

Artículo original

Seguimiento clínico de una muestra contemporánea de pacientes con fibrilación auricular en tratamiento con digoxina: resultados del estudio AFBAR



Moisés Rodríguez-Mañero^{a,*}, Fernando Otero-Raviña^b, Javier García-Seara^a,
Lucrecia Zugaza-Gurruchaga^c, José M. Rodríguez-García^d, Rubén Blanco-Rodríguez^e,
Victorino Turrado Turrado^f, José M. Fernández-Villaverde^g, Rafael C. Vidal-Pérez^a y
José R. González-Juanatey^a, en nombre de los investigadores del Grupo Barbanza

^a Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS), SERGAS, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^b Dirección de Asistencia Sanitaria, SERGAS, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^c Centro de Saúde de Negreira, Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela, SERGAS, Negreira, A Coruña, España

^d Centro de Saúde de A Pobra do Caramiñal, Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela, SERGAS, A Pobra do Caramiñal, A Coruña, España

^e Centro de Saúde de Lousame, Xerencia de Xestión Integrada Santiago de Compostela, SERGAS, Lousame, A Coruña, España

^f Centro de Saúde Concepción Arenal, Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela, SERGAS, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^g Centro de Saúde de Ribeira, Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela, SERGAS, Ribeira, A Coruña, España

Historia del artículo:

Recibido el 10 de abril de 2013

Aceptado el 24 de enero de 2014

On-line el 16 de mayo de 2014

Palabras clave:

Fibrilación auricular

Digoxina

Ingreso cardiovascular

RESUMEN

Introducción y objetivos: Evaluar el efecto de la digoxina en los resultados clínicos de los pacientes con fibrilación auricular con y sin tratamiento con bloqueadores beta.

Métodos: El AFBAR es un registro prospectivo llevado a cabo por un equipo de médicos de atención primaria (n = 777 pacientes). Los objetivos principales fueron la supervivencia, la supervivencia libre de hospitalización por cualquier causa y la supervivencia libre de hospitalización por causas cardiovasculares. La media de seguimiento fue 2,9 años. Se analizaron cuatro grupos: pacientes tratados con digoxina, bloqueadores beta o digoxina más bloqueadores beta, y pacientes que no recibían ninguno de estos fármacos.

Resultados: En total, 212 pacientes (27,28%) recibieron digoxina como única estrategia de control de frecuencia; 184 recibieron bloqueadores beta (23,68%); 58 (7,46%), ambos fármacos y 323 (41,57%), ninguno de ellos. El tratamiento con digoxina no se asoció a la mortalidad por todas las causas (razón de riesgos estimada = 1,42; intervalo de confianza del 95%, 0,710-1,498; p = 0,2), la hospitalización por todas las causas (razón de riesgos estimada = 1,03; intervalo de confianza del 95%, 0,71-1,49; p = 0,8) ni la hospitalización por causas cardiovasculares (razón de riesgos estimada = 1,193; intervalo de confianza del 95%, 0,725-1,965; p = 0,4). No se observó asociación entre el empleo de digoxina y la mortalidad por cualquier causa, la hospitalización por cualquier causa o la hospitalización por causas cardiovasculares en los pacientes sin insuficiencia cardíaca. No hubo interacción entre el uso de digoxina y el sexo en cuanto a la mortalidad por todas las causas o la supervivencia sin hospitalización por todas las causas. Sin embargo, sí se observó una asociación entre el sexo y la hospitalización por causa cardiovascular.

Conclusiones: La digoxina no se asoció a un aumento de la mortalidad por cualquier causa, la supervivencia libre de hospitalización por cualquier causa ni la supervivencia libre de hospitalización por causas cardiovasculares, con independencia de la presencia de insuficiencia cardíaca subyacente.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Outcomes of a Contemporary Sample of Patients With Atrial Fibrillation Taking Digoxin: Results From the AFBAR Study

ABSTRACT

Introduction and objectives: We aimed to assess and compare the effect of digoxin on clinical outcomes in patients with atrial fibrillation vs those under beta-blockers or none of these drugs.

Methods: AFBAR is a prospective registry study carried out by a team of primary care physicians (n = 777 patients). Primary endpoints were survival, survival free of admission due to any cause, and survival free of admission due to cardiovascular causes. The mean follow up was 2.9 years. Four groups were analyzed: patients receiving digoxin, beta-blockers, or digoxin plus beta-blockers, and patients receiving none of these drugs.

Results: Overall, 212 patients (27.28%) received digoxin as the only heart control strategy, 184 received beta-blockers (23.68%), 58 (7.46%) were administered both, and 323 (41.57%) received none of these

Keywords:

Atrial fibrillation

Digoxin

Cardiovascular admission

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Travesía da Choupana s/n, 15706 Santiago de Compostela, A Coruña, España.

Correo electrónico: moirmanero@gmail.com (M. Rodríguez-Mañero).

drugs. Digoxin was not associated with all-cause mortality (estimated hazard ratio = 1.42; 95% confidence interval, 0.77–2.60; $P = .2$), admission due to any cause (estimated hazard ratio = 1.03; 95% confidence interval, 0.710–1.498; $P = .8$), or admission due to cardiovascular causes (estimated hazard ratio = 1.193; 95% confidence interval 0.725–1.965; $P = .4$). No association was found between digoxin use and all-cause mortality, admission due to any cause, or admission due to cardiovascular causes in patients without heart failure. There was no interaction between digoxin use and sex in all-cause mortality or in survival free of admission due to any cause. However, an association was found between sex and admission due to cardiovascular causes.

Conclusions: Digoxin was not associated with increased all-cause mortality, survival free of admission due to any cause, or admission due to cardiovascular causes, regardless of underlying heart failure.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

BB: bloqueadores beta
FA: fibrilación auricular
IC: insuficiencia cardiaca

INTRODUCCIÓN

La digoxina es el compuesto más antiguo de la medicina cardiovascular que se continúa utilizando en la práctica clínica contemporánea^{1,2}. Sin embargo, la evidencia que respalda su uso es controvertida, principalmente en cuanto al control de la frecuencia cardiaca de pacientes con fibrilación auricular (FA)^{3,4}. Con los actuales desarrollo e introducción de tratamientos «cardioprotectores» (bloqueadores beta [BB], antagonistas de los receptores de la angiotensina II, bloqueadores de la aldosterona) y las preocupaciones expresadas en estudios recientes sobre su seguridad, son precisos estudios actuales que avalen la continuación de su uso.

El objetivo de este estudio es evaluar y comparar el efecto de la digoxina en los resultados clínicos de los pacientes con FA con lo observado en los tratados con BB o ninguno de estos dos fármacos en la población general y pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca (IC).

MÉTODOS

Población en estudio

El AFBAR (*Atrial Fibrillation in the BARbanza area*) es un registro descrito detalladamente con anterioridad^{5,6}. De forma resumida, llevó a cabo el AFBAR un equipo de 35 médicos de atención primaria de una misma área sanitaria de Galicia, en el noroeste de España. El AFBAR tuvo como objetivo describir la evolución natural de la FA en una población no seleccionada de pacientes tratados por servicios de atención primaria y según el criterio de los médicos responsables. Cada médico incluyó en el registro a todos sus pacientes con FA de edad > 18 años durante un periodo de 3 meses (de enero a abril de 2008). Todos los pacientes firmaron un formulario de consentimiento informado. El protocolo del estudio se atuvo a las directrices éticas de la Declaración de Helsinki de 1975, según se refleja en la aprobación obtenida *a priori* por el comité de investigación humana del centro. Los datos demográficos y clínicos de los pacientes, como los eventos cardiovasculares previos y otras comorbilidades, el tratamiento y las complicaciones

de la FA durante el seguimiento, se determinaron mediante entrevistas clínicas y el examen de las historias clínicas hospitalarias. Se incluyó a un total de 777 pacientes, a los que se clasificó según el tipo de FA: FA de primer episodio o de nuevo inicio; FA recurrente (≥ 2 episodios de FA); FA paroxística (FA recurrente con reversión espontánea a ritmo sinusal); FA persistente (FA recurrente con un evento arrítmico ≥ 7 días o FA con necesidad de cardioversión eléctrica o farmacológica para restablecer el ritmo sinusal) y FA permanente (FA establecida [1 año] o FA con control de la frecuencia a cargo del médico de atención primaria). La FA persistente se denominó «permanente» una vez establecida la FA y después de que la cardioversión farmacológica o eléctrica hubiera fracasado o se hubiera interrumpido por razones clínicas o ecocardiográficas. La IC se definió por la presencia de síntomas de IC (en reposo o durante el ejercicio) y signos de disfunción cardiaca (sistólica y/o diastólica) y, en caso de dudas respecto al diagnóstico, por la respuesta al tratamiento dirigido a IC.

Los objetivos principales fueron la supervivencia, la morbilidad (supervivencia sin hospitalización por cualquier causa) y la morbilidad cardiovascular (supervivencia sin hospitalización por causas cardiovasculares). Para evaluarlas, se analizó a cuatro grupos de pacientes de manera independiente: pacientes tratados con digoxina (grupo 1), pacientes tratados con BB (grupo 2), pacientes tratados con digoxina más BB (grupo 3) y pacientes que no recibían ninguno de estos fármacos (grupo 4).

Análisis estadístico

Los datos descriptivos se presentan en forma de frecuencias, media \pm desviación estándar o mediana según sea apropiado. Para las comparaciones de los grupos, se utilizaron pruebas de la *t* de Student bilaterales para muestras independientes en las variables continuas y la prueba de la χ^2 para las variables binarias. Se utilizó un análisis de la varianza de una vía para identificar las diferencias significativas entre los grupos de estudio (figura 1). Tras verificar los supuestos de proporcionalidad, se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox multivariados para evaluar la influencia de la digoxina en la mortalidad por cualquier causa y la morbilidad y la morbilidad cardiovasculares, al tiempo que se introducía un control respecto a múltiples covariables (edad, índice de masa corporal, diabetes mellitus, hipertensión, dislipemia, cardiopatía isquémica, tabaquismo, IC, ictus previo, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, insuficiencia renal, BB, antagonistas del calcio y fármacos antiarrítmicos). El uso de digoxina se determinó tan solo en un momento de valoración fijo. Se evaluó también el efecto de confusión e interacción entre el uso de digoxina y la IC y entre el uso de digoxina y el sexo de los pacientes. Todos los cálculos estadísticos se realizaron

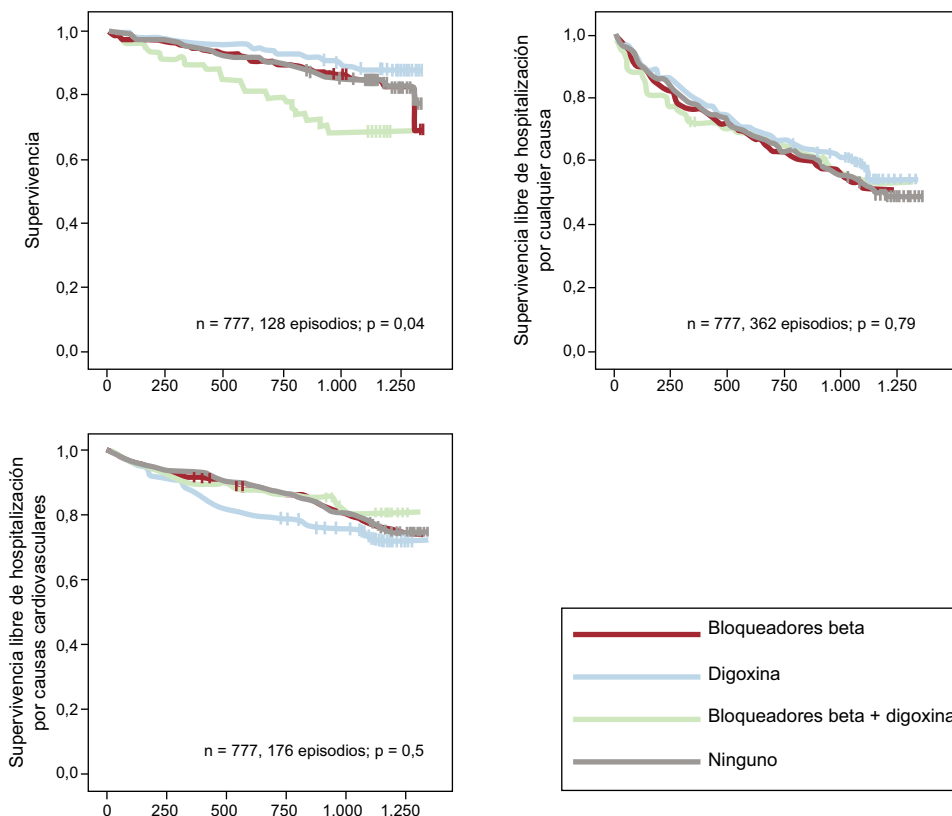


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de mortalidad por cualquier causa, ingresos por cualquier causa e ingresos por causa cardiovascular según el tratamiento con digoxina en situación basal en la población general.

con el programa informático SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos). Todos los valores de probabilidad fueron bilaterales, y se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

La media de edad fue $74,9 \pm 9,3$ años; 365 pacientes eran mujeres, lo cual representa el 46,9% de la cohorte de estudio. Los resultados demográficos se resumen en la tabla. De manera resumida, la mayor parte de la muestra presentaba FA permanente ($n = 529$), 96 de ellos con un diagnóstico clínico de IC. La media de tiempo transcurrido tras el inicio de la FA fue 6,1 años. En 588 pacientes (75,7%) se había realizado una ecocardiografía < 12 meses antes de la inclusión en el estudio.

De los pacientes a los que se aplicaba la estrategia de «control de frecuencia», en total, 212 (27,28%) recibían tratamiento con digoxina como único método de control de la frecuencia (grupo 1), 184 recibían BB (23,68%) (grupo 2), 58 (7,46%) estaban tratados con ambos fármacos (grupo 3) y 323 (41,57%) no recibían ninguno de ellos (grupo 4). Las diferencias entre los grupos se describen en la tabla. Es de destacar que los pacientes tratados con digoxina eran de más edad y tenían tasas superiores de IC, diabetes mellitus, sedentarismo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Resultados en el conjunto de los pacientes del AFBAR

De los 777 pacientes de la muestra, 128 (16,5%) fallecieron durante el periodo de estudio (el 14,4 sin IC y el 30,5% con IC). La

media de seguimiento fue 1.067,3 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 964,6-1.170,1) días; el tratamiento con digoxina no se asoció a la mortalidad por cualquier causa (razón de riesgos estimada [HRe] = 1,42; IC95%, 0,77-2,60; $p = 0,2$; estadístico C = 0,74). Concretamente, entre los 212 pacientes tratados con digoxina (grupo 1), hubo 35 muertes (16%); entre los 184 pacientes tratados con BB (grupo 2), hubo 22 muertes (11,9%). No se observaron diferencias entre estos dos grupos ($p = 0,2$). Sin embargo, al considerar a los pacientes tratados con BB más digoxina (grupo 3), con 18 muertes entre 58 pacientes (31%), y los no tratados con BB o digoxina (grupo 4), 53 muertes entre 323 pacientes (16%), las diferencias entre los grupos alcanzaban significación estadística ($p = 0,04$) (figura 1).

La digoxina no se asoció a la hospitalización por cualquier causa (HRe = 1,03; IC95%, 0,710-1,498; $p = 0,8$; estadístico C = 0,56). En total hubo 362 episodios (46,6%), sin diferencias entre los grupos: 101 de 212 (47,6%) en el grupo 1, 81 de 184 (44%) en el grupo 2, 26 de 58 (44,82%) en el grupo 3 y 154 de 323 (47,64%) en el grupo 4. Las diferencias no fueron significativas al analizar tan solo a los pacientes asignados a digoxina o BB ($p = 0,3$).

Por lo que respecta a la morbilidad cardiovascular (supervivencia sin hospitalización por causas cardiovasculares), hubo un total de 176 episodios (22,65%), de nuevo sin diferencias entre los cuatro grupos: 47 de 212 (22,17%) en el grupo 1, 49 de 184 (26,63%) en el grupo 2, 10 de 58 (17,24%) en el grupo 3 y 70 de 323 (21,67%) en el grupo 4. No se observaron diferencias significativas al analizar de manera independiente a los pacientes en tratamiento con digoxina y con BB ($p = 0,3$). De igual modo, el uso de digoxina no se asoció a un aumento de las hospitalizaciones por causas cardiovasculares (HRe = 1,193; IC95%, 0,725-1,965; $p = 0,4$; estadístico C = 0,68).

Tabla
Características basales de la población del registro AFBAR (n = 777)

	Digoxina (n = 212)	BB (n = 184)	Digoxina + BB (n = 58)	Ninguna (n = 323)	Total (n = 777)	p
Edad (años)	76,9 ± 8,4	72,7 ± 9,3	74,4 ± 10,7	76,7 ± 9,2	74,8 ± 9,3	< 0,01
Tiempo de evolución de la FA (años)	7,9 ± 5,7	5,8 ± 4,9	6,3 ± 4,3	5,2 ± 4,8	6,2 ± 5,2	< 0,01
Mujeres/varones, (%)	53,8/46,2	47,8/52,2	53,4/46,6	40,7/59,3	46,9/53,1	0,01
Hemoglobina (g/dl)	13,75 ± 1,60	13,90 ± 1,50	13,60 ± 1,60	13,80 ± 1,50	13,80 ± 1,50	0,6
Creatinina (mg/dl)	1,04 ± 0,24	1,05 ± 0,28	1,03 ± 0,22	1,06 ± 0,30	1,05 ± 0,27	0,03
Glucohemoglobina (%)	6,8 ± 1,4	6,3 ± 1,4	7,5 ± 1,8	6,6 ± 1,2	6,7 ± 1,4	0,01
IMC	29,7 ± 4,8	30,6 ± 4,7	30,4 ± 4,5	30,0 ± 4,9	30,1 (4,8)	0,3
Perímetro abdominal (cm)	98,60 ± 12,10	101,60 ± 11,50	99,730 ± 12,70	100,80 ± 12,40	100,30 ± 12,20	0,08
Hipertensión, (%)	77,8	75,5	79,3	75,6	76,5	0,8
Diabetes mellitus, (%)	28,8	22,3	37,9	21,0	24,7	0,01
Cardiopatía isquémica, (%)	17,0	25,5	17,2	13,3	17,5	0,06
Estilo de vida sedentario, (%)	59,9	47,3	48,3	45,4	50	< 0,01
Insuficiencia cardiaca, (%)	19,8	11,4	22,4	6,2	12,3	< 0,01
Prótesis, (%)	7,5	1,6	3,4	1,9	3,5	< 0,01
Valvulopatía, (%)	42,5	29,9	55,2	22,5	32,1	< 0,01
Insuficiencia renal, (%)	9,9	9,8	10,3	9,3	9,6	0,9
EPOC, (%)	25,5	10,9	10,3	19,1	18,3	0,01
Ictus, %	5,2	3,8	1,7	4,6	4,4	0,6
FEVI (%)	59,85 ± 10,90	58,16 ± 13,74	54,99 ± 13,72	62,40 ± 10,26	59,97 ± 11,74	0,01
Ingreso previo, (n)	47 (0,31 ± 0,7)	42 (0,28 ± 0,5)	14 (0,34 ± 0,7)	63 (0,25 ± 0,5)	166 (0,28 ± 0,6)	0,5
Ingreso cardiovascular, (n)	20 (0,12 ± 0,5)	30 (0,18 ± 0,4)	7 (0,49 ± 0,5)	35 (0,13 ± 0,4)	92 (0,14 ± 0,4)	0,4

BB: bloqueadores beta; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IMC: índice de masa corporal.

Salvo otra indicación, los valores expresan media ± desviación estándar.

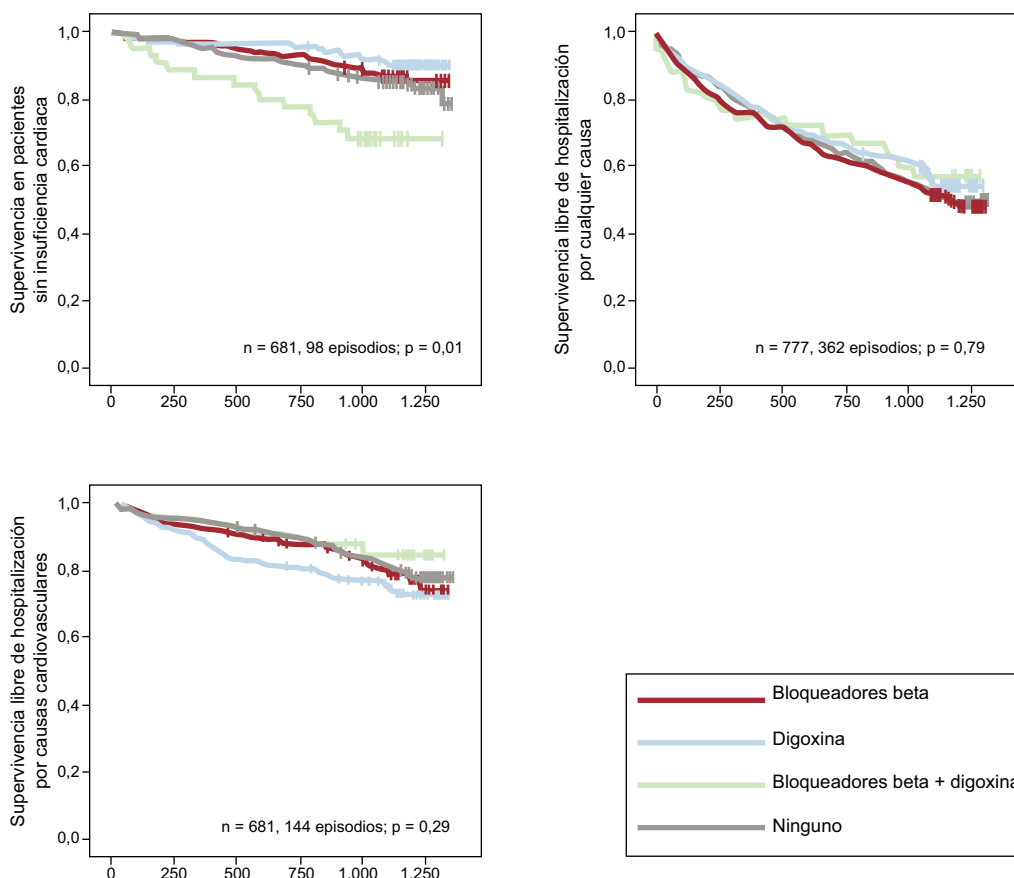


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de mortalidad por cualquier causa, ingresos por cualquier causa e ingresos por causa cardiovascular según el tratamiento con digoxina en la situación basal en el subgrupo de pacientes sin insuficiencia cardiaca.

Resultados en el conjunto de los pacientes del AFBAR con insuficiencia cardiaca

De los 95 pacientes con IC, 29 (30,52%) fallecieron durante el periodo de estudio. La digoxina no se asoció a la hospitalización por todas las causas (HRe = 0,94; IC95%, 0,20-4,41; p = 0,9). No hubo diferencias en la supervivencia total entre los pacientes tratados con digoxina y los que tomaban BB ni entre las cuatro categorías antes mencionadas: grupo 1: 11 de 41 (26,83%); grupo 2: 7 de 21 (33,33%); grupo 3: 4 de 13 (30,77%); grupo 4: 7 de 20 (35%). El análisis de la morbilidad puso de manifiesto que hubo un total de 50 episodios en 95 individuos (52,63%): 19 de 41 (46,34%) en el grupo 1, 10 de 21 (47,62%) en el grupo 2, 8 de 13 en el grupo 3 (61,53%), y 13 de 20 (65%) en el grupo 4 (figura 2). El valor de la HRe ajustada para la exposición a la digoxina fue 1,6 (IC95%, 0,9-2,9; p = 0,9). Finalmente, por lo que respecta a la morbilidad cardiovascular, el uso de digoxina no se asoció a aumento de las hospitalizaciones por causas cardiovasculares (HRe = 0,78; IC95%, 0,49-1,23; p = 0,4). No hubo diferencias entre los pacientes tratados con digoxina y los tratados con BB (p = 0,5), pero sí se observaron diferencias estadísticamente significativas al dividir a los pacientes en los cuatro grupos antes citados, con un número total de episodios de 35 de 95 pacientes (36,84%): grupo 1: 11 de 41 (26,83%); grupo 2: 7 de 21 (33,33%); grupo 3: 4 de 13 (30,77%), y grupo 4: 13 de 20 (65%) (p = 0,01).

Un modelo de riesgos proporcionales de Cox plenamente ajustado, con un término para la interacción entre uso de digoxina e IC no produjo ningún efecto de confusión o interacción en la mortalidad por todas las causas, la supervivencia sin hospitalización por cualquier causa y la supervivencia sin hospitalización por causas cardiovasculares.

Resultados en el conjunto de los pacientes del AFBAR sin insuficiencia cardiaca

El análisis se llevó a cabo también para los pacientes sin diagnóstico clínico de IC. El tratamiento con digoxina no se asoció a la mortalidad por cualquier causa (HRe = 0,94; IC95%, 0,20-4,41; p = 0,9). Las diferencias entre los grupos 1 y 2 en cuanto a la supervivencia total no fueron significativas (p = 0,2), pero hubo diferencias entre los cuatro grupos (p = 0,01). En resumen, hubo un total de 98 muertes en 681 pacientes: 23 de 170 (13,53%) en el grupo 1; 15 de 163 en el grupo 2 (9,20%); 14 de 45 en el grupo 3 (31,11%) y 46 de 303 en el grupo 4 (15,18%). No se observaron diferencias significativas en morbilidad entre los pacientes de los cuatro grupos: 311 de 681 (45,67%), 81 de 170 (47,65%), 71 de 113 (62,83%), 18 de 45 (40%) y 141 de 303 (46,53%) en los grupos 1, 2, 3 y 4 respectivamente (figura 3). El valor de la HRe ajustada para la exposición a la digoxina fue 1,02 (IC95%, 0,37-2,81; p = 0,9). Por lo que respecta a la mortalidad cardiovascular, hubo 141 episodios en 681 pacientes sin IC (20,7%); 36 episodios en 170 pacientes (21,17%) del grupo 1; 42 en 163 pacientes del grupo 2 (25,76%), 6 en 45 pacientes del grupo 3 (13,33%) y 57 de 303 pacientes del grupo 4 (18,81%), sin que se apreciara asociación entre la digoxina y la hospitalización por causas cardiovasculares (HRe = 0,64; IC95%, 0,22-1,86; p = 0,4).

Resultados por sexos

El tratamiento de digoxina fue más frecuente en las mujeres que en los varones (el 40 frente al 30,2%; p = 0,06). Se produjeron 64 muertes en 365 mujeres (17,53%) frente a 64 en 412 varones

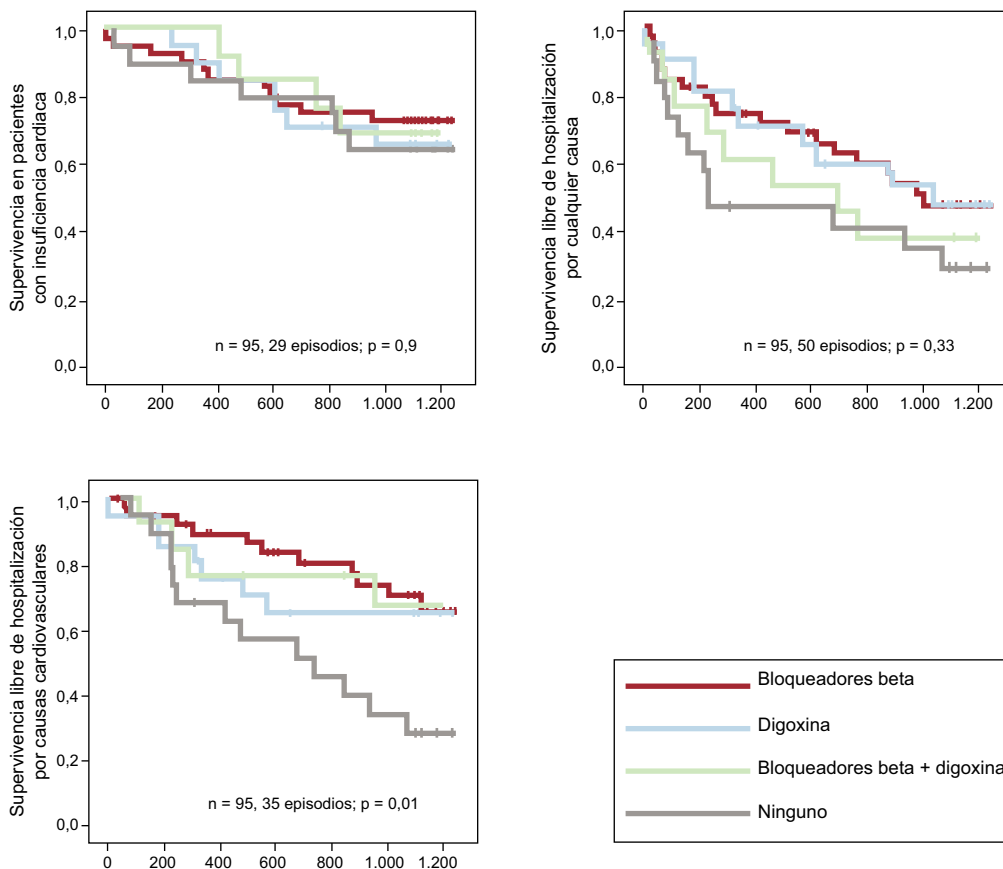


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de mortalidad por cualquier causa, ingresos por cualquier causa e ingresos por causa cardiovascular según el tratamiento con digoxina en la situación basal en el subgrupo de pacientes sin insuficiencia cardiaca.

(15,53%), sin que hubiera diferencias entre los grupos ($p = 0,4$); ingresaron en el hospital por cualquier causa 158 de 365 mujeres (43,28%) frente a 204 de 412 varones (49,51%) ($p = 0,1$); por último, 73 de las 365 mujeres (20%) fueron hospitalizadas por causas cardiovasculares en comparación con 103 de 412 varones (25%) ($p = 0,1$). En el ajuste multivariable, el sexo no mostró asociación con la mortalidad por cualquier causa (HR = 1,22; IC95%, 0,53-2,78; $p = 0,6$) ni con los ingresos hospitalarios por cualquier causa (HR = 0,81; IC95%, 0,52-1,27; $p = 0,3$), pero sí hubo asociación entre el sexo y la hospitalización por causas cardiovasculares. El modelo de riesgos proporcionales de Cox plenamente ajustado con un término para la interacción entre el uso de digoxina y el sexo mostró una interacción significativa entre sexo y digoxina por lo que respecta a la hospitalización por causas cardiovasculares ($p = 0,013$). La digoxina en el modelo ajustado sin el término de interacción obtuvo HR = 1,03 (IC95%, 0,61-1,76) y por sexo, HR = 0,83 (IC95%, 0,5-1,4). Teniendo en cuenta la interacción entre estas dos variables, el uso de digoxina en las mujeres implica HR = 2,56 (IC95%, 1,1-6,1) y en los varones, HR = 0,31 (IC95%, 0,1-0,9).

DISCUSIÓN

En este estudio de registro prospectivo, llevado a cabo en pacientes con FA de una misma área de salud, el tratamiento con digoxina no se asoció a un aumento de la mortalidad por cualquier causa, la supervivencia sin hospitalización por cualquier causa y la supervivencia por causas cardiovasculares, independientemente de la presencia o ausencia de IC subyacente (a pesar del riesgo superior en pacientes con IC). Por último, no hubo interacción entre el uso de digoxina y el sexo en cuanto a la mortalidad por cualquier causa o la supervivencia sin hospitalización por cualquier causa. Sin embargo, el sexo fue un factor de confusión e interacción al considerar la hospitalización por causas cardiovasculares.

La digoxina es el compuesto más antiguo de la medicina cardiovascular que se continúa utilizando en la práctica clínica contemporánea^{1,2}. Aunque tiene efectos beneficiosos en la IC y puede reducir la frecuencia cardíaca principalmente en reposo^{6,7}, algunos estudios han indicado que su uso puede constituir un factor independiente de riesgo de muerte⁸. Dado que actualmente se dispone de otras alternativas seguras como los BB o los antagonistas del calcio, esta disyuntiva es especialmente relevante. Recientemente se han publicado algunos estudios en este campo. El estudio RIKS-HIA⁹ y el análisis *post-hoc* del estudio AFFIRM¹⁰ pusieron de manifiesto un aumento de la mortalidad en los pacientes tratados con digoxina. El primero examinó los resultados clínicos a 1 año en pacientes tratados con digoxina que presentaban FA, IC congestiva o ambas comparándolos con un grupo de pacientes igualados pero que no recibían tratamiento con digoxina⁸. La mortalidad total fue significativamente superior en los 4.426 pacientes tratados con digoxina que presentaban FA y no tenían antecedentes de IC, en comparación con los 16.587 controles en el momento del alta (HRe = 1,42; IC95%, 1,29-1,56). Es importante señalar que no se observó una diferencia de este tipo en los pacientes con FA e IC ni en los pacientes con IC pero sin FA. En el estudio AFBAR, la HRe fue igual que la descrita en el estudio RIKS-HIA, aunque con un intervalo de confianza más amplio. No se puede descartar la posibilidad de que un mayor tamaño muestral pudiera haberse traducido en un intervalo más reducido. Sin embargo, hay diferencias notables entre los dos estudios. En primer lugar, el RISK-HIA se llevó a cabo en un contexto de cuidados intensivos, lo que dificulta la extrapolación de sus resultados. En segundo lugar, este ensayo solo analizó la mortalidad total, que se basó en una encuesta de ámbito nacional y tuvo un seguimiento de 1 año, en comparación con la media de 2,9 años del AFBAR.

El segundo estudio, un subestudio reciente del AFFIRM¹⁰, ha señalado que, en los pacientes con FA, la digoxina se asoció a un aumento de la mortalidad por cualquier causa tras introducir un control respecto a las comorbilidades y las puntuaciones de propensión, con independencia del sexo y la presencia o ausencia de una IC subyacente. Así, la mortalidad por cualquier causa fue un 41% superior en los pacientes tratados con digoxina, lo cual desaconsejaba el control de la frecuencia con este fármaco como única medicación de primera línea. El ensayo SCAF (*Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation*) puso de manifiesto que la digoxina se administra principalmente a un subgrupo de pacientes con FA más ancianos y frágiles; además, al tener en cuenta estas y otras diferencias en las características de los pacientes, el uso de digoxina parece tener un efecto neutro a largo plazo en cuanto a la mortalidad y los eventos cardiovasculares mayores en los pacientes con FA. En consonancia con ello, los resultados del estudio AFBAR indicaron también que la digoxina se prescribe a pacientes de riesgo elevado, a pesar de que parece tener un efecto neutro en la mortalidad a largo plazo una vez ajustada por edad, comorbilidades y otras características de los pacientes. Los resultados del estudio fueron uniformes al analizarlo en la cohorte completa (pacientes tratados con digoxina, BB, ambos fármacos o ninguno de ellos) o por separado, esto es, para los tratados solo con digoxina o con BB. Sin embargo, por lo que respecta a la supervivencia total, el grupo tratado con BB más digoxina mostró tendencia a peor resultado clínico que el del grupo tratado con BB, digoxina o ninguno de los dos fármacos (figura 1A). Aunque no es posible extraer conclusiones definitivas debido al bajo número de pacientes ($n = 58$), esta observación es importante, ya que se ha propuesto que los BB podrían atenuar los efectos neurohormonales de la digoxina. Sin embargo, cuando se analizó por separado a los pacientes con y sin IC, no hubo diferencias significativas de supervivencia entre los grupos. Además, este hallazgo podría explicarse en parte por la mayor fragilidad de los pacientes de este subgrupo (mayor frecuencia de diabetes mellitus e IC). De todas formas, nuestra opinión es que dicha cuestión requiere futuros estudios para rechazar o confirmar todo tipo de causalidad.

Hay algunas diferencias que se debe resaltar al comparar el AFBAR con el estudio original AFFIRM¹¹. Por ejemplo, la población del AFBAR era de más edad que la descrita en el AFFIRM (74,8 frente a 69,7 años) y tenía mayores porcentajes de mujeres (el 46,9 frente al 39,3%) y de pacientes con hipertensión (el 76,58 frente al 70,8%). La enfermedad coronaria fue el diagnóstico cardíaco predominante en el 17,5% de los pacientes del AFBAR frente al 26,1% de los del AFFIRM. La digoxina se utilizó en monoterapia para el control de la frecuencia en el 34,7% de los pacientes del AFBAR y el 17% del AFFIRM. La tasa de enfermedad renal fue del 9,6% en el AFBAR y de alrededor del 5,5% en el AFFIRM. La tasa de diabetes mellitus no se especificó en el AFFIRM, pero fue considerablemente elevada en la población de nuestro estudio (26,5%). Finalmente, en el AFFIRM, la asociación entre digoxina y mortalidad se evaluó considerando el uso de digoxina como una covariable dependiente del tiempo en un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Al utilizar la digoxina como covariable dependiente del tiempo, los pacientes pasaban del grupo «con digoxina» al grupo «sin digoxina» si se cambiaba su medicación mientras participaban en el estudio, y el tiempo en riesgo de muerte correspondiente se atribuía al grupo respectivo¹². En cambio, en el estudio AFBAR, el uso de digoxina se determinó en un solo momento de valoración fijo, al incluir al paciente en el estudio. Estas razones podrían explicar las diferencias en los valores de supervivencia (el 16,5% en el estudio AFFIRM y el 11,9% en el estudio AFBAR) durante un periodo de seguimiento similar (alrededor de 3 años en el AFBAR y 3,5 en el AFFIRM).

Por otro lado, una comparación del control laxo frente al control estricto de la frecuencia cardíaca del estudio «Lenient versus strict

rate control in patients with atrial fibrillation» (RACE II)¹³ puso de manifiesto que, en comparación con el control estricto de la frecuencia, un control laxo no resultó inferior en cuanto a la frecuencia de eventos clínicos mayores¹³. Esto podría haber constituido un sesgo, con independencia del fármaco elegido, tanto en el estudio AFFIRM como en el AFBAR. Lamentablemente, en el AFFIRM no se realizó una comparación específica del control estricto con el laxo, aunque sí se observó que la frecuencia cardiaca > 100 lpm afectaba a la mortalidad por cualquier causa (HRe = 2,92; IC95%, 2,21-3,85; p = 0,0001) y la mortalidad cardiovascular (HRe = 2,31; IC95%, 1,53-3,50; p = 0,0001). En nuestra base de datos no se dispuso de información sobre la frecuencia cardiaca, por lo que no fue posible evaluar las diferencias con un ajuste respecto al valor de la frecuencia cardiaca.

En cuanto a los pacientes con IC, en estudios anteriores realizados con digoxina en pacientes con IC crónica, se han descrito mejoras de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo¹⁴⁻¹⁷, los síntomas de IC^{18,19} y la capacidad de ejercicio^{13,14}. Aunque del estudio del *Digitalis Investigation Group* (DIG)²⁰ se excluyó a los pacientes con FA, este fue el ensayo más amplio en el que se haya examinado la seguridad de la digoxina en pacientes con IC. Se asignó aleatoriamente a los pacientes a digoxina o placebo; se observó que la digoxina tenía un efecto neutro en la mortalidad por cualquier causa (HRe = 0,99; IC95%, 0,91-1,07; p = 0,80), pero reducía la tasa de hospitalizaciones por IC. Un análisis más detallado de los datos del ensayo DIG mostró que el efecto beneficioso de la digoxina solamente se daba en los pacientes que estaban en ritmo sinusal con concentraciones de digoxina en suero bajas (0,9 ng/ml). Las concentraciones séricas de digoxina se determinaron con frecuencia en el ensayo DIG; esto es importante ya que, como se sabe, se alcanzan efectos neurohormonales e inotrópicos positivos con concentraciones plasmáticas del fármaco bajas y, como se ha descrito en el ensayo DIG, los pacientes con valores de digoxina más altos presentaron peores resultados clínicos²⁰. Dhaliwal et al²¹, en una cohorte de pacientes con IC (n = 347, de los que 155 recibían tratamiento con digoxina), no identificaron una reducción de las hospitalizaciones por IC ni observaron efecto beneficioso alguno en los subgrupos de pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda grave y fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 25% o de clase III-IV de la *New York Heart Association*. Es de destacar que esta población de estudio era de más edad, con un porcentaje elevado de pacientes con IC en clase III-IV de la *New York Heart Association* y con más comorbilidades médicas, sobre todo diabetes mellitus e hipertensión. En el estudio AFBAR, la supervivencia, la morbilidad y la mortalidad cardiovascular no fueron superiores en los pacientes con diagnóstico clínico de IC asignados a tratamiento con digoxina. De los 95 pacientes con IC, 29 (30,5%) fallecieron durante el seguimiento. El tratamiento con digoxina no se asoció a la mortalidad por cualquier causa, la hospitalización por cualquier causa o la hospitalización por causas cardiovasculares. En consonancia con lo que indica la evidencia actualmente disponible, los pacientes con IC que no recibieron tratamiento con BB presentaron unos resultados clínicos significativamente peores (por lo que respecta a la hospitalización por causas cardiovasculares) que los pacientes tratados con BB, pero también que los pacientes tratados con digoxina más BB.

Por último, en nuestro estudio no se observó interacción del sexo con el tratamiento con digoxina en cuanto a la mortalidad por cualquier causa o la supervivencia sin hospitalización por cualquier causa. El análisis *post-hoc* del DIG indicó que la digoxina, utilizada en el tratamiento de la IC, puede aumentar la mortalidad de las mujeres aproximadamente un 20%, pero no la de los varones²². No obstante, esta observación no se ha confirmado en otros estudios observacionales. Por ejemplo, en un estudio llevado a cabo usando la base de datos de la población de

la *Health Information Network*²³ que tenía por objetivo estudiar la influencia de la exposición a digoxina en la mortalidad de varones y mujeres con diagnóstico de IC (n = 10.808 mujeres), se observó ausencia de interacciones importantes entre el uso de digoxina y el sexo que afectarían a la mortalidad; los resultados del AFBAR y de la *Health Improvement Network Database* concuerdan con dos estudios observacionales previos que tampoco observaron interacción alguna entre digoxina y sexo^{23,24}. Dado que la observación de interacción en el ensayo DIG se basó en los resultados de un análisis *post-hoc*, cabría la posibilidad de que se tratara de un error de tipo 1 (falso positivo)²³. Sin embargo, también es posible que los resultados del ensayo DIG sean correctos y que los estudios observacionales puedan estar sesgados por factores de confusión no medidos que afecten al análisis de interacción. Tiene interés señalar que, en nuestra población de estudio, el sexo mostró interacción y se asoció con la hospitalización por causas cardiovasculares. Aunque esta observación podría deberse a diferencias legítimas en las prácticas de prescripción para las poblaciones de varones y mujeres con IC^{23,24}, creemos que se debe investigar esta cuestión con mayor profundidad.

Limitaciones

Una limitación importante de este estudio es la falta de asignación aleatoria al tratamiento con digoxina; sin embargo, puesto que hay otras formas de alcanzar el control de la frecuencia, y dada la falta de interés comercial al respecto, actualmente sería difícil realizar un ensayo aleatorizado sobre digoxina y control de la frecuencia cardiaca en la FA.

Los análisis de subgrupos son exploratorios y tienen la limitación inherente al bajo tamaño muestral. Así pues, se debe interpretar con precaución estos resultados.

La precisión de las clasificaciones clínicas de las muertes (en especial por lo que respecta a la muerte cardiovascular o arrítmica) es escasa. Como se ha mencionado anteriormente, otra limitación es que no se dispuso de información sobre las dosis individuales de digoxina en el conjunto de datos; sin embargo, la dosis máxima durante la obtención de los datos fue de 0,25 mg/día. Así pues, no podemos valorar si las concentraciones séricas de digoxina tienen valor predictivo de los resultados de mortalidad.

No se registraron valores de la frecuencia cardiaca en la base de datos, como tampoco en la mayoría de los estudios amplios mencionados en el apartado de discusión. Esta variable es importante y podría resultar útil tenerla en cuenta en futuros estudios.

Otra limitación adicional es que la estrategia elegida (control de la frecuencia frente a control del ritmo) no se registró en la base de datos, por lo que no fue posible introducir un ajuste en los resultados clínicos respecto a esa variable.

Por último, en este estudio no se evaluaron los resultados clínicos de la anticoagulación oral, lo que se debe tener en cuenta al interpretar sus conclusiones.

CONCLUSIONES

En este registro prospectivo, llevado a cabo en pacientes con FA de una misma área de salud, el tratamiento con digoxina no se asoció a aumento de la mortalidad por cualquier causa, la supervivencia libre de hospitalización por cualquier causa o la supervivencia libre de hospitalización por causas cardiovasculares, con independencia de la presencia o ausencia de IC subyacente, a pesar del perfil cardiovascular más desfavorable en este contexto.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no habría sido posible sin la inestimable contribución de los médicos participantes. El elevado número de participantes no permite expresar los merecidos agradecimientos individuales tal como habríamos querido.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Withering W. An account of the foxglove and some of its medical uses with practical remarks on dropsy and other diseases. En: Willins FA, Keys TE, editores. *Classics of cardiology*. Nueva York: Henry Schuman, Dover Publications; 1941. p. 231–52.
- Gheorghade M, Van Veldhuisen DJ, Colucci WS. Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation*. 2006;113:2556–64.
- Eichhorn EJ, Gheorghade M. Digoxin—new perspective on an old drug. *N Engl J Med*. 2002;347:1394–5.
- Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Digoxin in atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort study of Atrial Fibrillation (SCAF). *Heart*. 2010;96:275–80.
- Abu-Assi E, Otero-Raviña F, Allut Vidal G, Coutado Méndez A, Vaamonde Mosquera L, Sánchez Loureiro M, et al; Grupo Barbanza researchers. Comparison of the reliability and validity of four contemporary risk stratification schemes to predict thromboembolism in non-anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2011;19:349–54.
- Martí-Almor J, Bazán V, Vallés E, Benito B. Tratamiento antiaritmico farmacológico en fase crónica de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013;13(C):21–6.
- Alfonso Martín. Tratamiento agudo de la fibrilación auricular en urgencias. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013;13(C):14–20.
- García-Castelo A, García-Seara J, Otero-Raviña F, Lado M, Vizcaya A, Vidal JM, et al; Barbanza Group Investigators. Prognostic impact of atrial fibrillation progression in a community study: AFBAR Study (Atrial Fibrillation in the Barbanza Area Study). *Int J Cardiol*. 2011;153:68–73.
- Hallberg P, Lindbäck J, Lindahl B, Stenstrand U, Melhus H; RIKS-HIA group. Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:1201–2.
- Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, Ziada K, Bailey AL, Zegarra MM, et al. Increased mortality among patients taking digoxin—analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J*. 2012;27:1–8.
- Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825–33.
- Murphy SA. When 'digoxin use' is not the same as 'digoxin use': lessons from the AFFIRM trial. *Eur Heart J*. 2013;34:1465–7.
- Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al; RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362:1363–73.
- Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK; PROVED Investigative Group. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal inpatients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:955–62.
- Packer M, Gheorghade M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med*. 1993;329:1–7.
- The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. *JAMA*. 1988;259:539–44.
- Di Bianco R, Shabetai R, Kostuk W, Moran J, Schlant RC, Wright R. A comparison of oral milrinone, digoxin, and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1989;320:677–83.
- The German and Austrian Xamoterol Study Group. Double-blind placebo-controlled comparison of digoxin and xamoterol in chronic heart failure. *Lancet*. 1988;1:489–93.
- Guyatt GH, Sullivan MJ, Fallen EL, Tihal H, Rideout E, Halcrow S, et al. A controlled trial of digoxin in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1988;61:371–5.
- The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336:525–33.
- Dhaliwal AS, Bredikis A, Habib G, Carabello BA, Ramasubbu K, Bozkurt B. Digoxin and clinical outcomes in systolic heart failure patients on contemporary background heart failure therapy. *Am J Cardiol*. 2008;102:1356–60.
- Rathmore SS, Wang Y, Krumholz M. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:1403–11.
- Flory JH, Ky B, Haynes K, Brunelli S, Munson J, Rowan C, et al. Observational cohort study of the safety of digoxin use in women with heart failure. *BMJ Open*. 2012;2:e000888.
- Domanski M, Fleg J, Bristow M, Knox S. The effect of gender on outcome in digitalis-treated heart failure patients. *J Card Fail*. 2005;11:83–6.