

## COMENTARIO EDITORIAL

# Digoxina en pacientes con fibrilación e insuficiencia cardiaca

Ni contigo ni sin ti tienen mis penas remedio (*coplilla popular atribuida a Antonio Machado*)

Maria Tamargo<sup>a</sup>, Juan Tamargo<sup>b</sup>

La digoxina ha sido utilizada durante décadas en el tratamiento de la fibrilación auricular (FA) y de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (ICFEr). Sin embargo, este fármaco presenta un estrecho margen terapéutico y múltiples interacciones medicamentosas lo que unido a la aparición de fármacos más seguros y eficaces, ha relegado su uso. En las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología para el tratamiento de la FA (1) se indica que: a) en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\geq 40\%$ , el control agudo o crónico de la frecuencia ventricular se puede conseguir con digoxina y otros fármacos que deprimen la conducción aurículo-ventricular (AV), tales como amiodarona, b-bloqueantes, verapamilo o diltiazem), en monoterapia o en combinación (Recomendación I,B). b) En pacientes con ICFEr se recomienda el uso de digoxina y/o beta-bloqueantes, ya que diltiazem, verapamil están contraindicados (Recomendación I,B). c) La combinación de fármacos que bloquean la conducción AV se recomienda cuando cualquiera de ellos en monoterapia no controla la frecuencia ventricular (Recomendación IIa,C). Por otro lado, las Guías de la AHA/ACC/HRS (2) recomiendan en ausencia de pre-excitación el uso de digoxina: a) para controlar la frecuencia ventricular en reposo en pacientes con ICFEr (Recomendación I,C); b) en asociación con otros fármacos que deprimen la conducción AV para reducir la frecuencia ventricular en reposo y durante el ejercicio en pacientes con FA (Recomendación IIa,B); c) por vía IV para reducir de forma rápida la frecuencia ventricular en pacientes con IC (recomendación I,B) y d) en pacientes con FA y un síndrome coronario agudo asociado a disfunción grave del ventrículo izquierdo e IC o inestabilidad hemodinámica (Recomendación IIb,C). Sin embargo, y a pesar de estas recomendaciones, no dispo-

nemos en la actualidad de estudios controlados que hayan analizado la seguridad y eficacia de la digoxina en pacientes con ICFEr y FA.

Durante los últimos años diversos estudios observacionales, registros y meta-análisis han analizado la eficacia y seguridad a largo plazo de la digoxina con resultados bien dispares. Baste con recordar que el análisis de los resultados del estudio AFFIRM dieron lugar a dos publicaciones en el European Heart Journal, una en la que se concluía que la digoxina aumentaba la mortalidad (3) y otra que no observaba que la digoxina incrementara la mortalidad en pacientes con FA paroxística o persistente (4). En su ausencia, diversos registros y meta-análisis han analizado la seguridad de la digoxina en pacientes con FA e IC alcanzando conclusiones totalmente contradictorias. Así, mientras que algunos estudios observacionales y meta-análisis concluían que el uso de digoxina se asocia con un aumento de la mortalidad en pacientes con FA o con IC (3,5-12), esto no ha sido confirmado por otros (4,13-18). Se ha argumentado que el supuesto aumento de la mortalidad no refleja un efecto directo de la digoxina, sino que podría ser consecuencia de sesgos de selección y prescripción, ya que la digoxina se prescribe con mayor frecuencia en ancianos, pacientes con mayor deterioro clínico, más comorbilidades (insuficiencia cardíaca, diabetes) o que han sido hospitalizados por FA o IC, que son los que presentan un mayor riesgo de mortalidad (13-18).

Dado que no parece que en los próximos años ningún estudio prospectivo vaya a analizar la seguridad y eficacia a largo plazo de la digoxina, Lopes et al (19) han intentado responder de forma indirecta a la pregunta de si la digoxina era un factor de riesgo independiente que aumentaba la mortalidad en pacientes con FA e ICFEr. Para ello, han analizado a 17.897 pacientes procedentes del estudio ARISTOTLE que comparaba apixaban y warfarina en pacientes

<sup>a</sup>Departamento de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, CIBERCV, Madrid. Correo electrónico: jtamargo@med.ucm.es; <sup>b</sup>Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, CIBERCV, Madrid

con FA no valvular y uno o más factores adicionales de riesgo de istus (20). De ellos, al comienzo del estudio 5.824 tomaban digoxina y 6.693 presentaban ICFer. En esta cohorte, el uso previo de digoxina no se asociaba a un aumento de la mortalidad por cualquier causa, tanto en pacientes con o sin IC (HR1.09; CI al 95% 0.96-1.23;  $p=0.19$ ), aunque la mortalidad cardiovascular y la muerte súbita cardíaca eran numéricamente mayores en los pacientes que utilizaban digoxina. Además, observaron que la digoxinemia era significativamente mayor en los pacientes que fallecían. Al igual que se había descrito en el estudio DIG (Digitalis Investigation Group)(21), Lopes et al (19) observaron que existía una correlación entre los niveles plasmáticos de digoxina y la mortalidad. Así, en pacientes con digoxinemias  $<0.9$  ng/ml no se observaba un aumento de la mortalidad, en los que presentaban digoxinemias entre  $\geq 0.9$  y  $< 1.2$  ng/ml se observaba un aumento no significativo (16%) y en los pacientes con digoxinemias  $\geq 1.2$  ng/ml se observaba un aumento significativo de la mortalidad (HR 1.56; CI al 95% 1.20-2.04;  $p=0.0011$ ) con respecto a los que no tomaban digoxina. Es decir que existía una relación causa-efecto entre digoxinemia y aumento de mortalidad. Con ello calcularon que cada aumento de 0.05 ng/ml en la digoxinemia incrementaba la mortalidad total en un 19% tanto en los pacientes con o sin IC. En 873 pacientes que iniciaron el tratamiento con digoxina durante el estudio se observó un aumento significativo de la mortalidad total (HR 1.78; CI al 95% 1.37-2.31;  $p=0.0001$ ) y de la muerte súbita cardíaca (HR 2.14; CI al 95% 1.11-4.12;  $p=0.023$ ) con respecto a sus controles respectivos. A lo largo del estudio se estimó que en el caso de la mortalidad total el número de pacientes tratados necesario para dañar (NNH) era de 34 al final del primer año y de 17 al cabo de los 2 años de seguimiento, mientras que para la muerte súbita cardíaca el NNH era de 180 y 56 pacientes, respectivamente. Este hallazgo unido a la temprana separación de las curvas de mortalidad sugerirían una correlación directa entre el inicio del tratamiento con digoxina y el aumento de la mortalidad. Por último, y en contra de lo que se había previamente descrito en el estudio DIG en pacientes con IC en ritmo sinusal (21), iniciar el tratamiento con digoxina aumentaba en un 69% las hospitalizaciones por IC ( $p=0.0083$ ).

Es interesante reseñar que el hallazgo de que en los pacientes del estudio ARISTOTLE iniciar el tratamiento con digoxina en pacientes con FA incrementa la mortalidad total y súbita cardíaca independientemente de la existencia de IC concuerda con los resultados observados en un análisis retrospectivo de los pacientes del estudio ROCKET AF, en el que se concluía que en pacientes con AF tratados con rivaroxaban o warfarina, la digoxina aumentaba la mortalidad total, vascular y súbita (22).

Estos hallazgos tienen indudables connotaciones prácticas si pensamos que casi un tercio de la población

con FA e ICFer están siendo tratados con este fármaco. Por ello, Lopes et al (19) concluyen que: 1) en pacientes con FA la digoxina debería prescribirse con precaución, monitorizando sus niveles plasmáticos para evitar alcanzar niveles  $\geq 1.2$  ng/ml; esta recomendación no es nueva y no hace más que los hallazgos post-hoc del estudio (23), ni debe constituir una sorpresa, ya que es bien conocido que la digoxina presenta un estrecho margen terapéutico. 2) En pacientes sintomáticos, posiblemente debería de ser reemplazada por otros fármacos también efectivos en el control de la frecuencia ventricular. Sin embargo, es su estudio, Lopes et al (19) no cumplen sus recomendaciones, ya que no realizaron determinaciones periódicas de la digoxinemia ni en los pacientes que tomaban digoxina al entrar en el estudio ni en los que iniciaron el tratamiento durante el mismo y sus conclusiones se basan en los niveles plasmáticos de digoxina basal, disponibles solo en un 73.6% de los pacientes. Por otro lado, no explican las razones por las que 6.697 pacientes, es decir, el 37% de los pacientes del estudio ARISTOTLE, recibían digoxina. Este porcentaje indica que la digoxina sigue teniendo un papel en los pacientes con FA e IC que permanecen sintomáticos a pesar de otros tratamientos.

Este estudio presenta varias limitaciones importantes. La primera y fundamental es que es un estudio post-hoc, observacional y no aleatorizado, por lo que a pesar del estricto ajuste de los pacientes seleccionados controles no se pueden descartar los sesgos de selección y prescripción antes mencionados. Por otro lado, los niveles de digoxina solo se determinaron en condiciones basales, pero no durante el seguimiento ni en los pacientes que iniciaron el tratamiento con digoxina. Además, la definición de IC utilizada por los autores es muy amplia y discutible a pesar de que se utilizaban diversos marcadores (NT-pro-BNP, troponinas T e I de alta sensibilidad y TGF-15) dado que el estudio no estaba diseñado para analizar este síndrome y, finalmente, los autores no analizan las razones por las que un 32% de los pacientes tomaban digoxina antes de iniciar el estudio, ni los posibles cambios de dosis durante el mismo o las causas del deterioro clínico de los pacientes tratados con digoxina, que revisando los datos, presentaban un peor perfil clínico (menor fracción de eyección, mayor tasa de diabetes, mayor porcentaje de pacientes en clase funcional III-IV de la NYHA y mayor presencia de valvulopatías al menos moderadas).

Por tanto, y a pesar de los numerosos estudios retrospectivos y meta-análisis, no disponemos de estudios prospectivos, controlados y diseñados para responder a la pregunta de si la digoxina es segura y eficaz en pacientes con FA con o sin ICFer, y no parece que vayamos a disponer de esta información en un futuro próximo. Mientras tanto, seguiremos prescribiendo digoxina, con precaución, y a poder ser, controlando los niveles plasmáticos cuando esté indicada.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962.
2. 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.
3. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, et al. Increased mortality among patients taking digoxin-analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J* 2013;34:1481-1488.
4. Gheorghide 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.
5. Corley SD, Epstein AE, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (affirm) study. *Circulation*. 2004;109:1509-1513.
6. Hallberg P, Lindback J, Lindahl B, Stenestrand U, Melhus H. Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:959-971.
7. Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayr 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;64:660-668.
8. 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.
9. Freeman JV, Reynolds K, Fang M, et al. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN Study. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2015;8:49-58.
10. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 2015;36:1831-1838.
11. Ouyang A-J, Lv Y-N, Zhong H-L, et al. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015;115:901-906.
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. *Intern J Cardiol* 2015;180:1-5
13. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Digoxin in atrial fibrillation: Report from the stockholm cohort study of atrial fibrillation (SCAF) Heart. 2010;96:275-280.
14. Andrey JL, Romero S, Garcia-Egido A, et al. Mortality and morbidity of heart failure treated with digoxin. A propensity-matched study. *Int J Clin Pract* 2011;65: 1250-1258.
15. Flory JH, Ky B, Haynes K, et al. Observational cohort study of the safety of digoxin use in women with heart failure. *BMJ Open* 2012;2:e000888
16. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4451.
17. Allen LA, Fonarow GC, Simon DN, et al; ORBIT-AF Investigators. Digoxin Use and Subsequent Outcomes Among Patients in a Contemporary Atrial Fibrillation Cohort. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2691-2698.
18. Allen LA, Fonarow GC, Simon DN, et al; ORBIT-AF Investigators. Digoxin Use and Subsequent Outcomes Among Patients in a Contemporary Atrial Fibrillation Cohort. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2691-2698.
19. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Mar 13;71(10):1063-1074
20. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
21. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
22. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet* 2015;385:2363-2370.
23. Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J*. 2006;27:178-86.