

Digoxin Use and Subsequent Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation With or Without Heart Failure in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial

Alon Eisen, MD; Christian T. Ruff, MD, MPH; Eugene Braunwald, MD; Rose A. Hamershock, MA; Basil S. Lewis, MD; Christian Hassager, MD; Tze-Fan Chao, MD; Jean Yves Le Heuzey, MD; Michele Mercuri, MD; Howard Rutman, MD; Elliott M. Antman, MD; Robert P. Giugliano, MD, SM

Uso de Digoxina y resultados clínicos en pacientes con FA con o sin IC del estudio ENGAGE AF-TIMI 48.

Introducción

- ◊ Las guías para manejo de Fibrilación Auricular (FA) de AHA/ACC 2014 recomiendan el uso de digoxina para el control de la FC en pacientes con FEY disminuía, Clase I, nivel de evidencia C.
- ◊ Las guías europeas 2016 recomiendan el uso de digoxina en el manejo de pacientes con FA y FEY menor o mayor a 40% clase I, B.
- ◊ Existen datos controvertidos en cuanto a los resultados adversos que se asocian a la digoxina en pacientes con FA.
- ◊ Esto podría ser atribuido a la naturaleza de los estudios observacionales y a las diferencias en la prescripción de la digoxina.
- ◊ Permanece incierto si la asociación entre digoxina y peores resultados clínicos es causal o el resultado de confundidores, dominado por la presencia de IC.

Objetivo

- ◈ Examinar la asociación entre el uso de digoxina y resultados clínicos(eventos fatales y no fatales) en una amplia cohorte contemporánea de pacientes con FA, con y sin IC.

Métodos

- ◊ Éste estudio representa un análisis del estudio ENGAGE AF-TIMI 48(Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48).
- ◊ El ENGAGE AF TIMI 48, fue un estudio de 3 grupos, randomizado, doble ciego que comparó dos regímenes de dosis edoxaban vs warfarina en 21105 pacientes con FA.

Métodos

- ◆ Criterios de inclusión:

- ◆ Pacientes mayores de 21 años con FA por ECG dentro de los 12 meses anteriores a la randomización.
- ◆ CHADS2 score > 2 en plan de anticoagulación.

- ◆ Criterios de exclusión :

- ◆ FA atribuible a una causa reversible, presencia de una válvula mecánica o EM moderada a severa, alto riesgo de sangrado, SCA o ACV recientes, IR severa (Clearance < 30 ml/min).
 - ◆ Expectativa de vida menor a 12 meses.
- IC se definió como la presencia o antecedentes de ICC en estadio C o D.

Table 1. Baseline Characteristics by Digoxin Use at Baseline

Characteristic, No. (%)	Digoxin n=6327 (30%)	No Digoxin n=14 778 (70%)	<i>P</i> Value	Total (N=21 105)
Age, median (IQR), y	71 (63–77)	72 (65–78)	<0.001	72 (64–78)
Female sex	2556 (40.4)	5484 (37.1)	<0.001	8040 (38.1)
Weight, mean (SD), kg	82.0 (20.6)	84.7 (20.0)	<0.001	83.9 (20.2)
Region*			<0.001	
North America	1154 (18.2)	3527 (23.9)		4681 (22.2)
Latin America	977 (15.4)	1684 (11.4)		2661 (12.6)
Western Europe	733 (11.6)	2503 (16.9)		3236 (15.3)
Eastern Europe	2315 (36.6)	4829 (32.7)		7144 (33.8)
Asia-Pacific and South Africa	1148 (18.1)	2235 (15.1)		3383 (16.0)
White race (n=21 104)	4892 (77.3)	12 175 (82.4)	<0.001	17 067 (80.9)
Type of atrial fibrillation (n=21 099)			<0.001	
Paroxysmal	713 (11.3)	4653 (31.5)		5366 (25.4)
Persistent	1424 (22.5)	3444 (23.3)		4868 (23.1)
Permanent	4189 (66.2)	6676 (45.2)		10 865 (51.5)
Qualifying risk factor				
Congestive heart failure	4502 (71.2)	7622 (51.6)	<0.001	12 124 (57.4)
Hypertension requiring treatment	5853 (92.5)	13 901 (94.1)	<0.001	19 754 (93.6)
Age ≥75 y	2279 (36.0)	6195 (41.9)	<0.001	8474 (40.2)
Diabetes mellitus	2329 (36.8)	5295 (35.8)	0.17	7624 (36.1)
Prior stroke or transient ischemic attack	1706 (27.0)	4267 (28.9)	0.005	5973 (28.3)

CHADS ₂ score [†]				
Mean (SD)	2.9 (1.0)	2.8 (1.0)	<0.001	2.8 (1.0)
4 to 6	1531 (24.2)	3237 (21.9)	<0.001	4768 (22.6)
CHA ₂ DS ₂ -VASc score [†]				
Mean (SD)	4.4 (1.4)	4.3 (1.4)	0.06	4.3 (1.4)
4 to 9	4471 (70.7)	10 448 (70.7)	0.96	14 919 (70.7)
HAS-BLED score [†]				
Mean (SD)	2.4 (0.9)	2.6 (1.0)	<0.001	2.5 (1.0)
≥3	2643 (41.8)	7159 (48.4)	<0.001	9802 (46.4)
Coronary artery disease (n=21 102)	2004 (31.7)	5019 (34.0)	0.001	7023 (33.3)
Prior myocardial infarction	704 (11.1)	1729 (11.7)	0.23	2433 (11.5)
Ejection fraction [‡]			<0.001	
<30%	398 (8.6)	384 (3.5)		782 (5.0)
30% to 39%	673 (14.6)	848 (7.7)		1521 (9.8)
40% to 49%	1058 (22.9)	1810 (16.5)		2868 (18.4)
≥50%	2488 (53.9)	7905 (72.2)		10 393 (66.8)
NYHA III or IV [§] (n=11 988)	1220 (27.4)	1415 (18.8)	<0.001	2635 (22.0)
Peripheral arterial disease (n=21 096)	211 (3.3)	630 (4.3)	0.002	841 (4.0)
Former/current smoker (n=21 098)	532 (8.4)	1020 (6.9)	<0.001	1552 (7.4)
COPD	626 (9.9)	1155 (7.8)	<0.001	1781 (8.4)
Mitral valve disease (n=20 983)	2276 (36.2)	4972 (33.8)	0.001	7248 (34.5)
Aortic valve disease (n=21 014)	907 (14.4)	2227 (15.1)	0.17	3134 (14.9)

Characteristic, No. (%)	Digoxin n=6327 (30%)	No Digoxin n=14 778 (70%)	P Value	Total (N=21 105)
Prior electrical cardioversion for AF (n=21 104)	995 (15.7)	2796 (18.9)	<0.001	3791 (18.0)
Charlson comorbidity index, mean (SD)	2.9 (1.1)	2.8 (1.1)	<0.001	2.8 (1.1)
Heart rate, mean (SD), bpm (n=21 074)	77.1 (14.2)	73.0 (13.8)	<0.001	74.3 (14.0)
Hypertrophy per ECG (n=20 950)	1311 (20.8)	2126 (14.5)	<0.001	3437 (16.4)
Vitamin K antagonist experienced ^{II} (n=21 104)	3918 (61.9)	8523 (57.7)	<0.001	12 441 (59.0)
Medication at randomization				
Aspirin (n=21 101)	1630 (25.8)	4550 (30.8)	<0.001	6180 (29.3)
Lipid-lowering	2558 (40.4)	7524 (50.9)	<0.001	10 082 (47.8)
Antiarrhythmics				
Class I	95 (1.5)	798 (5.4)	<0.001	893 (4.2)
Class II (β -blockers)	4119 (65.1)	9865 (66.8)	0.02	13 984 (66.3)
Class III	588 (9.3)	2546 (17.2)	<0.001	3134 (14.8)
Class IV	629 (9.9)	1276 (8.6)	0.002	1905 (9.0)
Diuretics	4445 (70.3)	8211 (55.6)	<0.001	12 656 (60.0)
RAAS inhibitor	4313 (68.2)	9593 (64.9)	<0.001	13 906 (65.9)
CrCl, median (IQR), mL/min	70.4 (53.5–93.0)	70.3 (53.9–91.4)	0.37	70.3 (53.8–91.9)
Dose reduction at randomization	1779 (28.1)	3577 (24.2)	<0.001	5356 (25.4)
Randomized treatment				
High-dose edoxaban	2078 (32.8)	4957 (33.5)	0.10	7035 (33.3)
Low-dose edoxaban	2073 (32.8)	4961 (33.6)		7034 (33.3)
Warfarin	2176 (34.4)	4860 (32.9)		7036 (33.3)

End Point, No. (%/y)	Total (N=21 105)			HF (n=12 124)			No HF (n=8981)		
	Digoxin (n=6327)	No Digoxin (n=14 778)	Adjusted HR* (95% CI)	Digoxin (n=4502)	No Digoxin (n=7622)	Adjusted HR* (95% CI)	Digoxin (n=1825)	No Digoxin (n=7156)	Adjusted HR* (95% CI)
All-cause death	899 (5.2)	1450 (3.6)	1.22 (1.12–1.34)	714 (5.9)	870 (4.2)	1.27 (1.14–1.41)	185 (3.6)	580 (2.9)	1.10 (0.92–1.31)
Cardiovascular death	673 (3.9)	995 (2.4)	1.27 (1.14–1.41)	555 (4.6)	633 (3.0)	1.32 (1.16–1.49)	118 (2.3)	362 (1.8)	1.13 (0.91–1.41)
SCD	333 (1.9)	416 (1.0)	1.49 (1.27–1.74)	273 (2.3)	273 (1.3)	1.45 (1.21–1.74)	60 (1.2)	143 (0.7)	1.51 (1.10–2.08)
HF/cardiogenic shock death	173 (1.0)	217 (0.5)	1.41 (1.14–1.76)	152 (1.3)	162 (0.8)	1.44 (1.13–1.83)	21 (0.4)	55 (0.3)	1.34 (0.77–2.33)
Noncardiovascular death	226 (1.3)	455 (1.1)	1.10 (0.92–1.31)	159 (1.3)	237 (1.1)	1.12 (0.90–1.40)	67 (1.3)	218 (1.1)	1.04 (0.77–1.40)
Stroke/SSE	317 (1.9)	699 (1.8)	1.00 (0.87–1.16)	218 (1.9)	348 (1.7)	0.99 (0.83–1.18)	99 (2.0)	351 (1.8)	1.06 (0.84–1.33)
HF hospitalizations	688 (4.3)	1073 (2.8)	1.22 (1.10–1.36)	608 (5.5)	786 (4.0)	1.21 (1.08–1.36)	80 (1.6)	287 (1.5)	1.11 (0.85–1.45)
MI	124 (0.7)	319 (0.8)	0.91 (0.73–1.14)	86 (0.7)	175 (0.9)	0.85 (0.64–1.13)	38 (0.8)	144 (0.7)	1.08 (0.74–1.58)

Subgroup	Patients, No.	Digoxin SCD, No. (%/y)	No Digoxin SCD, No. (%/y)	Adjusted HR* (95% CI)	<i>P</i> Interaction
Age, y					0.36
<65	1665	7 (0.8)	24 (0.6)	1.11 (0.47–2.61)	
65–74	2657	17 (1.0)	27 (0.5)	2.21 (1.17–4.15)	
≥75	4659	36 (1.4)	92 (0.9)	1.39 (0.92–2.11)	
Sex					0.85
Male	5517	38 (1.3)	97 (0.8)	1.55 (1.04–2.29)	
Female	3464	22 (1.0)	46 (0.6)	1.46 (0.86–2.45)	
Race					0.98
White	7115	43 (1.1)	108 (0.7)	1.52 (1.05–2.21)	
Nonwhite	1865	17 (1.5)	35 (0.9)	1.51 (0.83–2.73)	
Region					0.33
North America	2814	17 (1.0)	36 (0.6)	1.73 (0.95–3.15)	
Latin America	975	10 (1.7)	37 (1.9)	0.77 (0.37–1.62)	
Western Europe	1808	11 (1.2)	29 (0.7)	1.72 (0.85–3.49)	
Eastern Europe	1719	9 (0.9)	19 (0.5)	1.83 (0.80–4.18)	
Asia-pacific and South Africa	1665	13 (1.3)	22 (0.6)	2.11 (1.06–4.20)	
Weight, kg					0.81
≤60	956	14 (1.9)	21 (1.1)	1.64 (0.83–3.25)	
>60	8025	46 (1.0)	122 (0.7)	1.50 (1.04–2.14)	
Type of AF					0.03
Paroxysmal	2928	2 (0.2)	44 (0.6)	0.21 (0.03–1.45)	
Persistent/permanent	6048	58 (1.3)	99 (0.8)	1.77 (1.25–2.50)	
LV ejection fraction					0.33
<50%	597	10 (2.5)	16 (1.3)	2.48 (1.06–5.81)	
≥50%	5525	31 (1.1)	82 (0.6)	1.55 (1.01–2.37)	

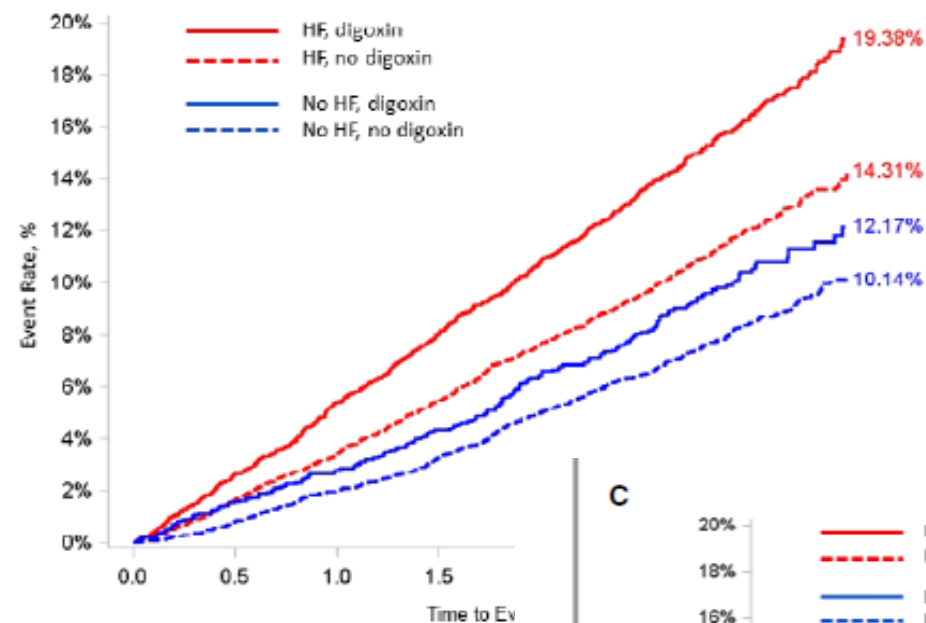
Subgroup	Patients, No.	Digoxin SCD, No. (%/y)	No Digoxin SCD, No. (%/y)	Adjusted HR* (95% CI)	<i>P</i> Interaction
CrCl, mL/min					0.96
≤60	3356	33 (1.7)	78 (1.1)	1.51 (0.98–2.33)	
>60	5625	27 (0.8)	65 (0.5)	1.48 (0.94–2.35)	
Randomized treatment					0.59
High-dose edoxaban	2938	20 (1.2)	45 (0.7)	1.70 (1.00–2.90)	
Low-dose edoxaban	3055	12 (0.7)	44 (0.6)	1.13 (0.59–2.17)	
Warfarin	2988	28 (1.6)	54 (0.8)	1.64 (1.02–2.64)	
LV hypertrophy per ECG					0.55
Yes	737	9 (1.8)	22 (1.5)	1.23 (0.54–2.80)	
No	8164	50 (1.1)	118 (0.6)	1.61 (1.15–2.25)	
Heart rate at baseline, bpm					0.40
<80	6365	30 (0.9)	92 (0.6)	1.35 (0.89–2.05)	
≥80	2596	30 (1.7)	49 (0.9)	1.77 (1.09–2.88)	
β-Blockers at baseline					0.35
Yes	5313	36 (1.3)	87 (0.7)	1.72 (1.15–2.58)	
No	3668	24 (1.1)	56 (0.7)	1.26 (0.77–2.08)	
Diuretic use at baseline					0.38
Yes	3918	33 (1.3)	63 (0.7)	1.74 (1.12–2.71)	
No	5063	27 (1.0)	80 (0.7)	1.31 (0.83–2.07)	

Discusión

- ◈ En este análisis de una extensa cohorte de pacientes con FA, el tratamiento con digoxina resulta frecuente con mas de un tercio de los pacientes con FA e ICC en tratamiento con esta droga y, un quinto de los pacientes con FA sin ICC.
- ◈ En el estudio en general, el uso de digoxina se asocia con un incremento en la mortalidad por todas las causas, muerte CV, MSC, muerte por ICC o shock cardiogénico y hospitalización por ICC.
- ◈ Esta asociación fue mas evidente en pacientes con ICC, en los pacientes sin IC el uso de digoxina se asoció particularmente a la MSC.

A

All cause death

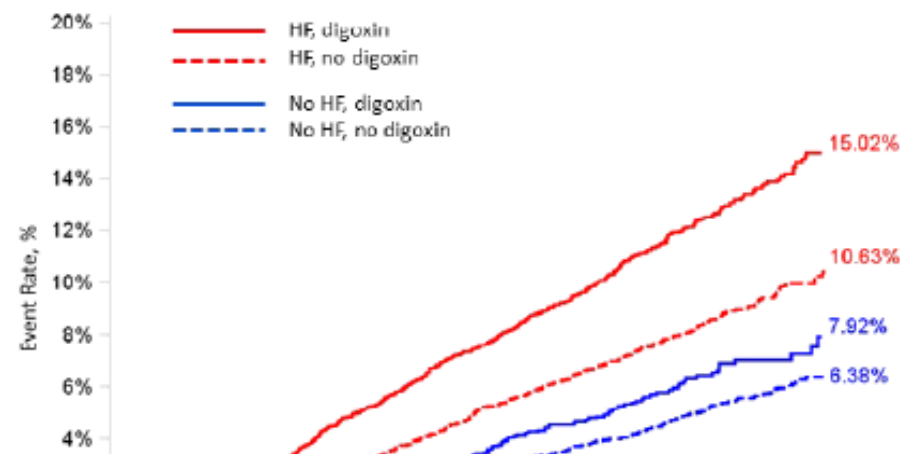


Number at risk:

HF, digoxin	4502	4382	4256	4137
HF, no digoxin	7622	7491	7349	7191
No HF, digoxin	1825	1795	1771	1741
No HF, no digoxin	7156	7090	7001	6906

B

Cardiovascular Death

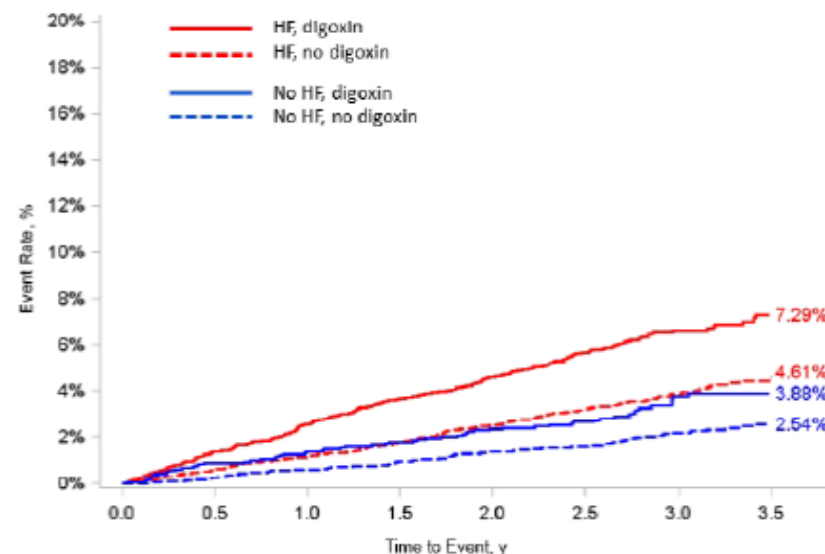


Number at risk:

4011	2973	1510	317
7020	5246	2583	517
1702	1277	745	236
6781	5024	2673	675

C

Sudden cardiac death



Number at risk:

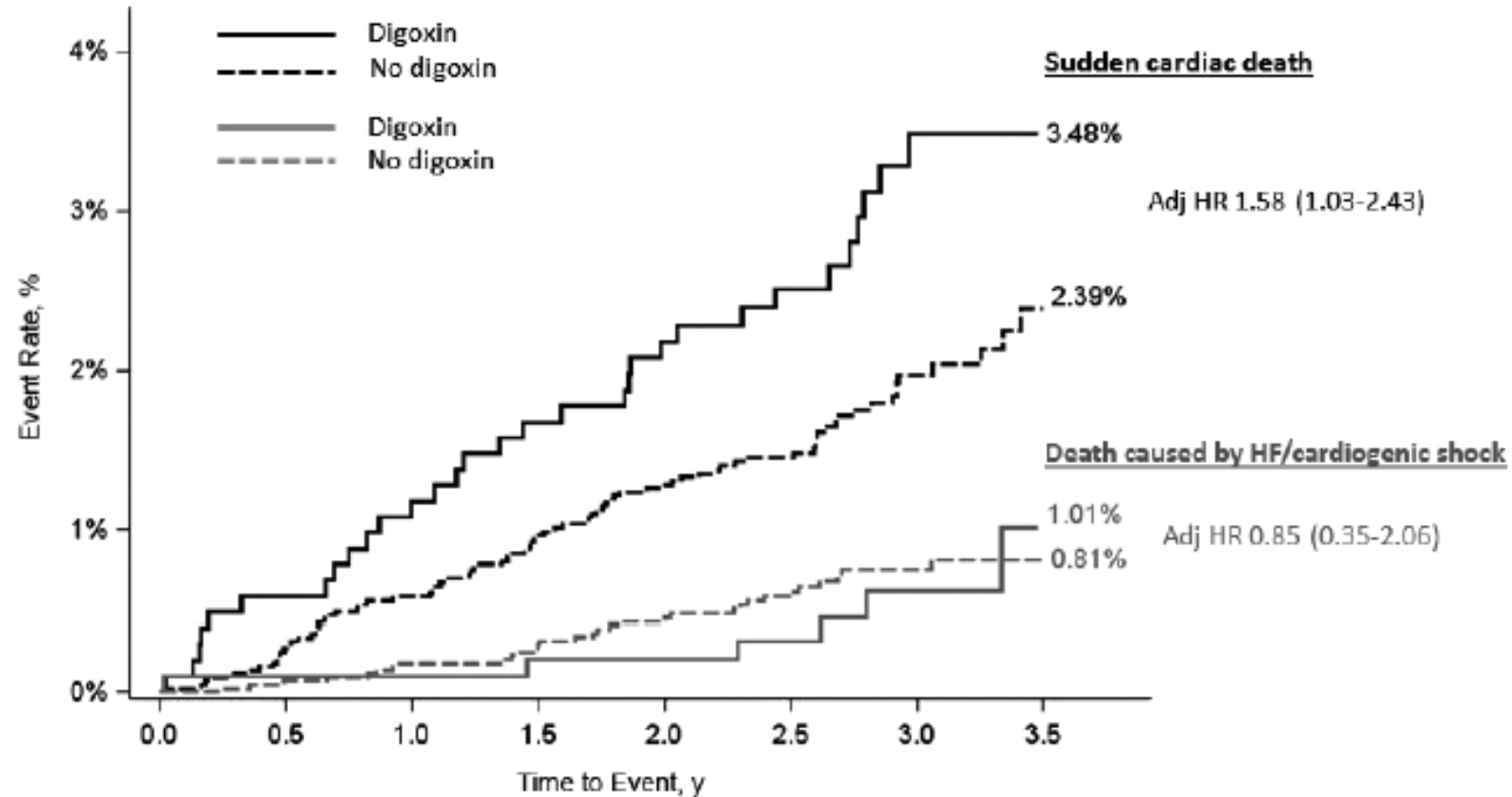
HF, digoxin	4502	4382	4256	4137	4011	2973	1510	317
HF, no digoxin	7622	7491	7349	7191	7020	5246	2583	517
No HF, digoxin	1825	1795	1771	1741	1702	1277	745	236
No HF, no digoxin	7156	7090	7001	6906	6781	5024	2673	675

Discusión

- ◊ Mientras que la asociación entre digoxina y los resultados encontrados podrían ser dados por confundidores por las diferentes comorbilidades y tratamiento en pacientes con IC, en pacientes sin IC es menos probable que esto suceda.
- ◊ Como se demuestra en este y otros estudios, en los pacientes con IC la digoxina se prescribe a pacientes con CF avanzada, baja FEY y mayor carga de comorbilidades. Por ende, la asociación entre uso de digoxina y los resultados clínicos en pacientes con IC podrían ser sesgados por confundidores causados por la condición clínica de base y la medicación concomitante.
- ◊ Debido a la probabilidad de sesgo los resultados de este estudio deben ser interpretados con precaución.
- ◊ En contraste con esto, en los pacientes sin ICC en tratamiento con digoxina estos confundidores juegan un papel poco relevante.

Discusión

- ◊ Con la intención de evitar diferencias por diagnósticos de ICC se analizó un subgrupo sin IC con FEY >50%. En estos pacientes no solo la asociación entre uso de digoxina y MSC permanece significativa sino que el HR ajustado resulta cualitativamente similar.
- ◊ Estos resultados se refuerzan ante la falta de asociación entre uso de digoxina y muerte por IC o shock cardiogénico.



Number at risk:

SCD, digoxin	1023	1010	999	982	966	742	455	147
SCD, no digoxin	4502	4461	4414	4360	4292	3236	1759	465
HF/shock, digoxin	1023	1010	999	982	966	742	455	147
HF/shock, no digoxin	4502	4461	4414	4360	4292	3236	1759	465

Discusión

- ◊ La MSC es la causa mas común de muerte entre los pacientes con FA, representando un tercio de todas las muertes.
- ◊ La asociación entre digoxina y MSC parece ser mas frecuente en pacientes SIN ICC, sin embargo la causalidad no es clara y parece ser compleja.
- ◊ La digoxina posee un estrecho margen terapéutico y es influenciado por interacciones, concentraciones electrolíticas y función renal.
- ◊ En este estudio, los pacientes sin IC en tratamiento con digoxina eran mayores, con mayor carga de comorbilidades como DBT o IR. Estas características podrían predisponer a los pacientes concentraciones anormales, sin embargo, los resultados no muestran heterogeneidad para el riesgo de presenstar MSC por alguno de estos factores.

Discusión

- ◊ Si la actividad inotrópica de la digoxina en pacientes sin IC puede ser perjudicial merece mayor investigación.
- ◊ Revelar los mecanismos patogénicos adicionales de la asociación entre digoxina y MSC en pacientes con FA sin IC es de mayor interés.

Limitaciones

- ◊ Este estudio es de carácter observacional y debería ser usado como generador de hipótesis.
- ◊ La dosis y la concentración de digoxina en sangre no estuvieron disponibles.
- ◊ Con respecto a la MSC, algunos aspectos importantes no estaban disponibles; documentación de la arritmia, historia familiar de MS. Sin embargo, todas las MSC fueron adjudicadas por comités independientes.

Conclusión

- En este estudio observacional de pacientes con FA, el uso de digoxina se asoció a peores resultados clínicos.
- En pacientes con IC, la digoxina se asoció con mayor mortalidad por todas las causas, muerte CV, MSC, muerte y hospitalización por IC.
- En pacientes sin IC, la digoxina se asoció significativamente con MSC.
- Mientras que los resultados en pacientes con IC pueden ser causados por confundidores, los resultados remarcan la necesidad de estudiar el uso de digoxina en este grupo en estudios randomizados. Hasta que se lleven a cabo mayores estudios, dada la disponibilidad de otros agentes para control de FC, el uso de digoxina en esta población debería ser usado con gran precaución.