



Medicina de Familia
SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



AVANCES EN MEDICINA

Uso de digoxina en pacientes con fibrilación auricular y resultados cardiovasculares adversos: un análisis retrospectivo de rivaroxabán oral directo del factor Xa inhibición una vez al día en comparación con el antagonismo de la vitamina K para la prevención del ictus y de la embolia en la fibrilación auricular (ROCKET AF)



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)

J.A. Divisón Garrote^{a,c,d,*} y C. Escobar Cervantes^{b,d}

^a Atención Primaria, Centro de Salud Casas Ibáñez, Albacete, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital La Paz, Madrid, España

^c Facultad de Medicina, Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM), Murcia, España

^d Grupo HTA SEMERGEN

Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina L, Halperin JL, Breithardt G, Singer DE et al, and ROCKET AF Steering Committee and Investigators. 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

Resumen

Introducción: La digoxina es un fármaco ampliamente utilizado para el control de la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular (FA).

Objetivo: Estudiar el uso de digoxina en pacientes del estudio ROCKET AF que comparaba rivaroxabán con antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular.

Métodos: Análisis retrospectivo de pacientes del estudio ROCKET AF que utilizaron digoxina al inicio del estudio y durante el seguimiento. Los pacientes del estudio fueron reclutados de 45 países, y tenían FA y factores de riesgo asociados, teniendo un riesgo moderado-alto de ictus con o sin insuficiencia cardíaca. Se utilizó un modelo de regresión de Cox de riesgos proporcionales, ajustado por características basales y fármacos utilizados, para investigar la asociación

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jadivison@telefonica.net (J.A. Divisón Garrote).

de digoxina con todas las causas de mortalidad, mortalidad vascular y muerte súbita.

Resultados: En los 14.171 pacientes aleatorizados, la digoxina fue utilizada en 5.239 (37%) de ellos. Los pacientes que la tomaban fueron sobre todo mayores (48 versus 38%), con historia de insuficiencia cardíaca (73 versus 66%), diabéticos (43 versus 38%) y con FA persistente (88 versus 77%); $p < 0,0001$ para cada comparación. Después del ajuste, la digoxina fue asociada con un incremento de todas las causas de mortalidad (5,41 versus 4,30 eventos por 100 pacientes/año; HR: 1,17; IC 95%: 1,04-1,32; $p = 0,0093$), mortalidad vascular (3,55 versus 2,69 eventos por 100 pacientes/año; HR: 1,19; IC 95%: 1,03-1,39; $p = 0,0201$) y muerte súbita (1,68 versus 1,12 eventos por 100 pacientes/año; HR: 1,36; IC 95%: 1,08-1,70; $p = 0,0076$).

Conclusiones: La digoxina está asociada con un incremento significativo de todas las causas de mortalidad, muerte vascular y muerte súbita en pacientes con fibrilación auricular. Esta asociación ha sido independiente de otros factores pronósticos. Un ensayo clínico aleatorizado del uso de digoxina en el tratamiento de la fibrilación auricular, en pacientes con y sin insuficiencia cardíaca, sería necesario.

Comentario

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente observada en la práctica clínica, se estima que actualmente afecta a unos 30 millones de personas en el mundo. Esta arritmia, se asocia con un incremento del riesgo de ictus, insuficiencia cardíaca, deterioro cognitivo y muerte.

También es un hecho conocido el riesgo elevado de aparición de FA en pacientes hipertensos con hipertrofia del ventrículo izquierdo.

El objetivo fundamental en el tratamiento de la FA, es el control de la frecuencia cardíaca (FC) que puede ayudar a reducir los síntomas y el riesgo de complicaciones. Diferentes estudios han puesto de manifiesto, que no hay diferencias en cuanto al valor pronóstico del control del ritmo frente al control de la FC en pacientes con FA.

El control de la FC, generalmente es alcanzado con uno o varios fármacos de diferentes clases como son los betabloqueantes, calcio-antagonistas no dihidropiridínicos y digoxina.

Las directrices americanas para el manejo de la FA recomiendan el uso de digoxina, con grado de recomendación I (nivel de evidencia C), para alcanzar el control de la FC en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo reducida. Con grado de recomendación IIa (nivel de evidencia B), su uso en combinación con otros fármacos, como betabloqueantes o calcio-antagonistas no dihidropiridínicos, para pacientes con insuficiencia cardíaca y FE preservada para el control de la FC en reposo y durante el ejercicio. Las directrices europeas para el manejo de la FA recomiendan el uso de digoxina, con grado de recomendación IIa (nivel de evidencia C), para el control de la FC en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción del ventrículo izquierdo.

La digoxina, ha sido evaluada en diferentes ensayos clínicos de pacientes con insuficiencia cardíaca sin FA, pero son pocos los estudios en pacientes con FA. Los escasos estudios realizados con digoxina, en pacientes con FA, han mostrado resultados inconsistentes, en alguno de ellos, como el estudio TREAT AF¹ y el estudio AFFIRM², se puso de manifiesto un posible aumento de la mortalidad con el uso de digoxina, aunque algún sub-análisis *post-hoc* del estudio AFFIRM relacionó el probable efecto de la digoxina con otras variables, como las condiciones de uso y otras condiciones asociadas en los pacientes.

En otro estudio, realizado por Okim et al.³, se puso de manifiesto, en pacientes hipertensos con FA, un aumento de la mortalidad con el uso de digoxina, pero al realizar un ajuste por otras variables asociadas en los pacientes que tomaban digoxina, el efecto sobre la mortalidad desaparecía y los autores atribuyen el exceso de mortalidad a las condiciones asociadas en los pacientes tratados con digoxina.

El análisis *post-hoc* de Washam et al., realizado en pacientes del ensayo clínico ROCKET AF, evalúa el efecto de digoxina en pacientes con FA, incluyendo pacientes con y sin insuficiencia cardíaca. En este análisis, se puso de manifiesto un posible efecto deletéreo de la digoxina en cuanto a la mortalidad total, mortalidad vascular y muerte súbita. Los resultados sugieren que el tratamiento con digoxina en pacientes con FA está asociado con un incremento del riesgo de mortalidad, este incremento del riesgo se observó incluso después de ajustar por otras variables de riesgo. Estos hallazgos podrían tener importantes implicaciones en el tratamiento de los pacientes con FA.

La digoxina puede tener cierto efecto tóxico y producir trastornos de la conducción y taquiarritmias que compliquen el pronóstico del paciente.

Los hallazgos del análisis *post-hoc* realizado por Washam et al. y de otros estudios, que sugieren un incremento de la mortalidad con el uso de digoxina, en pacientes con FA, deberían ser una llamada a la precaución en cuanto al uso de digoxina en estos pacientes, tengan o no insuficiencia cardíaca. Habría que replantearse, el uso de otros fármacos como betabloqueantes o calcio-antagonistas no dihidropiridínicos para el control de la FC en los pacientes con FA. En el estudio ROCKET AF se puso de manifiesto, en el periodo basal del estudio, que sólo un 65% de los pacientes estaban tratados con betabloqueantes y menos de un 30% con calcio-antagonistas no dihidropiridínicos.

Habría que hacer la consideración de que la relación de la digoxina con la morbilidad puede guardar relación con un perfil clínico de más riesgo de los pacientes tratados. En caso de usarla debería ser en pacientes bien seleccionados, quizás como opción alternativa a otros fármacos que contralan FC y con dosis adecuadas, ajustando esta dosis al perfil clínico del paciente, y vigilando con cierta periodicidad los niveles del fármaco para evitar la toxicidad.

Son necesarios más estudios que aclaren el efecto de la digoxina en pacientes con FA, y aporten evidencias a los médicos de los riesgos y beneficios de su uso.

Bibliografía

1. Turakhia MP, Santangeli P, Wilkenmayer WC, Xu X, Ullal AJ, Than CT, 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.
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*. 2013;34:1481–8.
3. Okim PM, Hille DA, Wachtell K, Kjeldsen SE, Boman K, Dahlöf B, et al. Digoxin use and risk of mortality in hypertensive patients with atrial fibrillation. *J Hypertens*. 2015;33:1480–6.