

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

San Vicente Mártir



**INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO CON DIGOXINA EN EL PRONOSTICO DE
LA FIBRILACIÓN AURICULAR**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Autor: LUIS ÁNGEL URGOITI GONZÁLEZ

Tutor: Dr. AURELIO QUESADA DORADOR

Valencia, a 10 mayo de 2020

Agradecimientos

A mi tutor, el Dr. Aurelio Quesada Dorador, por darme la oportunidad y confiar en mí para este trabajo, por todos sus consejos, su tiempo y su paciencia en este año tan difícil para todos.

A Marcelino Pérez Bermejo, por su ayuda, orientación y paciencia con la estadística.

A la Universidad Católica de Valencia, por darme la oportunidad de estudiar esta carrera y contribuir a mi crecimiento como persona.

A Carlos y Aránzazu, por todo su apoyo y el tiempo invertido juntos en la recogida de información y por hacer este proceso más llevadero.

A mis padres, por nunca dejar de creer en mí, por su confianza y su esfuerzo para ayudarme a alcanzar mis metas, y por no faltar tanto en los malos como en los buenos momentos.

A mi hermano, por sus consejos, su confianza y por ser siempre mi ejemplo a seguir.

Índice:

I.	<u>Abreviaturas</u>	1
II.	<u>Resumen y Abstract</u>	3
	2.1 Resumen.	
	2.2 Palabras claves.	
	2.3 Abstract.	
III.	<u>Introducción</u>	5
	3.1 Epidemiología, Patogenia y Aspectos Clínicos de la Fibrilación Auricular.	
	3.1.1 Epidemiología e Impacto Social.	
	3.1.1.1 Incidencia y prevalencia de la fibrilación auricular.	
	3.1.1.2 Morbimortalidad e impacto de la fibrilación auricular en el sistema de salud.	
	3.1.2 Patogénesis de la fibrilación auricular.	
	3.1.3 Factores de riesgo para el desarrollo de la fibrilación auricular.	
	3.1.4 Clasificación de la fibrilación auricular.	
	3.1.5 Aspectos clínicos y complicaciones de la fibrilación auricular.	
	3.1.5.1 Clínica, FA silente y escala EHRA.	
	3.1.5.2 Complicaciones de la FA.	
	3.1.6 Diagnostico.	
	3.1.7 Tratamiento y prevención.	
	3.1.7.1 Tratamiento para el control de la frecuencia cardiaca.	
	3.1.7.2 Tratamiento para el control del ritmo cardiaco.	
	3.1.7.3 Propuestas de algoritmos de actuación ante un episodio de fibrilación auricular en urgencias.	
	3.1.7.4 Prevención de posibles complicaciones.	
	3.1.7.5 Tratamiento y prevención de recurrencias.	
	3.2 Farmacología e indicaciones de la digoxina	
	3.2.1 Características principales de la digoxina	
	3.2.1.1 Mecanismo de acción	
	3.2.1.2 Farmacocinética	
	3.2.2 Acción clínica e indicaciones principales de uso	

- 3.2.3 Dosificación y método de empleo
- 3.2.4 Efectos adversos e interacciones de la digoxina
- 3.2.5 Uso y manejo de la digoxina en pacientes con fibrilación auricular

3.3 Resultados del empleo de la digoxina en fibrilación auricular.

IV.	<u>Justificación, Hipótesis y Objetivos</u>	28
	4.1 Justificación	
	4.2 Hipótesis	
	4.3 Objetivos	
	4.3.1 Primario	
	4.3.2 Secundarios	
V.	<u>Material y métodos</u>	29
	5.1 Diseño del estudio	
	5.2 Población del estudio	
	5.3 Periodo de estudio	
	5.4 Grupos del estudio	
	5.5 Criterios de inclusión y exclusión	
	5.5.1 Criterios de inclusión	
	5.5.2 Criterios de exclusión	
	5.6 Diagrama de flujo muestral y grupos de estudio	
	5.7 Variables	
	5.7.1 Variables demográficas	
	5.7.2 Variables fisiológicas basales	
	5.7.3 Variables clínicas	
	5.7.4 Variables del episodio índice	
	5.7.5 Escalas pronósticas	
	5.8 Seguimiento	
	5.9 Análisis estadístico	
	5.10 Aprobación del estudio	

VI.	<u>Resultados</u>	37
	6.1 Características basales del total de la muestra	
	6.2 Contraste entre las características basales según grupo con digoxina o sin digoxina	
	6.3 Características clínicas del episodio índice de fibrilación auricular	
	6.4 Comparación según el tratamiento en urgencias y el plan terapéutico entre ambos grupos	
	6.5 Comparación de las cardioversiones eléctricas y su eficacia de la muestra	
	6.6 Comparación de los efectos adversos de la muestra durante el periodo de estudio, según grupo (con o sin digoxina).	
	6.7 Análisis comparativo de supervivencia de eventos según tratamiento con/sin digoxina y análisis multivariante.	
	6.7.1 Mortalidad.	
	6.7.2 Recidiva FA.	
	6.7.3 Asistencia en urgencias.	
	6.7.4 Ingreso por insuficiencia cardiaca.	
	6.7.5 Hospitalizaciones.	
	6.7.6 Embolismo.	
	6.7.7 Recidiva tras CVE.	
VII.	<u>Discusión</u>	59
	7.1 Características basales según tratamiento con o sin digoxina.	
	7.2 Diferencias en la mortalidad total según tratamiento con o sin digoxina.	
	7.3 Diferencias en el pronóstico y eventos adversos de la FA según tratamiento con o sin digoxina.	
	7.4 Limitaciones del estudio.	
VIII.	<u>Conclusiones</u>	69
IX.	<u>Bibliografía</u>	70
X.	<u>Anexos</u>	79
	10.1 Anexo 1: Definición de variables y exposición del resto de variables recogidas en la base de datos del estudio.	
	10.2 Anexo 2: Informe del Comité Ético De Investigación Clínica.	

I. Abreviaturas

- AAS: Ácido acetilsalicílico.
- ACOs: Anticoagulantes orales.
- ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa.
- ACV: Accidente cerebrovascular.
- AIT: Accidente isquémico transitorio.
- ARA II: Antagonista del receptor de la angiotensina II.
- AV: Auriculoventricular.
- AVKs: Antagonistas de la vitamina K.
- BAV: Bloqueo auriculoventricular.
- CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica
- CHGUV: Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.
- CVE: Cardioversión eléctrica.
- CVF: Cardioversión farmacológica.
- DM: Diabetes Mellitus.
- EAP: Edema agudo de pulmón.
- ECG: Electrocardiograma.
- EHRA: European Heart Rhythm Association.
- EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- ERC: Enfermedad renal crónica.
- ETE: Ecocardiografía transesofágico.
- FA: Fibrilación auricular.
- FAA: Fármacos antiarrítmicos.
- FC: Frecuencia cardiaca.
- FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- HBPM: Heparina de bajo peso molecular.
- HR: Hazard Ratio.
- HTA: Hipertensión arterial.
- IAM: Infarto agudo de miocardio.
- IC: Insuficiencia cardiaca.
- ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva.

- IECA: Inhibidor del enzima conversor de la angiotensina.
- INR: International normalised ratio (Cociente internacional normalizado).
- IV: Intravenoso.
- MC: Miocardiopatía.
- MCD: Miocardiopatía dilatada.
- MCH: Miocardiopatía hipertrófica.
- NACOs: Nuevos anticoagulantes orales.
- PAS: Presión arterial sistólica.
- PAD: Presión arterial diastólica.
- RMN: Resonancia magnética nuclear.
- SAHS: Síndrome de apnea e hipopnea del sueño.
- TC: Tomografía computarizada.
- UE: Unión Europea.
- VI: Ventrículo izquierdo.

II. Resumen y Abstract

2.1 Resumen

Hipótesis: El tratamiento con digoxina de los pacientes con fibrilación auricular (FA) se asocia a un riesgo aumentado de muerte.

Objetivos: Estudiar la morbimortalidad de pacientes con FA tratados con/sin digoxina.

Material y métodos: Se estudió una muestra de 2005 pacientes atendidos por un episodio de FA en las urgencias del CHGUV entre 2010 y 2015, con un seguimiento mínimo de un año. La muestra se distribuyó en dos grupos (224 pacientes con y 1781 sin digoxina).

Resultados: En el grupo tratado con digoxina se registró una mayor edad y un mayor porcentaje de EPOC, insuficiencia cardiaca (IC) y puntuación media en la escala CHA₂DS₂-VASc. La mortalidad durante el seguimiento en el análisis univariado fue mayor ($p < 0,001$) en los pacientes con digoxina (54,70%), respecto a los que no la llevaban (38,90%), sin ser esta diferencia significativa en el análisis de Cox. La prueba de Kaplan Meier mostró un menor tiempo de supervivencia en el grupo de digoxina (Log-Rank $p = 0,008$). El análisis univariado y multivariado, detectaron un mayor riesgo de hospitalización de causa cardiovascular (OR 1,527; IC95%: 1,136-2,052; $p < 0,001$) y por IC (OR 1,718; IC95%: 1,255-2,353; $p < 0,001$) en los pacientes con digoxina. Un 8,04% presentaron intoxicación digitálica.

Conclusión: El uso de digoxina se asoció a una reducción en el tiempo a la muerte en nuestros pacientes y a un aumento significativo e independiente del riesgo de hospitalizaciones. Además, se asoció un porcentaje de intoxicaciones no despreciable. Por ello su uso debería ser extremadamente restrictivo y solo en ausencia de otras alternativas.

2.2 Palabras clave

Digoxina; Fibrilación Auricular; Hospitalización; Mortalidad.

2.3 Abstract

Hypothesis: Treatment of patients with digoxin affected by atrial fibrillation (AF) is associated with an increased risk of death.

Objectives: Comparative analysis of morbidity and mortality in patients with AF treated with/without digoxin.

Material and methods: A sample of 2005 patients attended for an episode of AF in the emergency department of the CHGUV between 2010 and 2015, with a minimum follow-up of one year, was studied. The sample was distributed in two groups (224 patients with and 1781 without digoxin).

Results: The group treated with digoxin was older and had a higher percentage of COPD, heart failure (HF) and mean score on the CHA2DS2-VASc scale. Mortality during follow-up in the univariate analysis was higher ($p < 0.001$) in patients with digoxin (54.70%) compared to those without digoxin (38.90%), although this difference was not significant in the Cox regression analysis. The Kaplan Meier test showed a shorter survival time in the digoxin group (Log-Rank $p = 0.008$). However, univariate as well as multivariate analysis, detected a higher risk of hospitalization for cardiovascular cause (OR 1.527; 95%CI: 1.136-2.052; $p < 0.001$) and HF (OR 1.718; 95%CI: 1.255-2.353; $p < 0.001$) in digoxin-treated patients. A total of 8.04% presented digitalis intoxication.

Conclusion: The use of digoxin was associated with a reduction in the time to death in our patients and a significant and independent increase in the risk of hospitalizations. In addition, it was associated with a non-negligible percentage of intoxications. Therefore, its use should be extremely restrictive and only in the absence of others alternatives.

Keywords: Atrial Fibrillation; Digoxin; Hospitalization; Mortality.

III. Introducción

La fibrilación auricular (FA) consiste en un ritmo cardíaco anormal, que se caracteriza por una descarga rápida y descoordinada de impulsos eléctricos en las cámaras superiores del corazón. Como resultado de este acontecimiento, la sangre no puede ser bombeada de manera efectiva a las cámaras inferiores (ventrículos). Por lo tanto, nos encontramos con un corazón que tiene una contracción descoordinada, produciendo un latido rápido, irregular e inefectivo.

A lo largo de este trabajo, se procederá a investigar la influencia de la digoxina sobre el pronóstico en pacientes con FA, que durante el periodo de investigación tomaban dicho fármaco. Por ello, a continuación, llevaremos a cabo una revisión de los apartados más importantes, tanto de la FA como de la digoxina

3.1 Epidemiología, Patogenia y Aspectos Clínicos de la Fibrilación Auricular.

3.1.1 Epidemiología e Impacto Social.

La fibrilación auricular, globalmente, es considerada la arritmia más común dentro de las alteraciones graves del ritmo cardíaco¹. Como consecuencia, produce un incremento importante tanto de la morbimortalidad de la población, como de los gastos económicos del sistema sanitario.

3.1.1.1 Incidencia y Prevalencia de la fibrilación auricular.

La prevalencia e incidencia total de la FA, considerando países desarrollados y en vías de desarrollo, están aumentando progresivamente². Hasta el punto de que los hallazgos obtenidos son de gran preocupación para las políticas de salud pública y los costos de la atención médica.

En 2010 se estimó a nivel mundial que había 20,9 millones de varones y 12,6 millones de mujeres con FA, teniendo mayor incidencia en los países desarrollados². Estos datos orientan a una prevaencia total de aproximadamente el 3% de los adultos de 20 o más años. Contando con una mayor prevalencia en ancianos y pacientes con obesidad, diabetes o enfermedades cardiovasculares (enfermedad coronaria, valvulopatías, hipertensión o insuficiencia cardíaca)³.

De igual forma, se calculó una incidencia de FA de 77,5 y 48,3 casos anuales, de varones y mujeres respectivamente, por cada 100.000 habitantes. Comparando estos datos de 2010 (77,5 y 48,3 casos anuales por cada 100.000 habitantes) con los datos obtenidos en 1990 (60,7 y 43,8), se verificó un ascenso en el diagnóstico de la FA con el transcurso de los años².

Desde el punto de vista de la Unión Europea, se determinó una prevalencia en 2010 de 8.8 millones de adultos con FA. Si la prevalencia estimada se mantiene, se llegaría a 17.9 millones en el año 2060. (Figura 1)

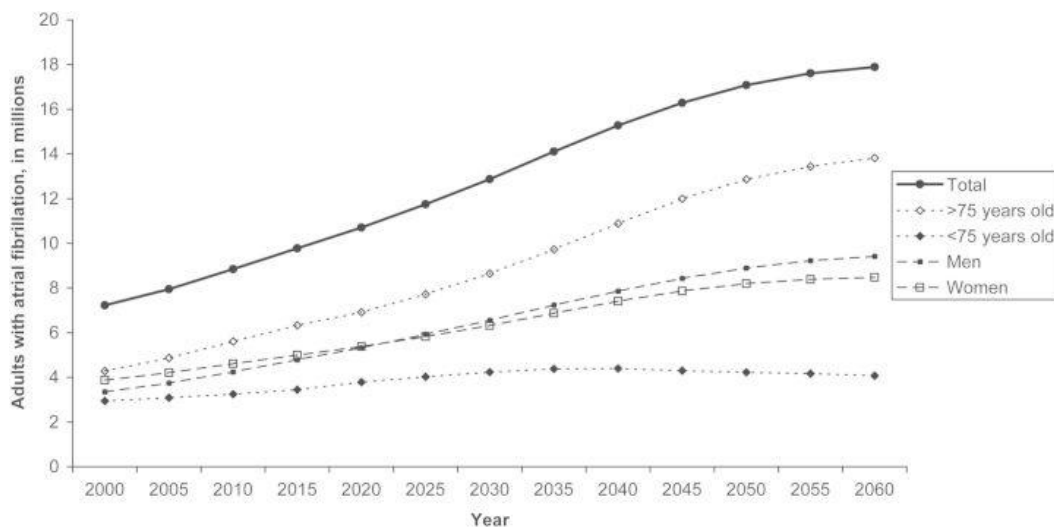


Figura 1: Proyección del número de adultos con FA en la UE entre 2000 y 2060⁴.

Ahora bien, si solamente tenemos en cuenta la población española, los resultados del estudio OFRECE⁵ nos muestran una prevalencia de FA en mayores de 40 años del 4´4%. En la prevalencia total no encontramos diferencias significativas entre varones o mujeres. Sin embargo, podemos observar disparidades cuando tenemos en cuenta el rango de edad, aumentándose a partir de los 60 años.

3.1.1.2 Morbimortalidad e impacto de la fibrilación auricular en el sistema de salud.

Como podemos observar la FA está en aumento, siendo un hecho de gran importancia para el sistema de salud, puesto que conlleva un incremento de manera independiente de 1.9 veces el riesgo de mortalidad en mujeres y 1,5 en varones⁶. Además, esta enfermedad se relaciona estrechamente con morbilidades como la insuficiencia cardiaca y los accidentes

cerebrovasculares. Como resultado, el paciente verá afectada su calidad de vida, aumentando el número de hospitalizaciones, siendo un 10- 40% de los enfermos hospitalizados anualmente³.

El motivo de un mayor número de casos de FA se debe al envejecimiento progresivo de la población, la mayor supervivencia de los pacientes con enfermedades cardiovasculares y un incremento de los factores de riesgo, en especial la obesidad⁷. Por lo tanto, este auge de nuevos casos conlleva notables consecuencias en el sistema de salud público⁴.

3.1.2 Patogénesis de la fibrilación auricular.

La fibrilación auricular es una enfermedad compleja, la cual es alimentada por alteraciones estructurales en el tejido auricular. Como resultado se producen patrones electrofisiológicos complejos que hacen que tanto la aurícula como el sistema autónomo se vuelvan disfuncionales. Esto da lugar a un círculo vicioso de eventos de remodelado auricular (eléctricos, estructurales y contráctiles) que promueven y mantienen la FA⁸.

Con respecto a los mecanismos que están involucrados en el remodelado estructural auricular, son importantes los factores externos de estrés (IC, DM, HTA, obesidad, enfermedad arterial coronaria, envejecimiento y los antecedentes familiares) además de la propia FA. A consecuencia de estos factores se producen cambios fisiopatológicos, como fibrosis, infiltración grasa, aumento de la cantidad de tejido conectivo, hipertrofia y apoptosis⁹. Así pues, estas alteraciones estructurales de la aurícula producen una desconexión eléctrica entre los haces musculares, acortando los periodos refractarios auriculares³. Lo cual, favorece que las células estén constantemente excitándose, facilitando la aparición del fenómeno de reentrada y la perpetuación de la FA.

En relación con la génesis de la actividad que desencadena posteriormente la FA, aparecen varios mecanismos, que se han ido descubriendo a lo largo de los años. Entre ellos son destacables los siguientes:

- La presencia de un **foco ectópico en las venas pulmonares**¹⁰:

En 1998 se observó cómo aparecían potenciales espontáneos en una fuente focal ectópica que desencadenaba la FA. Además, se descubrió como las venas en sus dos

centímetros iniciales de profundidad estaban formadas por tejido muscular y como la ablación de esos focos resultaba en la interrupción de la arritmia.

➤ La presencia de **rotors**:

La FA perdura por una conducción de ondas independientes que se van propagando por el musculo de la aurícula siguiendo un patrón caótico³. Este fenómeno acaba generando “rotors”, siendo capaz de mantenerla.

Es importante resaltar que la FA no siempre aparece en pacientes con cardiopatía estructural, sino que también es posible que se manifieste en corazones estructuralmente normales. Este hecho se conoce como fibrilación auricular focal, que suele englobar a un grupo de pacientes normalmente jóvenes, con múltiples episodios de fibrilación y mayoritariamente resistentes a los antiarrítmicos. En estos casos no existe cardiopatía estructural y únicamente predomina la enfermedad eléctrica, es decir los focos ectópicos en los alrededores de las venas pulmonares.

3.1.3 Factores de riesgo para el desarrollo de la fibrilación auricular

Los factores de riesgos son características o condiciones patológicas por las que un individuo tiene mayor probabilidad de contraer una enfermedad. Como en cualquier otra patología, la FA posee factores tanto modificables como no modificables.

En relación con los no modificables, nos encontramos con tres factores de notable importancia. Por un lado, tenemos la edad, que a medida que avanzan los años la prevalencia e incidencia de desarrollar una FA aumenta^{5, 13}. No solo hay que destacar un incremento en la FA, pues un paciente con edad avanzada es más susceptible a desarrollar otro tipo de enfermedades cardiovasculares (IC, enfermedad coronaria, valvulopatía o HTA). las cuales favorecen la aparición y mantenimiento de la arritmia. De igual forma nos encontramos diferencias entre la incidencia y prevalencia según el sexo. En el caso de la FA, las mujeres generalmente tienen una menor prevalencia e incidencia ajustada por edad que los varones. Sin embargo, dada la mayor longevidad de las mujeres, el número total de varones y mujeres con FA es similar¹¹. Para terminar con los factores no modificables nos encontramos con la herencia genética, la cual tiene un papel importante sobre todo en la FA de inicio temprano. Cabe resaltar que un tercio de los pacientes con FA tienen en su genoma ciertas variantes

que predisponen a ella. Dentro de estas variantes genéticas, se considera a la *Pitx2* en el Cr 4q25, la más importante. Como resultado el portador tiene hasta 7 veces más riesgo de desarrollar la arritmia³.

Con respecto a los factores modificables, nos encontramos con un gran número de enfermedades cardiovasculares y agentes concomitantes que provocan el incremento del riesgo de FA. De tal forma, es destacable la IC, puesto que se encuentra estrechamente relacionada con la FA. Los cambios estructurales que se producen en la IC facilitan el desarrollo y progresión de la fibrilación. En consecuencia, los pacientes con IC y FA concurrente tienen un pronóstico significativamente peor¹². Así mismo, otra causa frecuente de FA son las enfermedades de las válvulas cardiacas (estenosis o regurgitación) principalmente cuando se afectan las válvulas auriculo-ventriculares. De tal modo que aproximadamente un 30% de las FA tienen relación con alguna valvulopatía³. Mientras tanto otro factor de riesgo importante es la hipertensión arterial, que aumenta 1,42 veces el riesgo de sufrir FA¹³. Este incremento no es especialmente desmesurado, pero adquiere importancia por la alta prevalencia de la HTA en la sociedad. Sin embargo, un tratamiento adecuado dirigido a la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona permite prevenir el remodelado estructural y la FA recurrente³. Hay otros factores destacables como la obesidad, el estrés, la diabetes mellitus, el alcohol¹⁴, la enfermedad renal crónica o la hipertrofia auricular que se han vinculado con la FA.

Por último, se ha observado cómo, aunque estos factores influyen en el desarrollo de la FA, también pueden intervenir en el desarrollo de múltiples complicaciones.

3.1.4 Clasificación de la fibrilación auricular

Con el objeto de organizar los diferentes episodios de FA, han surgido diversas clasificaciones. Sin embargo, la que cuenta con mayor respaldo para su uso clínico es la basada en la forma de presentación, duración y terminación de la arritmia. Según estas características nos encontramos con 5 posibles patrones de FA:

- FA de primer diagnóstico: se clasificará dentro de este patrón cualquier episodio constatado por primera vez, independientemente de la duración o sintomatología vinculada.
- FA paroxística: se clasificará dentro de este patrón cualquier episodio autolimitado, en un periodo generalmente menor a 48 horas, aunque se acepta que dure hasta 7 días. Sin embargo, también se verán incluidas en este grupo las arritmias que se reviertan en los primeros 7 días.
- FA persistente: se clasificará dentro de este patrón aquel episodio que se prolongue más allá de 7 días. También se incluyen los episodios que requieren una intervención cardiovascular para frenarla (cardioversión eléctrica o farmacológica), después de 7 o más días.
- FA de persistente de larga duración: se clasificará dentro de este patrón cualquier episodio que se prolongue durante más de un año, habiendo adoptado una estrategia de control de ritmo cardíaco adecuada.
- FA permanente: se clasificará dentro de este patrón cualquier situación en la que no hay forma de controlarla, aceptando que no se pueda controlar el ritmo. En el caso de que médico y paciente decidan conjuntamente aplicar medidas de control de ritmo, la FA sería reclasificada como persistente de larga duración.

Cabe considerar, aquellos pacientes que padecen episodios tanto persistentes como paroxísticos son clasificados según el tipo de FA que más frecuentemente sufren.

En el debut de la arritmia se producen episodios cortos, que con el tiempo se van prolongando. Este incremento en la duración persiste en el tiempo, en el caso que no se interrumpa de manera precoz, los pacientes acabaran evolucionando a una FA permanente.

Lo destacable respecto a esta clasificación es su relación con la complejidad de los mecanismos patológicos subyacentes¹⁵. Por un lado, la FA paroxística es resultado de unos focos ectópicos que se sitúan cercanos a la inserción de las venas pulmonares en la aurícula, con actividad eléctrica focal. En el caso de la FA permanente se produce además unos cambios histológicos auriculares y una actividad eléctrica más compleja (rotores). Todo esto complica la reversión de la FA, siendo de notable importancia una prevención precoz que permita detectar a pacientes en las primeras fases, aumentando así la probabilidad de un tratamiento exitoso¹⁶.

3.1.5 Aspectos clínicos y complicaciones de la fibrilación auricular

3.1.5.1 Clínica, FA silente y escala EHRA

El espectro clínico de la FA es amplio, resultando en un debut que puede variar enormemente. Por un lado, el paciente puede cursar con una FA silente, siendo asintomática y diagnosticándose de forma causal, necesitando un ECG para su certificación. Sin embargo, por otro lado, nos podemos encontrar una FA que provoca en el enfermo palpitaciones incapacitantes, intolerancia al ejercicio, disnea, dolor torácico, síncope y hasta inestabilidad hemodinámica por disminución en el gasto cardiaco.

En general la sintomatología dependerá de la respuesta ventricular, los antecedentes personales cardiovasculares (valvulopatía, hipertrofia o IC) o la relación con comorbilidades concomitantes (HTA, DM, o anemia).

Si comparamos el tipo de episodio de FA con la clínica que tiene el paciente podemos observar ciertas diferencias. En la FA paroxística es frecuente que sea sintomática y generalmente presenta síntomas específicos, mientras que la FA permanente normalmente se asocia con síntomas menos específicos¹⁷. No obstante se ha observado que, en aproximadamente un tercio de los pacientes, no se detectan síntomas obvios o una disminución de la calidad de vida significativa. Esta FA, como ya hemos visto anteriormente, se conoce como silente o asintomática^{17, 18}.

En relación con la clasificación de los síntomas, la European Heart Rhythm Assosiation instauró la escala EHRA (Figura 2), la cual sirve como una medida semi-cuantitativa de los síntomas relacionados con la FA junto con la percepción de los pacientes sobre su estado general de salud¹⁹. Por tanto, a la hora de atender al enfermo, se utiliza esta escala para guiar mediante los síntomas el tratamiento y completar así, un perfil longitudinal del paciente³.

Table 1

Modified EHRA (mEHRA) classification

mEHRA score	Symptoms	Description
1	None	
2a	Mild	Normal daily activity not affected, <u>symptoms not troublesome to patient</u>
2b	Moderate	Normal daily activity not affected <u>but patient troubled by symptoms</u>
3	Severe	Normal daily activity affected
4	Disabling	Normal daily activity discontinued

Figura 2: Escala EHRA modificada para la evaluación de los síntomas de la FA¹⁹

3.1.5.2 Complicaciones de la FA

La fibrilación auricular es una fuente importante de complicaciones, causando un gran número de hospitalizaciones y reduciendo la calidad de vida del paciente. Así mismo, la arritmia se relaciona con un aumento de mortalidad total de aproximadamente el doble⁶. Este crecimiento se produce a causa de un incremento del riesgo de ictus, el cual es debido al ambiente protrombótico y estasis sanguíneo en la orejuela auricular como resultado de los numerosos episodios de fibrilación. En atención a esto se observó que un 35% de pacientes con FA no reumática experimentarán un accidente cerebrovascular a lo largo de la vida. En comparación con los pacientes con ritmo sinusal, tienen 5 veces más riesgo de desarrollar un ictus, mientras que los pacientes con FA y cardiopatía reumática poseen un riesgo 17 veces mayor²⁰.

En el caso de la insuficiencia cardiaca, la FA se considera tanto complicación como factor de riesgo de la IC. Esto se debe a que ambas patologías comparten mecanismos que provocan una activación proinflamatoria y neurohormonal, induciendo la inflamación del miocardio y fibrosis²¹. Por consiguiente, se observó un riesgo tres veces mayor de desarrollar IC en pacientes con FA previa¹².

Así pues, cabe señalar que también existen otras patologías con las que la FA se ve relacionada, como demencia, infarto de miocardio o muerte subita²¹.

3.1.6 Diagnóstico de la fibrilación auricular

A la hora de diagnosticar la FA se necesita la realización de un ECG de 12 derivaciones para examinar el ritmo cardiaco. Ante un episodio de fibrilación nos encontraremos con un patrón típico, viendo intervalos RR irregulares y ondas P sin llegarse a definir³ (Figura 3). Este tipo de onda P se conoce como onda F, definida por una actividad rápida e irregular de diferente morfología sobre la línea isoeletrica del ECG. Asimismo, esto es fruto de una actividad eléctrica cardiaca turbulenta en la que la propagación de los frentes de onda a través de la aurícula se ve severamente distorsionada, alterando la capacidad contráctil del miocardio. Para poder certificar la FA es necesario que el episodio tenga una duración mínima de 30 segundos³.



Figura 3: Electrocardiograma típico de FA. (Imagen cedida por el Dr. Aurelio Quesada)

Como ya hemos visto en apartados anteriores, la FA puede ser silente y por tanto no estar diagnosticada, pudiendo llegar a provocar fatales consecuencias sobre la salud del paciente. Para poder tener mejores resultados en su diagnóstico, es recomendable realizar constantes ECG y/o una monitorización prolongada del enfermo. Como consecuencia se recomienda el cribado de la FA, mediante la toma del pulso o un ECG, en pacientes mayores de 65 años³.

Por otro lado, la FA se relaciona frecuentemente con diferentes enfermedades cardiovasculares, siendo importante el despistaje de la arritmia cuando se identifica dichas patologías. Si se realiza correctamente el rastreo de la FA, se puede llegar a prevenir o tratar en estadios iniciales, teniendo así un tratamiento más eficaz.

Para concluir, además del ECG, también es de notable importancia la realización de diferentes pruebas clínicas como analítica, holter, ecocardiografía, TC o RMN cerebral.

3.1.7 Tratamiento y prevención

Con relación al abordaje terapéutico, la guía europea propone una aproximación inicial que engloba cinco aspectos para la evaluación de los pacientes con FA:

- Manejo de la inestabilidad hemodinámica y/o sintomatología limitante.
- Control de los factores precipitantes y enfermedades cardiovasculares subyacentes.
- Evaluación del riesgo de ACV y necesidad de tratamiento anticoagulante.
- Control de la frecuencia cardiaca.
- Valoración de los síntomas y control del ritmo cardiaco.

Con el enfoque sobre estos cinco aspectos, se busca la estabilidad hemodinámica, la reducción del riesgo cardiovascular, la prevención de fenómenos embólicos, la mejoría de los síntomas y el mantenimiento de la función del VI. De modo que se consigue una mayor esperanza de vida, mejor calidad de vida, autonomía y funcionamiento social para el paciente³.

En la actualidad, se utiliza predominantemente dos estrategias terapéuticas como respuesta a un episodio de FA. Estas estrategias se enfocan en el control de la frecuencia cardiaca y en el control del ritmo. Independientemente de la estrategia utilizada, es conveniente considerar la necesidad de anticoagulación.

3.1.7.1 Tratamiento para el control de la frecuencia cardiaca

Hoy en día, el manejo de la FA sigue siendo uno de los aspectos más discutidos en cardiología. El debate entre optar por el control del ritmo o el control de la frecuencia aún está vigente, ya que los últimos estudios no han desvelado diferencias importantes entre

ambas estrategias; aunque sí que evidenciaron una tendencia favorable al control de la frecuencia²². No obstante, un meta-análisis observó como las tasas de re-hospitalización en la población global son más bajas por el control farmacológico de la frecuencia, mientras que el control del ritmo es beneficioso en pacientes más jóvenes²³.

El control de la frecuencia es fundamental en el manejo de los pacientes con FA y normalmente es suficiente para mejorar los síntomas que conlleva la arritmia. El objetivo que se quiere lograr con el tratamiento es una FC menor a 110 lpm en reposo, siempre y cuando se reduzcan los síntomas, si no fuera posible la FC optima sería menor a 80 lpm³. Por lo tanto, para poder lograr un control adecuado de la frecuencia, tanto a corto como a largo plazo, se utilizan fármacos frenadores del nodo auriculo-ventricular (betabloqueantes, antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem) y digoxina) o una combinación de éstos.

Ante un episodio de FA que necesite un control agudo de la frecuencia, se recomienda el uso de betabloqueantes o antagonistas del calcio cardioselectivos sobre la digoxina, pues han demostrado tener una mayor eficacia y rapidez de acción^{3, 24, 25}. Para la selección del fármaco a menudo se basa tanto en la preferencia del médico como de las comorbilidades, síntomas, FEVI y parámetros hemodinámicos del paciente. Por ejemplo, ante pacientes con IC o enfermedad coronaria los betabloqueantes son agentes de primera línea, siempre que sean bien tolerados. En lo que respecta a la digoxina, tiene un estrecho margen terapéutico con múltiples interacciones farmacológicas, por lo que su uso generalmente se restringe a la combinación con otros fármacos. Siendo su relación con los betabloqueantes, particularmente útil en pacientes con IC y fracción de eyección reducida²⁵. Por su parte, la amiodarona puede ser de utilidad ante pacientes inestables hemodinámicamente o con función del VI muy reducida.

De igual forma, los fármacos utilizados en un episodio agudo pueden usarse en el control a largo plazo de la frecuencia cardiaca. Los betabloqueantes son considerados de primera línea para pacientes con FEVI conservada como para pacientes con FEVI reducida ($\leq 40\%$). En el caso de los antagonistas del calcio, están contraindicados en ante una FEVI menor a 40. Como última opción farmacológica podría ser de utilidad el uso de amiodarona, pero su gran número de efectos secundarios hace que se reserve para cuando un paciente no pueda ser controlado con un tratamiento combinado³.

Por último, es interesante destacar la ablación del nodo AV y la implantación de marcapasos como tratamiento de pacientes en los que farmacológicamente es imposible tenerlos controlados. Así pues, la ablación como tratamiento de la FA refractaria, se asocia con una mejoría en los síntomas y la calidad de vida, además de una baja incidencia de morbilidad del procedimiento. En pacientes con función sistólica reducida, se observan resultados ecográficos pequeños, aunque significativos en comparación con el tratamiento médico²⁶.

3.1.7.2 Tratamiento para el control del ritmo cardiaco

La restauración y mantenimiento del ritmo cardiaco es vital en el tratamiento de la fibrilación auricular. Se han demostrado eficaces diferentes estrategias como la cardioversión farmacológica, cardioversión eléctrica y la ablación con catéter. La principal indicación para llevar a cabo un control del ritmo, es mejorar los síntomas en pacientes con FA que se mantienen sintomáticos a pesar de haber recibido tratamiento para controlar la frecuencia cardiaca³.

Con respecto a la cardioversión farmacológica, el uso de fármacos antiarrítmicos conlleva una restauración del ritmo próxima al 50% de los pacientes con un episodio de instauración reciente²⁷. Entre los fármacos que se utilizan para cardiovertir, encontramos: la flecainida, propafenona, amiodarona y vernakalant. A la hora de elegir entre uno y otro se tendrá en cuenta el tipo de FA o la presencia de cardiopatía estructural, además de considerar siempre el perfil de seguridad²². Por ejemplo, los antiarrítmicos de clase Ic (propafenona y flecainida) son de gran utilidad en pacientes sin cardiopatía estructural²⁸. Sin embargo, la amiodarona (clase III) se emplea ante una insuficiencia cardiaca o una cardiopatía isquémica, siendo por tanto de segunda elección en pacientes jóvenes con discreta comorbilidad debido a su toxicidad y efectos adversos²⁹. Dentro de la cardioversión farmacológica, surge la táctica conocida como “pill in the pocket” (pastilla en el bolsillo). Esta estrategia consiste en que el paciente con episodios de fibrilación paroxística poco recurrentes tenga la posibilidad de auto-medarse con un bolo de flecainida o propafenona oral, para restablecer el ritmo sinusal. No obstante, esta opción no es tan efectiva como la cardioversión en el hospital, pero es útil en pacientes seleccionados proporcionándoles control y tranquilidad^{3,30}.

De igual modo, la cardioversión eléctrica sincronizada con alta energía también ha demostrado revertir el ritmo, resultando una técnica eficaz, rápida y con una alta tasa de

éxito en el tratamiento de la FA. La eficacia y la tasa de complicaciones entre ambos tipos de cardioversión son similares, aunque tienden a una mayor estancia hospitalaria los pacientes tratados con antiarrítmicos³¹. Para el procedimiento es necesario sedar al paciente y monitorizar minuciosamente la presión arterial y la saturación de oxígeno. Ante una FA auricular de nueva instauración con inestabilidad hemodinámica es recomendable su uso, y en el caso que el paciente se encuentre hemodinámicamente estable es elección de él mismo si se trata con una u otra cardioversión. Es conveniente destacar el riesgo embólico de este procedimiento. Por tanto, pacientes con una FA de más de 48 horas, tendrán que llevar anticoagulación oral durante 3 semanas antes de realizarse la cardioversión y continuar posteriormente por 4 semanas más³.

Para finalizar, la ablación de la arritmia se indica ante pacientes con FA sintomática, paroxística y persistente para un control del ritmo adecuado. Habitualmente se considera un tratamiento de segunda línea tras un fracaso o intolerancia a los antiarrítmicos. Así pues, se ha demostrado una mayor eficacia en el tratamiento de individuos con FA paroxística sin respuesta a al menos un fármaco antiarrítmico, tratados mediante ablación siempre y cuando se realice en centros experimentados^{32, 33}.

3.1.7.3 Propuestas de algoritmos de actuación ante un episodio de fibrilación auricular en urgencias.

A la hora de tratar un episodio agudo de fibrilación auricular es fundamental saber el tiempo de evolución y tener claro cuando se puede revertir o controlar la arritmia. Como cualquier procedimiento en urgencias es vital actuar rápidamente, por tanto, existen varios algoritmos para su abordaje.

El manejo de la FA en urgencias varía según la situación y características personales del paciente al igual que con el tiempo de instauración. No obstante, ante la llegada de un paciente con FA, éste se trata como cualquier otro, buscando controlar la sintomatología y mejorar su pronóstico. Por ello, todas estas premisas se agrupan en los algoritmos de tratamiento (Figuras 4 y 5) para poder dar un manejo completo y adecuado a nuestros pacientes.

La primera evaluación debe dirigirse a comprobar el estado clínico y hemodinámico del paciente. Si el enfermo se encuentra inestable, se procede a anticoagular con heparina de bajo peso molecular y se realiza una cardioversión eléctrica sincronizada. En el caso que se mantenga estable, se procederá a una cardioversión farmacológica siempre y cuando el episodio de FA no lleve más de 48h. Como hemos visto en el apartado anterior dependiendo de si tiene una cardiopatía estructural o no, se elige el tipo de fármaco a utilizar. Asimismo, se podrá proceder también a la cardioversión cuando lleve más de 48h, si el paciente esta anticoagulado un mínimo de 3 semanas o cuando la realización de una ecografía transesofágica (ETE) demuestre la ausencia de trombos en la orejuela izquierda de la aurícula. Cuando el paciente no cumpla estas premisas y tenga un episodio con una instauración mayor a 48h, es mandatorio que lleve tratamiento anticoagulante durante 3 semanas y se realice por este tiempo un control de la frecuencia cardiaca. Pasadas las 3 semanas se podrá realizar la cardioversión. La indicación de tratamiento crónico de anticoagulación será realizada posteriormente en la consulta de cardiología^{34, 35}.

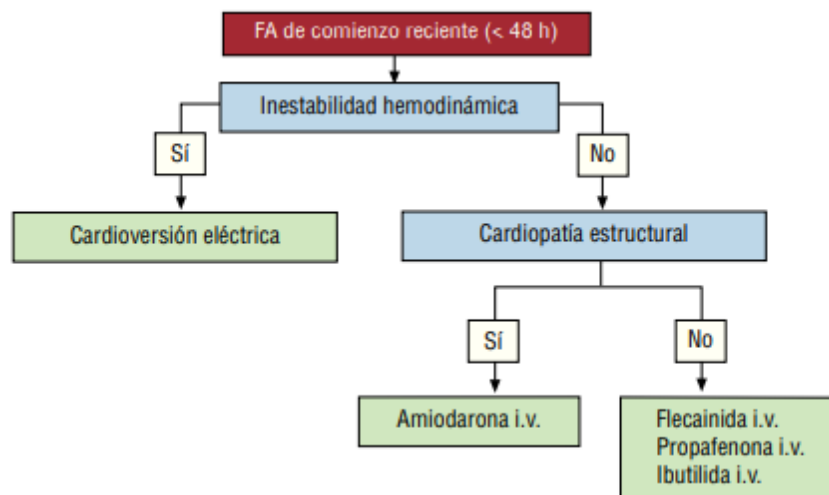


Figura 4: Algoritmo de la FA de comienzo reciente según estabilidad hemodinámica³⁵

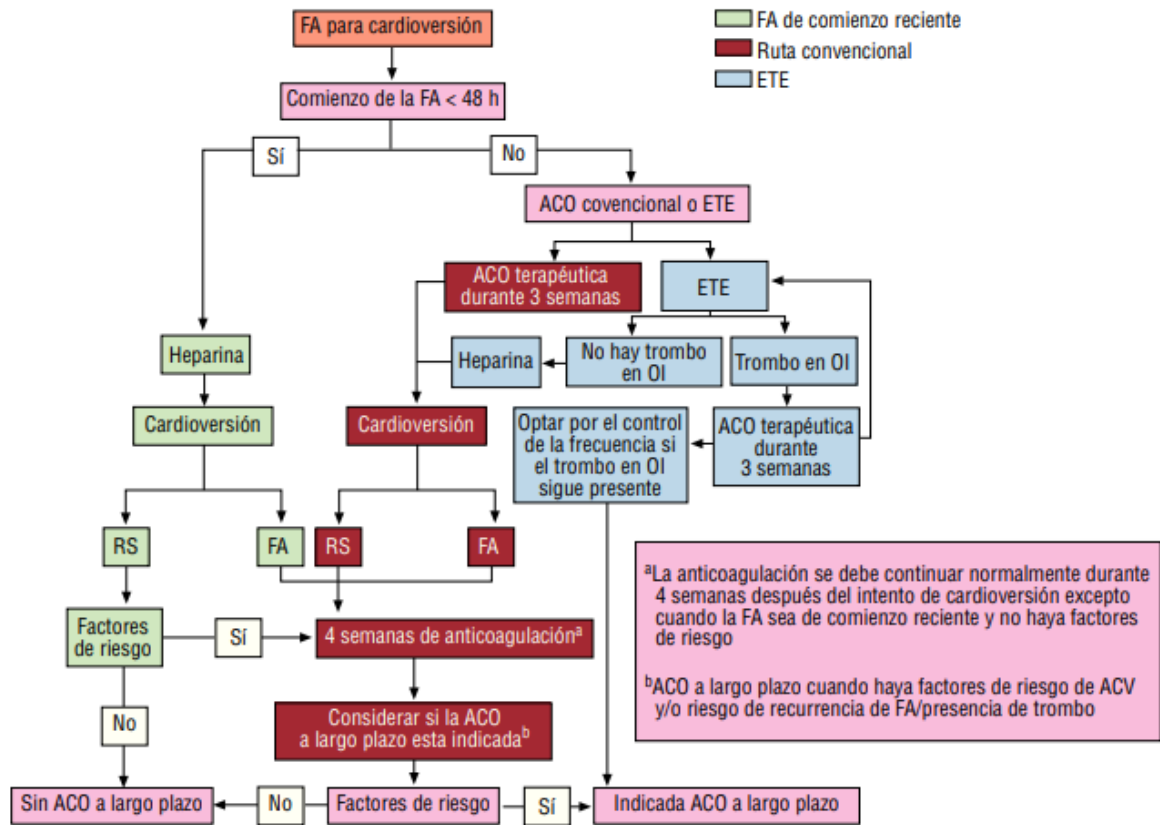


Figura 5: Algoritmo de tratamiento agudo de la FA estable en urgencia³⁵

3.1.7.4 Prevención de posibles complicaciones.

Como hemos visto en apartados anteriores, la fibrilación auricular se relaciona con un ambiente protrombotico y estasis sanguíneo; siendo responsable de la mayoría de ACV en estos pacientes²⁰. A fin de prevenir este desenlace se recomienda la estratificación del riesgo embólico mediante la escala CHA₂DS₂-VASc (Figura 6), siendo útil en orientar sobre la indicación del tratamiento anticoagulante en pacientes con FA no valvular. La escala valora la presencia de ICC, HTA, edad ≥ 75 años, DM, antecedentes personales de ACV o AIT, enfermedades vasculares, edad entre 65 y 74 y el sexo. Según indican las guías clínicas, se debe realizar anticoagulación oral de forma crónica a los varones y mujeres con una puntuación ≥ 1 y ≥ 2 respectivamente. En cambio, en los pacientes sin factores clínicos de riesgo no será necesario un tratamiento con ACO³. Por lo tanto, el esquema CHA₂DS₂-VASc permite discriminar a los pacientes con riesgo realmente bajo, simplificando así el enfoque

del riesgo de ACV y mejorando la toma de decisiones para la trombopprofilaxis en pacientes con FA³⁶.

Los antagonistas de la vitamina K (warfarina, acenocumarol o tecarfarina) son ampliamente utilizados en pacientes con FA como prevención del ictus. Su uso ha demostrado reducir aproximadamente un 67% el riesgo de ACV y un 25% la mortalidad total, en relación con la aspirina o con la ausencia de tratamiento³⁷. No obstante, existen ciertas limitaciones, puesto que dependen de un buen control de INR para obtener beneficio y evitar posibles complicaciones (hemorragia grave, infarto de miocardio, embolismo o muerte.)³⁸. En atención a este riesgo de complicaciones es preciso la monitorización y dosificación estrecha del fármaco. Debido a ello, en los últimos años, han aparecido en el mercado los nuevos anticoagulantes orales (NACOs). Este grupo de fármacos está formado por los antagonistas directos del factor Xa (rivaroxaban, edoxabán y apixaban) y el inhibidor directo de la trombina (dabigatran). Los NACOs han demostrado tener una efectividad similar a los AVK, con la ventaja de presentar un riesgo menor de hemorragia (sobre todo la hemorragia intracraneal) además de no necesitar controles tan exhaustivos y regulares de los niveles de anticoagulación³⁹.

Por último, es importante destacar la necesidad de evaluar el riesgo de sangrado en el paciente con FA. Para llevar a cabo esta estratificación se perfeccionó la escala HAS-BLED (Figura 6), la cual valora: la HTA, función renal o hepática anormal, ictus, antecedentes de sangrado o predisposición a ello, INR lábil, edad (p.ej: ≥ 65 años o condición frágil) y el uso de drogas o abuso de alcohol. Una puntuación alta no necesariamente contraindica el uso de ACO. Más bien avisa al médico de que el paciente se encuentra en peligro de sangrado, por tanto necesitará una evaluación individualizada para identificar los factores de riesgo, corregir los que sean tratables y mantener un equilibrio con el riesgo embólico^{3, 36}.

CHA ₂ DS ₂ -VASc	Score	HAS-BLED	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1	Hypertension, i.e. uncontrolled BP	1
Hypertension	1	Abnormal renal/liver function	1 or 2
Age ≥75 years	2	Stroke	1
Diabetes mellitus	1	Bleeding tendency or predisposition	1
Stroke/TIA/TE	2	Labile INRs (if on warfarin)	1
Vascular disease (prior MI, PAD, or aortic plaque)	1	Age (e.g. >65, frail condition)	1
Aged 65–74 years	1	Drugs (e.g. concomitant aspirin or NSAIDs) or alcohol excess/abuse	1
Sex category (i.e. female gender)	1		
Maximum score	9		9

Figura 6: Escala CHA₂DS₂-VASc para la evaluación del riesgo de ACV y escala HAS-BLED para la evaluación del riesgo de hemorragia³⁶.

3.1.7.5 Tratamiento y prevención de recurrencias.

La prevención de recurrencias continúa anualmente ganando importancia en el tratamiento de la fibrilación auricular. Ante pacientes con recurrencias sintomáticas con FA paroxística o persistente, que consideramos que tienen opciones de lograr mantener un ritmo sinusal a medio o largo plazo, se recomienda realizar un control del ritmo mediante fármacos antiarrítmicos vía oral. Los fármacos empleados son los antiarrítmicos clase Ic (flecainida y propafenona) y III (sotalol, amiodarona y dronedarona). El uso de estos principios, en comparación con la ausencia de tratamiento, han demostrado una mayor eficacia en la preservación del ritmo sinusal²⁷. Sin embargo, debido a sus posibles eventos adversos se sugiere realizar cuidadosamente la elección del fármaco y la duración del tratamiento, además de una monitorización del paciente continua y minuciosa^{3,40}.

En la actualidad la ablación de la FA parece haber demostrado una superioridad en el control de las recurrencias, con respecto a los FAA⁴¹. Los procedimientos actuales consisten en el aislamiento de las venas pulmonares, pudiendo llegar a conseguir el mantenimiento del ritmo sinusal sin recurrencias con sintomatología importante en aproximadamente un 70% (FA paroxística) y 50% (FA persistente) de los pacientes³. La indicación actual, como hemos visto anteriormente, es el fracaso de al menos un FAA para el control del ritmo.

Independientemente del tratamiento a realizar, es imprescindible llevar a cabo un estricto control de los factores de riesgo cardiovasculares y comorbilidades, puesto que se asocian con una disminución de recurrencias en relación con la arritmia⁴².

3.2 Farmacología e indicaciones de la digoxina.

La digoxina es el fármaco más antiguo en cardiología que perdura en la práctica clínica contemporánea. No obstante, hoy en día su eficacia esta cuestionada, especialmente su capacidad de control de la frecuencia cardiaca en pacientes con fibrilación auricular⁴³.

3.2.1 Características principales de la digoxina.

Este compuesto está formado por un glucósido cardiotónico extraído de la planta espermatofita *Digitalis lanata*. Su composición consta de tres azúcares y la aglicona digoxigenina. La digoxina presenta tanto actividad inotrópica positiva como actividad dronotrópica negativa. Por lo tanto, sus principales indicaciones son la insuficiencia cardiaca congestiva y el control la frecuencia ventricular en la FA.

3.2.1.1 Mecanismos de acción.

La principal acción de la digoxina reside en la inhibición de las subunidades alfa que se encuentran unidas a la bomba sodio-potasio en la membrana celular de los miocitos; aunque no ocurre de manera exclusiva. Este bloqueo promueve el intercambio de sodio y calcio, incrementando la concentración intracelular de calcio disponible para las proteínas contráctiles. Como resultado se obtiene un aumento de la contractibilidad del miocardio⁴⁴. Esta mejora de la contracción, en corazones con insuficiencia, incrementa el gasto cardiaco provocando un mejor vaciado sistólico con un menor volumen ventricular.

Respecto a las propiedades electrofisiológicas del corazón, las dosis terapéuticas del fármaco tienen una acción parasimpaticomimética sobre el tejido auricular. En consecuencia, se produce una reducción de la velocidad de conducción, así como una prolongación del periodo refractario del nodo AV⁴⁴. De este modo, en pacientes con FA o flutter, se reducen

las despolarizaciones auriculares que logran pasar al ventrículo, resultando en una disminución de la frecuencia ventricular.

3.2.1.2 Farmacocinética.

La absorción de la digoxina se encuentra aproximadamente entre el 60-80% en comprimidos y $\geq 90\%$ en capsulas al cabo de 1-3 horas⁴⁴. Sin embargo, en algunos pacientes la absorción se ve alterada debido a la inactivación del fármaco en el intestino por las bacterias gastrointestinales⁴⁵. Con la administración oral la aparición de efectos tiene lugar en 0,5 – 2 horas, alcanzando su pico máximo a las 2-6 horas.

El volumen de distribución es elevado, indicando que la digoxina se une ampliamente a los tejidos corporales. Las máximas concentraciones se observan en el corazón, hígado y riñones; siendo hasta 30 veces mayor en el corazón que en la circulación sistémica. El tiempo medio de distribución del fármaco es de 6-8 horas⁴⁸. En el caso de la ICC, se produce una reducción en la velocidad de distribución.

Solamente el 16% de la digoxina que se absorbe es metabolizada, mientras que el resto es excretada por la orina de manera inalterada. La metabolización del digitálico se produce en el hígado como sustrato de la glucoproteína P. Por tanto, pueden aparecer interacciones con fármacos que inhiban esta glucoproteína (verapamilo, ciclosporina, eritromicina o amiodarona), provocando un incremento en la concentración plasmática de digoxina⁴⁶. La vida media de la digoxina es de 36-44 horas, aunque puede verse incrementada en pacientes con disfunción renal^{47, 48}.

El rango terapéutico de la digoxina es muy estrecho por lo que pequeñas variaciones en el plasma pueden resultar tóxicas o subterapéuticas, aumentando de esta manera las complicaciones del paciente⁴⁸. Así pues, el compuesto no se puede eliminar con procedimientos de diálisis ni durante un “bypass” cardiopulmonar, siendo de vital importancia la monitorización exhaustiva del fármaco⁴⁴.

3.2.2 Acción clínica e indicaciones principales de uso.

Las indicaciones más importantes para el uso de digoxina son el tratamiento de la IC sintomática en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda y el control de la frecuencia en la FA con o sin IC⁴⁹.

En relación con la IC, el estudio DIG⁵⁰, encontró que la digoxina no redujo la mortalidad total. Sin embargo, observaron que el tratamiento provocaba una disminución en la tasa de hospitalizaciones (tanto por la IC como por otras posibles causas). En cuanto a los pacientes muy sintomáticos, con cardiomegalia y muy baja fracción de eyección, se puede llegar a reducir la mortalidad y las hospitalizaciones. Como resultado de este estudio, las guías clínicas europeas⁵¹ también indican el beneficio del tratamiento en pacientes con IC y FEVI reducida. Asimismo, recomiendan el uso de digoxina ante un paciente con una terapia óptima, pero con sintomatología persistente. Como no se ha demostrado un aumento de la supervivencia en pacientes asintomáticos, su uso se encuentra contraindicado.

Respecto a la digoxina como tratamiento de la FA, actualmente, se encuentra cuestionada⁴³. No obstante, las guías clínicas, aconsejan su utilización como terapia de segunda línea³. Ante un paciente con IC y FA concomitante el pronóstico y la toma de decisiones se complica por la falta de evidencias y estudios sobre el tratamiento⁵². Para el control de la frecuencia cardíaca en pacientes con FA e IC solo los betabloqueantes y la digoxina son adecuados³. De acuerdo con un metaanálisis de estudios observacionales, la digoxina tiene un efecto neutro en la mortalidad de los pacientes con ambas enfermedades⁵³. Como resultado, el control de la frecuencia en estos individuos debe establecerse según las características y síntomas individuales de cada paciente, teniendo en cuenta los posibles efectos adversos de la digoxina, así como del betabloqueante en el paciente con IC descompensada aguda.

3.2.3 Dosificación y método de empleo.

La dosificación del digitálico va sujeta a la indicación clínica. Para el control agudo de la frecuencia cardíaca en la FA se necesita un tratamiento rápido y con mayor dosis a través de la vía intravenosa. En cambio, tanto el control de síntomas en la IC como el control de la frecuencia a largo plazo de la FA, se puede conseguir mediante una dosis más pequeña y un

tiempo más prolongado por la vía oral. Por lo tanto, ante un episodio agudo, la dosis a administrar es 0,75-1,5 mg durante 24h, dividida en diferentes dosis por vía IV u oral. Con respecto al requerimiento crónico, la dosis de mantenimiento es de 0,0625-0,25 mg/día vía oral⁵².

La digoxina tiene un índice terapéutico estrecho y un perfil farmacocinético complejo, por ello es necesario mantener los niveles séricos de digoxina $\leq 1,0$ ng/mL. Asimismo, la dosis a administrar depende de las características individuales del paciente, de manera que se utilizan elementos como la función renal, la edad y el peso para medir los niveles óptimos y reducir así el riesgo de toxicidad⁴⁸.

3.2.4 Efectos adversos e interacciones de la digoxina.

Los efectos secundarios son frecuentes en pacientes con digoxina, puesto que el rango terapéutico es muy estrecho (0,5-0,9 ng/mL), siendo así importante monitorizar la concentración del fármaco en sangre. Tras el estudio DIG, se demostró que niveles elevados de digoxina en plasma por encima de 1,2 ng/mL se relacionaban estrechamente con el incremento de mortalidad, mientras que niveles inferiores tenían efecto terapéutico⁵⁴. La frecuencia y gravedad de los efectos adversos dependen tanto de la dosis como del estado y farmacoterapia del paciente. Su incidencia se estima alrededor del 20%, del cual un 50% se relaciona con síntomas cardiacos (descompensación, bradicardia o taquicardia ventricular), un 25% con síntomas gastrointestinales (náuseas y vómitos) y el resto con manifestaciones neurológicas (cefalea, alteraciones visuales y desorientación)⁴⁸. En cuanto a la intoxicación digitalica debido a una sobredosis, puede diagnosticarse por la presencia de signos electrocardiográficos como el pulso bigémico, bradicardia, extrasístoles polimórficas y bloqueo auricular y ventricular; acompañado de síntomas centrales o gastrointestinales. La sobredosis se confirma con una concentración de digoxina $\geq 2,3$ ng/mL. Frente a esta situación, se debe suspender el fármaco y realizar un lavado gástrico, así como usar carbón activado para evitar la absorción del medicamento. Posteriormente se procederá a dar los anticuerpos anti-digoxina (un antídoto utilizado en intoxicaciones digitalicas)⁵². La fenitoína se podrá administrar ante una taquicardia ventricular y la atropina se dará cuando el paciente

se encuentre con un BAV o una bradicardia. Si fracasan los procedimientos anteriores, estaría indicada la cardioversión⁴⁸.

Respecto a las interacciones de la digoxina, se pueden dividir en 5 grupos: los inhibidores de la glucoproteína P (verapamilo, amiodarona y quinidina) que aumentan la concentración plasmática de digoxina; los inductores de la glicoproteína P (rifampicina y fenitoína) que reducen la concentración plasmática de digoxina; Agentes que reduzcan la absorción intestinal (colestiramina y antiácidos); trastornos electrolíticos (hipocalcemia e hipomagnesemia) que incrementan la sensibilización al fármaco; Inhibidores de la hidrólisis de digoxina (macrólidos) aumentando la concentración plasmática de digoxina⁵².

3.2.5 Uso y manejo de la digoxina en pacientes con fibrilación auricular.

Los efectos de la digoxina son producto del aumento de la contractilidad del miocardio y la disminución de la frecuencia cardíaca. Así pues, su uso está indicado en la FA, induciendo la estimulación vagal que como consecuencia ralentiza la conducción del nodo AV, provocando una reducción de la frecuencia cardíaca⁵⁵. La prescripción de este fármaco ha ido disminuyendo gradualmente con el paso de los años. No obstante, las guías clínicas para el manejo de la FA sugieren su uso como terapia de segunda línea³. De acuerdo con los datos de estudios observacionales, la digoxina se relaciona con un incremento en la mortalidad en los pacientes con FA, aunque esta relación es posible que se deba tanto a sesgos en la prescripción como en la selección de pacientes (generalmente más enfermos)⁵⁶. Mediante una prescripción del digitálico en dosis $\leq 0,25$ mg/día, siendo proporcional a concentraciones séricas de 0,5-0,9 ng/ml, se puede lograr un mejor pronóstico³.

3.3 Resultados del empleo de la digoxina en fibrilación auricular.

El uso de la digoxina está decreciendo en la actualidad, sin embargo, hasta un tercio de los pacientes con FA todavía reciben tratamiento con este fármaco⁵⁷. Los resultados obtenidos en los diferentes estudios realizados estos últimos años son contradictorios, posiblemente debido a las diferentes poblaciones y métodos analíticos.

Trabajos como el AFBAR⁵⁸ o un subestudio del AFFIRM⁵⁶, observaron que el tratamiento con digoxina no se asocia al incremento de la mortalidad o la hospitalización por cualquier causa. El estudio AFBAR, consistió en un seguimiento clínico de una muestra de pacientes con FA en tratamiento con digoxina. Para llevar a cabo este estudio prospectivo se incluyeron 777 pacientes divididos en cuatro grupos: con digoxina (212), con bloqueadores beta (184), con doble terapia (58) y ninguno de estos fármacos (323). La muestra se recogió en consulta por un equipo de 35 médicos de atención primaria de una misma área sanitaria de Galicia. La mayor parte de la muestra (n = 529) presentaron FA permanente, teniendo 96 de ellos un diagnóstico clínico de IC⁵⁸. En cambio, el sub-estudio del AFFIRM⁵⁶, el cual consistió en el estudio de la muestra del trabajo del AFFIRM⁶⁵, se basó en analizar a los pacientes que recibieron digoxina dentro de los 6 meses de aleatorización y/o durante el periodo de estudio del AFFIRM, siendo un total de 2816 pacientes (69,4%).

No obstante, surgen estudios que cuestionan la seguridad de la digoxina en la FA, pero no está claro si estos problemas se asocian con el fármaco o con el tipo de paciente tratado, el cual generalmente suele estar ligado a múltiples comorbilidades⁵⁷. Por ejemplo, el estudio RIKS-HIA⁵⁹, que estudió la mortalidad a un año vista entre pacientes ingresados en unidades de cuidados coronarios con FA, ICC o FA + IC con o sin digoxina (n=60.764), y un análisis post-hoc del estudio AFFIRM⁶⁰, el cual analizó la asociación del tratamiento con digoxina en pacientes con FA paroxística o permanente con la mortalidad, tras un proceso de emparejamiento equilibrado (n=878 en cada grupo); concluyeron que la digoxina se relacionaba con un aumento significativo de la mortalidad total en pacientes con FA independientemente del sexo o de la presencia o ausencia de IC.

Para finalizar, podemos decir que la digoxina sigue teniendo un uso en el control de la frecuencia cardiaca en pacientes con FA³, aunque su uso clínico sigue manteniendo dificultades, especialmente porque los pacientes suelen ser ancianos con insuficiencia renal, polimedicados y con numerosas comorbilidades⁶⁶. En consecuencia, será necesario un control clínico adecuado y una monitorización de la concentración sérica exhaustiva⁶⁶. Por lo tanto, se requieren más datos de ensayos controlados y aleatorizados, así como de la “vida real”.

IV. Justificación, hipótesis y objetivos

4.1 Justificación

Existe controversia en los resultados del uso de la digoxina en pacientes con FA en relación con los reingresos e incluso en la mortalidad, existiendo resultados discrepantes. La mayoría de estos, provienen de estudios pequeños o pacientes pertenecientes a ensayos clínicos controlados por lo que nos propusimos estudiar el pronóstico de los pacientes en tratamiento con digoxina en una cohorte amplia de pacientes de la “vida real”.

4.2 Hipótesis

El tratamiento con digoxina de los pacientes con fibrilación auricular se asocia a un riesgo aumentado de muerte y otros eventos adversos en la evolución.

4.3 Objetivos

4.3.1 Primario

Analizar si la digoxina se comporta o asocia a una mayor mortalidad total.

4.3.2 Secundarios

- a) Comparar los reingresos por insuficiencia cardíaca en pacientes con digoxina frente a los que no la llevan.
- b) Comparar las hospitalizaciones en pacientes con digoxina frente a los que no la llevan.
- c) Comparar las urgencias por FA en pacientes con digoxina frente a los que no la llevan.
- d) Comparar las recidivas tras CVE en pacientes con digoxina frente a los que no la llevan.
- e) Comparar los ACV en pacientes con digoxina frente a los que no la llevan.
- f) Analizar si su uso es seguro (no se asocia a mortalidad) en algún subgrupo de pacientes.

V. Material y métodos

5.1 Diseño del estudio

Este trabajo ha sido diseñado como un estudio de cohortes retrospectivo, por lo tanto, se caracteriza por ser observacional, analítico y longitudinal no aleatorizado. Todos los datos sometidos a estudio fueron recogidos en un único hospital, el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV).

El estudio es observacional, puesto que no realizamos una asignación del factor de estudio en los pacientes, en cambio nos limitamos a observar y analizar diferentes variables. Contemplamos el estudio como analítico ya que pretendemos evaluar la relación que existe entre la digoxina como tratamiento de la FA en el pronóstico y mortalidad de los pacientes. Para llevarlo a cabo, se realizó la recogida de datos mediante la revisión de la información que figuraba en la historia clínica de los pacientes en relación con un cierto periodo de tiempo, convirtiendo así el estudio en longitudinal y retrospectivo. Por último, como el factor de estudio fue el responsable de la división de los grupos y no fue asignado de manera aleatoria, podemos afirmar que el trabajo es un estudio de cohortes no aleatorizado.

5.2 Población del estudio

La población a estudio se extrajo de una base de datos que contaba con 2017 pacientes que fueron atendidos en urgencias del CHGUV con el diagnóstico de FA. Tras la aplicación de los criterios de exclusión y la eliminación de los pacientes repetidos, se redujo la muestra a 2005 pacientes. A continuación, se procedió a estudiar las variables posteriormente descritas a partir de la información obtenida de sus respectivas historias clínicas.

5.3 Periodo de estudio

Se procedió al análisis de la información que figuraba en la base de datos desde principios de enero de 2010 a finales de diciembre de 2015. (Periodo de estudio: 01/01/2010 – 31/12/2015).

5.4 Grupos del estudio

Los 2005 pacientes a estudio se dividieron en dos grupos según si habían o no, llevado digoxina como tratamiento al alta tras el episodio índice (factor de estudio).

- Grupo 1: Pacientes atendidos en el servicio de urgencias del CHGUV con diagnóstico de FA con digoxina al alta. (Grupo 1 conformado por 224 pacientes.)
- Grupo 2: Pacientes atendidos en el servicio de urgencias del CHGUV con diagnóstico de FA sin digoxina al alta. (Grupo 2 conformado por 1781 pacientes.)

5.5 Criterios de Inclusión y Exclusión

5.5.1 Criterios de Inclusión

A la hora de incluir a un paciente en la base de datos del estudio, estos debían cumplir las siguientes características:

- Pacientes con diagnóstico electrocardiográfico de FA durante su asistencia en el Servicio de Urgencias del CHGUV.
- Necesidad de que el episodio de FA fuese durante nuestro periodo de estudio y se dispusiera de un adecuado seguimiento.

5.5.2 Criterios de Exclusión

Del mismo modo, todo paciente que cumplía algunas de las siguientes características sería excluido de nuestro estudio:

- Pacientes menores de 18 años cuando se produjo el episodio índice.
- Pacientes con elevadas dudas diagnósticas en el episodio índice.
- Pacientes que presentaron otra arritmia en el servicio de urgencias a la del estudio.
- Pacientes en los cuales hay dudas en la prescripción del tratamiento farmacológico al alta.

5.6 Diagrama de flujo muestral y grupos de estudio

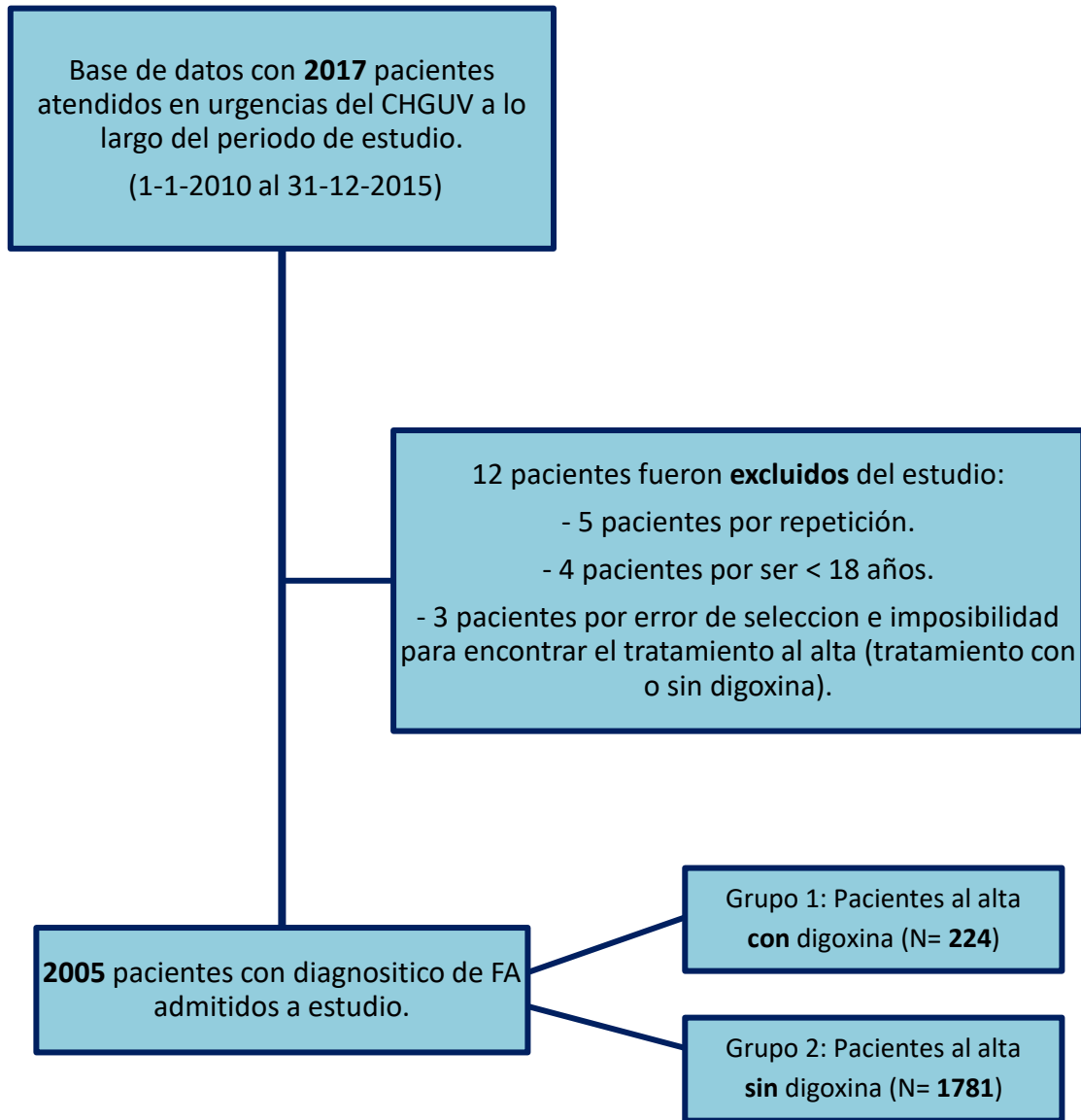


Figura 7: Diagrama de flujo muestral tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, mostrando la división en los dos grupos a estudio.

5.7 Variables

Las variables que a continuación se exponen y definen, se recogieron y describieron en cada uno de los pacientes a estudio mediante la información disponible en los informes clínicos de cada uno. A lo largo del periodo de investigación se recogieron y clasificaron un gran

número de variables, en los siguientes apartados se verán las que fueron más importantes en nuestro estudio, no obstante, en los anexos se definirán las demás variables. (Ver Anexo 1)

5.7.1 Variables Demográficas

Dentro de este grupo de variables se recogieron el sexo y la edad. Respecto a la edad, esta se considera una variable cuantitativa continua la cual es medida en años, y se tuvo en cuenta la edad con la que se registró el episodio índice. En el caso del sexo, esta consiste en una variable cualitativa nominal dicotómica.

5.7.2 Variables Fisiológicas basales

A fin de conseguir una descripción completa del estado basal del paciente, se tuvo en cuenta en las siguientes variables. Estas variables son todas cualitativas continuas.

- Frecuencia cardiaca (FC): medida en latidos por minuto (lpm).
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE VI): medida en porcentaje (%)
- Presión arterial sistólica y diastólica (PAS y PAD): medida en milímetros de mercurio (mmHg).

5.7.3 Variables Clínicas

Con el propósito de describir los antecedentes clínicos de los pacientes, teniendo en cuenta la comorbilidad previa e historia cardiológica, y la carga previa de FA se recogieron las siguientes variables. Dichas variables son de carácter cualitativo y dicotómicas, habiendo sido reglamentadas en la base de datos con un 0 (no presente) o un 1 (presente), salvo alguna excepción.

- Cardiopatía estructural previa: miocardiopatía dilatada (MCD), miocardiopatía hipertrófica (MCH), miocardiopatía isquémica, valvulopatía aortica y valvulopatía mitral.
- Carga de fibrilación auricular previa: antecedentes de FA, antecedentes de atención en urgencias por FA, tipo de FA (variable cualitativa nominal, siendo detallada como paroxística, persistente o permanente), inicio de la arritmia (variable cuantitativa discreta medida en formato de fecha dd/mm/aaaa), CVE previa, fecha de la CVE (variable cuantitativa discreta medida en formato fecha dd/mm/aaaa) y efectividad (siendo 0 (no efectiva) y 1 (efectiva)).

- Otros antecedentes cardiovasculares: HTA, ACV, ICC, IAM y arteriopatía previa.
- Otras comorbilidades: obesidad, dislipemia, tabaquismo, alcoholismo, EPOC, SAHS, sangrado previo, DM, tipo de DM (siendo detallada como 0, 1, 2) tiempo de DM (variable cuantitativa continua medida en años), HbA1c (cuantitativa nominal continua medida en porcentaje) y enfermedad renal crónica (ERC).

5.7.4 Variables del episodio índice

Con la intención de detallar el episodio índice en urgencias del paciente, se describen las siguientes variables:

- Tratamiento basal que lleva el paciente cuando es atendido en urgencias. Cada tratamiento que tome el paciente se considera una variable cualitativa dicotómica: antagonistas del calcio, amiodarona, betabloqueantes, dronedarona, estatinas, flecainida, digoxina, diuréticos, ARA II, IECA, ranolazina, antidiabéticos, AAS, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), clopidrogel, ACOD, insulina y sintrom.
- Registro de la fecha y la hora de llegada y salida de urgencias del paciente, siendo una variable cuantitativa discreta habiéndose medido en dd/mm/aaaa y en hh:mm.
- Clínica del paciente en el momento de su atención en urgencias, considerándose variables cualitativas dicotómicas:
 - Asintomático
 - Astenia
 - Dolor torácico
 - Edema agudo de pulmón (EAP)
 - ICC
 - Mareo
 - Palpitaciones
 - Síncope
- Características electrocardiográficas, siendo la presencia de una FA una variable cualitativa dicotómica y las cifras de frecuencia cardiaca al inicio y al alta una variable cuantitativa discreta.

- Tratamiento suministrado en urgencias, siendo la mayor parte de las variables cualitativas dicotómicas, excepto la cardioversión eléctrica (CVE) y la cardioversión farmacológica (CVF) las cuales son variables cualitativas nominales.
 - Amiodarona
 - Betabloqueante
 - CVE y CVF; detallándose como 0 si no se optó por ella, 1 si se intentó y resultado efectiva y 2 si se intentó y no fue efectiva o bien hubo una recaída durante su estancia en urgencias.
 - Digoxina
 - Diuréticos
 - Flecainida
 - Heparina de bajo peso molecular (HBPM)
- Remisión espontánea del episodio pasando a ritmo sinusal, considerándose una variable cualitativa dicotómica.
- Inicio de tratamiento con ACO al alta siendo una variable cualitativa dicotómica.
- Inicio de tratamiento con ACOD al alta, siendo una variable cualitativa dicotómica.
- Inicio de tratamiento con digoxina durante el episodio de urgencias y/o al alta (variable cualitativa dicotómica), así como la dosis administrada (variable cuantitativa continua)
- Prescripción de digoxina respecto al episodio índice, siendo una variable cualitativa dicotómica, codificada como 1 si previo o 2 si posterior al episodio índice)
- Dosis de digoxina pautada, siendo una variable cuantitativa continua, pudiendo ser 0,25mg o 0,125mg.

5.7.5 Escalas pronósticas

Con los datos obtenidos en la revisión de las historias clínicas, se pudo calcular la puntuación de la escala CHADS₂-VASC para cada uno de los pacientes a estudio.

5.8 Seguimiento

El seguimiento que se realizó fue mínimo de un año tras incluir al paciente en el estudio, después del episodio índice. Dicho rastreo se realizó mediante la revisión de los documentos clínicos adjuntados en *Abucasis* (Historia clínica resumida y datos de mortalidad) y *Pangea*

(Historia clínica electrónica del Consorci Hospital General Universitari de València). Del mismo modo, para poder acceder a los archivos de tratamiento por cardioversión se utilizó *FileMaker pro 5* de la unidad de arritmias del hospital.

A continuación, se exponen los datos que fueron extraídos durante el seguimiento:

- Primera asistencia a urgencias con relación a la FA. (Variable cualitativa dicotómica, codificada como 1 si ocurrió o como 0 si no se produjo)
- Primera asistencia a urgencias u hospitalización por ICC. (Variable cualitativa dicotómica, codificada como 1 si ocurrió o como 0 si no se produjo)
- Primera recidiva de la FA. (Variable cualitativa dicotómica, codificada como 1 si ocurrió o como 0 si no se produjo)
- Eventos de hemorragia tanto mayor como menor y su fecha. (Variable cualitativa dicotómica, codificada como 1 si ocurrió o como 0 si no se produjo)
- Evento embólico y su fecha. (Variable cualitativa dicotómica, codificada como 1 si ocurrió o como 0 si no se produjo)
- Indicación de la digoxina. (Variable cualitativa dicotómica, codificada como 1 si insuficiencia cardiaca o como 2 si FA)
- Intoxicación digitálica. (Variable cualitativa dicotómica, codificada como 1 si ocurrió o como 0 si no se produjo)
- Fecha de retirada de digoxina. (Variable cuantitativa discreta y catalogada en formato dd/mm/aaaa)
- Las dos siguientes CVE realizadas tras el episodio índice, con su fecha y la efectividad del procedimiento. (Variable cualitativa dicotómica, codificada como 1 si ocurrió o como 0 si no se produjo y en el caso de la efectividad siendo 0 no efectivo y 1 efectivo).
- Mortalidad (variable cualitativa dicotómica, codificada como 1 si ocurrió o como 0 si no se produjo) y su fecha siendo catalogada por el formato dd/mm/aaaa.

5.9 Análisis estadístico.

A la hora de llevar a cabo el estudio estadístico, se representó por un lado las variables cualitativas con porcentajes y por el otro las variables cuantitativas con la media \pm la desviación estándar, con un intervalo de confianza del 95%. Para la comparación de las

variables se aplicó el Chi-cuadrado para las variables cualitativas y la prueba de t de Student para datos no pareados en las variables cuantitativas. Asimismo, se consideró estadísticamente significativo las comparaciones cuya “p” fuera $<0,05$.

Respecto a la supervivencia y la probabilidad libre de eventos se llevó a cabo la curva de Kaplan-Meier, pudiendo observar las diferencias entre grupos con el test Long Rank (Hazard Ratio). Por último, se ejecutó la prueba de regresión múltiple de Cox para examinar si el tratamiento con digoxina conforma una asociación independiente de mortalidad y morbilidad.

5.10 Aprobación del estudio.

La realización de este estudio fue aprobada por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Valencia. (Ver Anexo 2.)

VI. Resultados

6.1 Características basales del total de la muestra.

Como ya hemos explicado anteriormente, la muestra a estudio la dividimos en dos grupos, pacientes que fueron dados de alta con digoxina tras el episodio índice y pacientes sin digoxina. De los 2005 pacientes seguidos, un 88,83% de los pacientes no llevaron digoxina y el 11,17% salieron al alta con dicho fármaco (Figura 8).



Figura 8: Relación entre pacientes con y sin digoxina al alta de la muestra

A continuación, en la tabla 1, podemos apreciar las características basales tanto clínicas como demográficas del total de la muestra además de los antecedentes cardiológicos de mayor importancia para nuestro estudio.

Tabla 1: Características basales

	Total (N= 2005)
Demografía	
Sexo (Mujer)	1208 (60,3%)
Edad	74,97 ± 12,61
<65	369 (18,4%)
65 - 74	429 (21,4%)
75 - 84	741 (37%)
>85	466 (23,2%)

Factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades	
HTA	1523 (76%)
DM	687 (34,3%)
Tabaquismo	200 (9,98%)
Obesidad	170 (8,5%)
SAHS	78 (3,9%)
Dislipemia	796 (39,7%)
Alcoholismo	32 (1,6%)
EPOC	177 (8,8%)
ERC	229 (11,4%)
Arteriopatía	95 (4,7%)
ACV	205 (10,2%)
Sangrado	103 (5,1%)
Antecedentes Cardiológicos	
ICC	398 (19,9%)
IAM	158 (7,8%)
MC Dilatada	71 (3,5%)
MC Hipertrófica	94 (4,7%)
MC Isquémica	183 (9,2%)
Valv. Aortica	156 (7,7%)
Valv. Mitral	221 (11%)
FEVI % VI previa	49,52 ± 13,50
Antecedente de Fibrilación Auricular	
FA	922 (46%)
Paroxística	215 (10,7%)
Permanente	204 (10,2%)
Persistente	123 (6,1%)
Escala CHA2DS2-VASc	
0	83 (4,1%)
1	134 (6,7%)
2	253 (11,7%)
3	406 (20,3%)
4	494 (24,6%)
5	390 (19,5%)
6-9	245 (12,2%)
Media	3,68 ± 1,69

HTA: Hipertensión arterial, DM: Diabetes mellitus, SAHS: Síndrome de apneas-hipoapneas del sueño, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ERC: Enfermedad renal crónica, ACV: Accidente cerebrovascular, ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva, IAM:

Infarto agudo de miocardio, MC: Miocardiopatía, Valv: valvulopatía, FEVI VI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, FA: Fibrilación auricular.

Por lo que se refiere al sexo podemos observar cómo hay un predominio de las mujeres sobre los hombres, siendo un 60,3% de la muestra. Respecto a la media de edad, está se sitúa en $74,97 \pm 12,61$, siendo un 60,2% mayor de 75 años, de los que el 23,2% es mayor a 85 años. De los factores de riesgos analizados, los que destacan por encima de los demás son: la HTA que está presente en un 76% de la muestra, lo cual le hace el factor de riesgo más frecuente, la DM con un 34,3% y la Dislipemia con un 39,7%. También es interesante destacar la EPOC (8,8%) y la ERC (11,4%) puesto que son de importancia a la hora de realizar el estudio.

En relación con los antecedentes cardiológicos de la muestra es importante destacar la ICC, ya que es una posible indicación de tratamiento con digoxina. En nuestro grupo de pacientes podemos destacar 339 individuos con ICC correspondiendo con un 19,9% del total. La media de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, de los pacientes los cuales se les hizo previamente un estudio ecocardiográfico, es de $49,52 \pm 13,50$. Del total de la muestra un 18,7% han padecido una valvulopatía (Aortica un 7,7% y Mitral un 11%). Dentro de las miocardiopatías nos encontramos con 348 pacientes con antecedentes, correspondiente a un 3,5% MC dilatada, un 4,7% MC hipertrófica y un 9,2% MC isquémica respecto del total. En cuanto a los antecedentes de FA, nos encontramos con que un 46% de la muestra ya había sufrido al menos un episodio previo al índice. La proporción de los tipos de FA es la siguiente: 10,7% paroxística, 10,2% permanente y 6,1% persistente. Por lo tanto, es fundamental un análisis preciso de los antecedentes cardíacos, pues pueden modificar la actitud terapéutica a realizar.

Finalmente se destaca los valores de la escala CHA_2DS_2-VASc calculados, mostrando como más frecuente una puntuación de 4 con un 24,6 % del total, seguido del 3 con un 20,3%. Únicamente el 10,8% se encuentra con un valor menor a 2. La puntuación media total obtenida fue de $3,68 \pm 1,69$.

6.2 Contraste entre las características basales según grupo con digoxina o sin digoxina.

En la posterior tabla (Tabla 2), se exponen las principales características basales según el grupo, comparando y destacando las diferencias sustanciales entre las distintas variables a estudio.

Tabla 2: Características basales de la muestra según grupo con/sin digoxina.

	Con Digoxina (N=224)	Sin Digoxina (N=1781)	p value
Demografía			
Sexo (Mujer)	155 (69,2%)	1053 (59,1%)	0,0037
Edad	79,63 ± 10,55	74,39 ± 12,73	< 0,0001
<65	18 (8,1%)	351 (19,7%)	0,0000
65 - 74	31 (13,8%)	398 (22,4%)	0,0034
75 - 84	97 (43,3%)	644 (36,2%)	0,0368
>85	78 (34,8%)	388 (21,8%)	0,0000
Factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades			
HTA	178 (79,5%)	1345 (75,5%)	0,1928
DM	75 (33,5%)	612 (34,4%)	0,7935
Tabaquismo	14 (6,25%)	186 (10,4%)	0,0484
Obesidad	15 (6,7%)	155 (8,7%)	0,3096
SAHS	7 (3,1%)	71 (4%)	0,5297
Dislipemia	78 (34,8%)	718 (40,3%)	0,1133
Alcoholismo	3 (1,3%)	29 (1,6%)	0,7449
EPOC	35 (15,6%)	142 (8%)	0,0001
ERC	28 (12,5%)	201 (11,3%)	0,5902
Arteriopatía	13 (5,8%)	82 (4,6%)	0,4258
ACV	27 (12,1%)	178 (10%)	0,3377
Sangrado	11 (4,9%)	92 (5,2%)	0,8706
Antecedentes Cardiológicos			
ICC	62 (27,7%)	336 (18,9%)	0,0018
IAM	14 (6,25%)	144 (8,1%)	0,3366
MC Dilatada	11 (4,9%)	60 (3,4%)	0,2393
MC Hipertrófica	10 (4,5%)	84 (7,2%)	0,8664
MC Isquémica	18 (8%)	165 (9,26%)	0,5473
Valv. Aortica	12 (5,4%)	144 (8,1%)	0,1508
Valv. Mitral	29 (12,95%)	192 (10,8%)	0,3293
FEVI % VI previa	46,36 ± 12,45 (n=22)	49,87 ± 13,52 (n=185)	0,2477
Antecedente de Fibrilación Auricular			
FA	104 (46,4%)	818 (45,9%)	0,8876
Paroxística	21 (9,4%)	194 (10,9%)	0,4890
Permanente	38 (17%)	166 (9,3%)	0,0004
Persistente	23 (10,3%)	100 (5,61%)	0,0062

Escala CHA2DS2-VASc			
0	2 (0,9%)	81 (4,6%)	0,0096
1	7 (3,1%)	127 (7,1%)	0,0237
2	18 (8,0%)	235 (13,2%)	0,0284
3	44 (19,6%)	362 (20,3%)	0,8106
4	52 (23,2%)	442 (24,8%)	0,5997
5	68 (30,4%)	322 (18,1%)	0,0000
6-9	33 (14,7%)	212 (11,9%)	0,2231
Media	4,19 ± 1,49	3,61 ± 1,71	< 0,0001

HTA: Hipertensión arterial, DM: Diabetes mellitus, SAHS: Síndrome de apneas-hipoapneas del sueño, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ERC: Enfermedad renal crónica, ACV: Accidente cerebrovascular, ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva, IAM: Infarto agudo de miocardio, MC: Miocardiopatía, Valv: valvulopatía, FEVI VI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, FA: Fibrilación auricular.

Respecto a la Tabla 2, el primer dato que se destaca es el sexo, apreciando una mayor proporción de mujeres en el grupo con digoxina ante el grupo sin digoxina (69,2% y 59,1% respectivamente) encontrando una diferencia significativa entre grupos ($p < 0,05$). Por otro lado, encontramos una diferencia importante en la edad media, pudiendo observar una diferencia mayor de 5 años entre grupos, siendo mayores los pacientes con digoxina ($p < 0,001$). Sin embargo, ambos grupos coinciden en una mayor prevalencia de pacientes entre 75 – 85 años, aunque el segundo rango en frecuencia entre grupos difiere, siendo los mayores de 85 años en el grupo con digoxina y los pacientes entre 65-75 en el grupo sin digoxina.

En relación con los factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades observamos como la HTA es el factor más frecuente en ambos grupos (79,5% en pacientes con digoxina y 75,5% en pacientes sin digoxina, con una p de 0,19). Del mismo modo, es fundamental destacar debido a la importancia que tienen tanto la ERC como el EPOC en este estudio. Respecto al EPOC encontramos una diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0,001$) habiendo un 15,8% de pacientes del grupo con digoxina afectados, en contraste con solamente el 8% de pacientes sin digoxina. La ERC está presente en el 12,5% grupo con digoxina y el 11,3% en el grupo sin digoxina, sin embargo, no hay diferencias significativas entre grupos ($p > 0,05$). Asimismo, podemos apreciar una diferencia importante ($p = 0,0018$) en la incidencia de

antecedentes de ICC (27,7% en el grupo con digoxina y 18,9% en el grupo sin digoxina), siendo este un factor determinante en el manejo terapéutico de la FA. En los demás antecedentes cardiológicos no se encuentra ninguna diferencia significativa entre grupos.

En cuanto a los antecedentes de FA, existió una diferencia significativa respecto al tipo de FA, pudiendo observar como en el grupo de pacientes con digoxina hay una mayor prevalencia de antecedente de FA permanente y en el grupo de pacientes sin digoxina es más frecuente el antecedente de FA paroxística. No obstante, no encontramos diferencias importantes ($p > 0,05$) en el número de individuos con antecedentes de FA entre ambos grupos.

De igual modo, podemos encontrar diferencias en la escala CHA₂DS₂-VASc, en tanto que los pacientes con digoxina presentaban un valor medio de $4,19 \pm 1,49$, los pacientes sin digoxina tenían un valor medio de $3,61 \pm 1,71$, mostrando una diferencia significativa ($p < 0,0001$). Del mismo modo, destacamos que dentro del grupo con digoxina un 53,6% se encuentra con un valor entre 4 y 5 sin embargo, el 41.1% del grupo sin digoxina se encuentra entre 3 y 4.

Para concluir, es necesario destacar las diferencias respecto al tratamiento basal previo de la muestra (Tabla 3).

Tabla 3: Antecedentes y tratamiento basal previo de la muestra en el momento de ingreso a urgencias.

	Total (N=2005)	Con Digoxina (N=224)	Sin Digoxina (N=1781)	p value
Antecedentes				
AAS	440 (22%)	41 (18,3%)	399 (22,4%)	0,1623
ACO previa (sintrom)	488 (24,3%)	73 (32,6%)	415 (23,3%)	0,0023
Amiodarona	154 (7,7%)	15 (6,7%)	139 (7,8%)	0,5572
Betabloqueante	606 (30,2%)	64 (28,6%)	542 (30,4%)	0,5676
Calcio antagonista	429 (21,4%)	51 (22,7%)	378 (21,2%)	0,5954
Clopidogrel	127 (6,3%)	16 (7,1%)	111 (6,2%)	0,5980
CVE previa	113 (5,6%)	16 (7,1%)	97 (5,5%)	0,2994
CVE efectiva	78 (3,9%)	13 (5,8%)	65 (3,7%)	0,1161
Digoxina	150 (7,5%)	64 (28,6%)	86 (4,8%)	0,0000
Dronedarona	11 (0,5%)	0 (0%)	11 (0,6%)	0,2382
Flecainida	91 (4,5%)	9 (4%)	82 (4,6%)	0,6911

Labilidad INR	276 (13,7%)	39 (17,4%)	237 (13,3%)	0,0060
ACOD previo	45 (2,2%)	3 (1,3%)	42 (2,4%)	0,3319

AAS: Ácido acetilsalicílico, ACO: Anticoagulantes orales, CVE: Cardioversión eléctrica, ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa.

En atención a los antecedentes de tratamiento de la muestra, no encontramos muchas diferencias significativas entre grupos, sin embargo, podemos destacar el tratamiento previo con anticoagulantes orales ($p < 0,05$), habiendo llevado previamente un 32,6% del total de pacientes con digoxina, en comparación al 23,3% en el grupo sin digoxina. Además, encontramos una diferencia muy significativa respecto al tratamiento previo con digoxina ($p < 0,001$), existiendo una prevaencia de más de un 20% de diferencia entre grupos. Por último, podemos destacar la labilidad del INR, estando presente en el 17,4% de pacientes con digoxina y en el 13,3% de pacientes sin digoxina, con un valor p de 0,006.

6.3 Características clínicas del episodio índice de fibrilación auricular.

En la siguiente tabla (tabla 4), podemos observar la presentación clínica del episodio índice de FA según el grupo al que pertenecía cada paciente. Del total de la muestra podemos destacar que el síntoma con el que entraron a urgencias más frecuente es la ICC, correspondiendo a un 30,4% del total. Del mismo modo, nos encontramos con que la insuficiencia cardiaca es significativamente más frecuente como síntoma de presentación en el grupo de pacientes que llevaron digoxina al alta ($p < 0,0001$).

Tabla 4: Presentación y características clínicas de la muestra a su entrada en urgencias.

	Total (N=2005)	Con Digoxina (N=224)	Sin Digoxina (N=1781)	p value
Presentación en urgencias				
Asintomático	138 (6,9%)	8 (3,6%)	130 (7,3%)	0,0378
Astenia	141 (7,0%)	18 (8%)	123 (6,9%)	0,5332
Dolor torácico	441 (22%)	44 (19,6%)	397 (22,3%)	0,3672
EAP	86 (4,3%)	8 (3,6%)	78 (4,4%)	0,5737
FC al ingreso	120,71 ± 32,58	126,98 ± 27,37	119,57 ± 33,22	0,0018
ICC	609 (30,4%)	105 (46,9%)	504 (28,3%)	0,0000
Inestabilidad hemodinámica	41 (2%)	3 (1,3%)	38 (2,1%)	0,4285
Mareo	293 (14,6%)	26 (11,6%)	267 (15%)	0,1765

Palpitaciones	605 (30,2%)	60 (26,8%)	545 (30,6%)	0,2410
Sincope	91 (4,5%)	11 (4,9%)	80 (4,5%)	0,7765

EAP: Edema agudo de pulmón, FC: Frecuencia cardiaca, ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva.

Respecto a las demás presentaciones en urgencias, no encontramos ninguna diferencia estadísticamente significativa, a excepción de la presentación asintomática. En cuyo caso podemos apreciar como hay un mayor número de pacientes del grupo sin digoxina que acudió a urgencias sin síntoma alguno ($p < 0,05$). Por último, es interesante destacar como los pacientes que al alta llevaron tratamiento digitálico, en urgencias presentaron una frecuencia cardiaca media considerablemente mayor ($p < 0,05$).

6.4 Comparación según el tratamiento en urgencias y el plan terapéutico entre ambos grupos.

A continuación, podemos observar en la tabla 5, el análisis realizado en relación con el tratamiento que se llevó a cabo en urgencias y el plan terapéutico posterior según llevasen digoxina al alta o no.

Tabla 5: Tratamiento en urgencias y plan terapéutico al alta de la muestra

	Total (N=2005)	Con Digoxina (N=224)	Sin Digoxina (N=1781)	p value
Tratamiento en urgencias y plan terapéutico				
Cardioversión espontanea	327 (16,3%)	7 (3,1%)	320 (18%)	0,0000
CVF intención	277 (13,8%)	11 (4,9%)	266 (14,9%)	0,0000
CVF	221 (11%)	5 (2,2%)	216 (12,1%)	0,0000
CVE intención	46 (2,3%)	4 (1,8%)	42 (2,4%)	0,7318
CVE	36 (1,8%)	2 (0,9%)	34 (1,9%)	0,2804
HBPM	324 (16,2%)	19 (8,5%)	305 (17,1%)	0,0009
ACO al alta	873 (43,5%)	109 (48,7%)	764 (43%)	0,1011
ACOD al alta	61 (3%)	2 (0,9%)	59 (3,3%)	0,0469
FC al alta	78,53 ± 15,55	85,06 ± 14,54	77,88 ± 15,65	< 0,0001

CVF: Cardioversión farmacológica, CVE: Cardioversión eléctrica, HBPM: Heparina de bajo peso molecular, ACO: Anticoagulantes orales, ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa.

Podemos observar cómo hay una diferencia importante en el tratamiento en urgencias según el grupo, viendo como es más frecuente la CVF en pacientes del grupo sin digoxina, así como el éxito de esta. En el caso de la CVE no encontramos disparidad alguna entre grupos. Respecto a la cardioversión espontánea en urgencias, nos volvemos a encontrar con que es un 14,9% más frecuente en el grupo de pacientes que no llevaron digoxina al alta, observándose una diferencia significativa ($p < 0,05$).

En cuanto a la anticoagulación pautada al alta, también se observan diferencias según el grupo al que perteneciesen, siendo significativas en el tratamiento con HBPM y con ACOD ($p < 0,05$), siendo un 8,6% y un 2,4% respectivamente más frecuentes en el grupo de pacientes sin digoxina.

Finalmente, la frecuencia cardiaca al alta resultó en una media de 7,18 latidos por minuto mayor en los pacientes del grupo con digoxina ($p < 0,001$).

6.5 Comparación de las cardioversiones eléctricas y su eficacia de la muestra.

En la siguiente tabla (Tabla 6), podemos observar las cardioversiones eléctricas que se realizaron a los pacientes según perteneciesen a un grupo u otro. Tras la búsqueda y elaboración del análisis univariante, no se obtuvieron diferencias significativas entre grupos. Asimismo, en ambos grupos aproximadamente el 12% fueron sometidos a una CVE, resultando exitosos más del 85% del total sometido al proceso terapéutico en cuestión. Finalmente he de destacar que únicamente un paciente del grupo de digoxina y en nueve pacientes del grupo sin digoxina, fueron ineficaces ambas CVE.

Tabla 6: Cardioversión eléctrica tras episodio índice y su efectividad.

	Total	Con Digoxina	Sin Digoxina	p value
	(N=2005)	(N=224)	(N=1781)	
Realización de CVE tras el episodio índice				
Primera CVE	255 (12,7%)	27 (12,1%)	228 (12,8%)	0,7514
	Total	Con Digoxina	Sin Digoxina	
	(N=255)	(N=27)	(N=228)	
Efectividad de la 1ª CVE	220 (86,27%)	24 (88,9%)	196 (85,96)	0,6763

	Total	Con Digoxina	Sin Digoxina	
	(N=2005)	(N=224)	(N=1781)	
Segunda CVE	90 (4,5%)	14 (6,3%)	76 (4,3%)	0,1778
	Total	Con Digoxina	Sin Digoxina	
	(N=90)	(N=14)	(N=76)	
Efectividad de la 2ª CVE	80 (88,9%)	13 (92,9%)	67 (88,2%)	0,6072

CVE: cardioversión eléctrica.

6.6 Comparación de los efectos adversos de la muestra durante el periodo de estudio, según grupo (con o sin digoxina).

A continuación, podemos observar la prevalencia de diferentes efectos adversos de la muestra a largo plazo. Tras el análisis univariante de los datos se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 7).

Tabla 7: Eventos adversos durante el periodo de estudio.

	Total	Con Digoxina	Sin Digoxina	p value
	(N=2005)	(N=224)	(N=1781)	
Evento Adverso				
	(N=487) *	(N=31) *	(N=446) *	
Recidiva de FA	223 (45,8%*)	20 (64,5%*)	203 (45,5%*)	0,0403
Urgencias por FA	541 (27%)	72 (32,1%)	469 (26,3%)	0,0649
Hospitalización	628 (31,2%)	100 (44,6%)	528 (29,7%)	0,0000
Hospitalización por ICC	445 (22,2%)	81 (36,2%)	364 (20,4%)	0,0000
Hemorragia menor	162 (8,1%)	21 (9,4%)	141 (7,9%)	0,4504
Hemorragia mayor	133 (6,6%)	19 (8,5%)	114 (6,4%)	0,2381
Embolismo	160 (8%)	25 (11,2%)	135 (7,6%)	0,0625
Muerte	811 (40,5%)	118 (52,7%)	693 (38,9%)	0,0001

*Porcentaje calculado sobre el total de CVE, CVE1 y CVF de cada grupo

FA: Fibrilación auricular, ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva, CVE: Cardioversión eléctrica en urgencias, CVE1: Cardioversión eléctrica tras episodio índice, CVF: Cardioversión farmacológica.

Por un lado, nos encontramos con una diferencia significativa en las recidivas de FA ($p < 0,05$), pudiendo observar como la recidiva en los pacientes del grupo con digoxina es 19% más frecuente. Es importante destacar que el porcentaje de pacientes que recidivaron se calculó del total de CVE, CVE1 y CVF. Otros efectos adversos en los que se aprecian

diferencias estadísticamente relevantes son tanto las hospitalizaciones totales, como las hospitalizaciones por ICC (ambos con una $p < 0,0001$), siendo respectivamente un 14,9% y un 15,8%, más frecuentes en pacientes que fueron tratados con digoxina. También se encontró que dentro del grupo de digoxina se produjeron 18 intoxicaciones (8,04%).

Por el otro lado, también se obtuvo una significación estadística considerable en la prevalencia de muerte según el grupo (con o sin tratamiento digitálico). Como podemos observar en la figura 11 y 12, en el grupo con digoxina fallecieron un total de 118 pacientes, conformando un 52,7% del total de pacientes con digoxina. Sin embargo, en el grupo sin digoxina murieron 693 paciente siendo el 38,9% del total de pacientes sin digoxina. Por tanto, es un 13,8% más prevalente la muerte en el grupo de pacientes que fueron dados de alta con digoxina.

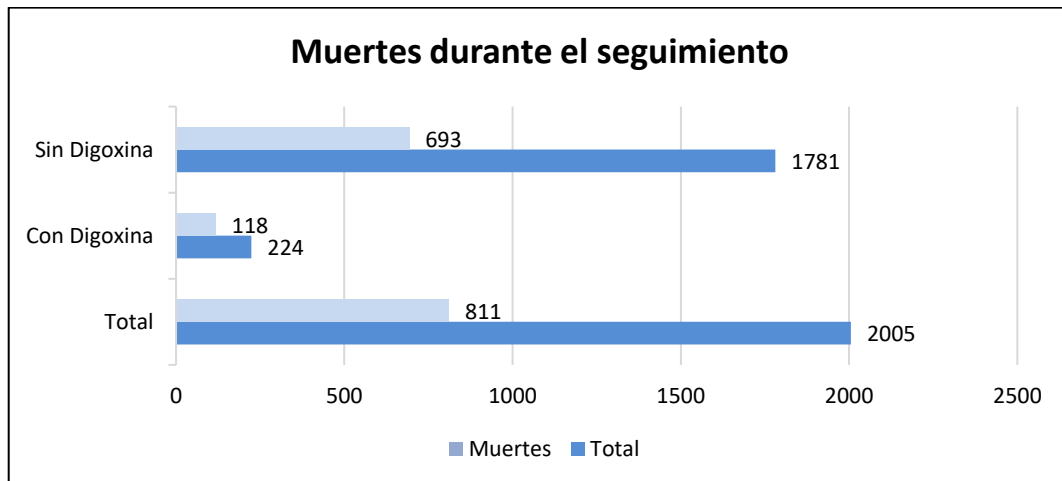


Figura 9: Muertes durante el periodo de estudio según grupos (con o sin digoxina).

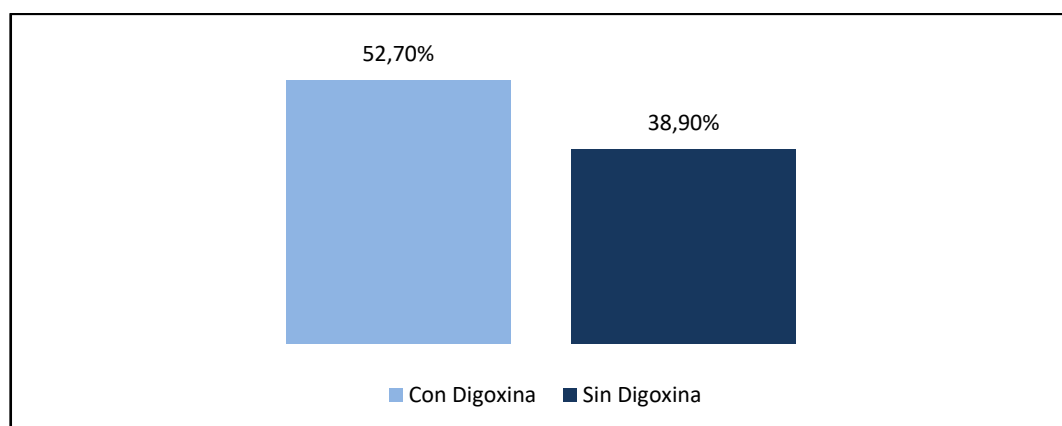


Figura 10: Porcentaje de muerte según grupo con o sin digoxina.

6.7 Análisis comparativo de supervivencia de eventos según tratamiento con/sin digoxina y análisis multivariante.

Para la realización del análisis de la supervivencia libre de eventos entre los grupos se empleó la prueba de Kaplan-Meier. Con ella se examinó los siguientes eventos: muerte, recidiva de FA, visita a urgencias, ingreso por ICC, hospitalización, embolismo y recidiva tras cardioversión. Asimismo, se llevó a cabo un análisis multivariante por cada evento mencionado, para determinar si el tratamiento con digoxina es un factor de riesgo (para cada evento) independiente del resto de variables. Se consideró necesario la realización de este estudio debido a la diferencia de características basales de la muestra.

6.7.1 Mortalidad.

En relación con la mortalidad (Figura 11), los pacientes que llevaron digoxina tuvieron un menor tiempo de supervivencia, siendo esta diferencia significativa ($p= 0,008$), sin ser significativa en el análisis de regresión de COX.

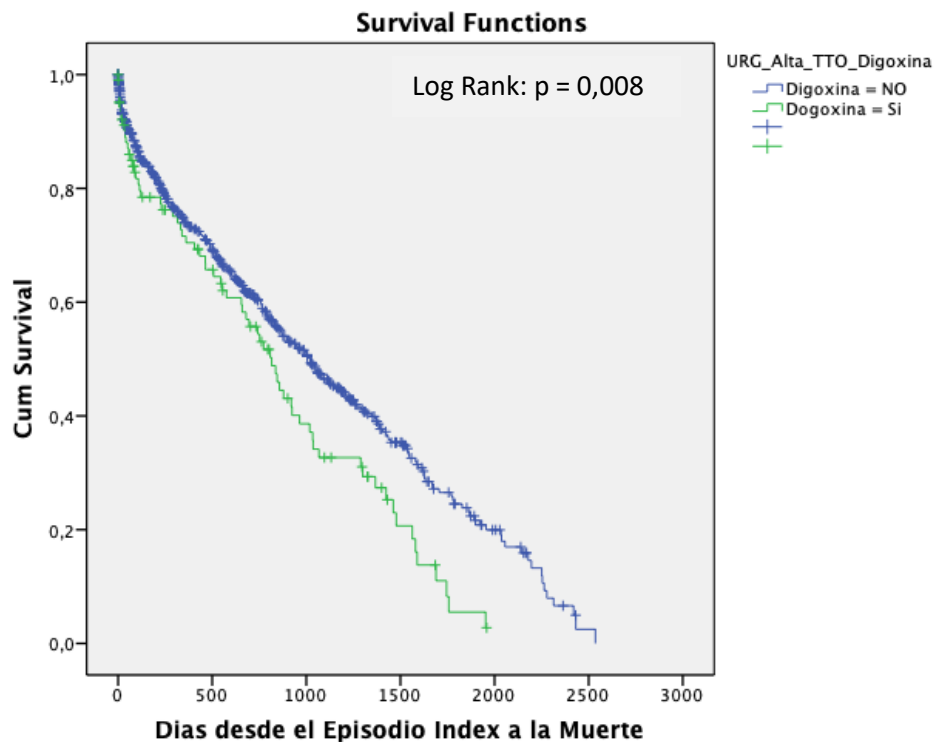


Figura 11: Análisis de supervivencia de mortalidad. (Prueba de Kaplan Meier)

Tabla 8: Análisis multivariante de la mortalidad.

	B	Sig.	OR	95% C.I. para OR	
				Inferior	Superior
Edad	,089	,000	1,093	1,081	1,106
Antec. de Insuficiencia Renal	,627	,000	1,872	1,358	2,582
Antec. de IAM	,461	,016	1,586	1,089	2,308
Antec. de ACV	,786	,000	2,195	1,578	3,053
Antec. de ICC	,644	,000	1,905	1,465	2,477
Antec. de MCD	,881	,004	2,413	1,319	4,415
URG. Pres. ICC	,408	,000	1,503	1,205	1,875

Antec: Antecedentes; IAM: Infarto agudo de miocardio; ACV: Accidente cerebro vascular; ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva; MCD: Miocardiopatía dilatada; URG: Urgencias; Pres: Presentación; B: parámetro estimado; Sig: Significación; OR: Odds Ratio (Hazard Ratio); 95% C.I para OR: Intervalo de confianza al 95% para Odds Ratio.

En el análisis multivariado (Tabla 8), podemos apreciar los parámetros que demostraron una asociación independiente de mortalidad: la edad, antecedentes de insuficiencia renal, de IAM, de ACV, de ICC, de MCD y la presentación en urgencias con síntomas de ICC. Por lo tanto, la digoxina no se considera un factor de riesgo independiente para la mortalidad en pacientes con FA.

6.7.2 Recidiva de FA.

En relación con el análisis de supervivencia libre de recidiva, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos (Figura 12) con una $p = 0,185$. El análisis multivariado (Tabla 9) nos muestra como factores de riesgo para la recidiva los antecedentes de MCD, de tratamiento con amiodarona y de FA. En el caso de los antecedentes de FA la probabilidad de recidiva se multiplica por 1,387 veces en la FA permanente respecto a la paroxística. Al igual que en la mortalidad, la digoxina no se considera un factor de riesgo independiente para la recidiva de FA.

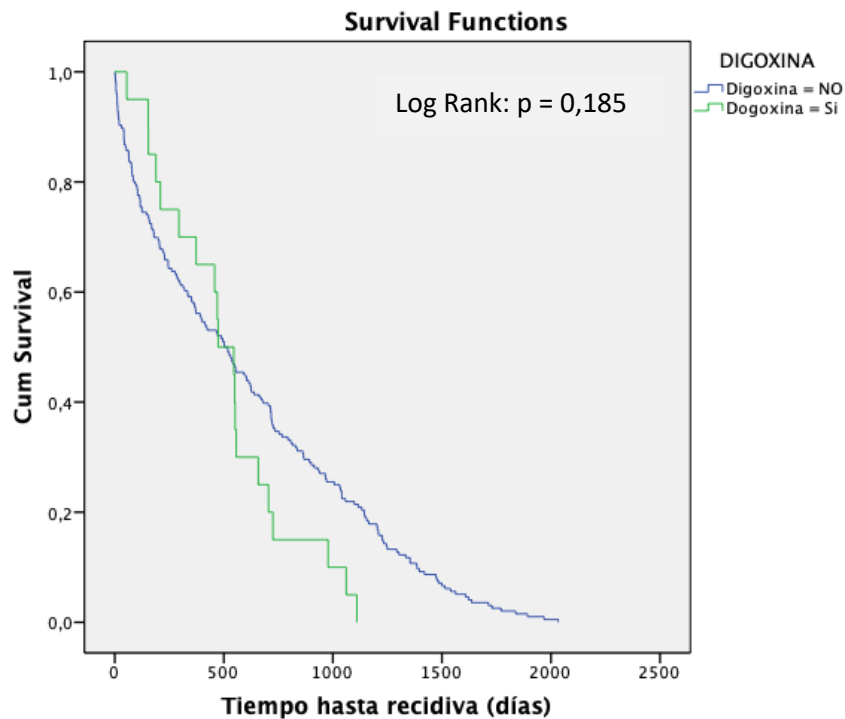


Figura 12: Análisis de supervivencia de recidiva. (Prueba de Kaplan Meier)

Tabla 9: Análisis multivariante de recidiva.

	B	Sig.	OR	95% C.I. para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-,044	,000	,957	,947	,967
Antec. de IAM	-,767	,034	,464	,229	,942
Antec. de ICC	-,534	,023	,586	,371	,928
Antec. de MCD	,682	,050	1,978	,999	3,916
Antec. de TTO con Amiodarona	,977	,000	2,657	1,720	4,106
Antec. de TTO con Digoxina	-,793	,034	,452	,217	,944
Antec. de FA tipo	,327	,000	1,387	1,189	1,618

Antec: Antecedentes; IAM: Infarto agudo de miocardio; ACV: Accidente cerebro vascular; ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva; MCD: Miocardiopatía dilatada; TTO: Tratamiento; FA: Fibrilación auricular; B: parámetro estimado; Sig: Significación; OR: Odds Ratio (Hazard Ratio); 95% C.I para OR: Intervalo de confianza al 95% para Odds Ratio.

6.7.3 Asistencia en urgencias.

Referente al análisis de supervivencia a la asistencia en urgencias, tras el episodio índice en el que se incorporó a cada paciente al estudio, no se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos (Figura 13). El análisis multivariante identificó el sexo femenino y tener antecedentes de FA como factores de riesgo independientes para la asistencia en urgencias, multiplicando por 1,604 y 1,224, respectivamente, la probabilidad de asistencia en urgencias (Tabla 10).

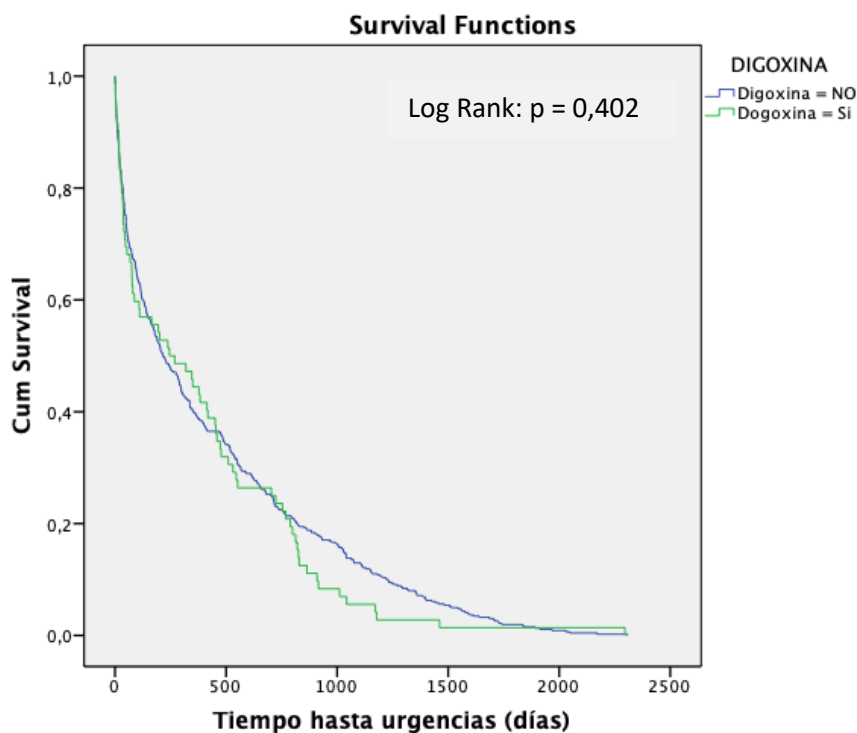


Figura 13: Análisis de supervivencia de asistencia en urgencias. (Prueba de Kaplan Meier)

Tabla 10: Análisis multivariante de asistencia en urgencias tras episodio índice.

	B	Sig.	OR	95% C.I. para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-,018	,000	,982	,974	,990
Sexo	,473	,000	1,604	1,290	1,995
Antec. de ACV	-,486	,010	,615	,424	,892
Antec. de FA_Tipo	,202	,000	1,224	1,102	1,359

Antec: Antecedentes; ACV: Accidente cerebro vascular; FA: Fibrilación auricular; B: parámetro estimado; Sig: Significación; OR: Odds Ratio (Hazard Ratio); 95% C.I para OR: Intervalo de confianza al 95% para Odds Ratio.

6.7.4 Ingreso por insuficiencia cardiaca.

En cuanto a la supervivencia libre de ICC (Figura 14), tampoco se observaron diferencias significativas entre tratamiento con o sin digoxina. Sin embargo, en el análisis multivariante se identifica la digoxina como factor de riesgo independiente para el ingreso por ICC. Podemos observar cómo llevar tratamiento digitálico incrementa un 71,8% el riesgo de ingreso por ICC. Asimismo, también podemos apreciar como incrementan el riesgo los antecedentes de ICC, de valvulopatía mitral y de FA, la presentación en urgencia con síntomas de ICC y una puntuación media mayor en la escala CHA₂DS₂-VASc (Tabla 11).

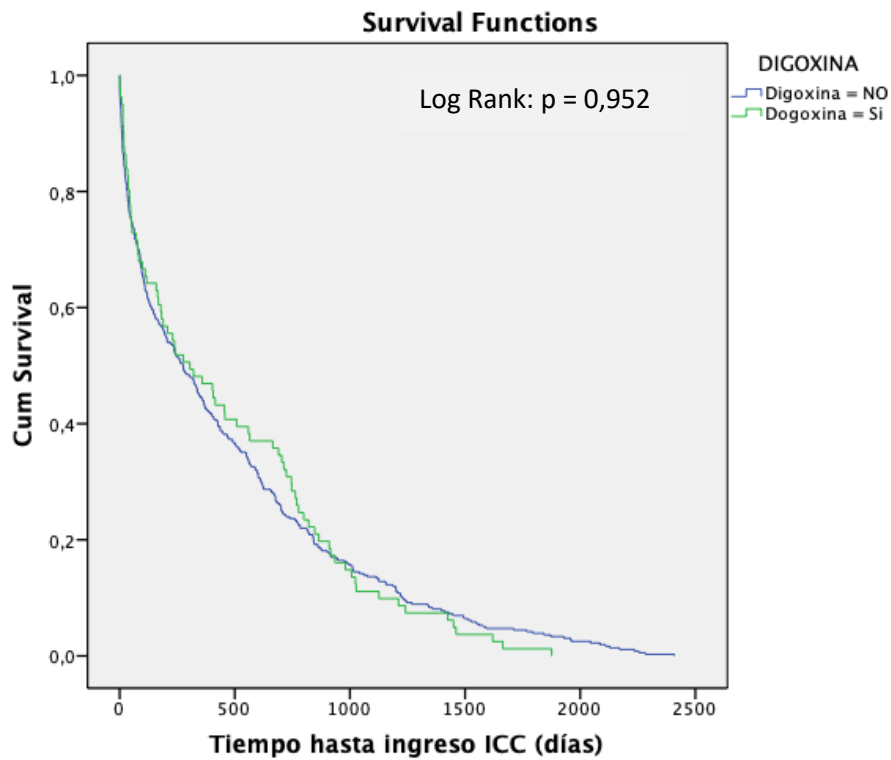


Figura 14: Análisis de supervivencia de insuficiencia cardiaca (ICC). (Prueba de Kaplan Meier)

Tabla 11: Análisis multivariante de ingreso por ICC.

	B	Sig.	OR	95% C.I. para OR	
				Inferior	Superior
Antec. de ACV	-,815	,000	,442	,286	,684
Antec. de ICC	,358	,013	1,431	1,080	1,896
Antec. de Valv. Mitral	,579	,000	1,784	1,291	2,467
Antec. de FA	,134	,024	1,143	1,017	1,285
URG. Pres. ICC	,745	,000	2,107	1,670	2,658
CHA ₂ DS ₂ -VASc	,275	,000	1,316	1,202	1,442
DIGOXINA	,541	,001	1,718	1,255	2,353

Antec: Antecedentes; ACV: Accidente cerebro vascular; ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva; Valv: Valvulopatía; FA: Fibrilación auricular; URG: Urgencias; Pres: Presentación; B: parámetro estimado; Sig: Significación; OR: Odds Ratio (Hazard Ratio); 95% C.I para OR: Intervalo de confianza al 95% para Odds Ratio.

6.7.5 Hospitalizaciones.

Al igual que en el caso anterior, nos encontramos con que hay un menor tiempo hasta la hospitalización en el grupo con digoxina, aunque no es estadísticamente significativo, $p = 0,082$ (Figura 15). No obstante, en el análisis multivariante (Tabla 12), nos volvemos a encontrar con un aumento significativo de hospitalización. Es decir, llevar digoxina multiplica la probabilidad de hospitalización por 1,527. También podemos identificar factores de riesgo independientes para el evento en antecedentes de ACV, de valvulopatía mitral, y de FA, en la presentación a urgencias con síntomas de ICC, en una puntuación media mayor en la escala CHA₂DS₂-VASc y en la presentación a urgencias en el episodio índice sin síntomas.

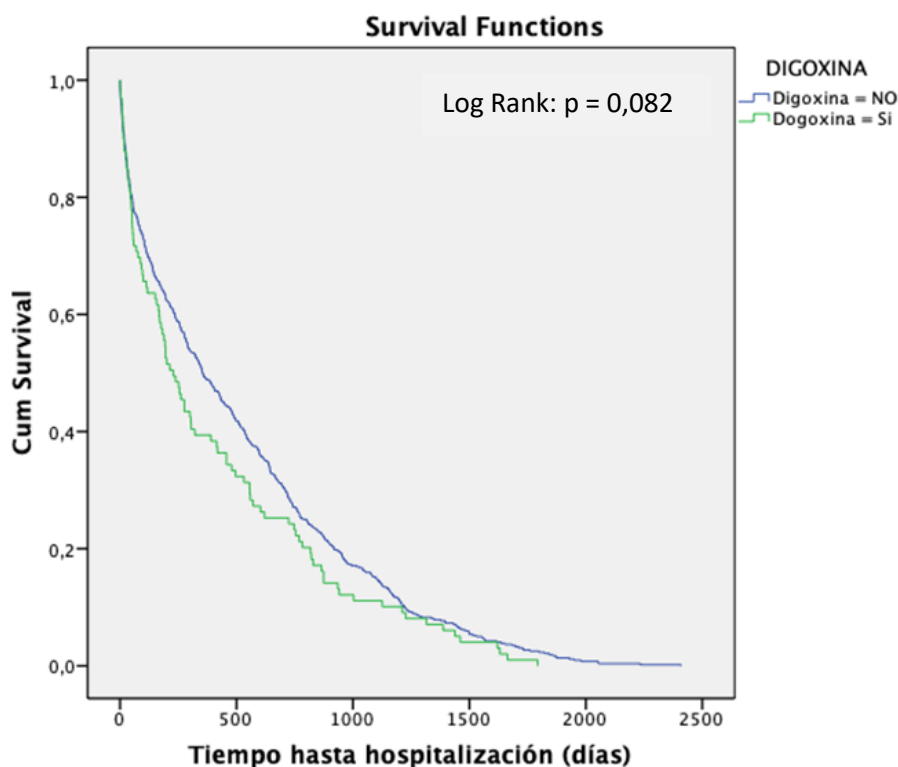


Figura 15: Análisis de supervivencia de hospitalización. (Prueba de Kaplan Meier)

Tabla 12: Análisis multivariante de la hospitalización.

	B	Sig.	OR	95% C.I. para OR	
				Inferior	Superior
Antec. de ACV	-,512	,007	,599	,413	,871
Antec. de Valv. Mitral	,310	,047	1,364	1,004	1,853
Antec. de FA	,213	,000	1,237	1,113	1,375
URG. Pres. ICC	,614	,000	1,848	1,492	2,290
CHA2DS2_VASC	,313	,000	1,367	1,260	1,484
DIGOXINA	,423	,005	1,527	1,136	2,052
Sexo	-,444	,000	,641	,508	,810
URG. Pres. Asintomático	,460	,018	1,584	1,081	2,321

Antec: Antecedentes; ACV: Accidente cerebro vascular; ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva; Valv: Valvulopatía; FA: Fibrilación auricular; URG: Urgencias; Pres: Presentación; B: parámetro estimado; Sig: Significación; OR: Odds Ratio (Hazard Ratio); 95% C.I para OR: Intervalo de confianza al 95% para Odds Ratio.

6.7.6 Embolismo.

No se obtuvo significación estadística ($p = 0,707$) en el análisis de supervivencia del embolismo (Figura 16). En su respectivo análisis multivariante (Tabla 13), solamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad y en los antecedentes de ACV, teniendo por cada año de edad una probabilidad de embolismo multiplicada por 1,024 y por el antecedente de ACV un riesgo de embolismo mayor al doble.

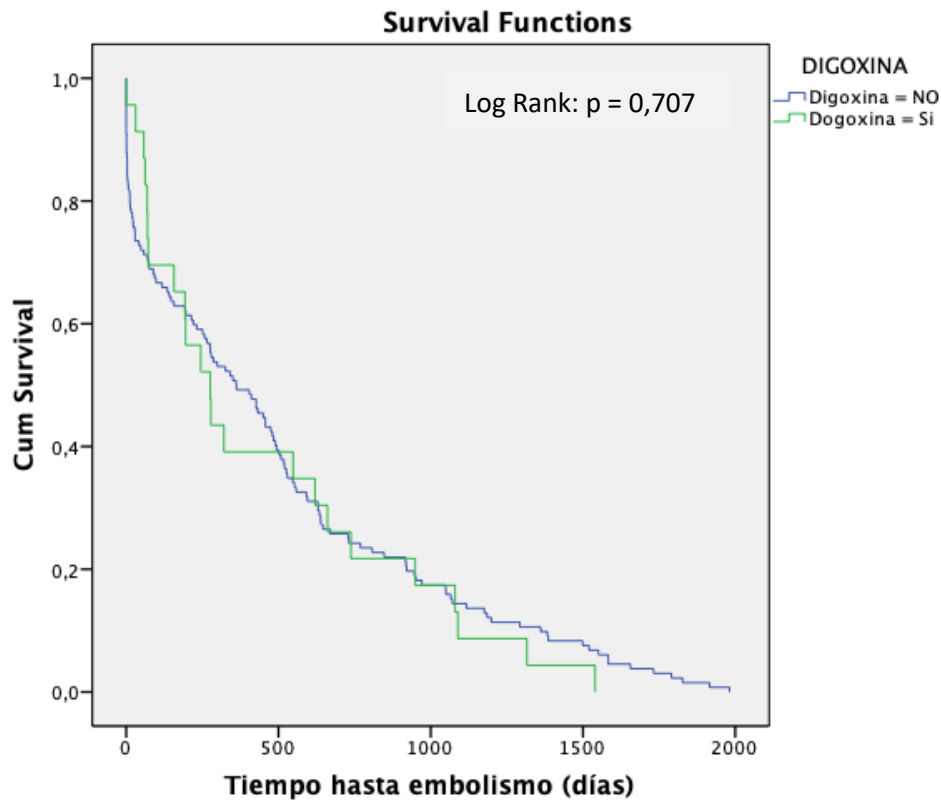


Figura 16: Análisis de supervivencia de embolismo. (Prueba de Kaplan Meier)

Tabla 12: Análisis multivariante del embolismo.

	B	Sig.	OR	95% C.I.para OR	
				Inferior	Superior
Antec. de ACV	,838	,000	2,312	1,523	3,511
Edad	,024	,002	1,024	1,009	1,039

Antec: Antecedentes; ACV: Accidente cerebro vascular; B: parámetro estimado; Sig: Significación; OR: Odds Ratio (Hazard Ratio); 95% C.I para OR: Intervalo de confianza al 95% para Odds Ratio.

6.7.7 Recidiva tras CVE.

Por último, tampoco se encontraron diferencias significativas ($p = 0,786$) en el análisis de supervivencia de recidiva tras CVE (Figura 17). En cuanto al análisis multivariante se identificaron como factores de riesgo independientes para recidiva post CVE los siguientes: antecedente de MCD, de tratamiento con amiodarona, y de FA, presentación en urgencias durante el episodio índice tanto asintomático como con síntomas de ICC. Sin tener la digoxina una asociación independiente de recidiva post CVE. (Tabla 13)

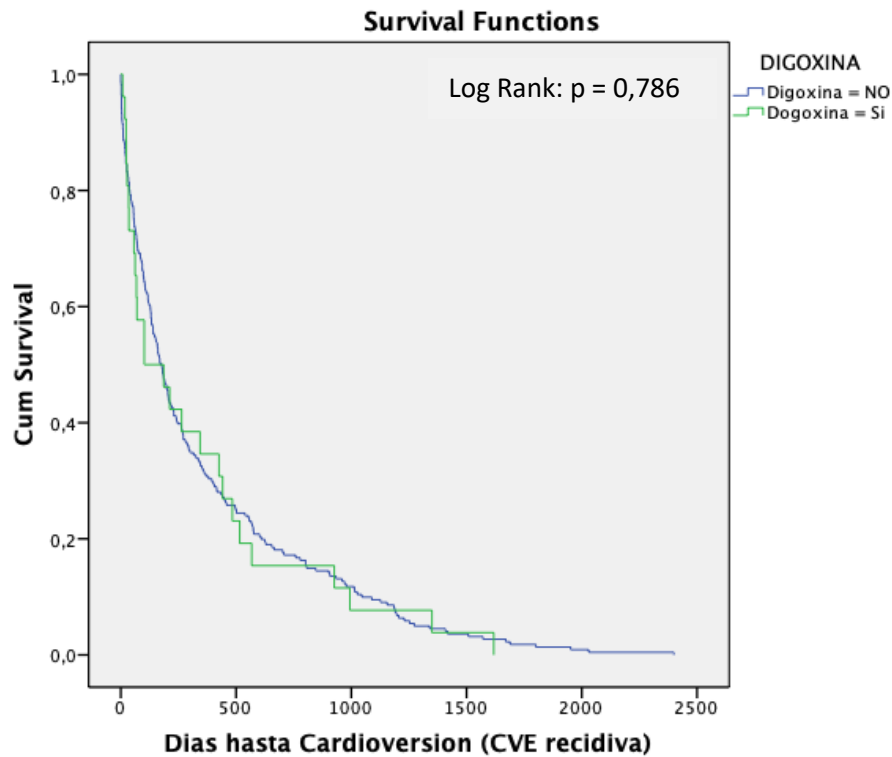


Figura 17: Análisis de supervivencia de recidiva post-cardioversión. (Prueba de Kaplan Meier)

Tabla 13: Análisis multivariante de recidiva post-cardioversión.

	B	Sig.	OR	95% C.I. para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-,045	,000	,956	,946	,966
Antec. de Insuficiencia Renal	-,600	,031	,549	,318	,946
Antec. de IAM	-,971	,007	,379	,187	,769
Antec. de MCD	,948	,001	2,580	1,452	4,587
Antec. TTO con Amiodarona	,705	,002	2,025	1,303	3,145
Antec. TTO con Digoxina	-,747	,029	,474	,243	,925
Antec. FA.	,196	,010	1,217	1,049	1,412
URG. Pres. Asintomático	,652	,012	1,919	1,154	3,189
URG. Pres. ICC	,721	,000	2,057	1,513	2,798

Antec: Antecedentes; IAM: Infarto agudo de miocardio; ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva; MCD: Miocardiopatía dilatada; TTO: tratamiento; FA: Fibrilación auricular; URG: Urgencias; Pres: Presentación; B: parámetro estimado; Sig: Significación; OR: Odds Ratio (Hazard Ratio); 95% C.I para OR: Intervalo de confianza al 95% para Odds Ratio.

VII. Discusión

Los principales hallazgos de nuestro trabajo han sido que la digoxina, pese a tener un efecto neutro sobre la mortalidad total, acorta el tiempo de supervivencia y aumenta la tasa de hospitalización por causas cardíacas e ingresos por insuficiencia cardíaca.

7.1 Características basales en los pacientes de cada grupo (con o sin digoxina).

Se observó que los pacientes que constituían el grupo con digoxina respecto al grupo sin digoxina presentaron una edad media mayor (79,63 y 74,39 respectivamente), un mayor porcentaje de mujeres y una puntuación CHA₂DS₂ – VASc mayor, además de una prevalencia superior de EPOC y de antecedentes de ICC.

Las características basales de la mayoría de los estudios coinciden en la muestra recogida con nuestros pacientes, por ejemplo, el estudio AFBAR⁵⁸. Como hemos comentado en la introducción, este estudio consistió en un seguimiento clínico de una muestra de pacientes con FA en tratamiento con digoxina, beta-bloqueantes o ambos. Dentro del grupo de tratamiento con digoxina, respecto al resto, la media de edad fue mayor (76,9 ± 8,4), tuvo un mayor porcentaje de mujeres (53,8%) y una mayor prevalencia de EPOC (25,5%). En relación con la insuficiencia cardíaca se presentó en el 19,8% de los pacientes, siendo segundo en frecuencia, por detrás del 22,4% del grupo de doble terapia.

Washam et al⁶¹ llevaron a cabo un análisis retrospectivo incluyendo y clasificando a los pacientes del estudio ROCKET AF (*The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*) en función del uso de digoxina al inicio y durante el estudio. Dentro del total de pacientes (14.171), se utilizó digoxina al inicio del estudio en 5.239 (37%). Los pacientes a los que se administró el fármaco tenían más probabilidades de ser mujeres (42% frente a 38%; p<0.001), de tener antecedentes de insuficiencia cardíaca (73% frente a 56%; p<0.001) y diabetes (43% frente a 38%; p<0.001). Comparándolo con las características de nuestra muestra podemos observar un mayor porcentaje de antecedentes de ICC en el grupo con digoxina respecto al nuestro (73% frente a 28%) y además se encontraron diferencias significativas entre grupos respecto a la diabetes, algo

que no pudimos observar en nuestros datos. Estas diferencias se pueden explicar por la característica de la muestra que se eligió, en nuestro caso fueron pacientes que vinieron a urgencias con un episodio de FA de cualquier tipo y de cualquier característica, frente a los pacientes sacados del estudio ROCKET AF⁶² que fueron reclutados en 45 países y tenían FA con factores de riesgo de ictus moderados o altos, con o sin IC.

Por último, el SCAF⁶⁶ (Stockholm Cohort study of Atrial Fibrillation) coincide con nuestros resultados respecto a las diferencias en las características basales según estén o no en tratamiento con digoxina. Este estudio se dividió en dos grupos: pacientes con FA y digoxina vs FA sin digoxina, formados por 822 (28%) y 2022 (72%) pacientes respectivamente. Dentro del grupo de pacientes con digoxina también se observó una edad media superior (78 ± 10 frente a 73 ± 13 , $p < 0,001$) un mayor porcentaje de mujeres (54% frente a un 42%, $p < 0,001$), de IC (64% frente a 37%, $p < 0,001$) de enfermedad pulmonar crónica (26% frente a 16%, $p < 0,001$) y un CHASDS₂ superior (2.4 frente a 1.8, $p < 0,001$).

Por lo tanto, en consonancia con ello, los resultados de nuestro trabajo indicaron también que la digoxina se tiende a emplear en pacientes mayores con importante fragilidad, siendo más frecuente en mujeres. Este hallazgo es interesante puesto que hoy en día la digoxina no es la primera opción terapéutica en la estrategia de control de frecuencia en la FA a excepción de pacientes con IC e hipotensión^{3,66}. Esto, no hace más que reforzar la idea de que el tratamiento con digoxina necesita una monitorización estrecha del paciente, para así evitar la morbimortalidad relacionada con el manejo inadecuado del fármaco.

7.2 Diferencias en la mortalidad total según tratamiento con o sin digoxina.

En el análisis univariado se encontró aumento en la mortalidad total en el grupo de pacientes que fueron dados de alta tras el episodio índice con digoxina. En el grupo con digoxina fallecieron 118 personas (52,70%) respecto a 693 (38,90%) del grupo sin digoxina ($p < 0,001$).

No obstante, no fue significativa esta diferencia en el análisis de regresión de Cox. Sin embargo, el test de Kaplan Meier mostró un menor tiempo de supervivencia en el grupo de digoxina (Log-Rank $p = 0,008$).

En la literatura los estudios con digoxina no han hallado un efecto beneficioso sobre la mortalidad. Predominan los estudios en los que se sugiere que la terapia con digoxina en el contexto de FA es un importante factor de riesgo en la mortalidad^{57,59,60,61,63,64,67 y 68}. En 2014, Turakhia MP et al.⁶³ llevaron a cabo un estudio (TREAT-AF) con diseño retrospectivo como el nuestro y hallaron que el uso de digoxina para el control de la frecuencia cardiaca en pacientes con FA no valvular de reciente diagnóstico se asociaba a un mayor riesgo de mortalidad (HR, 1,21 [IC del 95%, 1,17-1,25]; $p < 0,001$). El TREAT-AF fue un estudio que se constituyó por 122.465 pacientes, extraídos del Sistema de salud del Departamento de Asuntos de los Veteranos de EE. UU (*U.S. Department of Veterans Affairs (VA) healthcare system*). Se formaron dos grupos, uno de pacientes con FA y digoxina en el que se incluyeron 28.679 individuos (23,4%) y otro de 93.786 pacientes (76,6%) con FA sin tratamiento con digoxina en los primeros 90 días del diagnóstico, con una edad media de $71,7 \pm 10,2$ y $72,2 \pm 10,3$, respectivamente, con un seguimiento medio de 353.168 años-persona. Dentro del grupo con digoxina un 21,3% de la muestra tenían antecedentes de ICC, en cambio en nuestro trabajo fue un 27,7% de la muestra, asimismo en el TREAT-AF se excluyeron los pacientes con historia de enfermedad valvular. Durante el seguimiento murieron 28.723 pacientes de los cuales 8.724 (30,37%) pacientes tomaban digoxina, siendo menor en comparación con el 52,7% de mortalidad en el grupo de digoxina de nuestro estudio. Concluyeron que el tratamiento con digoxina se relacionaba con un aumento de mortalidad, independientemente de la edad, sexo, función renal, IC o tratamientos concomitantes. No obstante, pese a su gran cohorte retrospectiva de pacientes, tiene ciertas limitaciones como no ser aleatorizado o que su cohorte consiste mayoritariamente de hombres veteranos, lo que limita la generalización de sus resultados en el sexo femenino. Contrariamente a nuestro estudio, el cual, del total de la muestra (2005 pacientes) un 60,3% eran mujeres (1208 pacientes), respecto al 1,6% del TREAT-AF.

Del mismo modo, un análisis secundario del AFFIRM⁶⁰, Whitbeck MG et al. demostró que la exposición a digoxina estaba asociada a un incremento por cualquier causa de mortalidad (HR, 1,41 [IC del 95%, 1,19-1,67]; $p < 0,001$) y por causa cardiovascular (HR, 1,35 [IC del 95%, 1,06-1,71]; $p = 0,016$). Este estudio se basó en analizar a los pacientes que recibieron digoxina dentro de los 6 meses de aleatorización y/o durante el periodo de estudio del AFFIRM, siendo un total de 2816 pacientes (69,4%). Del total de la muestra, murieron 666, estando 375 (56,3%) pacientes en tratamiento con digoxina en su última visita de

seguimiento. El estudio AFFIRM⁶⁵ incluyó a 4060 pacientes con FA debiendo ser mayores de 65 años o que presentaran factores de riesgo alto de ACV o muerte (HTA, Diabetes, IC ACV previo, AIT previo, embolia sistémica, agrandamiento de la aurícula izquierda o FEVI reducida). Los criterios primordiales para su inscripción fueron que la FA fuese a poder ser recurrente y que a largo plazo fuera una posible causa de enfermedad o muerte. No se incluyó en el estudio pacientes con FA permanente. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a control de frecuencia o control del ritmo, durante 4 años con una media de seguimiento de 3,5 años. En comparación con nuestro estudio, la media de edad es menor, en concreto 5,27 años menos; además hay un menor número de mujeres (39,3% respecto a 60,3%). También encontramos diferencias en los factores de riesgo cardiovascular destacando un 38,2% de enfermedad coronaria en el AFFIRM frente a un 4,7% en el nuestro. De este estudio se determinó que el tratamiento de la FA con la estrategia de control de ritmo no ofrece ninguna ventaja de supervivencia sobre la estrategia de control de frecuencia. La posible diferencia en nuestros resultados puede encontrarse en que los pacientes incluidos en el sub-estudio habían sido elegidos en relación con que tuvieran un alto riesgo de ACV y/o fueran mayores de 65 años, lo que conlleva pacientes con mayor morbimortalidad, junto con un uso elevado de digoxina en su muestra (69,4%) en comparación con la nuestra (11,17%). En el trabajo de Whitbeck MG et al⁶⁰ la asociación del uso de digoxina con la mortalidad se evaluó tratando la digoxina como una covariable dependiente del tiempo en un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Esto resultaba en que los pacientes del grupo con digoxina pasaban al grupo sin digoxina si se cambiaba su medicación a lo largo del estudio y el tiempo en riesgo de muerte correspondiente contribuía a cada grupo respectivo⁶⁹. Por el contrario, en nuestro estudio se determinó en un solo momento de valoración fijo (en el momento de inclusión).

Asimismo, el ensayo RIKS-HIA⁵⁹ estudió la mortalidad a un año vista entre pacientes ingresados en unidades de cuidados coronarios con FA, ICC o FA + IC con o sin digoxina (n=60.764). Se vio tras el seguimiento como 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 (HR, 1,42 [IC del 95%, 1,29-1,56]), sin embargo, no se observó una diferencia de este tipo en los pacientes con FA e IC ni en los pacientes con IC, pero sin FA. Por lo tanto, estos resultados sugirieron que una terapia a largo plazo con digoxina es un factor de riesgo independiente

de muerte en pacientes con FA sin IC. No obstante, como todo estudio, tiene sus limitaciones, y entre ellas nos encontramos con que se llevó a cabo en el contexto de cuidados intensivos lo cual nos entorpece la extrapolación de los datos; de igual forma, solo se analizó la mortalidad total. En comparación, nuestro estudio obtuvo los pacientes del servicio de urgencias del CHGUV tras un episodio agudo de FA, analizando tanto la mortalidad total, como los eventos adversos, recidivas, hospitalizaciones, cardioversiones y dosis del digitálico entre otras.

Por el otro lado también aparecen en la bibliografía estudios que tras su respectivo análisis no encontraron, como nosotros, relación entre el uso de digoxina y la mortalidad después de ajustar las características basales. Por tanto, podría pensarse que la digoxina se prescribe a pacientes mayores y más frágiles pudiendo ser factores de confusión en la asociación entre digoxina y muerte^{56,58,66}

Los resultados del estudio AFBAR⁵⁸, también sugieren que el tratamiento con digoxina no se asocia a un incremento de mortalidad por cualquier causa (HR, 1,42 [IC del 95%, 0,77-2,60], $p=0,2$). Respecto a los pacientes tratados con digoxina, tras un seguimiento medio de 2,9 años, hubo un total de 128 muertes (16,5%), concretamente, entre los tratados con digoxina hubo 35 muertes (16%) y entre los tratados con b-bloqueantes murieron 22 (11,9%), sin observarse diferencias entre estos grupos ($p=0,2$). Estas diferencias en mortalidad con nuestro estudio podrían verse influidas por la selección de la muestra, siendo escogida en consulta por los médicos de atención primaria y no en urgencias tras un episodio de FA. Así pues, esto puede conllevar que los pacientes incluidos en su estudio estuvieran más estabilizados y con un mejor control de sus síntomas desde el inicio, tolerando mejor el tratamiento administrado. Es interesante destacar que la muestra es de 777 pacientes en comparación con los 2005 pacientes de nuestro estudio.

Al igual que nosotros, otro estudio del AFFIRM realizado por Gheorghide M et al⁵⁶ encontró que no había diferencias en mortalidad asociadas a la digoxina en FA paroxística y persistente (HR, 1,03 [IC del 95%, 0,77-1,38], $p=0,825$), tras un proceso de emparejamiento equilibrado ($n=878$ en cada grupo), pese a los hallazgos encontrados Whitbeck MG et al.⁶⁰. En este estudio, al igual que en el nuestro, el uso de la digoxina se evaluó solo en un momento fijo (en el momento de la aleatorización). Se excluyeron del análisis los pacientes que habían estado en tratamiento con digoxina en los 6 meses

anteriores, pero que habían suspendido la digoxina como tratamiento inicial en el momento de la aleatorización o que carecían de información sobre el uso de digoxina en el momento de aleatorización⁶⁹. La mortalidad por todas las causas se produjo en el 14% y el 13% de los pacientes emparejados que recibieron o no digoxina como tratamiento inicial respectivamente. Sin embargo, con el emparejamiento se excluyeron pacientes que estaban tomando digoxina en dosis más altas o en las que podría haber sido perjudicial. Por lo tanto, la elevada mortalidad de los pacientes excluidos hace que se limite la generalización de los resultados.

Finalmente, el metaanálisis realizado por Vamos M et al⁶⁷, el cual se publicó en el año 2019 analizando 37 ensayos que informaban de datos sobre la mortalidad asociada a la digoxina en sujetos con FA o IC. En esta revisión, que comprendía un total de 825.061 pacientes, se pudo observar un mayor riesgo relativo de mortalidad total asociado al uso de digoxina (HR, 1,17 [IC del 95%, 1,05 - 1,29], $p < 0.01$). De igual modo, el tratamiento con digoxina se asoció con un incremento en la mortalidad en el subgrupo de pacientes con FA ($n = 627.620$, HR 1,23 [IC del 95%, 1,17 - 1,30], $p < 0.01$) y en el subgrupo de pacientes con IC ($n = 197.441$, HR 1,11 [IC del 95%, 1,06 - 1,16], $p < 0.01$). Respecto a los nuevos usuarios de digoxina ($n = 41.687$), en comparación con los pacientes sin el digitálico, se demostró un riesgo aun mayor de mortalidad por todas las causas (HR 1,47 [IC del 95%, 1,15 - 1,88], $p < 0.01$).

Por lo tanto, la revisión de la literatura nos sugiere que es necesario un mayor cuidado a la hora de usar digoxina en pacientes con FA además de un seguimiento exhaustivo. Se ha podido observar cómo las características de los pacientes tratados con el digitálico respecto al grupo control pueden ser un factor de confusión a la hora de comparar los efectos adversos y mortalidad. Aunque siga estando aconsejado su uso en la estrategia de control del ritmo en las guías europeas³, sería recomendable que los profesionales médicos consideraran alternativas de tratamiento en el manejo de pacientes con FA^{57,61}. A pesar de todo lo mencionado anteriormente, sigue habiendo controversia en el efecto de la digoxina sobre la mortalidad en pacientes con FA, por lo que sigue siendo necesario estudiar esta relación más a fondo con ensayos clínicos aleatorios de mayor amplitud.

7.3 Diferencias en el pronóstico y eventos adversos de la FA según tratamiento con o sin digoxina.

En el presente estudio podemos apreciar un peor pronóstico en los pacientes tratados con digoxina. Tras el análisis univariado, nos encontramos con que respecto a las hospitalizaciones por causa cardiovascular como las hospitalizaciones por IC hay una mayor incidencia en el grupo tratado con digoxina respecto a los que no llevaron el fármaco (pacientes con digoxina: 44,6% y 36,2% respectivamente, pacientes sin digoxina: 29,7% y 20,4% respectivamente, teniendo ambas variables una $p < 0,0001$).

Por lo que respecta al análisis multivariado, también detectó un mayor riesgo de hospitalizaciones por causa cardiovascular (OR 1,527; IC_{95%}: 1,136-2,052; $p < 0,001$) y por IC (OR 1,718; IC_{95%}: 1,255-2,353; $p < 0,001$) en los pacientes tratados con digoxina.

En la comparación con otros estudios, precisamente a la hora de analizar la relación entre digoxina, FA y hospitalización (tanto por cualquier causa como por IC), nos encontramos que la digoxina puede implicar un mayor riesgo de hospitalización^{57,61,68}. El trabajo realizado por Lopes RD et al⁵⁷, pone en manifiesto lo dicho anteriormente (HR 1,69 [IC del 95%, 1,15 – 2,49], $p < 0,01$). Este trabajo tuvo una muestra de 17.897 pacientes con FA paroxística o permanente, de los cuales un 32,5% tomaban digoxina en el momento de estudio, también se dividió la muestra entre pacientes con o sin IC (siendo un 62,6% y un 37,4% respectivamente). Durante el seguimiento se produjeron 767 hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca siendo 323 del grupo con digoxina y 444 del grupo sin digoxina. La conclusión que se sacó fue que iniciar tratamiento con digoxina en pacientes con FA se asocia significativamente a un aumento del riesgo de ingresar por ICC, sobre todo en pacientes con antecedentes de fallo cardiaco.

Asimismo, en el estudio ATRIA-CVRN⁶⁸, también se concluye que la digoxina además de a un aumento de mortalidad, se asocia a un incremento del 63% del riesgo a ser hospitalizado (HR 1,63 [IC del 95%, 1,56 – 1,71], $p < 0,001$). Este estudio de cohorte retrospectivo se realizó sobre una población de 27.288 individuos con FA y sin IC, dividiéndose en 4.858 (17,8%) usuarios de digoxina frente a 22.430 (82,2%) usuarios sin digoxina. Para aumentar la validez también se realizó un pareamiento por puntaje de propensión, edad y sexo (1:3), resultando en una muestra total de 14.787 (digoxina: $n=4.231$ y no digoxina: $n= 10.556$).

Los resultados de ambos trabajos en comparación con los nuestros no difieren, pudiendo observar en nuestros pacientes un aumento en la hospitalización del 52% por causas cardiovasculares y del 71,8% por causa de insuficiencia cardiaca.

Sin embargo, en el estudio AFBAR anteriormente mencionado, a diferencia del nuestro, no se observó un aumento de hospitalización por todas las causas ni por causas cardiovasculares (HRe = 1,03; IC95%, 0,710-1,498; p = 0,8). Durante el seguimiento del estudio se produjeron un total de 362 hospitalizaciones (46,6%) siendo 101 de 212 en el grupo de digoxina (47,6%). Como ya hemos destacado en el apartado anterior, la selección de la muestra difiere entre este estudio y el nuestro, además de tener el AFBAR un menor porcentaje de mujeres, de antecedentes de DM, de IC y de ACV significativo respecto a nuestro trabajo.

Como conclusión, aunque en nuestro estudio la mortalidad en su conjunto no se viese alterada por el tratamiento con digoxina, sí que sugirió una tendencia a una mortalidad algo más temprana en el grupo con el digitalico y un mayor número de efectos secundarios (por ejemplo, un 8,04% de los pacientes tratados con digoxina sufrieron intoxicación digitalica requiriendo hospitalización).

Por lo tanto, estos resultados nos indican que la digoxina debería ser usada con cuidado y preferiblemente se recomienda obviarla si los síntomas pudieran ser aliviados con otros tratamientos. También deberíamos considerar que la relación de la digoxina con la morbimortalidad puede guardar relación con un perfil clínico de más riesgo en los pacientes tratados. Por lo que en caso de usarla debería realizarse una correcta selección del paciente y quizás sería recomendable su utilización como alternativa a otros fármacos que controlan la FC, con dosis adecuada y ajustándola según el perfil de cada paciente, siendo necesario la vigilancia con cierta periodicidad de los niveles del fármaco para así evitar posibles intoxicaciones⁶¹. Como hemos podido apreciar, no es raro el uso de digoxina para el control de la FC en pacientes con FA sin IC, pudiendo resultar en efectos adversos para el paciente, como por ejemplo una posible bradicardia cuando se junta con otros fármacos usados en la estrategia de control de la frecuencia. De tal forma, independientemente de la razón por la

que se prescriba, nuestro estudio enfatiza la preocupación por el uso de esta terapia la cual no está respaldada por ensayos clínicos aleatorizados de gran tamaño.

7.4 Limitaciones del estudio.

Como todo estudio realizado hasta el momento, el nuestro, también tiene ciertas limitaciones. Al tratarse de un estudio de cohortes retrospectivo una limitación importante es la falta de aleatorización del tratamiento con digoxina, no obstante, al haber diversas formas para llegar a un correcto control de la FC, hoy en día no sería éticamente correcto la asignación al azar del tratamiento con el digitálico en pacientes con FA, pudiendo beneficiarse de otro tipo de estrategia para control de la frecuencia.

En segundo lugar, un estudio con estas características no se escapa del sesgo de información. La obtención de los datos se llevó a cabo mediante los informes de alta en urgencias y de las diversas especialidades hospitalarias, pudiendo caer en este sesgo por la diferencia entre profesionales a la hora de plasmar la información. Asimismo, durante el seguimiento cabe la posibilidad de perder pacientes por exitus o por asistencia en otro centro sanitario no registrado en el programa del CHGUV. En consecuencia, como solución a estos problemas, en el proceso de búsqueda y análisis de la información se completó, en caso de ser necesario, mediante la revisión de la historia clínica resumida y el estado del paciente.

De igual forma, el procedimiento de selección de la muestra podría considerarse un posible sesgo, al recopilar pacientes que acudían al servicio de urgencias del CHGUV y eran diagnosticados con FA. Sin embargo, consideramos que la muestra obtenida es representativa de la población, puesto que en la práctica del día a día, por lo general, para poder ofrecer un abordaje temprano de la FA los profesionales sanitarios remiten al paciente, con independencia de la urgencia clínica, al servicio de urgencias del hospital correspondiente.

A la hora de realizar un examen de las diferencias de mortalidad según el tratamiento administrado, nos encontramos con diferencias en las características basales las cuales pueden afectar a los resultados. Como solución a este conflicto se realizó un análisis multivariante que obviase los posibles factores de confusión. Nuestro estudio se realizó en

un solo centro, pudiéndose considerar una limitación más a la hora de generalizar los resultados, sin embargo, se puede llegar a reducir esta limitación al tener una gran cohorte (2005 pacientes).

Finalmente es interesante destacar que, aunque los resultados se basan en una amplia muestra y se ha ajustado para posibles factores de confusión, sigue tratándose de un estudio de cohortes el cual no puede sustituir a un ensayo aleatorizado controlado.

VIII. Conclusiones

1. La digoxina tendió a emplearse más en mujeres, en pacientes de mayor edad, pacientes con EPOC, con ICC y con una puntuación media mayor en la escala CHA₂DS₂-VASc.
2. El uso de la digoxina se asoció a una reducción en el tiempo a la muerte en nuestros pacientes.
3. También se asoció el digitálico a un aumento significativo e independiente del riesgo de hospitalizaciones.
4. Se desaconseja el empleo de digoxina en pacientes con FA, no obstante, si fuera necesario, es importante la realización de una monitorización estrecha.

IX. Bibliografía

1. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol.* 1998; 82: 2N-9N
2. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014; 129: 837-847.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021; 42: 373-498.
4. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J.* 2013; 34: 2746-2751.
5. Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Alonso-Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de la Fibrilación Auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol.* 2014; 67: 259-269.
6. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz FA, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998; 98: 946-52
7. Gómez-Doblas JJ, López-Garrido MA, Esteve-Ruiz I, Barón-Esquivias G. Epidemiología de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2016; 16 (S1): 2-7.
8. Pellman J, Sheikh F. Atrial fibrillation: mechanisms, therapeutics, and future directions. *Compr Physiol.* 2015; 5: 649-665.

9. Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS, Masroor S. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm*. 2009; 6: 454-460.
10. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998; 339: 659-666.
11. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol*. 2016; 13: 321-332.
12. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do?. *Eur Heart J*. 2015; 36: 3250-3257.
13. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*. 1995; 98: 476-484.
14. Gallagher C, Hendriks JML, Elliott AD, Wong CX, Rangnekar G, Middeldorp ME, et al. Alcohol and incident atrial fibrillation - A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017; 246: 46-52.
15. Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation*. 2011; 124: 2264-2274.
16. Pérez-Villacastín J, Pérez Castellano N, Moreno J, Cañadas V. Ablación de la fibrilación auricular en la vida real: ¿cuánto menos sabemos, más quemamos?. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65 (Suppl 2): 22-28.
17. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol*. 2000; 4: 369-382.

18. MacRae CA. Symptoms in atrial fibrillation: why keep score?. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009; 2: 215-217.
19. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace.* 2014; 16: 965-972.
20. Bhatt HV, Fischer GW. Atrial Fibrillation: Pathophysiology and Therapeutic Options. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015; 29: 1333-1340.
21. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res.* 2017; 120: 1501-1517.
22. Cosin-Sales J, Olalla JJ. Tratamiento farmacológico de la fibrilación auricular. Antiarrítmicos y anticoagulantes orales. *Rev Esp Cardiol.* 2016; 16: 33-39.
23. Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, Mukherjee D, Aikat S. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013; 36: 122-133.
24. Chao TF, Liu CJ, Tuan TC, Chen SJ, Wang KL, Lin YJ, et al. Rate-control treatment and mortality in atrial fibrillation. *Circulation.* 2015; 132: 1604-1612.
25. Heist EK, Mansour M, Ruskin JN. Rate control in atrial fibrillation: targets, methods, resynchronization considerations. *Circulation.* 2011; 124: 2746-2755.
26. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, McAlister FA, Choudhry NK, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012; 5: 68-76.
27. Dankner R, Shahar A, Novikov I, Agmon U, Ziv A, Hod H. Treatment of stable atrial fibrillation in the emergency department: a population-based comparison of

- electrical direct-current versus pharmacological cardioversion or conservative management. *Cardiology*. 2009; 112: 270-278.
28. Khan IA. Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2003; 87: 121-128.
29. Khan IA, Mehta NJ, Gowda RM. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2003; 89: 239-248.
30. Andrade JG, MacGillivray J, Macle L, Yao RJR, Bennett M, Fordyce CB, et al. Clinical effectiveness of a systematic "pill-in-the-pocket" approach for the management of paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2018; 15: 9-16.
31. Valencia Martín J, Climent Payá VE, Marín Ortuño F, Monmeneu Menadas JV, Martínez Martínez JG, García Martínez M, et al. Eficacia de la cardioversión programada en la fibrilación auricular. Comparación de dos esquemas de tratamiento: cardioversión eléctrica frente a cardioversión farmacológica. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55: 113-120.
32. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, et al. Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy and Radiofrequency Catheter Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2010; 303: 333–340.
33. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009; 2: 349-361.
34. A. Martín, J.L. Merino, C. Arco, J. Martinez Algay, Laguna Pe, F. Arribas, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la fibrilación auricular en los servicios de urgencias hospitalarios. *Rev Esp Cardiol*, 2003; 56: 801-816.

35. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010; 31: 2369-2429.
36. Lip GY. Stroke and bleeding risk assessment in atrial fibrillation: when, how, and why?. *Eur Heart J.* 2013; 34: 1041-1049.
37. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 857-867.
38. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, et al. Comparison of Outcomes Among Patients Randomized to Warfarin Therapy According to Anticoagulant Control: Results From SPORTIF III and V. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 239–245.
39. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014; 383: 955-962.
40. Valembois L, Audureau E, Takeda A, Jarzebowski W, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 9: CD005049.
41. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009; 2: 349-361.
42. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the

- outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64: 2222-2231.
43. Gheorghiade M, van Veldhuisen DJ, Colucci WS. Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation.* 2006; 113: 2556-2564.
44. Gheorghiade M, Adams KF Jr, Colucci WS. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation.* 2004; 109: 2959-2964.
45. Lindenbaum J, Rund DG, Butler VP Jr, Tse-Eng D, Saha JR. Inactivation of digoxin by the gut flora: reversal by antibiotic therapy. *N Engl J Med.* 1981; 305: 789-794.
46. Englund G, Hallberg P, Artursson P, Michaëlsson K, Melhus H. Association between the number of coadministered P-glycoprotein inhibitors and serum digoxin levels in patients on therapeutic drug monitoring. *BMC Med.* 2004; 2: 8.
47. Hauptman PJ, Kelly RA. Digitalis. *Circulation.* 1999; 99: 1265-1270.
48. Patocka J, Nepovimova E, Wu W, Kuca K. Digoxin: Pharmacology and toxicology- A review. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2020; 79: 103400.
49. 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.
50. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997; 336 :525-533.
51. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2129-2200.

52. Ziff OJ, Kotecha D. Digoxin: The good and the bad. *Trends Cardiovasc Med*. 2016; 26: 585-595.
53. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*. 2015; 351: h4451.
54. 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: 871–878.
55. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016; 388: 818-828.
56. Gheorghiade M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, Cleland JG, Butler J, Epstein AE, 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: 1489-1497.
57. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, Leonardi S, Thomas L, Wojdyla DM, et al. Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 1063-1074.
58. Rodríguez-Manero M, Otero-Ravina F, García-Seara J, Zugaza-Gurruchaga L, Rodríguez-García JM, Blanco-Rodríguez R, et al. Seguimiento clínico de una muestra contemporánea de pacientes con fibrilación auricular en tratamiento con digoxina: resultados del estudio AFBAR. *Rev Esp Cardiol*. 2014; 67: 890-7.
59. Hallberg P, Lindbäck J, Lindahl B, Stenestrand U, Melhus H; RIKS-HIA group. Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63: 959-971.

60. 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: 1481-1488.
61. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, Halperin JL, Breithardt G, Singer DE, 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.
62. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*. 2010; 159: 340-347
63. Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayr 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: 660-668.
64. Gao Y, Chang S, Du X, Dong J, Xu X, Zhou Y, et al. Association Between Digoxin Use and Adverse Outcomes Among Patients in the Chinese Atrial Fibrillation Registry. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2019; 19: 579-587.
65. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1825-1833.
66. 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.
67. Vamos M, Erath JW, Benz AP, Lopes RD, Hohnloser SH. Meta-Analysis of Effects of Digoxin on Survival in Patients with Atrial Fibrillation or Heart Failure: An Update. *Am J Cardiol*. 2019; 123: 69-74.

68. Freeman JV, Reynolds K, Fang M, Udaltsova N, Steimle A, Pomernacki NK, et al. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015; 8: 49-58.

69. Murphy SA. When 'digoxin use' is not the same as 'digoxin use': lessons from the AFFIRM trial. *Eur Heart J.* 2013; 34: 1465-1467.

X. Anexos

10.1 **Anexo 1: Definición de variables y exposición del resto de variables recogidas en la base de datos del estudio.**

10.1.1 **Variables analíticas en el episodio índice**

Las variables que se exponen en este apartado provienen de los valores analíticos de la analítica realizada durante el episodio índice en urgencias. A excepción de la labilidad del INR, que es una variable cualitativa dicotómica, todas las demás son variables cuantitativas continuas.

- Cifras de glucosa: medida en mg/dl.
- Cifras de hemoglobina (Hb): medida en mg/dl.
- Cifras de leucocitos: medida en unidades por litro.
- Cifras de plaquetas: medida en unidades por microlitro.
- Nivel de urea y creatinina en sangre: medidas en mg/dl.
- Nivel de troponinas en sangre: medida en ng/ml
- Nivel de proteína C: medida en mg/dl
- Cifras de INR: en el momento del episodio
- Labilidad del INR: siendo interpretado como cifras fuera del rango terapéutico en los últimos 6 meses.)

10.1.2 **Variables del episodio índice**

Dentro de las variables del episodio índice, además de las expuestas en el apartado 3.7.4, también fueron recogidas las siguientes variables:

- Factor precipitante asociado al episodio, siendo una variable cualitativa dicotómica.
- Tiempo de evolución del episodio de FA desde su detección o el inicio de los síntomas, siendo una variable cuantitativa medida en horas.
- Adecuada anticoagulación en las cuatro semanas previas al episodio índice. Consintiendo en una variable cualitativa nominal y representándose como:
 - Un 0 en el caso de que no estuviera anticoagulado previamente

- Un 1 si estaba anticoagulado con un 60% de INRs en rango terapéutico teniéndose en cuenta el del episodio índice y los de las cuatro semanas previas.
- Un 2 en el caso de estar anticoagulado sin llegar a cumplir las características previas.
- Estancia en el área de observación en urgencias, siendo una variable cualitativa dicotómica.
- Tiempo transcurrido en urgencias, siendo una variable cuantitativa continua la cual es medida en horas.
- Necesidad de realizar un electrocardiograma (ECG) durante el tiempo que estuvo el paciente en urgencias, considerándose una variable cualitativa dicotómica
- Valoración del paciente por la unidad de cardiología, siendo una variable cualitativa dicotómica.
- Necesidad de ingreso del paciente y su destinación para su correcto seguimiento Siendo una variable cualitativa dicotómico y detallando su destino:
 - Arritmias
 - Cardiología
 - Medicina de familia
 - Medicina interna
- Necesidad de ingreso del paciente durante el episodio índice, servicio de ingreso (variable cualitativa dicotómica) y días de estancia hospitalaria (variable cuantitativa continua):
 - Cardiología
 - Medicina interna
 - Otros

10.2 Anexo 2: Informe del Comité Ético De Investigación Clínica.



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Consortio Hospital General Universitario de Valencia

Comité Ético de Investigación Clínica

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACION CLINICA

- ANEXO 4 -

D^a. Elena Rubio Gomis
Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Valencia

CERTIFICA

Este CEIm ha evaluado en su reunión de 27 de abril de 2017 el Estudio:

PROTOCOLO:	AQD-ACO-2017-01	Promotor	Aurelio Quesada Dorador
Título:	FIBRILACION AURICULAR EN URGENCIAS. PERFIL CLINICO-ECOCARDIOGRAFICO, FACTORES PRONOSTICOS Y EFECTOS DE LOS NUEVOS TRATAMIENTOS Y ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS		
I.P.:	Dr. Aurelio Quesada Dorador	Servicio/Unidad	Cardiología

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo versión final 2017 en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto. Este CEIm concede la exención de la HIP y Consentimiento Informado, y cree que son adecuados la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
Y que este Comité acepta que dicho Estudio sea realizado en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia en el servicio de Cardiología, como investigador principal el Dr. Quesada

COMPOSICIÓN DEL CEIm

Presidenta:

Dra. Elena Rubio Gomis (Unidad de Farmacología Clínica)

Vocales:

Dr. Ernesto Bataller Alonso (Gerencia del CHGUV)
Dr. Alberto Berenguer Jofresa (Servicio de Cardiología)
Dra. Ana Blasco Cordellat (Servicio de Oncología)
Dra. Pilar Blasco Segura (Servicio de Farmacia)
Dr. Julio Cortijo Gimeno (Unidad de Docencia e Investigación)
Dña. Encarna Domingo Cebrán (Servicio de Estomatología)
Dña. María Teresa Jaraño Roglán (Unidad de Reanimación Cardíaca)
Dr. Gustavo Juan Sampedro (Servicio de Neumología)
Dra. Goltzane Marcalda Benito (Servicio de Análisis Clínicos)
Dr. Antonio Martorell Aragónés (Unidad de Alergología)
Dr. Javier Milera Payá (Servicio de Farmacia)
D. Alejandro Moner González (Gerencia CHGUV – Asesoría Jurídica)
Dr. Enrique Ortega González (Gerente CHGUV)
Dr. Pedro Polo Martín (Pediatría At Primaria)

Anexo 4

1

CEIC - CHGUV



Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Comité Ético de Investigación Clínica

Dr. Aurelio Quesada Dorador (Servicio de Cardiología)
Dña. M^a José Sabón Aguilera (Servicio de Oncología)
Dña. Carmen Sarmiento Cabañes (Miembro independiente de la organización asistencial)

Secretario:

Dr. Elias Ruiz Rojo (Servicio de Farmacia – Atención Primaria)

El CEIm del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, cumple con las normas de BPC (CPMPICH/135/95) tanto en su composición como en sus procedimientos, y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico.

Lo que comunico a efectos oportunos:

Valencia a 02 de mayo de 2017

Fdo. Dña. Elena Rubio Gomis
(Presidenta CEIC CHGUV)

Influencia del tratamiento con digoxina en el pronóstico de la fibrilación auricular.

Autor: Luis Ángel Urgoiti González¹ **Director:** Aurelio Quesada Dorador^{1,2}

1. Universidad Católica de Valencia, San Vicente Mártir, Valencia, España.
2. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España.

Introducción

Pese a lo generalizado de su empleo, el tratamiento con digoxina de los pacientes con fibrilación auricular (FA) se ha asociado en varios estudios a un riesgo aumentado de muerte y eventos cardiovasculares, aunque existen otros estudios con resultados opuestos.

Hipótesis

El tratamiento con digoxina de los pacientes con fibrilación auricular se asocia a un riesgo aumentado de muerte y otros eventos adversos en la evolución.

Objetivos

Primario:

Analizar si la digoxina se comporta o asocia a una mayor mortalidad total.

Secundarios:

Comparar los ingresos por insuficiencia cardíaca, las hospitalizaciones, las urgencias por FA, las recidivas tras CVE y los ACV en pacientes con digoxina frente a los que no la llevan.

Material y métodos

En este estudio se llevo a cabo un seguimiento de mínimo un año a una muestra formada por 2005 pacientes, los cuales fueron atendidos por un episodio de FA en el servicio de urgencias del CHGUV entre 2010 y 2015. Posteriormente se distribuyó la muestra en dos grupos según el tratamiento al alta (224 pacientes con digoxina y 1781 pacientes sin digoxina.) En la figura 1 se visualiza el diagrama de flujo de la muestra.

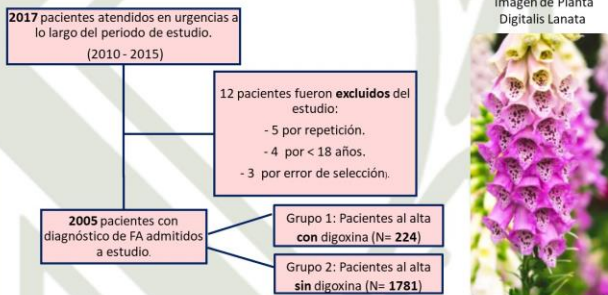


Figura 1: Diagrama de flujo de la selección de la muestra.

Resultados

La muestra estuvo formada por un 88,83% de pacientes sin digoxina al alta y con un 11,17% de pacientes con ella (Figura 2). En las características basales de los pacientes tratados con digoxina se registraron diferencias significativas en la edad, antecedentes de EPOC e insuficiencia cardíaca (IC) y puntuación media en la escala CHA2DS2-VASc siendo mayores respecto al grupo sin digoxina (Tabla 1). La mortalidad durante el seguimiento en el análisis univariado (Figura 3) fue mayor ($p < 0,001$) en los pacientes con digoxina (54,70%), respecto a los que no la llevaban (38,90%), sin ser esta diferencia significativa en el análisis de regresión de Cox (Tabla 2). La prueba de Kaplan Meier mostró un menor tiempo de supervivencia en el grupo de digoxina (Figura 4). No obstante, el análisis univariado como el multivariado, detectaron un mayor riesgo de hospitalización de causa cardiovascular (OR 1,527; IC95%: 1,136-2,052; $p < 0,001$) y por IC (OR 1,718; IC95%: 1,255-2,353; $p < 0,001$) en los pacientes tratados con digoxina (Figura 5 y Tabla 3). Un 8,04% presentaron intoxicación digitalítica.

Tratamiento al alta tras episodio index



Figura 2: Distribución de los grupos de estudio

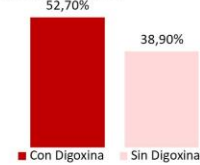


Figura 3: Porcentaje de muerte según grupo con o sin digoxina.

Tabla 1 : Características basales según grupo de estudio.

	Total (N= 2005)	Con Digoxina (N=224)	Sin Digoxina (N=1781)	p value
Sexo (Mujer)	1208 (60,3%)	155 (69,2%)	1053 (59,1%)	0,0037
Edad	74,97 ± 12,61	79,63 ± 10,55	74,39 ± 12,73	< 0,0001
Tabaquismo	200 (9,98%)	14 (6,25%)	186 (10,4%)	0,0484
EPOC	177 (8,8%)	35 (15,6%)	142 (8%)	0,0001
ICC	398 (19,9%)	62 (27,7%)	336 (18,9%)	0,0018
Valv. Mitral	221 (11%)	29 (12,95%)	192 (10,8%)	0,3293
CHA2DS2-VASc	3,68 ± 1,69	4,19 ± 1,49	3,61 ± 1,71	< 0,0001

ICC (insuficiencia cardíaca congestiva), EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) Valv. (valvulopatía).

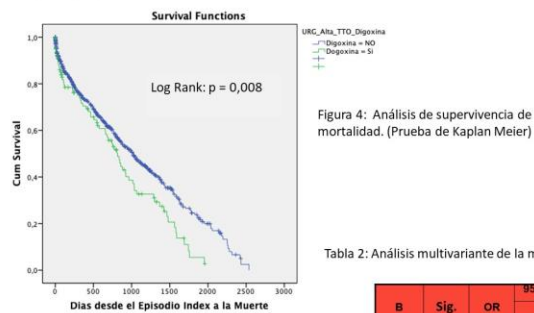


Figura 4: Análisis de supervivencia de mortalidad. (Prueba de Kaplan Meier)

Tabla 2: Análisis multivariante de la mortalidad.

	B	Sig.	OR	95% C.I. para OR	
				Inferior	Superior
Edad	,089	,000	1,093	1,081	1,106
Antec. de Insuficiencia Renal	,627	,000	1,872	1,358	2,582
Antec. de IAM	,461	,016	1,586	1,089	2,308
Antec. de ACV	,786	,000	2,195	1,578	3,053
Antec. de ICC	,644	,000	1,905	1,465	2,477
Antec. de MCD	,881	,004	2,413	1,319	4,415
URG. Pres. ICC	,408	,000	1,503	1,205	1,875

Antec: Antecedentes; IAM: Infarto agudo de miocardio; ACV: Accidente cerebro vascular; ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva; MCD: Miocardiopatía dilatada; URG: Urgencias; Pres: Presentación; B: parámetro estimado; Sig: Significación; OR: Odds Ratio (Hazard Ratio); 95% C.I. para OR: Intervalo de confianza al 95% para Odds Ratio.

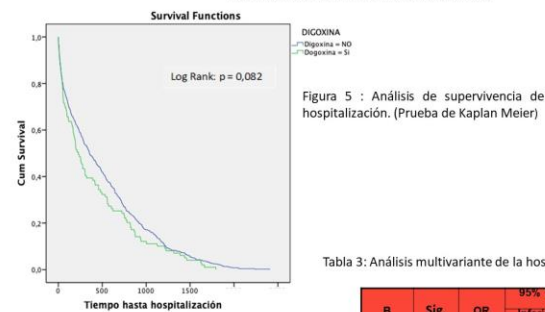


Figura 5 : Análisis de supervivencia de hospitalización. (Prueba de Kaplan Meier)

Tabla 3: Análisis multivariante de la hospitalización.

	B	Sig.	OR	95% C.I. para OR	
				Inferior	Superior
Antec. de ACV	-,512	,007	,599	,413	,871
Antec. de Valv. Mitral	,310	,047	1,364	1,004	1,853
Antec. de FA	,213	,000	1,237	1,113	1,375
URG. Pres. ICC	,614	,000	1,848	1,492	2,290
CHA2DS2_VASc	,313	,000	1,367	1,260	1,484
DIGOXINA	,423	,005	1,527	1,136	2,052
Sexo	-,444	,000	,641	,508	,810
URG. Pres. Asintomático	,460	,018	1,584	1,081	2,321

Conclusiones

El uso de digoxina se asoció a una reducción en el tiempo a la muerte en nuestros pacientes y a un aumento significativo e independiente del riesgo de hospitalizaciones. Además se asoció un porcentaje de intoxicaciones no despreciable. Por ello su uso debería ser extremadamente restrictivo y solo en ausencia de otras alternativas.

Influencia del tratamiento con digoxina en el pronóstico de la fibrilación auricular.

Autor: Luis Ángel Urgoiti González¹ **Director:** Aurelio Quesada Dorador^{1, 2}
 1. Universidad Católica de Valencia, San Vicente Mártir, Valencia, España.
 2. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España.

Introducción

Pese a lo generalizado de su empleo, el tratamiento con digoxina de los pacientes con fibrilación auricular (FA) se ha asociado en varios estudios a un riesgo aumentado de muerte y eventos cardiovasculares, aunque existen otros estudios con resultados opuestos.

Hipótesis

El tratamiento con digoxina de los pacientes con fibrilación auricular se asocia a un riesgo aumentado de muerte y otros eventos adversos en la evolución.

Objetivos

Primario:

Analizar si la digoxina se comporta o asocia a una mayor mortalidad total.

Secundarios:

Comparar los reingresos por insuficiencia cardiaca, las hospitalizaciones, las urgencias por FA, las recidivas tras CVE y los ACV en pacientes con digoxina frente a los que no la llevan.

Material y métodos

En este estudio se llevo a cabo un seguimiento de mínimo un año a una muestra formada por 2005 pacientes, los cuales fueron atendidos por un episodio de FA en el servicio de urgencias del CHGUV entre 2010 y 2015. Posteriormente se distribuyó la muestra en dos grupos según el tratamiento al alta (224 pacientes con digoxina y 1781 pacientes sin digoxina.) En la figura 1 se visualiza el diagrama de flujo de la muestra.

2017 pacientes atendidos en urgencias a lo largo del periodo de estudio. (2010 - 2015)

12 pacientes fueron **excluidos** del estudio:
 - 5 por repetición.
 - 4 por < 18 años.
 - 3 por error de selección.

2005 pacientes con diagnóstico de FA admitidos a estudio.

Grupo 1: Pacientes al alta **con digoxina (N= 224)**

Grupo 2: Pacientes al alta **sin digoxina (N= 1781)**

Imagen de Planta Digitalis Lanata



Figura 1: Diagrama de flujo de la selección de la muestra.

Resultados

La muestra estuvo formada por un 88,83% de pacientes sin digoxina al alta y con un 11,17% de pacientes con ella (Figura 2). En las características basales de los pacientes tratados con digoxina se registraron diferencias significativas en la edad, antecedentes de EPOC e insuficiencia cardiaca (IC) y puntuación media en la escala CHA2DS2-VASc siendo mayores respecto al grupo sin digoxina (Tabla 1). La mortalidad durante el seguimiento en el análisis univariado (Figura 3) fue mayor ($p < 0,001$) en los pacientes con digoxina (54,70%), respecto a los que no la llevaban (38,90%), sin ser esta diferencia significativa en el análisis de regresión de Cox (Tabla 2). La prueba de Kaplan Meier mostró un menor tiempo de supervivencia en el grupo de digoxina (Figura 4). No obstante, el análisis univariado como el multivariado, detectaron un mayor riesgo de hospitalización de causa cardiovascular (OR 1,527; IC95%: 1,136-2,052; $p < 0,001$) y por IC (OR 1,718; IC95%: 1,255-2,353; $p < 0,001$) en los pacientes tratados con digoxina (Figura 5 y Tabla 3). Un 8,04% presentaron intoxicación digitalica.

Tratamiento al alta tras episodio index

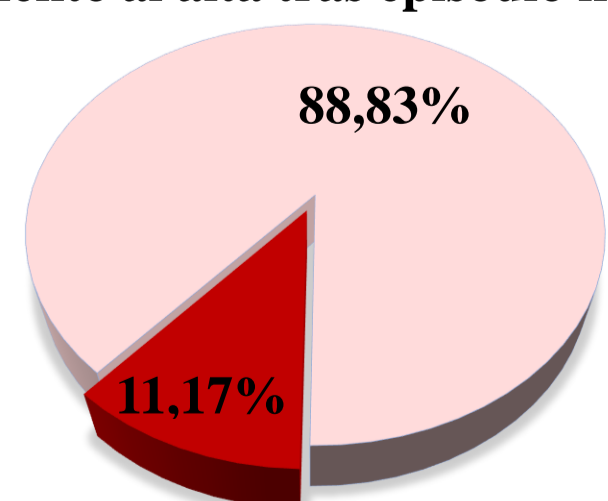


Figura 2: Distribución de los grupos de estudio

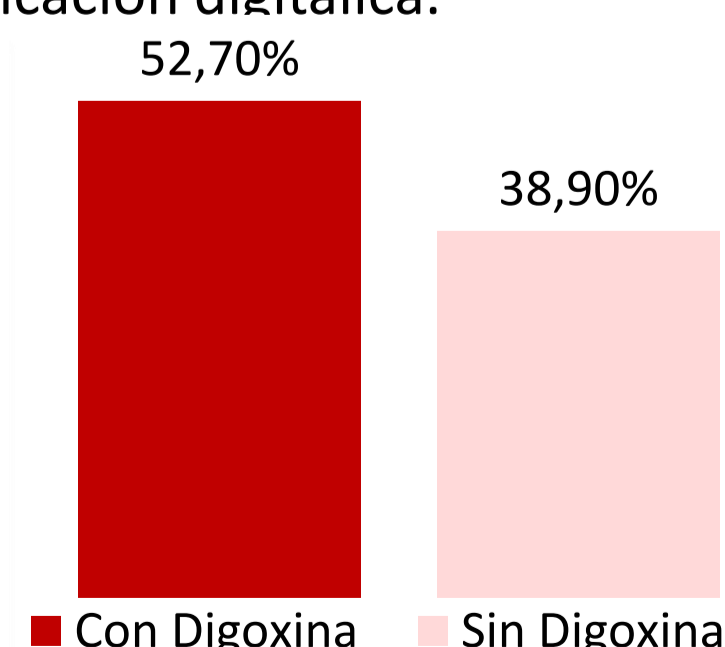


Figura 3: Porcentaje de muerte según grupo con o sin digoxina.

Tabla 1 : Características basales según grupo de estudio.

	Total (N= 2005)	Con Digoxina (N=224)	Sin Digoxina (N=1781)	p value
Sexo (Mujer)	1208 (60,3%)	155 (69,2%)	1053 (59,1%)	0,0037
Edad	74,97 ± 12,61	79,63 ± 10,55	74,39 ± 12,73	< 0,0001
Tabaquismo	200 (9,98%)	14 (6,25%)	186 (10,4%)	0,0484
EPOC	177 (8,8%)	35 (15,6%)	142 (8%)	0,0001
ICC	398 (19,9%)	62 (27,7%)	336 (18,9%)	0,0018
Valv. Mitral	221 (11%)	29 (12,95%)	192 (10,8%)	0,3293
CHA2DS2-VASc	3,68 ± 1,69	4,19 ± 1,49	3,61 ± 1,71	< 0,0001

ICC (insuficiencia cardiaca congestiva), EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) Valv. (valvulopatía).

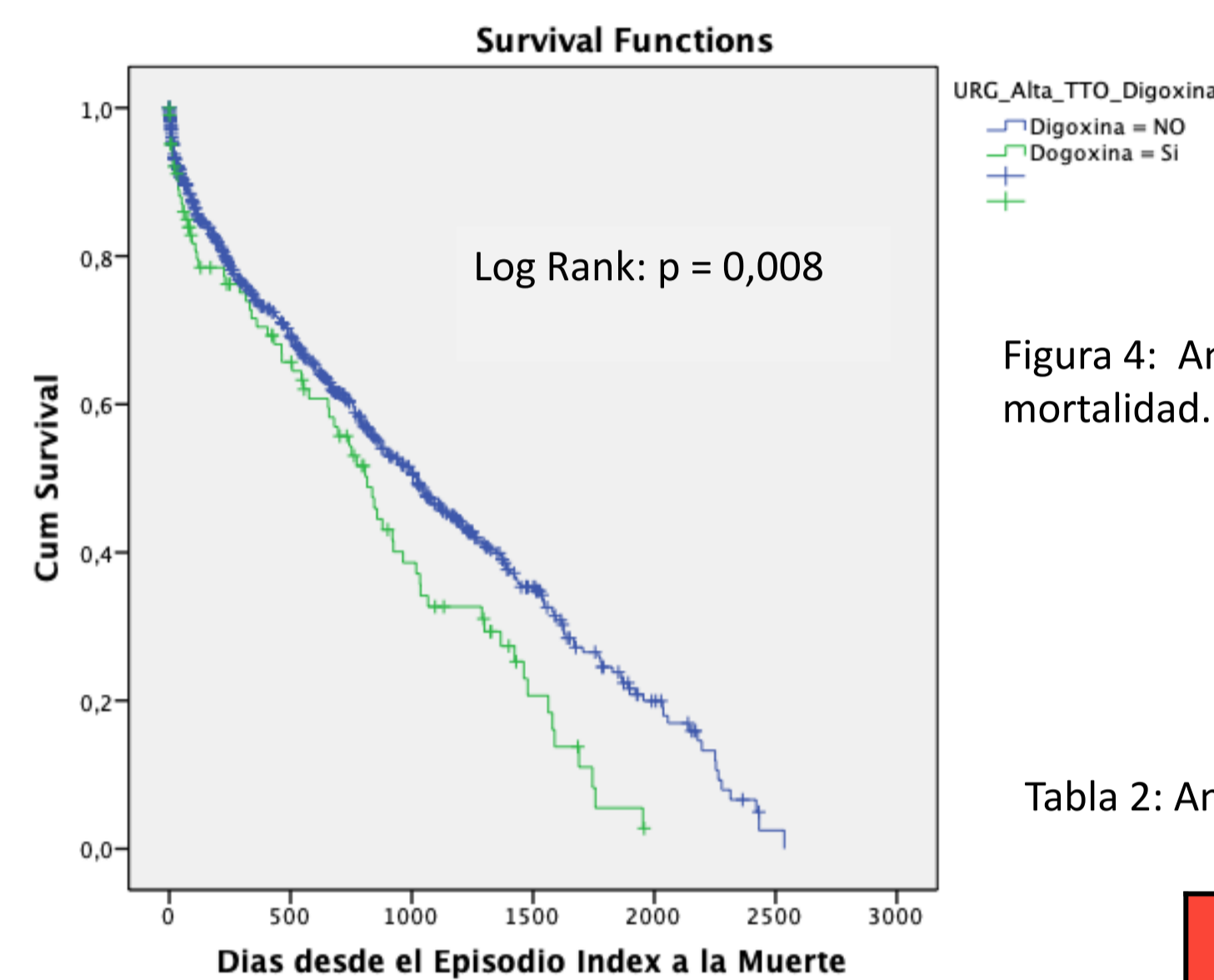


Figura 4: Análisis de supervivencia de mortalidad. (Prueba de Kaplan Meier)

Tabla 2: Análisis multivariante de la mortalidad.

	B	Sig.	OR	95% C.I. para OR	
				Inferior	Superior
Edad	,089	,000	1,093	1,081	1,106
Antec. de Insuficiencia Renal	,627	,000	1,872	1,358	2,582
Antec. de IAM	,461	,016	1,586	1,089	2,308
Antec. de ACV	,786	,000	2,195	1,578	3,053
Antec. de ICC	,644	,000	1,905	1,465	2,477
Antec. de MCD	,881	,004	2,413	1,319	4,415
URG. Pres. ICC	,408	,000	1,503	1,205	1,875

Antec: Antecedentes; IAM: Infarto agudo de miocardio; ACV: Accidente cerebro vascular; ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva; MCD: Miocardiopatía dilatada; URG: Urgencias; Pres: Presentación; B: parámetro estimado; Sig: Significación; OR: Odds Ratio (Hazard Ratio); 95% C.I para OR: Intervalo de confianza al 95% para Odds Ratio.

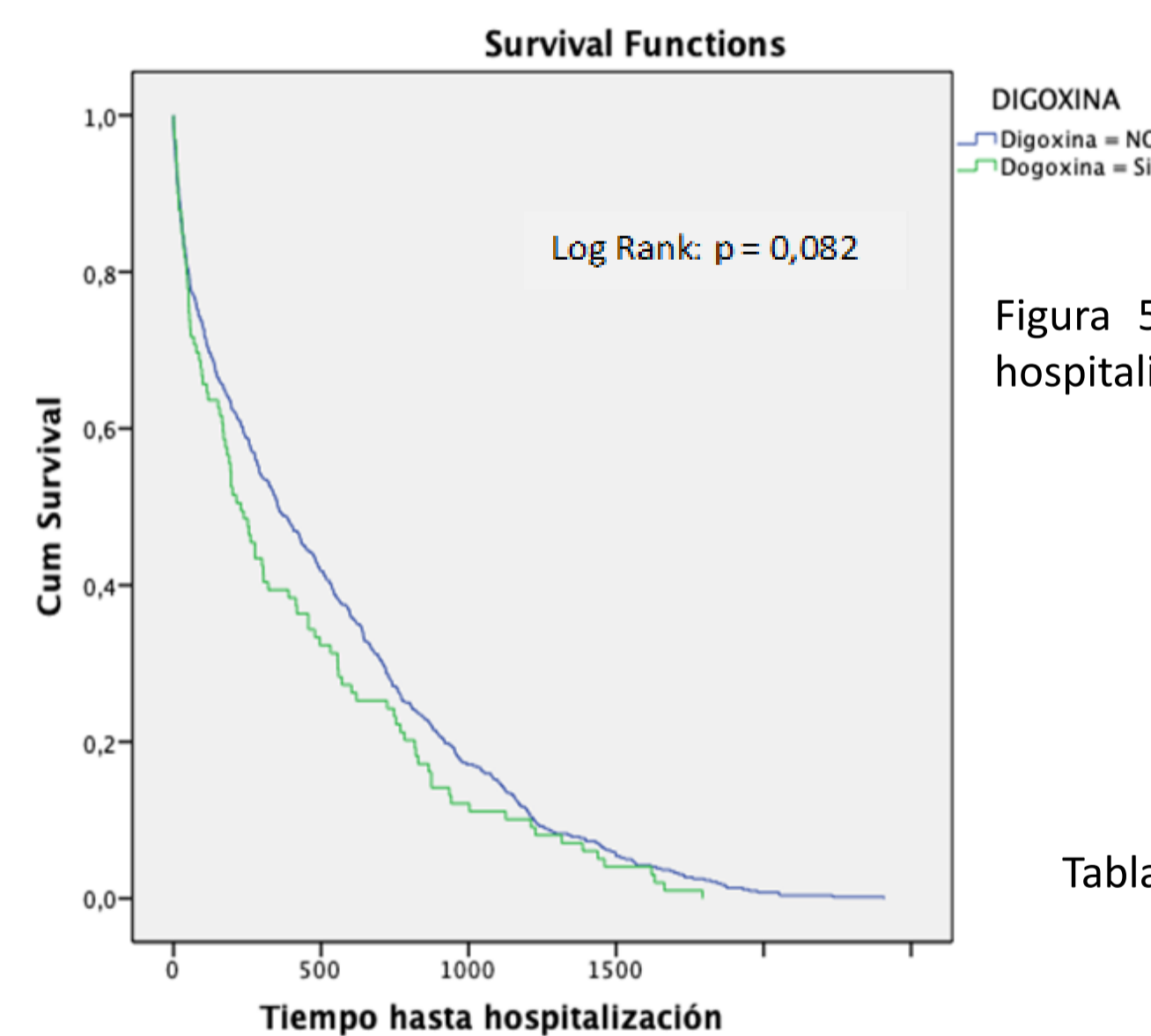


Figura 5 : Análisis de supervivencia de hospitalización. (Prueba de Kaplan Meier)

Tabla 3: Análisis multivariante de la hospitalización.

	B	Sig.	OR	95% C.I. para OR	
				Inferior	Superior
Antec. de ACV	-,512	,007	,599	,413	,871
Antec. de Valv. Mitral	,310	,047	1,364	1,004	1,853
Antec. de FA	,213	,000	1,237	1,113	1,375
URG. Pres. ICC	,614	,000	1,848	1,492	2,290
CHA2DS2_VASC	,313	,000	1,367	1,260	1,484
DIGOXINA	,423	,005	1,527	1,136	2,052
Sexo	-,444	,000	,641	,508	,810
URG. Pres. Asintomático	,460	,018	1,584	1,081	2,321

Conclusiones

El uso de digoxina se asoció a una reducción en el tiempo a la muerte en nuestros pacientes y a un aumento significativo e independiente del riesgo de hospitalizaciones. Además se asoció un porcentaje de intoxicaciones no despreciable. Por ello su uso debería ser extremadamente restrictivo y solo en ausencia de otras alternativas.