

Glucósidos cardíacos en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida en la era del tratamiento médico dirigido por guías clínicas: revisión sistemática y metaanálisis

Cardiac Glycosides in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in the Era of Contemporary Guideline-Directed Medical Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis

MARGARIDA CASTRO^{1, a}, EMÍDIO MATA^{1, a}, LUISA PINHEIRO¹, BERNARDO RESENDE², ANA MARTA PINTO¹, SÍLVIA RIBEIRO¹, JOÃO PORTUGUÊS¹, ANTÓNIO LOURENÇO¹

RESUMEN

Introducción: La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida continúa siendo un importante reto clínico a pesar del uso generalizado del tratamiento médico dirigido por guías clínicas (TMDG). El uso de glucósidos cardíacos, empleados históricamente por sus efectos inotrópicos y neurohormonales, disminuyó después del ensayo DIG (1997), en el que se demostró una reducción de las hospitalizaciones por IC (HIC), pero ningún beneficio respecto de la mortalidad. Sin embargo, ese ensayo fue anterior al TMDG y al tratamiento con dispositivos. El reciente ensayo DIGIT-HF (2025) ha renovado el interés por esta clase de fármacos al indicar un posible beneficio de la digitoxina en los pacientes tratados de forma óptima.

Objetivo: Nuestro objetivo fue evaluar el efecto de los glucósidos cardíacos en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) reducida ($\leq 40\%$, ICFEr) o levemente reducida ($41\%-49\%$, ICFElr) que reciben TMDG.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en cuatro bases de datos para encontrar ensayos controlados aleatorizados o estudios de cohortes emparejados por índice de propensión en los que se reclutaran adultos con ICFEr o ICFElr a partir del año 2000, se compararan los glucósidos cardíacos con la atención habitual o el placebo, y se informara al menos un criterio de valoración principal (mortalidad por cualquier causa o HIC). Los datos se combinaron mediante el uso de un modelo de efectos aleatorios de varianza inversa.

Resultados: Seis estudios cumplieron los criterios de inclusión: un ensayo controlado aleatorizado (DIGIT-HF) y cinco estudios de cohortes observacionales emparejadas por índice de propensión (2000-2023). Estos estudios incluyeron alrededor de 4500 pacientes que recibían glucósidos cardíacos y 5500 controles. En el ensayo DIGIT-HF se evaluó la digitoxina, y en los demás estudios la digoxina. El análisis combinado no mostró diferencias significativas en cuanto a la mortalidad por cualquier causa (HR 1,01; IC 95% 0,67-1,53; $I^2 = 77\%$). Los glucósidos cardíacos se asociaron con una reducción significativa de la HIC (HR 0,84; IC 95% 0,76-0,93; $I^2 = 0\%$). No se observó ningún efecto significativo en cuanto a las hospitalizaciones por cualquier causa (HR 0,95; IC 95% 0,83-1,10; $I^2 = 53\%$).

Conclusión: En la era posterior al año 2000, los glucósidos cardíacos pueden aportar beneficios clínicos al reducir la HIC en pacientes con IC y FEVI $< 50\%$ que reciben TMDG. Sin embargo, la interpretación de los resultados de mortalidad se ve limitada por la considerable heterogeneidad. En este estudio se destaca la necesidad crucial de realizar ensayos controlados aleatorizados modernos para dilucidar el papel que desempeñan los glucósidos cardíacos como terapia complementaria en estos pacientes.

Palabras clave: Revisión sistemática - Metaanálisis - Insuficiencia cardíaca - Fracción de eyección reducida - Glucósidos cardíacos - Digitoxina - Digoxina

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:33-47. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i1.20972>

Recibido: 14/11/2025 - Aceptado: 20/01/2026

Dirección para correspondencia: Margarida Castro. Serviço de Cardiologia, Unidade Local de Saúde Alto Ave, Rua dos Cutileiros, Creixomil. 4835-044 Guimarães, Portugal. Correo electrónico: amargaridamcastro@gmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Serviço de Cardiologia, Unidade Local de Saúde Alto Ave, Guimarães, Portugal

² Serviço de Cardiologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal

^a Los autores comparten la coautoría.

ABSTRACT

Background: Heart failure with reduced left ventricular ejection fraction remains a major clinical challenge despite widespread implementation of contemporary guideline-directed medical therapy (GDMT). Cardiac glycosides, historically used for their inotropic and neurohormonal effects, declined in use following the DIG trial (1997), which demonstrated a reduction in HF hospitalizations (HFH) with no mortality benefit. However, that trial predated modern GDMT and device therapy. The recent DIGIT-HF trial (2025) has renewed interest in this drug class by suggesting a potential benefit of digitoxin in optimally treated patients.

Objective: We aimed to evaluate the impact of cardiac glycosides in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction ($\leq 40\%$, HFrEF) and mildly reduced ejection fraction (41%-49%, HFmrEF) receiving contemporary GDMT.

Methods: Four databases were systematically searched for randomized trials (RCTs) or propensity score-matched cohort studies recruiting adults with HFrEF and HFmrEF from the year 2000 onward, comparing cardiac glycosides with standard care or placebo and reporting at least one primary outcome (all-cause mortality or HFH). Data were pooled using an inverse-variance random-effects model.

Results: Six studies met inclusion criteria: one RCT (DIGIT-HF) and five propensity score-matched observational cohorts (2000-2023) studies, comprising around 4500 cardiac glycoside users and 5500 controls. DIGIT-HF evaluated digitoxin whereas the remaining studies assessed digoxin. Pooled analysis demonstrated no significant difference in all-cause mortality (HR 1.01 [95% CI 0.67-1.53]; $I^2 = 77\%$). Cardiac glycosides were associated with a significant reduction in HFH (HR 0.84 [95% CI 0.76-0.93]; $I^2 = 0\%$). No significant effect was observed for all-cause hospitalizations (HR 0.95 [95% CI 0.83-1.10]; $I^2 = 53\%$).

Conclusion: In the post-2000 era, cardiac glycosides may confer clinical benefit by reducing HFH in patients with LVEF $< 50\%$ receiving contemporary GDMT. However, interpretation of mortality outcomes is limited by substantial heterogeneity. This study underscores the crucial need for contemporary RCTs to clarify the role of cardiac glycosides as adjunctive therapy in contemporary management of these patients

Key words: Systematic review - Meta-analysis - Heart failure - Reduced ejection fraction - Cardiac glycosides - Digitoxin - Digoxin

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr) sigue siendo una importante carga sanitaria en todo el mundo, a pesar de los notables avances en los tratamientos farmacológicos y con dispositivos. (1, 2) Según la base de datos Heart Failure Association Atlas, la mediana de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (HIC) en Europa es de 2671 por millón de habitantes al año, lo que pone de relieve la magnitud de esta afección. (2, 3) Debido a su impacto clínico y económico, cada vez es más necesario contar con estrategias eficaces para optimizar el tratamiento de la IC.

La implementación generalizada del tratamiento médico dirigido por guías clínicas (TMDG), el que incluye inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (ARNI), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (BRA), betabloqueantes, antagonistas de los receptores mineralocorticoides (ARM) e inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa (iSGLT2), ha mejorado de manera significativa la supervivencia y reducido las hospitalizaciones en las últimas dos décadas. (1) No obstante, una proporción considerable de pacientes sigue sufriendo descompensaciones recurrentes, hospitalizaciones frecuentes y deterioro funcional progresivo, lo que evidencia la necesidad de continuar optimizando el tratamiento. (1, 2)

Los glucósidos cardíacos han ocupado un lugar destacado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) durante dos siglos. (4) Al inhibir la

bomba Na^+/K^+ -ATPasa, estos fármacos aumentan la disponibilidad de calcio intracelular, lo que mejora la contractilidad miocárdica. Sus efectos vagotónicos también ofrecen control de la frecuencia cardíaca en pacientes con fibrilación auricular (FA) concomitante. (5)

En el trascendental ensayo Digitalis Investigation Group (DIG), publicado en 1997, se demostró que la digoxina reducía las HIC, pero no confería beneficio en cuanto a la supervivencia. (6) Sin embargo, estudios observacionales y metaanálisis posteriores arrojaron resultados contradictorios, y en algunos se demostró una posible asociación entre el uso de digoxina y el aumento de la mortalidad, sobre todo en los pacientes con FA, lo que derivó en la disminución progresiva de su uso clínico. (7-12) Por el contrario, en el ensayo RATE-AF se demostró que la digoxina podía seguir siendo una opción segura y eficaz para el control de la frecuencia cardíaca en determinados pacientes con FA permanente. También evidenció mayor rentabilidad que los betabloqueantes y menos eventos adversos y hospitalizaciones, incluso sin comprometer la calidad de vida física. (13) Es importante destacar que el ensayo DIG se llevó a cabo hace más de dos décadas, cuando el tratamiento de fondo de la IC se limitaba a IECA y diuréticos. Por lo tanto, es posible que sus resultados no reflejen los resultados de la era del TMDG contemporáneo y de los tratamientos con dispositivos, como el cardiodesfibrilador implantable (CDI) y el tratamiento de resincronización cardíaca (TRC). (1,14,15) Asimismo, el ensayo presentó limitaciones metodológicas importantes, como el cruce

relevante a digoxina en el grupo de placebo, lo que pudo haber atenuado las diferencias entre los tratamientos. (6) Análisis *a posteriori* indicaron resultados desfavorables en los pacientes con concentraciones séricas elevadas de digoxina, lo que suscitó preocupaciones sobre los efectos dosis-respuesta y el estrecho margen terapéutico del fármaco. (16,17)

El aumento de la evidencia científica ha renovado el interés por esta clase terapéutica. En particular, el ensayo DIGIT-HF, en el que se evaluó la digitoxina frente al placebo en pacientes con ICfEr crónica que recibían un TMDG óptimo, demostró una reducción significativa en el criterio de valoración compuesto de mortalidad por cualquier causa o HIC, con *hazard ratio* (HR) 0,82 e intervalo de confianza del 95% (IC 95%) 0,69-0,98 ($p = 0,03$) sin exceso de eventos adversos graves. (18) Cabe destacar que la digitoxina, un glucósido estructuralmente relacionado con la digoxina, pero con una vida media más prolongada y una farmacocinética más estable, puede superar algunas de las preocupaciones de seguridad históricamente asociadas a la digoxina. (19-22)

Además, según los resultados de una revisión global reciente de 12 metaanálisis, es posible que el sesgo de indicación, las comorbilidades y el contexto de tratamientos obsoletos hayan influido en los riesgos de mortalidad informados anteriormente, en vez de haber reflejado la verdadera relación causal. (23)

En consecuencia, el objetivo de este metaanálisis es evaluar el efecto de los glucósidos cardíacos sobre los resultados clínicos de los pacientes con ICfEr en el contexto terapéutico contemporáneo, mediante la integración de datos de ensayos controlados aleatorizados modernos y estudios observacionales emparejados por índice de propensión.

MATERIAL Y MÉTODOS

Protocolo y estrategia de búsqueda

Esta revisión sistemática y el metaanálisis se llevaron a cabo de acuerdo con la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (24) (Tabla complementaria 1) y se registró en PROSPERO (CRD420251185713).

Entre el 10 de octubre y el 10 de noviembre de 2025 se realizó una búsqueda sistemática en cuatro bases de datos electrónicas: CENTRAL (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*), Scopus, EMBASE y PubMed. La estrategia de búsqueda incluyó estudios que contenían los términos “insuficiencia cardíaca” y “glucósidos cardíacos” y se limitó a publicaciones a partir del año 2000 para garantizar la inclusión de cohortes contemporáneas, en consonancia con la primera guía moderna del American College of Cardiology y la American Heart Association (ACC/AHA) sobre insuficiencia cardíaca publicada en 2001. (25) En dicha guía se incorporó evidencia de ensayos fundamentales de la década del noventa (MERIT-HF, CIBIS-II, RALES y Val-HeFT) en los que se determinó que los betabloqueantes, los ARM y los BRA eran tratamientos modificadores de la IC, junto con los IECA. Las estrategias de búsqueda completas se proporcionan en la Tabla complementaria 2. No se aplicaron restricciones de idioma. Las listas de referencias bibliográficas de los estudios

incluidos se revisaron manualmente para identificar registros adicionales elegibles.

Criterios de inclusión y exclusión

Los estudios aptos para ser incluidos fueron ensayos controlados aleatorizados o estudios de cohortes emparejadas por índice de propensión en los que se evaluaban los efectos de los glucósidos cardíacos en pacientes con IC con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida o levemente reducida ($FEVI < 50\%$). Se requirió que los estudios informaran al menos uno de los criterios de valoración principales predefinidos.

Los criterios de valoración principales fueron mortalidad por cualquier causa y HIC. Los criterios de valoración secundarios fueron hospitalización por cualquier causa y mortalidad cardiovascular.

Se excluyeron los estudios que carecían de un grupo de control, no proporcionaban datos suficientes para la extracción de resultados, evaluaban intervenciones terapéuticas alternativas, tenían un período de reclutamiento que comenzaba antes de 2000, o se centraban exclusivamente en un subgrupo específico de pacientes con IC con FEVI reducida o levemente reducida.

Proceso de selección de estudios y recopilación de datos

Dos revisores examinaron de forma independiente los títulos y resúmenes después de eliminar los registros duplicados. Luego, los mismos revisores evaluaron de forma independiente los artículos completos de los estudios posiblemente elegibles según los criterios predefinidos. Las discrepancias en la fase de examen del texto completo se resolvieron por consenso. No se utilizaron herramientas de automatización durante el proceso de selección. Todas las referencias se gestionaron con EndNote X9 (Clarivate Analytics).

Tres revisores extrajeron de forma independiente los datos de cada estudio incluido mediante el uso de un formulario de extracción de datos estandarizado. La información extraída incluía el diseño del estudio, las características de la población, los datos demográficos y clínicos iniciales, las intervenciones y los resultados. En el caso de los estudios con múltiples publicaciones, se tuvo precaución para evitar la duplicación de datos.

Los datos se analizaron según el principio de análisis por intención de tratar siempre que fuera posible; de lo contrario, se utilizó un enfoque de análisis por tratamiento recibido. En el caso de los estudios observacionales, solo se incluyeron los resultados obtenidos de análisis emparejados por índice de propensión. Todos los datos relevantes se presentan en el texto principal y en el material complementario.

Evaluación de la calidad

Dos autores evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo del ensayo DIGIT-HF con la herramienta para valoración de riesgo de sesgo de Cochrane, versión 1 (RoB 1). Para los estudios observacionales, el riesgo de sesgo se evaluó de forma independiente con la herramienta ROBINS-I (Riesgo de sesgo en estudios no aleatorizados de intervención).

No se evaluó formalmente el sesgo de publicación debido a que se incluyeron menos de diez estudios, lo que limitó la fiabilidad del *funnel plot* y la prueba de regresión de Egger. Según las pautas establecidas, estas pruebas carecen de poder estadístico y pueden arrojar resultados equívocos cuando se aplican a una cantidad reducida de estudios.

Métodos de síntesis

Se utilizó una síntesis narrativa para describir e interpretar los resultados de los distintos estudios, sobre todo cuando

el análisis se vio limitado por la heterogeneidad en la notificación de los resultados, las poblaciones de estudio o las definiciones de los criterios de valoración.

Cuando fue apropiado, se realizó un metaanálisis mediante el uso de un modelo de efectos aleatorios para representar la variabilidad prevista entre los estudios en los efectos del tratamiento. Las medidas de resultado resumidas se expresaron como HR con los correspondientes intervalos de confianza del 95 % (IC 95%) calculados mediante el método de la varianza inversa. Los HR y los cocientes de tasas de incidencia se consideraron estimaciones aproximadas equivalentes del riesgo relativo bajo el supuesto de riesgos proporcionales y, por lo tanto, se combinaron.

La heterogeneidad estadística se evaluó mediante la inspección visual de los gráficos de bosque y se cuantificó mediante el uso del estadístico I^2 (<25 % heterogeneidad baja, 25-50 % heterogeneidad moderada, >50 % heterogeneidad alta).

El metaanálisis se realizó con el programa informático Review Manager (RevMan), versión 5.4.1 (The Cochrane Collaboration). Todos los datos se evaluaron con un nivel de significación del 5 % ($p < 0,05$). Se recalcularon los HR combinados con un IC del 95% para cada escenario, y se reevaluó la heterogeneidad con el estadístico I^2 . También se realizó el análisis de exclusión de un caso para los criterios

de valoración principales con el fin de evaluar la solidez de los hallazgos.

RESULTADOS

Resultados de la búsqueda

En la Figura 1 se muestra el proceso de selección de los estudios. Después de eliminar los duplicados, se examinaron 3301 registros según los criterios de elegibilidad predefinidos. Seis estudios cumplieron los criterios de inclusión: un ensayo controlado aleatorizado (el ensayo DIGIT-HF, publicado recientemente) (18) y cinco estudios observacionales emparejados por índice de propensión: un estudio multicéntrico (26) y cuatro estudios unicéntricos (27-30). Los períodos de reclutamiento abarcaron desde 2000 hasta 2023 y se incluyeron aproximadamente 4500 pacientes en el grupo de glucósidos cardíacos y 5500 en el grupo de control. A excepción del ensayo DIGIT-HF que investigó la digitoxina como glucósido cardíaco, todos los demás estudios evaluaron digoxina. En la Tabla 1 se resumen las características principales de los estudios incluidos.

Fig. 1. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica

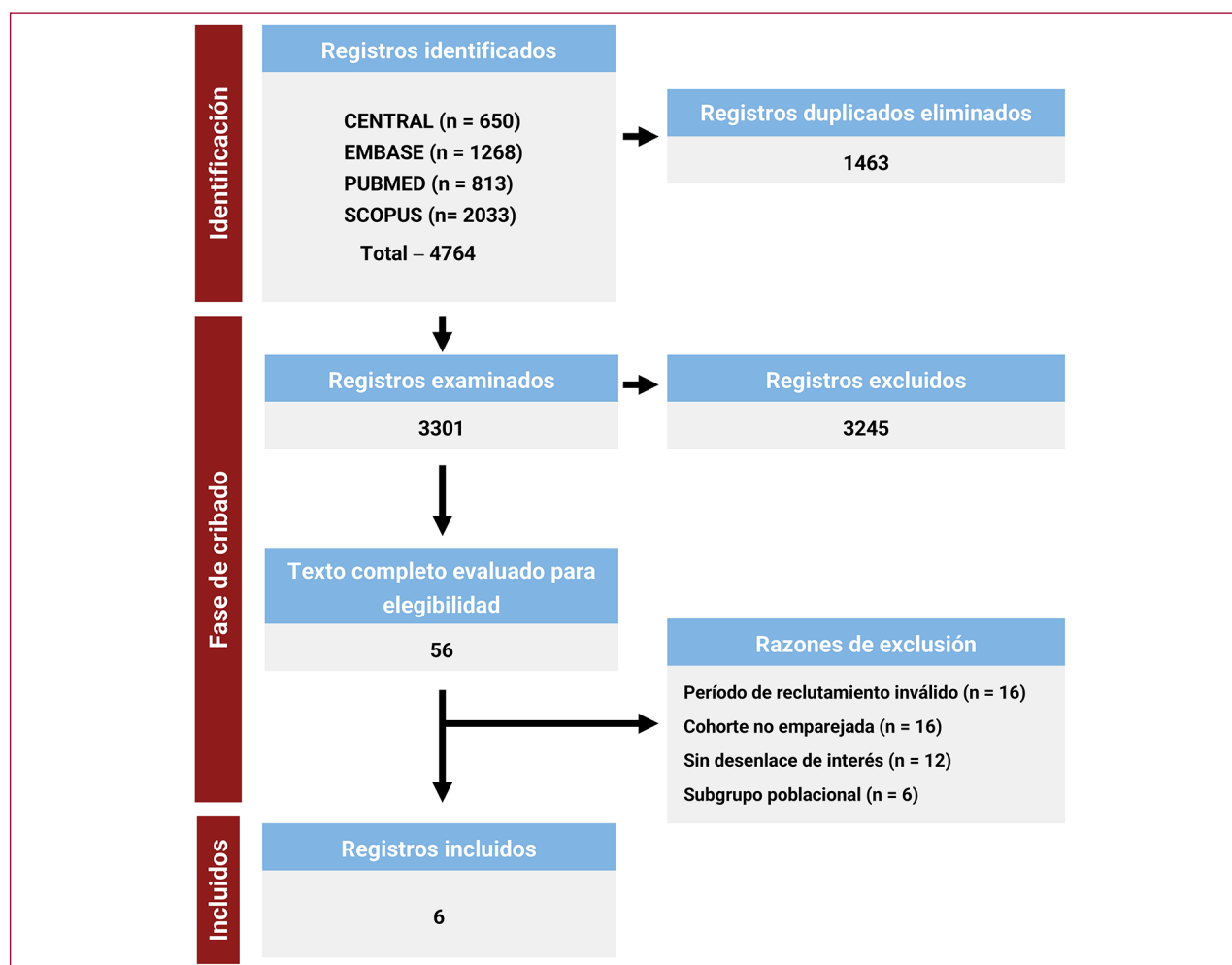


Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos

Estudio	Criterios de inclusión y exclusión	Grupos de pacientes e intervención	Criterio de valoración principal
DIGIT-HF 2025 (18) Austria, Alemania, Serbia 65 centros Seg.: 3 (0-110) años	Criterios de inclusión: - NYHA III-IV y FEVI $\leq$ 40 %. - NYHA II y FEVI $\leq$ 30 %. - TMDG durante un período mínimo de 6 meses. Criterios de exclusión: - IM/revascularización/tratamiento con dispositivos recientes, cirugía cardíaca planificada, miocarditis o CC compleja. - Bloqueo AV avanzado o arritmia ventricular. - Enfermedad hepática/renal grave, desequilibrio electrolítico importante. - Uso de amiodarona.	Digitoxina - 613 Control: - 599 Período de reclutamiento: 2015-2023	- Combinación de muerte o primer HIC
Qamer, S. Z. et al. 2019 (26) Estados Unidos 259 centros Seg.: 2,4 (0-6) años	Criterios de inclusión: - Pacientes del estudio OPTIMIZE-HF vinculados a Medicare con FEVI $\leq$ 45 %. - Dados de alta con vida. Criterios de exclusión: - Uso de digoxina antes del ingreso. - Para el análisis de sensibilidad: bradicardia (<60 lpm) o disfunción renal grave (TFGe <15 ml/min/1,73 m ²).	Digoxina - 1531 Control: - 1531 Período de reclutamiento: 2003-2004	- Reingresos por insuficiencia cardíaca (IC) a los 30 días, 1 año y 6 años.
Georgiopoulou et al. 2009 (27) Estados Unidos 1 centro Seg.: 2,3 (1,3-3,5) años	Criterios de inclusión: - Adultos de entre 18 y 70 años. - FEVI $\leq$ 30 %. - NYHA II-IV, en tratamiento con dosis máxima tolerada por insuficiencia cardíaca - Derivado para evaluación de trasplante cardíaco. Criterios de exclusión: - CC o cirugía cardíaca programada en los próximos 6 meses.	Digoxina - 161 Control: - 161 Período de reclutamiento: 2000-2006	- Muerte, trasplante cardíaco urgente o implantación de un DAVI.
Andrey, J. L. et al. 2011 (28) España 1 centro Seg.: 3,8 (3,1-4,7) años	Criterios de inclusión: - $\geq$ 14 años. - Diagnóstico reciente de IC según los criterios de Framingham. Criterios de exclusión: - Pacientes que no residen de forma permanente en la comunidad de referencia.	Digoxina - 1421 Control: - 1421 Período de reclutamiento: 2001-2008	- Muerte por cualquier causa
Freeman, J. V. et al. 2013 (29) Estados Unidos 1 centro Seg.: 2,5 (1,4-3,5) años	Criterios de inclusión: - Adultos $\geq$ 21 años con $\geq$ 1 ingreso hospitalario con un alta primaria por IC o $\geq$ 3 consultas ambulatorias por IC. - FEVI $\leq$ 40 %. Criterios de exclusión: - <12 meses de beneficio farmacológico continuo antes de la fecha índice. - Sin seguimiento posterior el diagnóstico. - Trasplante cardíaco/renal anterior.	Digoxina - 529 Control: - 2362 Período de reclutamiento: 2006-2008	- Muerte por cualquier causa
May Al-khateeb et al. 2017 (30) Arabia Saudí Más de 750 centros Seg.: 3,6 (1,6-6,3) años	Criterios de inclusión: - IC y FEVI <45 %. Criterios de exclusión: - Si no se pudo verificar su estado vital.	Digoxina - 325 Control: - 750 Período de reclutamiento: 2000-2015	- Muerte por cualquier causa

AV: auriculoventricular; CC: cardiopatía congénita; DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HIC: hospitalización por insuficiencia cardíaca; IC: insuficiencia cardíaca; IM: infarto de miocardio; NYHA: New York Heart Association; Seg.: seguimiento; TMDG: tratamiento médico dirigido por guías clínicas.

Características de la población

En la Tabla 2 se resumen las características de la población de estudio. La edad media varió entre 52 y 76 años, con predominio de participantes masculinos (47-80 %). La hipertensión y la diabetes mellitus fueron comorbi-

lidades frecuentes, notificadas en aproximadamente el 47-67 % y el 30-70 % de los pacientes, respectivamente, mientras que la dislipidemia afectó al 36-72 %. Se observó fibrilación o aleteo auricular en el 12-60 % de los participantes, y enfermedad renal crónica en el 5-47 %.

Tabla 2. Resumen de las características iniciales de los pacientes incluidos

	DIGIT-HF (18)		Qamer et al. (26)		Georgiopoulou et al. (27)		Andrey et al. (28)		Freeman et al. (29)		Al-khateeb et al. (30)	
	Digitoxina (n=613)	Control (n=599)	Digoxina (n=1531)	Control (n=1531)	Digoxina (n=161)	Control (n=161)	Digoxina (n=1421)	Control (n=1421)	Digoxina (n=529)	Control (n=2362)	Digoxina (n=325)	Control (n=750)
Edad, años (media ± DE)	66,0 ± 11,1	65,8 ± 11,4	75 ± 10	76 ± 10	51,9 ± 12,7	52,2 ± 11,9	70,7 ± 7,4	70,6 ± 7,3	68,2 ± 14,8	69,8 ± 14,4	54,7 ± 13,7	55,5 ± 13,4
Hombres - n.º/total	491/613 (80,1 %)	474/599 (79,1 %)	856/1531 (55,9 %)	855/1531 (55,8 %)	112/161 (69,6 %)	112/161 (69,6 %)	663/1421 (46,7 %)	665/1421 (46,8 %)	354/529 (66,9 %)	1583/2362 (67,0 %)	231/325 (71 %)	528/750 (70,4 %)
HTA	-	-	987/1531 (64,5 %)	949/1531 (62,0 %)	-	-	668/1421 (47,0 %)	665/1421 (46,8 %)	316/529 (59,7 %)	1577/2362 (66,8 %)	194/325 (59,7 %)	454/750 (60,5 %)
DM2	-	-	555/1531 (36,3 %)	534/1531 (34,9 %)	-	-	520/1421 (36,6 %)	519/1421 (36,5 %)	157/529 (29,7 %)	806/2362 (34,1 %)	226/325 (69,5 %)	543/750 (72,4 %)
DLP	377/613 (61,7 %)	343/599 (57,6 %)	-	-	-	-	511/1421 (36,0 %)	513/1421 (36,1 %)	329/529 (62,2 %)	1647/2362 (69,7 %)	214/325 (65,8 %)	536/750 (71,5 %)
FA / AA	169/613 (27,6 %)	161/599 (26,9 %)	552/1531 (36,1 %)	554/1531 (36,2 %)	60/161 (37,3 %)	58/161 (36,0 %)	849/1421 (59,7 %)	850/1421 (59,8 %)	209/529 (39,5 %)	454/2362 (19,2 %)	56/325 (17,2 %)	91/750 (12,1 %)
Consumo de tabaco	-	-	248/1531 (16,2 %)	267/1531 (17,4 %)	-	-	435/1421 (30,6 %)	435/1421 (30,6 %)	-	-	102/325 (31,4 %)	228/750 (30,4 %)
MI anterior	-	-	-	-	-	-	-	-	42/529 (7,9 %)	355/2362 (15,0 %)	98/325 (30,2 %)	266/750 (35,5 %)
CI	323/608 (53,1 %)	310/592 (52,4 %)	-	-	59/161 (36,6 %)	65/161 (40,4 %)	695/1421 (48,9 %)	696/1421 (49,0 %)	-	-	-	-
ERC	-	-	-	-	-	-	107/1421 (7,5 %)	107/1421 (7,5 %)	228/529 (43,1 %)	1115/2362 (47,2 %)	15/325 (4,6 %)	41/750 (5,5 %)
FEVI (%)	28,4 ± 6,9 (n=613)	28,9 ± 6,7 (n=599)	27 ± 10 (n=1531)	27 ± 10 (n=1531)	18,3 ± 8,7 (n= 161)	18,7 ± 7,9 (n= 161)	-	-	-	-	28,2 ± 6,4 (n=325)	25,9 ± 6,1 (n=750)
NYHA III/IV	432/613 (70,5 %)	421/599 (70,3 %)	-	-	-	-	-	-	-	-	23/325 (7,2 %)	36/750 (4,8 %)
DCI / TRC	-	-	98/1531 (6,4 %)	101/1531 (6,6 %)	43/16 (26,7 %)	47/161 (29,2 %)	-	-	4/529 (0,8 %)	41/2362 (1,7 %)	54/325 (16,6 %)	108/750 (14,4 %)
Tratamiento médico dirigido por guías clínicas												
Betablo- queantes	593/613 (96,7 %)	567/599 (94,7 %)	1120/1531 (73,2 %)	1145/1531 (74,8 %)	149/161 (92,5 %)	147/161 (91,3 %)	613/1421 (43,1 %)	614/1421 (43,2 %)	209/529 (39,5 %)	1205/2362 (51,0 %)	313/325 (96,3 %)	724/750 (96,5 %)
ARNI	248/613 (40,5 %)	231/599 (38,6 %)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IECA	222/613 (36,2 %)	213/599 (35,6 %)	-	-	117/161 (72,7 %)	119/161 (73,9 %)	-	-	196/529 (37,1 %)	1112/2362 (47,1 %)	262/325 (80,6 %)	589/750 (78,5 %)
BRA	113/613 (18,4 %)	115/599 (19,2 %)	-	-	34/161 (21,1 %)	33/161 (20,5 %)	-	-	40/529 (7,6 %)	236/2362 (10,0 %)	115/325 (35,4 %)	282/750 (37,6 %)
IECA o BRA	-	-	1125/1531 (73,5 %)	1095/1531 (71,5 %)	-	-	1119/1421 (78,7 %)	1120/1421 (78,8 %)	-	-	-	-
ARM	466/613 (76,0 %)	458/599 (76,5 %)	319/1531 (20,8 %)	317/1531 (20,7 %)	73/161 (45,3 %)	74/161 (46,0 %)	146/1421 (10,3 %)	147/1421 (10,3 %)	-	-	245/325 (75,5 %)	553/750 (73,7 %)
Inhibidor del SGLT2	121/613 (19,7 %)	113/599 (18,9 %)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoides; ARNI: inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina; BRA: bloqueantes de los receptores de la angiotensina; CDI: desfibrilador-cardioversor implantable; CI: cardiopatía isquémica; ; DLP: dislipidemia; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ERC: enfermedad renal crónica; FA / AA: fibrilación auricular / aleteo auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; IM: infarto de miocardio; NYHA: New York Heart Association; SGLT2: cotransportador 2 de sodio y glucosa; TRC: terapia de resincronización cardíaca

Cuando se notificó, la etiología isquémica representó aproximadamente la mitad de los casos. La FEVI inicial estaba notablemente reducida en todos los estudios y generalmente varió entre el 18 % y el 29 %. La mayoría de los pacientes recibían TMDG contemporáneo. El uso de betabloqueantes varió entre el 43 % y el 97 %, el de IECA o BRA entre el 70 % y el 80 %, mientras que el de ARM varió ampliamente entre el 10 % y el 76 %. El tratamiento con inhibidores del SGLT2 solo se notificó en DIGIT-HF, y llegó hasta el 20 %. El tratamiento con dispositivos (CDI o TRC) varió entre el 1 % y el 29 %, lo que refleja las diferencias temporales en el diseño del estudio y las características de la población.

Criterios de valoración principales

En cinco estudios, (18, 26, 28-30) la estimación combinada de mortalidad por cualquier causa no mostró diferencias significativas entre grupo de tratamiento con glucósidos cardíacos y el de control (HR 1,01; IC 95% 0,67-1,53; $I^2 = 77\%$), lo que indica

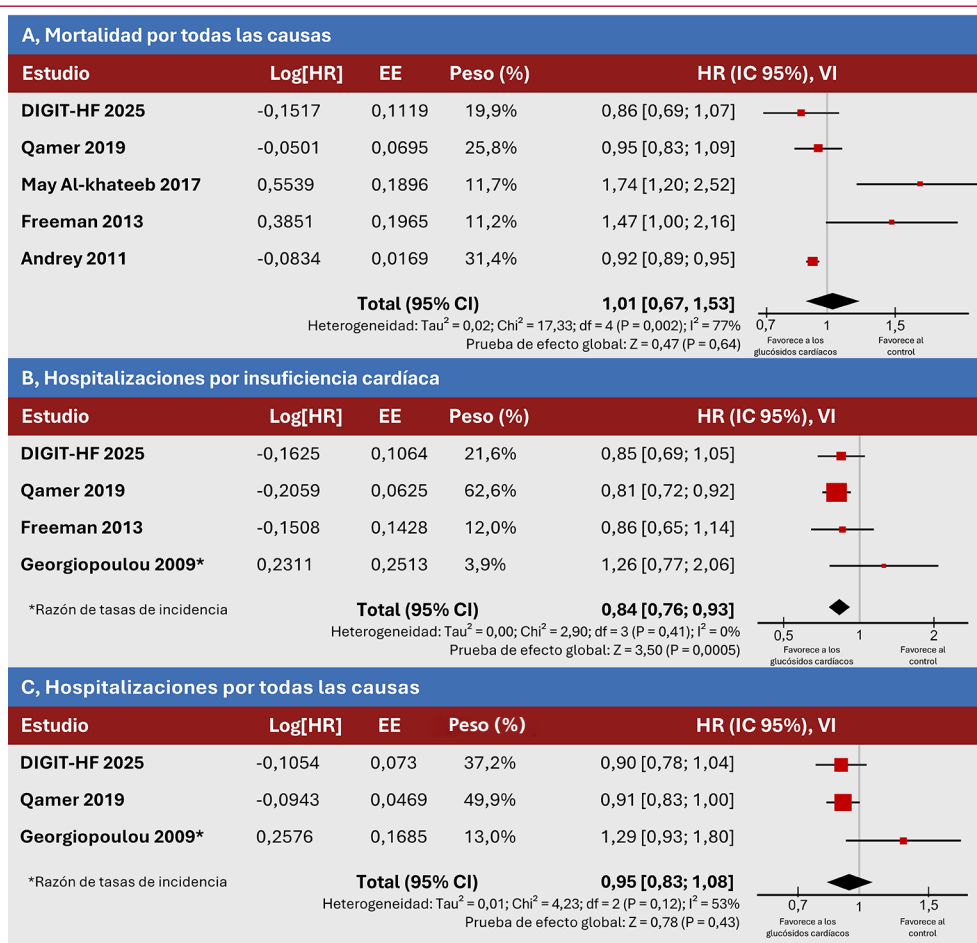
una heterogeneidad importante (Figura 2A). El tratamiento con glucósidos cardíacos se asoció con una reducción significativa de la HIC (HR 0,84; IC 95% 0,76-0,93; $I^2 = 0\%$), sin evidencia de heterogeneidad (Figura 2B).

El análisis de sensibilidad de exclusión de un caso demostró que la significación estadística de los resultados combinados para mortalidad por cualquier causa se mantuvo sólida en todas las iteraciones. En el caso de la HIC, la exclusión del estudio Georgiopoulos (27) no modificó la dirección ni la significación estadística de la estimación del efecto combinado; sin embargo, la exclusión de cualquiera de los estudios restantes dio lugar a la pérdida de significación estadística.

Criterios de valoración secundarios

En cuanto a la hospitalización por cualquier causa, no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento y control (HR 0,95; IC 95 % 0,83-1,10; $I^2 = 53\%$) (Figura 2C). La mortalidad cardiovascular solo

Fig. 2. Metaanálisis del tratamiento con glucósidos cardíacos en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida, incluidos ensayos controlados aleatorizados y estudios de cohortes emparejados por índice de propensión. Los cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*, HR) y los cocientes de tasas de incidencia (*incidence rate ratios*, IRR) se consideraron medidas de efectos aproximadamente equivalentes y se combinaron mediante el uso de un modelo de efectos aleatorios con ponderación por varianza inversa. Los gráficos de bosque muestran las estimaciones combinadas y los intervalos de confianza (IC) del 95 % para (A) mortalidad por cualquier causa, (B) hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y (C) hospitalizaciones por cualquier causa.



se notificó en el ensayo DIGIT-HF (18) y no demostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (HR 0,87; IC 95% 0,67-1,11).

Evaluación de la calidad

Se consideró que el ensayo DIGIT-HF presentaba riesgo de sesgo incierto (Tabla complementaria 3). De los cinco estudios observacionales, se consideró que tres presentaban riesgo de sesgo moderado y dos, riesgo de sesgo alto (Tabla complementaria 4).

DISCUSIÓN

Mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardíaca

En este metaanálisis se ofrece una evaluación actualizada de los glucósidos cardíacos en pacientes con IC y FEVI < 50 % que reciben TMDG contemporáneo. En consonancia con el ensayo DIG original y según nuestros hallazgos, los glucósidos cardíacos pueden reducir la HIC sin producir un efecto constante en la mortalidad por cualquier causa.

A pesar de la combinación de datos disponibles, no se pueden extraer conclusiones definitivas sobre el efecto de los glucósidos cardíacos en la mortalidad por cualquier causa a partir de la evidencia actual. Las estimaciones metaanalíticas de la mortalidad se ven socavadas por la considerable heterogeneidad entre los estudios y el número limitado de ensayos contemporáneos de alta calidad. Estas limitaciones aumentan el riesgo de estimaciones imprecisas y posiblemente sesgadas, lo que reduce la confianza en cualquier efecto de mortalidad combinado. Es importante destacar que la reducción de la HIC asociada a los glucósidos cardíacos fue un hallazgo constante en las heterogéneas poblaciones heterogéneas de estudio. Este hallazgo reproducible, observado a pesar de la variabilidad entre los estudios, indica una señal sólida de mejoría de síntomas y reducción de eventos, que parece menos sensible a las diferencias entre los estudios que los resultados de la mortalidad. No obstante, la magnitud y las implicaciones clínicas de la reducción de la HIC deben interpretarse con cautela.

Causas fundamentales de la heterogeneidad

Aunque los estudios incluidos suelen reflejar poblaciones tratadas con farmacoterapia contemporánea, como betabloqueantes, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona e inhibidores del SGLT2, los pacientes incluidos en este metaanálisis representan un espectro amplio y clínicamente heterogéneo.

Las características iniciales, entre ellas, la edad, las comorbilidades, la función renal y el ritmo cardíaco variaron de manera considerable entre los estudios, lo que puede influir tanto en la eficacia como en la seguridad de los glucósidos cardíacos. Los períodos de reclutamiento abarcaron más de dos décadas, durante las cuales el tratamiento de la IC evolucionó notablemente, lo que dio lugar a diferencias en el riesgo abso-

luto, las tasas de eventos y el tratamiento farmacológico concomitante.

Las diferencias en el diseño de los estudios, las estrategias de ajuste de covariables y la exhaustividad de los informes contribuyeron aún más a la heterogeneidad. Además, la calidad metodológica de los estudios incluidos suscita inquietudes que pueden socavar la solidez de nuestros hallazgos.

Por último, una causa fundamental de la variabilidad surge del glucósido cardíaco específico evaluado (digoxina frente a digitoxina), el cual difiere en cuanto a la farmacocinética, los requisitos de administración y los perfiles de seguridad.

Digoxina y digitoxina

La disminución del uso de la digoxina en la práctica moderna de la IC refleja la incertidumbre actual sobre su perfil de seguridad. En estudios observacionales y metaanálisis anteriores se ha indicado una asociación entre el tratamiento con digoxina y el aumento de la mortalidad, sobre todo en pacientes con FA, (23, 31-33) un efecto más notable en los pacientes con concentraciones séricas altas.

Los valores que superan el margen terapéutico se han asociado con mecanismos proarrítmicos y pro-trombóticos, como mayor activación endotelial y plaquetaria, lo que puede contribuir a aumentar el riesgo cardiovascular. (34-36) Estos hallazgos concuerdan con los análisis *a posteriori* del ensayo DIG, en los que las concentraciones séricas bajas de digoxina (0,5-0,9 ng/mL) se asociaron con mejores resultados, y las más altas (>1,0 ng/mL) parecieron ser perjudiciales. (11, 16, 37) Aunque es probable que la seguridad y la eficacia de los glucósidos cardíacos dependan de la concentración sérica adecuada del fármaco y de la dosis, este estudio no pudo evaluar las relaciones dosis-respuesta debido a la información limitada sobre las estrategias de administración en los distintos estudios.

Por el contrario, según los datos aleatorios recientes del ensayo DIGIT-HF, la digitoxina en dosis bajas puede representar una opción terapéutica segura y eficaz. (18) Entre los pacientes con ICFe crónica que recibían TMDG, la digitoxina redujo significativamente el criterio de valoración compuesto de muerte por cualquier causa u hospitalización por empeoramiento de la IC, con beneficios constantes en todos los subgrupos preespecificados.

Cabe destacar que la población del estudio DIGIT-HF presentaba una elevada carga sintomática a pesar del TMDG optimizado, y que la reducción del riesgo absoluto y la cantidad necesaria a tratar fueron comparables a las observadas con otros tratamientos contemporáneos, incluidos los ARNI y los inhibidores del SGLT2. (18, 38-40) Es importante señalar el logro de estos beneficios y los pocos eventos de seguridad relevantes, sobre todo en pacientes con disfunción renal.

Estos hallazgos pueden anunciar un cambio terapéutico de la digoxina a la digitoxina, un glucósido cardíaco más lipofílico con características de seguridad potencialmente mejoradas.

Otros modificadores del efecto e interacciones importantes

Varias variables clínicas adicionales también pueden modificar los efectos de los glucósidos cardíacos de manera significativa, aunque los datos disponibles siguen siendo escasos para dilucidar estas interacciones.

El uso de dispositivos cardíacos implantables, como el CDI y la TRC, en hasta el 29 % de los participantes en algunas cohortes, altera de manera notable el riesgo de muerte súbita y de mortalidad por IC, lo que puede modificar el efecto observado del tratamiento con glucósidos.

Del mismo modo, la presencia de FA y el estado general del ritmo cardíaco influyen tanto en la indicación clínica del uso de glucósidos como en las estrategias de administración, lo que a su vez afecta las concentraciones séricas y las respuestas farmacodinámicas. La variabilidad en la función renal inicial y la ausencia de una monitorización estandarizada del tratamiento farmacológico complican aún más la interpretación, dado que la depuración y la toxicidad de los glucósidos están estrechamente relacionados con el funcionamiento renal y las concentraciones séricas.

Por último, los medicamentos concomitantes que modifican la farmacocinética de los glucósidos o afectan el funcionamiento renal pueden introducir factores de confusión residual adicionales, lo que podría influir en los resultados.

Limitaciones

Este metaanálisis tiene varias limitaciones importantes. En primer lugar, la calidad general fue limitada, ya que solo se incluyó un ensayo controlado aleatorizado contemporáneo, mientras que los demás estudios fueron observacionales y, por lo tanto, susceptibles de sesgo de selección y confusión residual, a pesar del uso del emparejamiento por índice de propensión.

En segundo lugar, la considerable heterogeneidad entre los estudios, probablemente atribuible a las diferencias en el diseño, las características de los pacientes, los períodos de reclutamiento que abarcaron más de dos décadas y la evolución de los tratamientos de fondo, limita la interpretación de los resultados.

En tercer lugar, los criterios de valoración de seguridad no se evaluaron de forma sistemática, lo que es relevante dadas las cuestiones relativas a la posible toxicidad relacionada con los glucósidos y los indicios de mortalidad.

Además, la variabilidad en las estrategias de ajuste de covariables entre los estudios puede haber contribuido aún más a la heterogeneidad. Por último, el número limitado de estudios incluidos impidió una evaluación formal del sesgo de publicación.

Implicaciones clínicas y de investigación

A pesar de estas limitaciones, nuestros hallazgos tienen implicaciones clínicas y de investigación relevantes. Los glucósidos cardíacos pueden seguir ofreciendo beneficios terapéuticos en determinados pacientes con

IC y FEVI < 50% que reciben TMDG contemporáneo, principalmente por reducción de la HIC. Esta observación indica que la interrupción indiscriminada de estos medicamentos puede pasar por alto una población específica: pacientes que continúan sintomáticos, que tienen un control inadecuado de la frecuencia cardíaca en la FA o son intolerantes a tratamientos alternativos.

Además, la digoxina sigue siendo un medicamento económico y ampliamente disponible, lo que puede ser valioso, sobre todo, en sistemas sanitarios con acceso limitado a toda la variedad de tratamientos modificadores de la IC.

Sin embargo, la base de evidencia actual no es suficiente para respaldar su uso rutinario. Se necesitan con urgencia ensayos controlados aleatorizados bien diseñados y con la potencia estadística adecuada para reevaluar la seguridad y la eficacia de la digoxina o la digitoxina en el contexto del tratamiento moderno de la IC. Lo ideal sería que los estudios futuros incorporaran estrategias de administración guiadas por la farmacocinética, estratificación según el estado del ritmo cardíaco y evaluación de las posibles interacciones con los tratamientos con dispositivos.

Consideraciones éticas

Este estudio es una revisión sistemática y un metaanálisis que no implicó la interacción directa con participantes humanos ni animales, por lo tanto, no se requirió aprobación ética ni consentimiento informado. Sin embargo, el estudio se llevó a cabo de acuerdo con las normas establecidas para la elaboración de informes científicos éticos descritas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE; <http://www.icmje.org/>).

CONCLUSIÓN

En conclusión, en este metaanálisis contemporáneo, los glucósidos cardíacos confirmaron beneficios clínicos en pacientes con ICFeR o ICFeI principalmente al reducir la HIC, un efecto observado de forma sistemática en diversas poblaciones y períodos de tiempo. Sin embargo, no se demostró un beneficio constante en la mortalidad, y la certeza de la evidencia se vio limitada por una importante heterogeneidad, datos incompletos sobre la administración de dosis y el predominio de estudios observacionales. Estos hallazgos subrayan la necesidad de realizar ensayos controlados aleatorizados con suficiente potencia estadística para definir de manera contundente el papel de los glucósidos cardíacos como tratamiento complementario de la IC.

Contribución de los autores

EM y MC contribuyeron de igual manera a este trabajo y compartieron la autoría principal.

MC: Conceptualización, diseño del estudio, curación de datos, análisis formal, metodología, interpretación de datos, administración del proyecto, redacción del borrador original.

EM: Conceptualización, diseño del estudio, curación de datos, análisis formal, metodología, interpretación

de datos, administración del proyecto, redacción del borrador original.

LP: Curación de datos, análisis formal, interpretación de datos, redacción del borrador original.

BR: Curación de datos, análisis formal, interpretación de datos, redacción del borrador original.

AMP: Curación de datos, análisis formal, interpretación de datos, redacción del borrador original.

SR: Supervisión, análisis formal, revisión metodológica del manuscrito.

JP: Supervisión, análisis formal, revisión metodológica del manuscrito.

AL: Supervisión, redacción: revisión y edición, aprobación final del manuscrito y responsable del contenido general.

Todos los autores revisaron y aprobaron el manuscrito final. Todos los autores aceptan la responsabilidad por la precisión, fiabilidad y validez de los datos y el análisis de la investigación.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la Web).

Financiamiento

Esta investigación no recibió financiamiento público ni privado.

BIBLIOGRAFÍA

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- Rosano GMC, Seferovic P, Savarese G, Spoletini I, Lopatin Y, Gustafsson F, et al. Impact analysis of heart failure across European countries: an ESC-HFA position paper. *ESC heart failure*. 2022;9:2767-78. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14076>
- Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *European journal of heart failure*. 2020;22:1342-56. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1858>
- Hauptman PJ, Kelly RA. Digitalis. *Circulation*. 1999;99:1265-70. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.9.1265>
- Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns H, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2024;45:3314-414. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
- Group DI. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33. <https://doi.org/10.1056/NEJM199702203360801>
- 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.002292>
- 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;34:1489-97. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd120>
- 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;71:1063-74. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.060>
- Ouyang AJ, Lv YN, Zhong HL, Wen JH, Wei XH, Peng HW, et al. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015;115:901-6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.013>
- Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289:871-8. <https://doi.org/10.1001/jama.289.7.871>
- 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 (Clinical research ed)*. 2015;351:h4451. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4451>
- Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, Mehta S, Stanbury M, Jones JC, et al. Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life: The RATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324:2497-508. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.23138>
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847.
- 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;37:2129-200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- Ahmed A, Rich MW, Love TE, Lloyd-Jones DM, Aban IB, Colucci WS, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006;27:178-86. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi687>
- Goldberger ZD, Goldberger AL. Therapeutic ranges of serum digoxin concentrations in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2012;109:1818-21. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.02.028>
- Bavendiek U, Großhennig A, Schwab J, Berliner D, Rieth A, Maier LS, et al. Digitoxin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2025;393:1155-65. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2415471>
- Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS, Roach PJ, Kempf JS, Kienzle MG. Sympathoinhibitory responses to digitalis glycosides in heart failure patients. Direct evidence from sympathetic neural recordings. *Circulation* 1989;80:65-77. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.80.1.65>
- Gheorghiade M, Ferguson D. Digoxin. A neurohormonal modulator in heart failure? *Circulation*. 1991;84:2181-6. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.84.5.2181>
- Krum H, Bigger JT, Jr., Goldsmith RL, Packer M. Effect of long-term digoxin therapy on autonomic function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:289-94. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)00417-0](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00417-0)
- Watanabe AM. Digitalis and the autonomic nervous system. *J Am Coll Cardiol* 1985;5(5 Suppl A):35a-42a. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(85\)80461-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(85)80461-7)
- Gazzaniga G, Menichelli D, Scaglione F, Farcomeni A, Pani A, Pastori D. Effect of digoxin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with atrial fibrillation with and without heart failure: an umbrella review of systematic reviews and 12 meta-analyses. *Eur J Clin Pharmacol* 2023;79:473-83. <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03470-y>
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guide-

line for reporting systematic reviews. *BMJ* (Clinical research ed) 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

25. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-13. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01683-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01683-7)
26. Qamer SZ, Malik A, Bayoumi E, Lam PH, Singh S, Packer M, et al. Digoxin Use and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Am J Med* 2019;132:1311-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.05.012>
27. Georgiopolou VV, Kalogeropoulos AP, Giamouzis G, Agha SA, Rashad MA, Waheed S, et al. Digoxin therapy does not improve outcomes in patients with advanced heart failure on contemporary medical therapy. *Circulation Heart failure*. 2009;2:90-7 <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.807032>
28. Andrey JL, Romero S, García-Egido A, Escobar MA, Corzo R, García-Domínguez G, et al. Mortality and morbidity of heart failure treated with digoxin. A propensity-matched study. *Int J Clin Pract*. 2011;65:1250-8. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02771.x>
29. Freeman JV, Yang J, Sung SH, Hlatky MA, Go AS. Effectiveness and safety of digoxin among contemporary adults with incident systolic heart failure. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2013;6:525-33. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000079>
30. Al-Khateeb M, Qureshi WT, Odeh R, Ahmed AM, Sakr S, Elshawhi R, et al. The impact of digoxin on mortality in patients with chronic systolic heart failure: A propensity-matched cohort study. *Int J Cardiol* 2017;228:214-8 <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.021>
31. Elayi CS, Shohoudi A, Moodie E, Etaee F, Guglin M, Roy D, et al. Digoxin, mortality, and cardiac hospitalizations in patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction and atrial fibrillation: An AF-CHF analysis. *Int J Cardiol* 2020;313:48-54. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.04.047>
32. Fusar-Poli P, Radua J. Ten simple rules for conducting umbrella reviews. *Evid Based Ment Health* 2018;21:95-100. <https://doi.org/10.1136/ebmental-2018-300014>
33. Pastori D, Farcomeni A, Bucci T, Cangemi R, Ciacci P, Vicario T, et al. Digoxin treatment is associated with increased total and cardiovascular mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2015;180:1-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.11.112>
34. Chirinos JA, Castrellon A, Zambrano JP, Jimenez JJ, Jy W, Horstman LL, et al. Digoxin use is associated with increased platelet and endothelial cell activation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Heart rhythm* 2005;2:525-9. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2005.01.016>
35. Gheorghiade M, Adams KF, Jr., Colucci WS. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 2004;109:2959-64. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000132482.95686.87>
36. Pastori D, Carnevale R, Nocella C, Bartimoccia S, Novo M, Cammisotto V, et al. Digoxin and Platelet Activation in Patients With Atrial Fibrillation: In Vivo and In Vitro Study. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009509. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009509>
37. Adams KF, Jr., Patterson JH, Gattis WA, O'Connor CM, Lee CR, Schwartz TA, et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:497-504. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.091>
38. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala AR, et al. Baseline characteristics and treatment of patients in prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail*. 2014;16:817-25. <https://doi.org/10.1002/ehf.115>
39. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martínez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
40. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>

MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla complementaria 1. Lista de verificación de los ítems de notificación preferidos para las revisiones sistemáticas y los metaanálisis enumerados en la declaración

Sección y tema	N.º de ítem	Ítem de la lista de verificación	Ubicación del ítem en la publicación
TÍTULO			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática.	
RESUMEN			
Resumen	2	Consulte la lista de verificación PRISMA 2020 para resúmenes.	
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto de los conocimientos existentes.	
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	
MÉTODOS			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para las síntesis.	
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otras fuentes de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada fuente se consultó o buscó por última vez.	
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluidos los filtros y límites utilizados.	
Proceso de selección	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple los criterios de inclusión de la revisión e incluya cuántos revisores examinaron cada registro y cada informe recuperado, si trabajaron de forma independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Proceso de extracción de datos	9	Especifique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes e incluya cuántos revisores recopilaban datos de cada informe, si trabajaron de forma independiente, cualquier proceso para obtener o confirmar datos de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los criterios de valoración para los que se buscaron datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del criterio de valoración en cada estudio (por ejemplo, para todas las medidas, puntos temporales, análisis) y, en caso contrario, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recopilar.	
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa cualquier suposición que se haya hecho sobre cualquier información faltante o incierta.	
Evaluación del riesgo de sesgo del estudio	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos e incluya detalles de las herramientas utilizadas, cuántos revisores evaluaron cada estudio y si trabajaron de forma independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Medidas del efecto	12	Especifique para cada criterio de valoración las medidas del efecto (por ejemplo, riesgo relativo, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	
Métodos de síntesis	13a	Describa los procesos utilizados para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabular las características de la intervención del estudio y compararlas con los grupos previstos para cada síntesis (punto n.º 5)).	
	13b	Describa los métodos necesarios para preparar los datos para su presentación o síntesis, como el tratamiento de los datos perdidos en los estadísticos resumidos o las conversiones de datos.	
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o mostrar visualmente los resultados de los estudios individuales y las síntesis.	
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique la elección. Si se ha realizado un metaanálisis, describa los modelos, los métodos utilizados para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística y los programas informáticos utilizados.	
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la solidez de los resultados sintetizados.	

(continúa)

(continuación)

Sección y tema	N.º de ítem	Ítem de la lista de verificación	Ubicación del ítem en la publicación
Evaluación del sesgo de notificación	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de sesgos de notificación).	
Evaluación de la certeza	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada criterio de valoración.	
RESULTADOS			
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados del proceso de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente mediante un diagrama de flujo.	
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplan los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué se excluyeron.	
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	
Riesgo de sesgo en los estudios	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada estudio incluido.	
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los criterios de valoración y para cada estudio: a) los estadísticos resumidos para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de confianza o credibilidad), idealmente con tablas o gráficos estructurados.	
Resultados de las síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios que la componen.	
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metaanálisis, presente para cada uno de ellos la estimación resumida y su precisión (por ejemplo, intervalo de confianza o credibilidad) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la solidez de los resultados sintetizados.	
Sesgos de publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de publicación) para cada síntesis evaluada.	
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el conjunto de pruebas (evidencia) para cada criterio de valoración evaluado.	
DISCUSIÓN			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas (evidencia).	
	23b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	
	23c	Analice las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	
	23d	Discuta las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las investigaciones.	
OTRA INFORMACIÓN			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión e incluya el nombre y el número de registro, o indique que la revisión no se ha registrado.	
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo de revisión o indique que no se ha redactado ningún protocolo.	
	24c	Describa y explique cualquier modificación de la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	
Financiamiento	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	
Conflicto de intereses	26	Declare cualquier conflicto de intereses de los autores de la revisión.	
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Indique qué elementos de los que se mencionan a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos; datos extraídos de los estudios incluidos; datos utilizados para todos los análisis; código de análisis; cualquier otro material utilizado en la revisión.	

De: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. La declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para el informe de revisiones sistemáticas. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. Este trabajo tiene licencia CC BY 4.0. Para ver una copia de esta licencia, visite <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

(“insuficiencia cardíaca”:ti,ab,kw Y (digitoxina:ti,ab,kw O “glucósidos cardíacos”:ti,ab,kw O digoxina:ti,ab,kw O digoxine:ti,ab,kw)” con fecha de publicación en Cochrane Library entre enero de 2000 y septiembre de 2025

“insuficiencia cardíaca”/exp Y (“digitoxina”/exp O “glucósidos cardíacos”/exp O “digoxina”/exp) Y [embase]/lim Y [01-01-2000]/sd NO [18-09-2025]/sd Y [humanos]/lim Y [resúmenes]/lim Y [estudio clínico]/lim Y (“artículo”/it O “carta”/it O “revisión”/it O “encuesta breve”/it O “ensayo clínico”/it) Y ([ensayo clínico controlado]/lim O [ensayo controlado aleatorio]/lim)

((("insuficiencia cardíaca"[Términos MeSH] O ("corazón"[Todos los campos] Y "insuficiencia"[Todos los campos]) O "insuficiencia cardíaca"[Todos los campos]) Y ("digitoxina"[Concepto complementario] O "digitoxina"[Todos los campos] O "digitoxina"[Términos MeSH] O ("glucósidos cardíacos"[Concepto complementario] O “glucósidos cardíacos”[Todos los campos] O “glucósidos cardíacos”[Términos MeSH] O (“cardíaco”[Todos los campos] Y “glucósidos”[Todos los campos])) O (“digoxina”[Concepto complementario] O “digoxina”[Todos los campos] O “digoxina”[Términos MeSH] O “digoxine”[Todos los campos] O “digoxina s”[Todos los campos])) Y (“análisis”[Subtítulo MeSH] O “análisis”[Todos los campos] O “un”[Todos los campos])) Y (2000:2025[pdat])

(TÍTULO-ABS (“insuficiencia cardíaca”) Y (TÍTULO-ABS (digitoxina) O TÍTULO-ABS (“glucósidos cardíacos”) O TÍTULO-ABS (digoxina) O TÍTULO-ABS (digoxina) Y (AÑO DE PUBLICACIÓN > 2000 Y AÑO DE PUBLICACIÓN < 2026)

Tabla complementaria 3. Evaluación del riesgo de sesgo mediante la herramienta ROBINS-I: Riesgo de sesgo en estudios no aleatorizados de intervenciones

Estudio	Sesgo debido a factores de confusión	Sesgo en la selección de participantes en el estudio	Sesgo en la clasificación de las intervenciones	Sesgo debido a desviaciones de la intervención prevista	Sesgo debido a datos faltantes	Sesgo en la medición de los criterios de valoración	Sesgo en la selección del resultado comunicado	General
Qamer, S. Z. <i>et al.</i> , 2019	⚠	✅	✅	⚠	✅	✅	✅	⚠
May Al-khateeb <i>et al.</i> , 2017	❌	⚠	⚠	⚠	✅	✅	✅	❌
Freeman, J. V. <i>et al.</i> , 2013	⚠	✅	✅	⚠	✅	✅	✅	⚠
Andrey, J. L. <i>et al.</i> , 2011	⚠	⚠	⚠	⚠	✅	✅	✅	⚠
Georgiopoulou <i>et al.</i> , 2009	❌	⚠	❌	⚠	⚠	⚠	✅	❌

-  **Riesgo bajo de sesgo**
-  **Riesgo moderado de sesgo**
-  **Riesgo alto de sesgo**
-  **Riesgo crítico de sesgo**

Tabla complementaria 4. Evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos controlados aleatorizados incluidos mediante la herramienta RoB 1: Evaluación del riesgo de sesgo, de Cochrane Collaboration

Estudio	Riesgo de sesgo derivado del proceso de aleatorización	Riesgo de sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas (efecto de la asignación a la intervención)	Riesgo de sesgo debido a la falta de datos sobre los resultados	Riesgo de sesgo en la medición del resultado	Riesgo de sesgo en la selección del resultado comunicado	Decisión general del riesgo de sesgo
DIGIT-HF 2025						

-  **Riesgo de sesgo bajo**
-  **Riesgo de sesgo poco claro**