

Digitoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida

Autores: Udo Bavendiek, M.D., Anika Großhennig, M.S., Johannes Schwab, M.D., Dominik Berliner, M.D., Andreas Rieth, M.D., Lars S. Maier, M.D., Thomas Gaspar, M.D., **+28**, para el Grupo de Estudio **DIGIT-HF***

Publicado el 29 de agosto de 2025

N Engl J Med 2025; 393:1155-1165

DOI: 10.1056/NEJMoa2415471

VOL. 393 Núm. 12

Derechos de autor © 2025

Abstract

FONDO

No se ha establecido la eficacia terapéutica del glucósido cardíaco digitoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida.

MÉTODOS

En este ensayo internacional, doble ciego y controlado con placebo, asignamos aleatoriamente a pacientes con insuficiencia cardíaca crónica que tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 40% o menos y una clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) de III o IV o una fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 30% o menos y una clase funcional de la NYHA de II en una proporción de 1:1 para recibir digitoxina (a una dosis inicial de 0,07 mg una vez al día) o placebo equivalente en además de la terapia médica dirigida por las pautas. El resultado primario fue una combinación de muerte por cualquier causa o ingreso hospitalario por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, lo que ocurriera primero.

RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN

Digitoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida

Digitoxin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

A Research Summary based on Bavendiek U et al. | 10.1056/NEJMoa2415471 | Published on August 29, 2025

WHY WAS THE TRIAL DONE?

Despite the long-time use of cardiac glycosides in the treatment of heart failure, evidence of their potential benefit in patients with heart failure and reduced ejection fraction is limited. In a decades-old clinical trial, the cardiac glycoside digoxin reduced heart-failure hospitalizations but not mortality in this population; however, the trial predated the use of contemporary heart-failure treatments. Digitoxin, the other clinically relevant cardiac glycoside, offers potential advantages over digoxin, but randomized, controlled trials evaluating digitoxin in this patient population are lacking.

HOW WAS THE TRIAL CONDUCTED?

Patients with chronic heart failure with a left ventricular ejection fraction of 40% or less and a New York Heart Association (NYHA) functional class of III or IV — or a left ventricular ejection fraction of 30% or less and an NYHA functional class of II — were assigned to receive digitoxin at a starting dose of 0.07 mg once daily or placebo in addition to guideline-directed medical therapy. The primary outcome was a composite of death from any cause or hospital admission for worsening heart failure, whichever occurred first.

TRIAL DESIGN

- Phase 4
- Randomized
- Placebo-controlled
- Double-blind
- Location: 65 sites in Austria, Germany, and Serbia

RESULTS

During a median follow-up of 36 months, the incidence of primary-outcome events was significantly lower in the digitoxin group than in the placebo group. More patients in the digitoxin group had serious adverse events.

LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

- The results of the subgroup analysis must be interpreted with caution because the analysis lacked statistical power.
- Results cannot be generalized to other cardiac glycosides, and a trial of digoxin is currently ongoing.
- The number of patients enrolled was lower than expected; however, the primary hypothesis of the trial could still be confirmed.

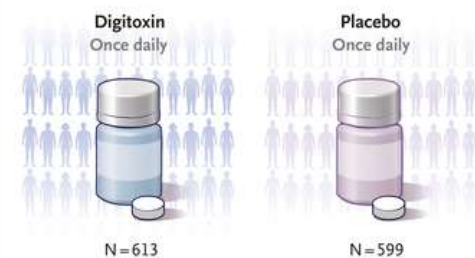
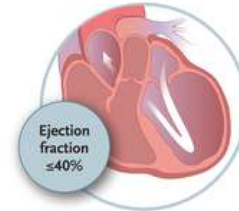
CONCLUSIONS

In patients with heart failure and reduced ejection fraction who were receiving guideline-recommended medical therapy, treatment with digitoxin led to a lower combined risk of death from any cause or hospital admission for worsening heart failure than placebo.

NEJM QUICK TAKE | EDITORIAL

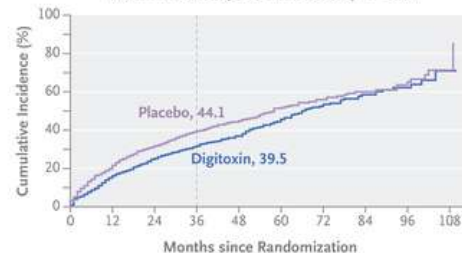
Patients

- 1212 adults
- Mean age, 66 years
- Men: 80%; Women: 20%

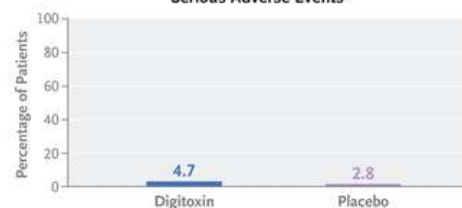


Death from Any Cause or First Hospitalization for Heart Failure

Hazard ratio, 0.82 (95% CI, 0.69–0.98); P=0.03



Serious Adverse Events



Copyright © 2025 Massachusetts Medical Society.

RESULTADOS

Entre los 1240 pacientes que se sometieron a aleatorización, 1212 cumplieron con los criterios de inclusión en la población modificada por intención de tratar: 613 pacientes en el grupo de digitoxina y 599 en el grupo de placebo. Durante una mediana de seguimiento de 36 meses, se produjo un evento de resultado primario en 242 pacientes (39,5%) en el grupo de digitoxina y 264 (44,1%) en el

grupo de placebo (cociente de riesgos instantáneos por muerte o primer ingreso hospitalario por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, 0,82; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,69 a 0,98; $P = 0,03$). Se produjo muerte por cualquier causa en 167 pacientes (27,2%) en el grupo de digitoxina y 177 (29,5%) en el grupo de placebo (cociente de riesgos instantáneos, 0,86; IC del 95%, 0,69 a 1,07). Se produjo un primer ingreso hospitalario por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en 172 pacientes (28,1%) en el grupo de digitoxina y 182 (30,4%) en el grupo de placebo (cociente de riesgos instantáneos, 0,85; IC del 95%, 0,69 a 1,05). Al menos un evento adverso grave ocurrió en 29 pacientes (4,7%) en el grupo de digitoxina y 17 (2,8%) en el grupo de placebo.

CONCLUSIONES

El tratamiento con digitoxina condujo a un menor riesgo combinado de muerte por cualquier causa o ingreso hospitalario por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca que el placebo entre los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida que recibieron terapia médica dirigida por las pautas. (Financiado por el Ministerio Federal de Investigación, Tecnología y Espacio de Alemania y otros; Número DIGIT-HF EudraCT, [2013-005326-38](#).)

OPINIÓN RÁPIDA

Digitoxina para insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

2m 8s

Los glucósidos cardíacos se han utilizado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca durante dos siglos.^{1,2} Sin embargo, la evidencia de beneficio en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida es limitada. En el ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo **DIG** (Efecto de la digoxina sobre la mortalidad y la morbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca), que incluyó pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida, **la digoxina no fue superior al placebo con respecto a la muerte por cualquier causa (el resultado primario), pero se asoció con una menor incidencia de hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (un resultado secundario).**³ Los pacientes con una fracción de eyección marcadamente reducida (<25%) o con síntomas avanzados de insuficiencia cardíaca (clase funcional III o IV de la New York Heart Association [NYHA]) pueden beneficiarse de la digoxina.⁴ En el ensayo DIG, **las concentraciones séricas bajas de digoxina (0,5 a 0,9 ng por mililitro) se asociaron con mejores resultados clínicos que el placebo**, mientras que las concentraciones

superiores a 1,0 ng por mililitro se asociaron con peores resultados.⁵⁻⁷ Debido a que el ensayo DIG se realizó hace décadas, la terapia de fondo para la insuficiencia cardíaca se limitó a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los diuréticos, mientras que los tratamientos disponibles actualmente incluyen betabloqueantes, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 y terapias con dispositivos cardíacos, como el uso de un desfibrilador cardioversor implantable y terapia de resincronización cardíaca.⁸⁻¹⁰

La **digitoxina** es el otro glucósido cardíaco clínicamente relevante. Aunque la farmacodinámica de la digoxina y la digitoxina es similar, los niveles de absorción enteral y unión a proteínas séricas son más altos con la digitoxina más lipofílica que con la digoxina.^{11,12} A diferencia de la digoxina, la digitoxina se elimina eficazmente por excreción enterohepática cuando la función renal está marcadamente deteriorada.^{11,12} Las concentraciones de digitoxina en sangre pueden permanecer estables sin ajustes de dosis, incluso entre pacientes con disfunción renal progresiva.¹² Sin embargo, la falta de ensayos clínicos aleatorizados doble ciego que usen digitoxina subraya la necesidad de más investigación. El ensayo **DIGIT-HF** (Digitoxin to Improve Outcomes in Patients with Advanced Chronic Heart Failure) se llevó a cabo para evaluar la eficacia y seguridad de la digitoxina a bajas concentraciones en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección reducida que habían sido tratados con terapias médicas y de dispositivos cardíacos actuales.

Métodos

DISEÑO Y SUPERVISIÓN DE ENSAYOS

Llevamos a cabo este ensayo de fase 4, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en 65 sitios en Austria, Alemania y Serbia. El diseño del ensayo se ha publicado anteriormente.¹³⁻¹⁵ El protocolo del ensayo (disponible con el texto completo de este artículo en NEJM.org) fue aprobado por las respectivas autoridades nacionales y comités de ética. El ensayo se realizó y se informa de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y las directrices de Buenas Prácticas Clínicas. Los comités de ensayo se describen en el Apéndice complementario, disponible en NEJM.org. Los seis autores que tuvieron acceso a los datos avalan la exactitud y exhaustividad de los datos y análisis, y todos los autores avalan la fidelidad del ensayo y de este informe al protocolo.

PACIENTES

Los pacientes eran elegibles para la inscripción si tenían al menos 18 años de edad, tenían insuficiencia cardíaca crónica sintomática (especificada como una fracción de eyección del ventrículo izquierdo de $\leq 40\%$ y una clase funcional de la NYHA de III o IV, o una fracción de eyección del ventrículo izquierdo de $\leq 30\%$ y una clase funcional de la NYHA de II), y habían recibido terapia basada en la evidencia para la insuficiencia cardíaca durante un período de al menos 6 meses. Los criterios detallados para la selección de pacientes se proporcionan en la Tabla S1 del [Apéndice Suplementario](#). Todos los pacientes que se sometieron a aleatorización proporcionaron su consentimiento informado por escrito. El número de pacientes inscritos por centro se muestra en la Tabla S2.

PROCEDIMIENTOS DE JUICIO

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 para recibir digitoxina en una dosis inicial de 0,07 mg una vez al día o un placebo equivalente. Los ajustes de dosis se realizaron de acuerdo con un algoritmo predefinido: las concentraciones de digitoxina en suero se midieron de manera ciega en un laboratorio central 6 semanas después de la aleatorización, y si se encontró que el nivel estaba fuera del rango objetivo predefinido de 8 a 18 ng por mililitro (10,5 a 23,6 nmol por litro), la dosis se ajustó en consecuencia, con una disminución a 0,05 mg una vez al día o un aumento a 0,1 mg una vez al día. En el grupo de placebo, los ajustes de dosis respectivos se asignaron aleatoriamente. En el protocolo se encuentran disponibles más detalles y fundamentos con respecto a las dosis de digitoxina.^{13,14,16} La aleatorización se estratificó según el sexo, la clase funcional de la NYHA (II, III o IV), el sitio del ensayo, la presencia o ausencia de fibrilación auricular y el tratamiento previo con glucósidos cardíacos (sí o no; debido al pequeño número de pacientes que tenían tratamiento previo con glucósidos cardíacos, esta variable no se incluyó en los análisis). Todos los pacientes recibieron atención estándar de acuerdo con las pautas actuales para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.⁸⁻¹⁰

RESULTADOS

El resultado primario, que se evaluó para determinar su superioridad, fue una combinación de muerte por cualquier causa o ingreso hospitalario por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, lo que ocurriera primero. Los posibles eventos de resultados primarios fueron adjudicados de manera ciega por un comité independiente (consulte el [Apéndice complementario](#) para obtener información adicional). Los

resultados secundarios clave incluyeron la muerte por cualquier causa, que se probó para determinar la no inferioridad para excluir un detrimento de la digitoxina en comparación con placebo, y una combinación de muerte por cualquier causa y cualquier hospitalización debido a insuficiencia cardíaca, evaluada como el número total de eventos. Otros resultados secundarios incluyeron muerte por causas cardiovasculares, muerte por causas no cardiovasculares, muerte por insuficiencia cardíaca, muerte súbita por causas cardíacas, hospitalización por causas cardiovasculares, hospitalización por causas no cardiovasculares, hospitalización por cualquier causa y una combinación de muerte por causas cardiovasculares o primera hospitalización por insuficiencia cardíaca. Los resultados de seguridad incluyeron las concentraciones séricas de digitoxina, los eventos adversos y los eventos adversos graves, y los eventos adversos graves que parecían ser reacciones adversas inesperadas a la digitoxina o al placebo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El tamaño de la muestra se calculó sobre la base de la suposición de que se produciría un evento de resultado primario en el 26% de los pacientes del grupo de digitoxina y en el 31% de los del grupo de placebo dentro de los 24 meses posteriores a la aleatorización (modelo exponencial; cociente de riesgo para la muerte por cualquier causa o la primera hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, 0,811), con una tasa de error general de tipo I bilateral de 0,05 (de los cuales 0,01 se gastaría en un análisis intermedio realizado de acuerdo con un diseño de O'Brien-Fleming¹⁷), un período de reclutamiento de 36 meses y un máximo de 48 meses de seguimiento. Se calculó que una muestra de 2190 pacientes y 734 eventos proporcionaría al ensayo un poder estadístico del 80% para mostrar la superioridad de la digitoxina frente al placebo con respecto al resultado primario.¹³ La muerte por cualquier causa se evaluó en un análisis de no inferioridad para excluir un detrimento de la digitoxina con respecto a la supervivencia. Suponiendo el peor de los casos en el que la digitoxina no tendría ningún efecto sobre la incidencia de muerte por cualquier causa (de modo que el cociente de riesgo para la muerte sería 1), estimando una mortalidad a 2 años del 17% en ambos grupos, y teniendo en cuenta el momento mencionado anteriormente con respecto al reclutamiento y el seguimiento, la muestra de 2190 pacientes calculada para el resultado primario proporcionaría al ensayo un poder del 80% para excluir un detrimento de la digitoxina, con no inferioridad definida por un cociente de riesgo de no más de 1,303.

Los resultados primarios y secundarios clave se ordenaron jerárquicamente: en el análisis primario, la superioridad de la digitoxina frente al placebo con respecto a la muerte por cualquier causa o la hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, lo que ocurriera primero, se probó en un modelo de regresión de Cox con grupo asignado (digitoxina o placebo) y estratos de aleatorización como variables independientes. La no inferioridad de la digitoxina frente al placebo con respecto a la muerte por cualquier causa se analizó en un modelo de regresión de Cox, y la superioridad de la digitoxina frente al placebo con respecto al número total de muertes por cualquier causa y hospitalizaciones por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca se analizó en un modelo binomial negativo con el logaritmo del tiempo de observación por paciente como variable de compensación.^{13,14} Ambos análisis secundarios clave incluyeron las mismas variables independientes que el análisis primario.

Los análisis de eficacia se realizaron en una población modificada por intención de tratar, que excluyó a los pacientes que se habían sometido a aleatorización, pero se confirmó que nunca habían tomado digitoxina o placebo según lo asignado, pero incluyó a todos los demás pacientes que se habían sometido a aleatorización (se proporcionan más detalles en el Apéndice complementario). De lo contrario, los pacientes se incluyeron en los análisis de acuerdo con su grupo de ensayo asignado. Las frecuencias absolutas y relativas de eventos adversos se compararon descriptivamente entre los grupos de ensayo a nivel de paciente. En los análisis de hospitalizaciones, los datos de los pacientes que murieron sin ser hospitalizados fueron censurados en la fecha de la muerte.

El reclutamiento fue más lento de lo previsto y, 40 meses después del inicio del reclutamiento, se extendió la duración del ensayo. Después de 84 meses, el número de eventos proyectados para el análisis intermedio aún no había ocurrido. Se tomó la decisión de renunciar al análisis intermedio y el análisis final se evaluó con una tasa de error de tipo I completa de 0,05. Se consideró que un valor de p inferior a 0,05 indicaba significación.

Siete enmiendas al protocolo abordan el reclutamiento más lento con la inclusión de centros adicionales, la prolongación de la duración del ensayo y las implicaciones para el análisis estadístico como se resume en el plan de análisis estadístico.¹⁴ En el apéndice complementario se dispone de información adicional.

Resultados

PACIENTES

Desde el 4 de mayo de 2015 hasta el 29 de septiembre de 2023, un total de 1240 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir digitoxina o placebo equivalente. Antes de que se desenmascararan los datos, se excluyeron del análisis 25 pacientes que se habían sometido a aleatorización pero que nunca habían tomado una dosis de digitoxina o placebo. Tres pacientes de un centro de ensayo que se habían sometido a aleatorización fueron excluidos debido al cierre del centro debido al incumplimiento de los estándares de calidad para la realización del ensayo. Por lo tanto, la población modificada por intención de tratar incluyó 1212 pacientes: 613 asignados al grupo de digitoxina y 599 al grupo de placebo (Fig. S1). La fecha final de recopilación de datos para el período doble ciego fue el 29 de noviembre de 2024. Diecisiete pacientes (2,8%) en el grupo de digitoxina y 8 pacientes (1,3%) en el grupo de placebo se perdieron durante el seguimiento (Tabla S3A). Once (1,8%) pacientes en el grupo de digitoxina y 3 pacientes (0,5%) en el grupo de placebo tenían un estado vital desconocido al final del período de prueba (Tabla S3B). Los resultados del análisis del peor de los casos de pérdida durante el seguimiento se muestran en la Tabla S3C. La mediana del período de seguimiento fue de 36 meses (intervalo, 0 a 110) y la mediana de duración del tratamiento fue de 18 meses (intervalo, 0 a 107). En el caso de 54 pacientes en el grupo de digitoxina y 28 en el grupo de placebo, el médico tratante, el paciente o ambos fueron informados de la asignación del grupo de ensayo (Tabla S4). La digitoxina o el placebo se suspendieron por razones distintas a la muerte en 361 pacientes (58,9%) en el grupo de digitoxina y 330 pacientes (55,1%) en el grupo de placebo (Tabla S5).

Al inicio del estudio, las características de los pacientes y las terapias para la insuficiencia cardíaca parecían estar bien equilibradas entre los grupos de ensayo (Tabla 1 y Tabla S6). Las características de los pacientes al inicio del estudio se han descrito previamente.¹⁵ La edad media de los pacientes fue de 66 años, y el 20,4% eran mujeres. La mayoría de los pacientes tenían insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la NYHA. La fracción media de eyección del ventrículo izquierdo fue del 29% y el 27,2% de los pacientes presentaron fibrilación auricular. La tasa media de filtración glomerular estimada fue de 65 ml por minuto por 1,73 m² de superficie corporal. En el momento de la inscripción, al menos 93 % de los pacientes recibían tratamiento con un betabloqueante y un inhibidor del sistema renina-angiotensina, incluido el 39,5 % de los pacientes que tomaban un inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina; El 76,2% de los pacientes tomaba un antagonista del receptor mineralocorticoide y el 19,3% tomaba un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2. Un total de 779 pacientes (64,3%) fueron tratados con un desfibrilador automático

implantable y 306 pacientes (25,2%) recibieron terapia de resincronización cardíaca.¹³

TABLA 1

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*		
Characteristic	Digitoxin (N=613)	Placebo (N=599)
Age — yr	66.0±11.1	65.8±11.4
Female sex — no. (%)	122 (19.9)	125 (20.9)
Region — no. (%)		
Germany	545 (88.9)	533 (89.0)
Austria	19 (3.1)	14 (2.3)
Serbia	49 (8.0)	52 (8.7)
NYHA functional class — no. (%)†		
II	181 (29.5)	178 (29.7)
III	408 (66.6)	399 (66.6)
IV	24 (3.9)	22 (3.7)
Left ventricular ejection fraction — %	28.4±6.9	28.9±6.7
Left ventricular ejection fraction <30% — no. (%)	315 (51.4)	278 (46.4)
Main cause of heart failure — no./total no. (%)		
Ischemic	323/608 (53.1)	310/592 (52.4)
Nonischemic or unknown	285/608 (46.9)	282/592 (47.6)
Body-mass index‡	29.3±5.7	28.9±5.6
Heart rate — beats/min	73.7±11.9	74.1±12.3
Systolic blood pressure — mm Hg	120.5±18.6	121.4±18.8
Atrial fibrillation — no. (%)	169 (27.6)	161 (26.9)
eGFR		
Mean — ml/min/1.73 m ²	65.0±23.0	65.2±23.7
≤60 ml/min/1.73 m ² — no./total no. (%)	263/612 (43.0)	257/599 (42.9)
Device therapy — no./total no. (%)		
Implantable cardioverter–defibrillator therapy	415/613 (67.7)	364/598 (60.9)
Cardiac-resynchronization therapy	162/613 (26.4)	144/597 (24.1)
Heart failure medication — no. (%)		
Beta-blocker	593 (96.7)	567 (94.7)
Angiotensin-converting–enzyme inhibitor	222 (36.2)	213 (35.6)
Angiotensin-receptor blocker	113 (18.4)	115 (19.2)
Angiotensin receptor–neprilysin inhibitor	248 (40.5)	231 (38.6)
Mineralocorticoid receptor antagonist	466 (76.0)	458 (76.5)
Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor§	121 (19.7)	113 (18.9)
Cardiac glycoside	3 (0.5)	6 (1.0)

* Plus-minus values are means ±SD. Data are shown for the modified intention-to-treat population, which included all the patients who underwent randomization and received at least one dose of digitoxin or placebo. Data on body-mass index were missing for 1 patient in each group, data on heart rate were missing for 2 patients in the digitoxin group, and data on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) were missing for 1 patient in the digitoxin group. Percentages may not total 100 because of rounding.

† The New York Heart Association (NYHA) functional classification is based on the severity of symptoms of heart failure and the associated limitations on physical activity. Classes range from I (symptoms do not limit physical activity) to IV (symptoms are present at rest).

‡ Body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

§ Information on the use of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors was included in the electronic case report form after December 1, 2019.

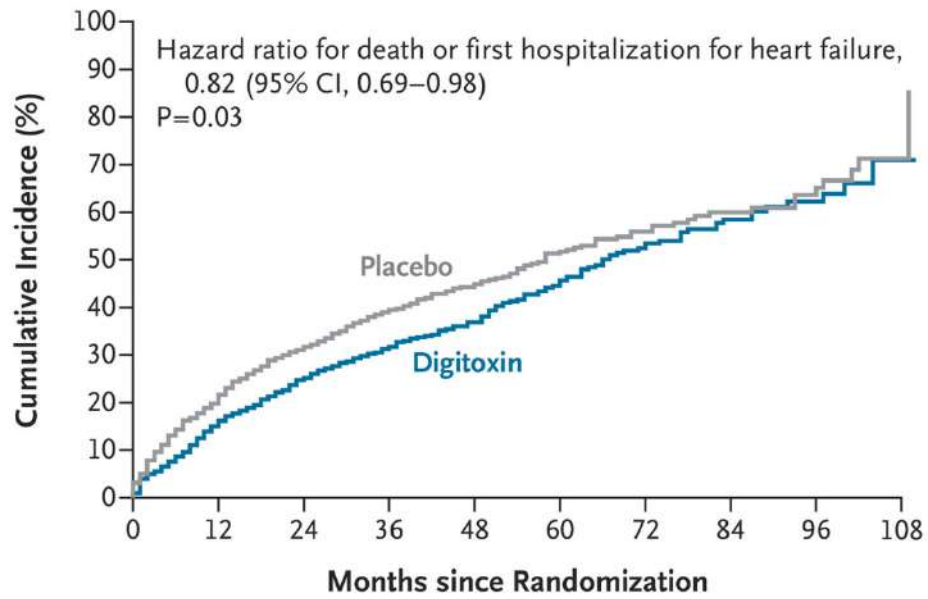
Características de los pacientes al inicio del estudio.

EFICACIA

Se produjo un evento de resultado primario en 242 pacientes (39,5%; 12,8 eventos por 100 pacientes-año) en el grupo de digitoxina y 264 (44,1%; 15,7 eventos por 100 pacientes-año) en el grupo de placebo (cociente de riesgos instantáneos por muerte o primer ingreso hospitalario por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, 0,82; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,69 a 0,98; $p = 0,03$) ([Tabla 2](#), [Figura 1A](#) y [Tabla S7A](#)). Se produjo *muerte por cualquier causa* en 167 pacientes (27,2%; 7,8 muertes por 100 pacientes-año) en el grupo de digitoxina y 177 (29,5%; 8,9 muertes por 100 pacientes-año) en el grupo de placebo (cociente de riesgos instantáneos, 0,86; IC 95%, 0,69 a 1,07; umbral de no inferioridad, 1,303; $P < 0,001$) ([Tabla 2](#), [Figura 1B](#) y [Tabla S7B](#)). Se produjo una *primera hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca* en 172 pacientes (28,1%; 9,1 eventos por 100 pacientes-año) en el grupo de digitoxina y 182 pacientes (30,4%; 10,8 eventos por 100 pacientes-año) en el grupo de placebo (cociente de riesgo, 0,85; IC 95%, 0,69 a 1,05) ([Tabla 2](#) y [Figura 1C](#)). Durante el período del ensayo, el número de pacientes que necesitarían ser tratados con digitoxina para prevenir un evento de resultado primario fue de 22 (error estándar, 14). El número total de muertes por cualquier causa y hospitalizaciones por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca fue de 537 en el grupo de digitoxina y de 531 en el grupo de placebo (cociente de tasas, 0,85; IC del 95%, 0,67 a 1,09; $P = 0,20$) ([Tabla 2](#)). El número de pacientes que se sometieron a implante de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda o trasplante cardíaco, los resultados de un análisis en el que la terapia con desfibrilador automático implantable se trataron como una covariable y los resultados de un análisis de riesgos competitivos se muestran en el [Apéndice complementario](#) (Tablas S8, S9 y S10). Los resultados de los subgrupos preespecificados se muestran en [la Figura 2](#) y la [Tabla S11](#), y otros resultados secundarios se resumen en la [Tabla 2](#).

FIGURA 1

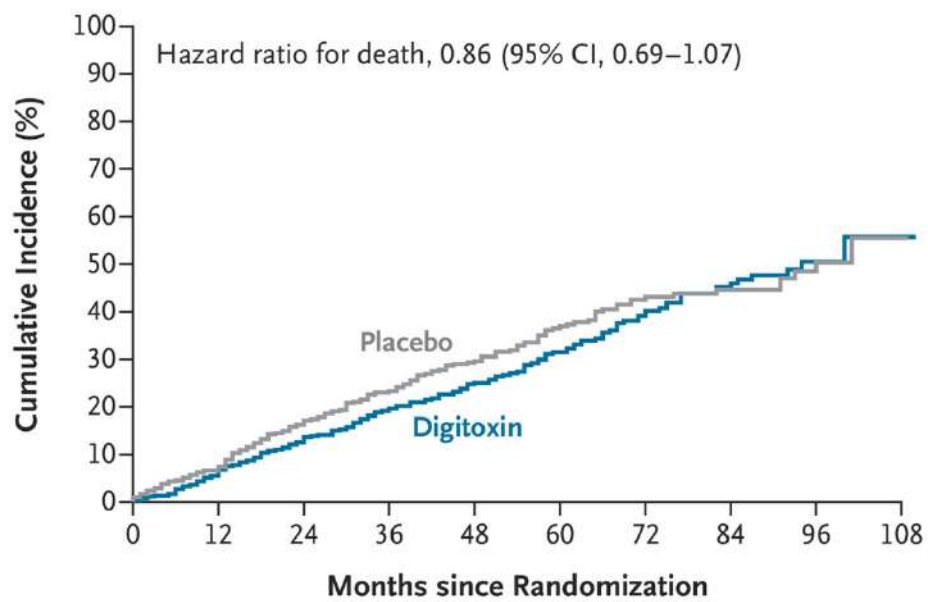
A Death from Any Cause or First Hospitalization for Heart Failure



No. at Risk

Placebo	599	421	309	234	184	126	78	47	24	4
Digitoxin	613	460	346	276	208	144	92	55	25	3

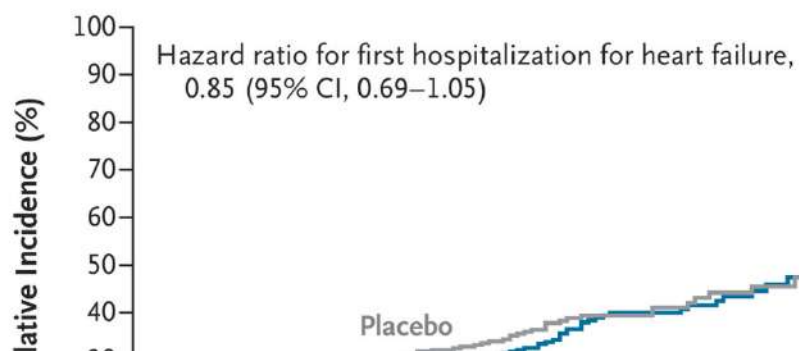
B Death from Any Cause



No. at Risk

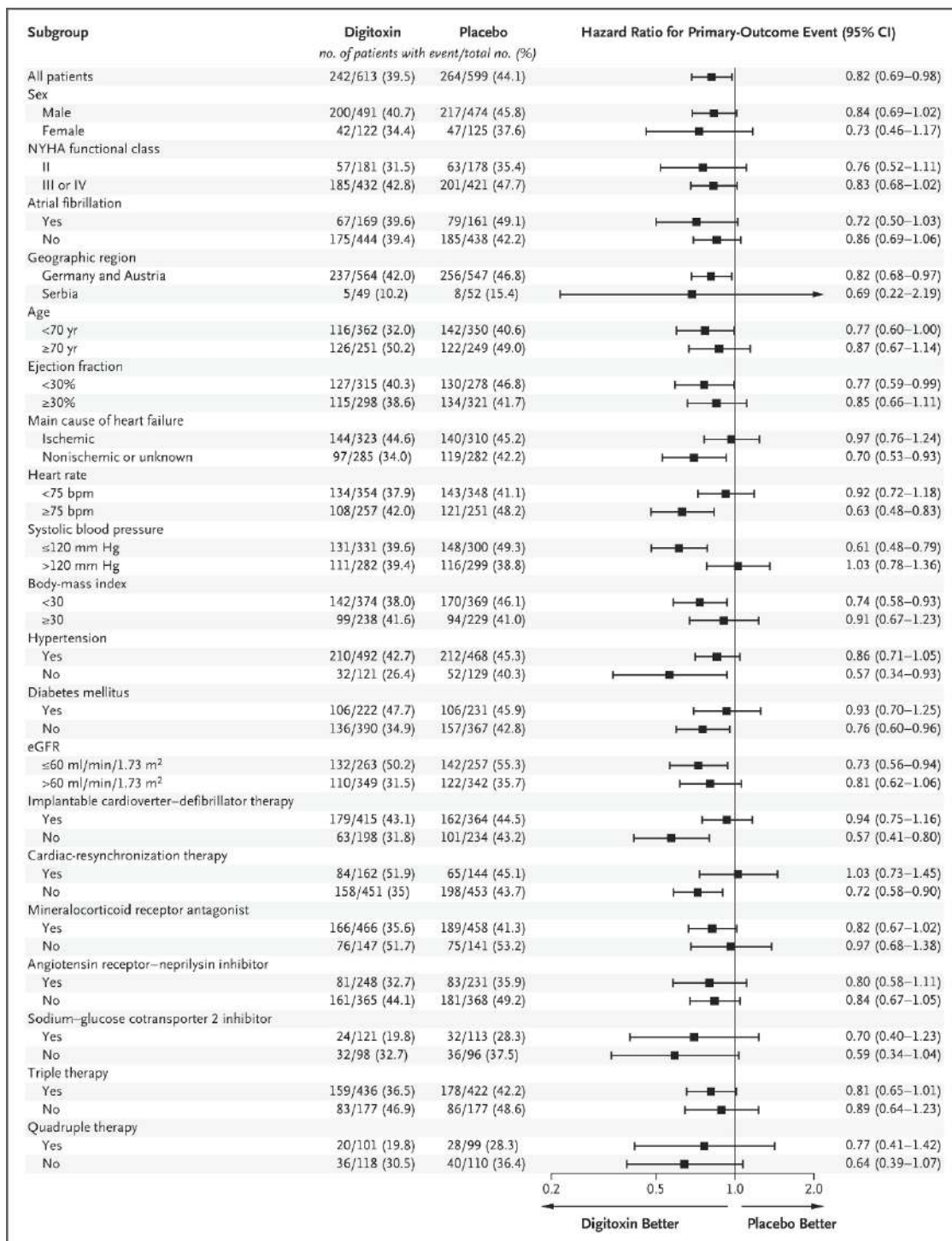
Placebo	599	485	370	291	229	162	103	60	29	4
Digitoxin	613	507	398	317	239	172	113	70	28	4

C First Hospitalization for Heart Failure



Resultados cardiovasculares.

FIGURA 2



Resultado primario en subgrupos preespecificados

TABLA 2

Table 2. Primary and Secondary Outcomes.					
Outcome	Digitoxin (N = 613)		Placebo (N = 599)		Hazard or Rate Ratio (95% CI) [‡]
	no. (%) [†]	events/100 patient-yr	no. (%) [†]	events/100 patient-yr	
Primary outcome and components					
Death from any cause or first hospitalization for heart failure	242 (39.5)	12.8	264 (44.1)	15.7	0.82 (0.69 to 0.98) [‡]
Death from any cause	167 (27.2)	7.8	177 (29.5)	8.9	0.86 (0.69 to 1.07) [§]
First hospitalization for heart failure¶	172 (28.1)	9.1	182 (30.4)	10.8	0.85 (0.69 to 1.05)
Key secondary outcome					
Death from any cause and hospitalization for heart failure	537	25.1	531	26.6	0.85 (0.67 to 1.09)
Other secondary outcomes					
Death from cardiovascular causes	125 (20.4)	5.8	132 (22.0)	6.6	0.87 (0.67 to 1.11)
Death from heart failure	46 (7.5)	2.2	47 (7.8)	2.4	0.86 (0.57 to 1.31)
Sudden death from cardiac causes	12 (2.0)	0.6	12 (2.0)	0.6	0.89 (0.40 to 2.00)
Death from noncardiovascular causes	42 (6.9)	2.0	45 (7.5)	2.3	0.84 (0.55 to 1.29)
Hospitalization for cardiovascular causes¶	359 (58.6)	28.8	353 (58.9)	32.8	0.89 (0.77 to 1.04)
Hospitalization for noncardiovascular causes¶	263 (42.9)	18.1	255 (42.6)	18.6	0.97 (0.81 to 1.15)
Any hospitalization¶	429 (70.0)	43.9	427 (71.3)	50.4	0.90 (0.78 to 1.03)
Death from cardiovascular causes or first hospitalization for worsening heart failure	220 (35.9)	11.7	232 (38.7)	13.8	0.85 (0.71 to 1.03)

* Values shown are hazard ratios unless otherwise noted.

† Values shown are numbers and percentages of patients, except the values for the key secondary outcome, which are numbers of events.

‡ P=0.03. The P value was derived from the primary analysis of the primary outcome (a composite of death from any cause or hospitalization for heart failure, whichever occurred first) with the use of a Cox regression model adjusted according to trial site, NYHA functional class, sex, and the presence or absence of atrial fibrillation.

§ P<0.001 for noninferiority. The noninferiority of digitoxin to placebo with respect to death from any cause was predefined by a hazard ratio of no more than 1.303.

¶ Data for patients who died without being hospitalized were censored at the date of death.

|| P=0.20. The total numbers of deaths from any cause and hospitalizations for worsening heart failure were analyzed with the use of a negative binomial model that included the same independent variables as the model used in the primary analysis; the treatment effect is reported as a rate ratio.

Resultados primarios y secundarios.

SEGURIDAD

La concentración sérica media ($\pm$ DE) de digitoxina en la visita de ajuste de dosis 6 semanas después de la aleatorización fue de $17,0 \pm 5,9$ ng por mililitro en 550 pacientes del grupo de digitoxina para los que se disponía de datos. A los 12 meses, la concentración sérica media de digitoxina (determinada solo por razones científicas y de seguridad) fue de $13,5 \pm 5,1$ ng por mililitro en 398 pacientes (Tabla S12). Todas las muertes y eventos de hospitalización se excluyeron del informe de eventos adversos graves de acuerdo con el protocolo y se incluyeron como parte de los análisis de los resultados primarios y secundarios (Tabla 2). Al menos un evento adverso grave ocurrió en 29 pacientes (4,7%) en el grupo de digitoxina y 17 pacientes (2,8%) en el grupo de placebo; estos eventos incluyeron trastornos cardíacos en 21 pacientes (3,4%) y 11 pacientes (1,8%), respectivamente (Tablas S13 y S14). Los

eventos adversos llevaron a la interrupción de digitoxina o placebo en 56 pacientes (9,1%) y 61 pacientes (10,2%), respectivamente.

Discusión

Entre los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección reducida, la incidencia de un evento de resultado primario **(muerte por cualquier causa u hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, lo que ocurra primero) fue significativamente menor con digitoxina que con placebo**. El efecto del tratamiento de digitoxina sobre el resultado primario pareció ser consistente entre los subgrupos preespecificados.

Un análisis post hoc del ensayo DIG indicó un efecto beneficioso de la digoxina a bajas concentraciones en suero (0,5 a 0,9 ng por mililitro) con respecto a la muerte por cualquier causa o la hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (un resultado compuesto).⁶ Este efecto parece ser similar al efecto observado de la digitoxina en nuestro ensayo, y los efectos parecieron ser aplicables a pacientes femeninos y masculinos en ambos ensayos. La digitoxina pareció tener un efecto sobre cada componente de este resultado compuesto en nuestro ensayo. Las concentraciones séricas bajas de digitoxina pueden haberse asociado con menos muertes que el placebo. Este hallazgo es consistente con los efectos observados de las bajas concentraciones séricas de digoxina sobre la mortalidad en el ensayo DIG, mientras que las altas concentraciones séricas de digoxina (>1,0 ng por mililitro) parecieron ser perjudiciales.⁵⁻⁷ La digitoxina también se asoció con menos hospitalizaciones por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca que el placebo; este hallazgo es similar a lo que se observó en el ensayo DIG, en el que el efecto fue más pronunciado a concentraciones séricas más bajas de digoxina.⁵⁻⁷ En general, los datos de nuestro ensayo y del ensayo DIG subrayan la importancia de las bajas concentraciones séricas de glucósidos cardíacos en el tratamiento del paciente.

Nuestro ensayo incluyó pacientes con una alta carga de síntomas de insuficiencia cardíaca (el 70,4% de los pacientes tenían insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la NYHA) en comparación con ensayos recientes, como el ensayo PARADIGM-HF (Comparación prospectiva del bloqueador del receptor de angiotensina-inhibidor de la neprilisina con el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina para determinar el impacto en la mortalidad y morbilidad global en la insuficiencia cardíaca),¹⁸ el ensayo DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure)¹⁹ y EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction)²⁰;

en esos ensayos, un mayor porcentaje de pacientes tenía insuficiencia cardíaca clase II de la NYHA. La representatividad de nuestra población de ensayo se muestra en la Tabla S15. Una comparación de los resultados del presente ensayo con los del ensayo PARADIGM-HF (que utilizó sacubitril y valsartán) y el ensayo DAPA-HF (que utilizó dapagliflozina) mostró que, aunque los pacientes incluidos en nuestro ensayo tenían una mayor carga de síntomas de insuficiencia cardíaca, la mortalidad y la incidencia de una primera hospitalización por insuficiencia cardíaca parecían ser similares entre los ensayos. Este hallazgo puede explicarse por una mejor implementación de la terapia farmacológica y de dispositivos dirigida por las guías entre los pacientes de nuestro ensayo.¹⁵ A pesar de la mayor carga de síntomas de insuficiencia cardíaca y la mejor implementación de la terapia en nuestro ensayo, la reducción absoluta en el riesgo de muerte por cualquier causa o primera hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y, por lo tanto, el número de pacientes que necesitarían ser tratados para evitar un evento de resultado primario, parece ser similar a la de los ensayos PARADIGM-HF y DAPA-HF y EMPEROR-Reduced (que usó empagliflozina).

La eficacia de la digitoxina observada en la población general del ensayo pareció ser consistente entre los pacientes que tomaban un inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina o un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 al inicio del estudio y entre los pacientes que tomaban combinaciones triples o cuádruples de medicamentos recomendados por las guías. *Este efecto aditivo de la digitoxina* puede explicarse por la mejora conocida del sistema parasimpático por los glucósidos cardíacos, como la disminución de la frecuencia cardíaca impulsada vagalmente ^{21,22} porque otros efectos potenciales, como la inhibición del sistema nervioso simpático,^{23,24} ya pueden haber sido suficientemente enmascarados por una terapia de fondo bien implementada. Durante el seguimiento, muchos pacientes de nuestro ensayo suspendieron la digitoxina durante un período de tiempo considerable, pero los resultados del ensayo aún muestran eficacia, un hallazgo que sugiere que los efectos beneficiosos de la digitoxina en pacientes con empeoramiento de la insuficiencia cardíaca pueden extenderse por un tiempo más allá del tratamiento.

El tratamiento con digitoxina a bajas concentraciones en suero de acuerdo con un protocolo de dosificación simple **pareció ser seguro en nuestro ensayo**. Este hallazgo contradice las conclusiones basadas en estudios no aleatorizados o análisis post hoc que han afirmado mostrar efectos nocivos de los glucósidos cardíacos en la insuficiencia cardíaca con y sin fibrilación auricular.²⁵⁻²⁷ Aunque se sabe que el sexo femenino y la función renal deteriorada son los predictores más fuertes de concentraciones séricas elevadas de digoxina,⁷ los

efectos de la digitoxina con respecto al resultado primario en nuestro ensayo parecieron ser consistentes en pacientes femeninas y aquellos con insuficiencia renal. Este hallazgo puede atribuirse a las propiedades farmacocinéticas de la digitoxina: las altas concentraciones séricas de digitoxina en pacientes con insuficiencia o empeoramiento de la función renal se evitan mediante la eliminación compensatoria de enterohepática.¹²

Nuestro ensayo tiene limitaciones. Los resultados del análisis de los subgrupos preespecificados deben interpretarse con cautela porque carecían de poder estadístico. Los resultados no se pueden generalizar a otros glucósidos cardíacos, y actualmente se está llevando a cabo un ensayo de digoxina, DECISION (Evaluación de digoxina en insuficiencia cardíaca crónica: estudio de investigación en pacientes ambulatorios en los Países Bajos).²⁸ Aunque el número de pacientes inscritos en nuestro ensayo fue menor de lo esperado, pudimos confirmar la hipótesis primaria de que la digitoxina sería superior al placebo con respecto a la incidencia de muerte por cualquier causa o la primera hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. La digitoxina está disponible en menos países que la digoxina, pero en algunos países, la digitoxina tiene una larga historia de uso en un número sustancial de pacientes. Nuestros hallazgos pueden implementarse fácilmente en la práctica clínica, como lo demuestra el protocolo simple de dosificación de digitoxina¹⁶ y el hecho de que la selección de pacientes en nuestro ensayo se basó principalmente en la carga de los síntomas de insuficiencia cardíaca y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en lugar de los niveles umbral del biomarcador del péptido natriurético cerebral.

En nuestro ensayo, el tratamiento con digitoxina condujo a un menor riesgo combinado de muerte por cualquier causa o ingreso hospitalario por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca que el placebo entre los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida que recibieron terapia médica recomendada por las guías.

NOTAS

Este artículo fue publicado el 29 de agosto de 2025 a las NEJM.org.

Una [declaración de intercambio](#) de datos proporcionada por los autores está disponible con el texto completo de este artículo en NEJM.org.

Con el apoyo de una subvención (01KG1303/01KG1907) del Ministerio Federal de Investigación, Tecnología y Espacio de Alemania (BMFT), de la Fundación del Corazón Braukmann Wittenberg y de la Fundación Alemana del Corazón.