacientes que estaban tomando ya este fármaco, tal como se esperaba para un medicamento que puede aumentar la mortalidad. En segundo lugar, el aumento de la muerte súbita (presumiblemente arrítmica) en los pacientes que iniciaron digoxina es biológicamente plausible y es algo esperable teniendo en cuenta el mecanismo de acción de la digoxina. En tercer lugar, la separación temprana de las curvas de supervivencia y la magnitud del aumento del riesgo en los pacientes que iniciaron digoxina respaldan el concepto de que la digoxina podría aumentar la mortalidad temprana en este contexto. En cuarto lugar, hubo una asociación independiente y directa entre la concentración de digoxina en suero y la mortalidad, que es coherente con una relación entre dosis y respuesta. Una importante limitación de la mayor parte de estudios previos es que no se determinaron las concentraciones de digoxina en suero. La única excepción es el ensayo DIG (3), realizado hace > 20 años en una población limitada de 1171 pacientes con insuficiencia cardíaca que estaban en ritmo sinusal (41).

En estudios previos (11) se han observado unas concentraciones de digoxina en suero significativamente

mayores en los pacientes que fallecieron en comparación con los que sobrevivieron. En el ensayo PALLAS (*Permanent Atrial Fibrillation Outcome Study Using Dronedarone on Top of Standard Therapy*), las concentraciones de digoxina en suero fueron significativamente mayores en los pacientes tratados con dronedarona en comparación con un placebo y con el uso concomitante de digoxina, y el empleo de dronedarona aumentó de manera significativa el riesgo de eventos adversos (42). En el presente estudio, la evidencia indicativa de la relación entre la digoxina y la mortalidad se vio reforzada por la asociación continua, que fue lineal (no hubo evidencia de no linealidad). Este resultado indica que los niveles crecientes de digoxina se asocian a un aumento del riesgo de muerte. Presentamos un análisis como variable discreta (subgrupos) con objeto de facilitar la comparabilidad con análisis publicados con anterioridad sobre el uso de digoxina en el contexto de la insuficiencia cardíaca (22) y no en la FA. Este resultado de relación dosis-efecto ajustado subraya el aumento gradual del riesgo de muerte asociado al uso de digoxina, en especial a niveles $\geq 1,2$ ng/ml.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. La primera y más importante de las limitaciones es que este ensayo es un estudio de observación y no un análisis aleatorizado; así pues, no podemos descartar un efecto de confusión residual a pesar del amplio ajuste aplicado. Por ejemplo, el deterioro del estado clínico no registrado en los formularios de recogida de datos podría haber conducido al inicio de un tratamiento con digoxina y a un peor resultado clínico. Además, en nuestro análisis del tratamiento incidente hubo algunos pequeños desequilibrios entre los grupos que podrían ser motivo de preocupación. Dado que el tamaño muestral de la cohorte de tratamiento incidente fue menor, el resultado de igualación de los grupos fue relativamente tranquilizador, pero hay pequeños desequilibrios que podrían haber afectado a los resultados limítrofes. Aunque determinamos la concentración de digoxina en suero en la situación inicial, no se obtuvieron los niveles de digoxina durante el seguimiento y/o en los pacientes que iniciaron un tratamiento con este fármaco durante el transcurso del ensayo. Las concentraciones de digoxina en suero no se determinaron en el 100% de los pacientes tratados con digoxina en la situación inicial, ya que no todos los pacientes participaron en el subestudio de biomarcadores del ensayo ARISTOTLE. No obstante, presentamos datos sobre la asociación entre la concentración de digoxina en suero y los resultados clínicos en > 4400 pacientes, lo cual constituye, hasta donde nosotros sabemos, la población de estudio más amplia estudiada hasta ahora en la que se dispone de datos sobre la concentración de digoxina en suero en el contexto controlado de un ensayo clínico y la primera vez que se lleva a cabo en pacientes con FA. Nuestra definición de la

insuficiencia cardíaca fue amplia. Se definieron otros subgrupos de la insuficiencia cardíaca, como la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida o con fracción de eyección preservada, y se utilizaron para fines de ajuste, pero no se exploraron como subgrupos por sí solos debido al pequeño tamaño muestral y para evitar un ajuste excesivo en los modelos estadísticos. El presente estudio incluye, además, un aspecto único por lo que respecta al ajuste respecto a los marcadores bioquímicos muy sensibles de que se dispone actualmente para la disfunción miocárdica y la insuficiencia cardíaca. El péptido natriurético tipo B aminoterminal, la troponina T de alta sensibilidad, la troponina I de alta sensibilidad y el GDF-15 son parámetros descriptores continuos potentes de los factores de confusión y se dispuso de ellos en la casi totalidad de los pacientes; y se introdujeron en los análisis tanto de los pacientes en tratamiento crónico como de los pacientes que iniciaron el tratamiento. Aunque la definición de la insuficiencia cardíaca fue amplia y discutible, la corrección de los resultados respecto a los marcadores de alta sensibilidad de la insuficiencia cardíaca sugiere claramente que nuestros resultados fueron coherentes en los pacientes con y sin insuficiencia cardíaca.

A pesar de estas limitaciones, este estudio fue una exploración amplia y exhaustiva de la asociación independiente entre la concentración de digoxina y los resultados obtenidos en el contexto de la FA. Así pues, dada la falta de evidencias respecto a la seguridad basadas en ensayos aleatorizados, las asociaciones que describimos pueden tener una repercusión sustancial en las guías científicas y en el tratamiento de los pacientes con FA.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados indican que, en los pacientes con FA que están siendo tratados con digoxina, el riesgo de muerte muestra una relación independiente con la concentración de digoxina en suero, de tal manera que el

riesgo fue significativamente mayor en los pacientes con concentraciones $\geq 1,2$ ng/ml. La instauración de digoxina en los pacientes con FA se asoció de manera independiente a una mayor mortalidad, con independencia de la presencia de insuficiencia cardíaca. Así pues, en ausencia de datos basados en ensayos aleatorizados que indiquen su eficacia y seguridad, estas observaciones indican que la digoxina debe utilizarse con precaución y con una monitorización de su concentración en suero en los pacientes con FA y que debe evitarse preferiblemente su empleo si los síntomas pueden aliviarse con otros tratamientos.

AGRADECIMIENTOS Elizabeth E.S. Cook del Duke Clinical Research Institute aportó ayuda editorial.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Renato D. Lopes, Duke Clinical Research Institute, Duke University School of Medicine, 2400 Pratt Street, Durham, North Carolina 27705, Estados Unidos. Correo electrónico: renato.lopes@duke.edu.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS:

La instauración de un tratamiento con digoxina en los pacientes con FA se asoció a una mayor mortalidad, con independencia de la presencia de insuficiencia cardíaca. En los pacientes con FA que están siendo tratados ya con digoxina, puede ser prudente realizar una monitorización de la concentración sérica, estableciendo como objetivo un nivel en sangre $< 1,2$ ng/ml.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Son necesarios ensayos clínicos para evaluar la eficacia y la seguridad de la digoxina en los pacientes con FA.

BIBLIOGRAFÍA

1. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2246-80.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962.
3. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
4. Allen LA, Fonarow GC, Simon DN, et al. Digoxin use and subsequent outcomes among patients in a contemporary atrial fibrillation cohort. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2691-8.
5. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of ROCKET AF. *Lancet* 2015;385:2363-70.
6. Gjesdal K, Feysi J, Olsson SB. Digitalis: a dangerous drug in atrial fibrillation? An analysis of the SPORTIF III and V data. *Heart* 2008;94:191-6.
7. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, et al. Increased mortality among patients taking digoxin—analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J* 2013;34:1481-8.
8. Hallberg P, Lindbäck J, Lindahl B, Stenestrand U, Melhus H. Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:959-71.
9. Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayer WC, et al. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:660-8.
10. Chao TF, Liu CJ, Tuan TC, et al. Rate-control treatment and mortality in atrial fibrillation. *Circulation* 2015;132:1604-12.
11. Freeman JV, Reynolds K, Fang M, et al. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:49-58.
12. Pastori D, Farcomeni A, Bucci T, et al. Digoxin treatment is associated with increased total and cardiovascular mortality in anticoagulated

patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2015;180:1-5.

13. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 2015; 36:1831-8.

14. Shah M, Avgil Tsadok M, et al. Relation of digoxin use in atrial fibrillation and the risk of all-cause mortality in patients ≥ 65 years of age with versus without heart failure. *Am J Cardiol* 2014; 114:401-6.

15. Eisen A, Ruff CT, Braunwald E, et al. Digoxin use and subsequent clinical outcomes in patients with atrial fibrillation with or without heart failure in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc* 2017;6:pil:e006035.

16. Adedinsewo D, Xu J, Agasthi P, Oderinde A, et al. Effect of digoxin use among Medicaid enrollees with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10:e004573.

17. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Digoxin in atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort study of Atrial Fibrillation. *Heart* 2010;96: 275-80.

18. Gheorghade M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J* 2013;34:1489-97.

19. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, et al. Digoxin in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II study. *Heart Rhythm* 2014;11:1543-50.

20. Master J, Schweitzer P. Is there a role for digoxin in atrial fibrillation without heart failure? *Cardiol J* 2009;16:483-6.

21. Qureshi W, O'Neal WT, Soliman EZ, Al-Mallah MH. Systematic review and metaanalysis of mortality and digoxin use in atrial fibrillation. *Cardiol J* 2016;23:333-43.

22. Chen Y, Cai X, Huang W, Wu Y, Huang Y, Hu Y. Increased all-cause mortality associated with

digoxin therapy in patients with atrial fibrillation: an updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e2409.

23. Wang ZQ, Zhang R, Chen MT, et al. Digoxin is associated with increased all-cause mortality in patients with atrial fibrillation regardless of concomitant heart failure: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2015;66: 270-5.

24. Bavishi C, Khan AR, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;188: 99-101.

25. Ouyang AJ, Lv YN, Zhong HL, et al. Metaanalysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015; 115:901-6.

26. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: a systematic review and metaanalysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4451.

27. Bavendiek U, Aguirre Davila L, Koch A, Bauersachs J. Assumption versus evidence: the case of digoxin in atrial fibrillation and heart failure. *Eur Heart J* 2017;38:2095-9.

28. Ziff OJ, Kotecha D. Digoxin: the good and the bad. *Trends Cardiovasc Med* 2016;26: 585-95.

29. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289:871-8.

30. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al. Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J* 2010;159:331-9.

31. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.

32. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, et al. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from ARISTOTLE. *Circulation* 2014;130: 1847-58.

33. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from ARISTOTLE. *J Am Coll Cardiol* 2013;61: 2274-84.

34. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, et al. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:52-61.

35. Hijazi Z, Siegbahn A, Andersson U, et al. High-sensitivity troponin I for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from ARISTOTLE. *Circulation* 2014;129:625-34.

36. Li F, Morgan KL, Zaslavsky AM. Balancing covariates via propensity score weighting. *J Am Stat Assoc* 2017. In press.

37. Van Buuren S. Multiple imputation of discrete and continuous data by fully conditional specification. *Stat Methods Med Res* 2007;16: 219-42.

38. Li YP, Propert KJ, Rosenbaum PR. Balanced risk set matching. *J Am Stat Assoc* 2001;96: 870-82.

39. Bo L. Propensity score matching with time-dependent covariates. *Biometrics* 2005;61:721-8.

40. Goldberger ZD, Alexander GC. Digitalis use in contemporary clinical practice: refitting the foxglove. *JAMA Intern Med* 2014;174:151-4.

41. Adams KF Jr, Butler J, Patterson JH, et al. Dose response characterization of the association of serum digoxin concentration with mortality outcomes in the Digitalis Investigation Group trial. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1072-81.

42. Hohnloser SH, Halperin JL, Camm AJ, Gao P, Radzik D, Connolly SJ. Interaction between digoxin and dronedarone in the PALLAS trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:1019-25.

PALABRAS CLAVE fibrilación auricular, digoxina, insuficiencia cardíaca, mortalidad

APÉNDICE Pueden consultarse las tablas y figuras del suplemento en la versión online de este artículo.