



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

EVALUACIÓN DE LOS ESQUEMAS DE IMPREGNACIÓN DE DIGOXINA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2019

Autor: Cristina Cremades Artacho

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Amelia Ramón López, José Ricardo Nalda Molina

ÍNDICE

1.RESUMEN.....	3
2. ANTECEDENTES	4
2.1. Fibrilación auricular	4
2.2. Diagnóstico de la fibrilación auricular	4
2.3. Prevalencia de la fibrilación auricular	5
2.4. Clasificación de la fibrilación auricular.....	6
2.5. Digoxina en el tratamiento de la fibrilación auricular	7
3. OBJETIVOS	9
4. MATERIAL Y MÉTODOS	9
4.1. Fuentes de información	9
4.2. Tratamiento de la información	9
4.3. Selección final de los artículos	10
5. RESULTADOS.....	11
5.1. Tabla de selección de artículos	11
5.2. Tabla resumen de los artículos.....	12
6.Discusión	13
7. CONCLUSIÓN	15
8. BIBLIOGRAFÍA.....	16

1. RESUMEN

La fibrilación auricular es una patología caracterizada por presentar una frecuencia cardiaca alterada e irregular, con una elevada prevalencia en la población española. Esta se asocia con un aumento de la morbilidad y mortalidad de los pacientes, siendo importante un diagnóstico y un tratamiento precoz para disminuir dichos efectos.

La digoxina es un fármaco que se usa en la práctica diaria clínica en pacientes con fibrilación auricular en urgencias con el objetivo de recuperar la frecuencia cardiaca normal (<80 latidos por minutos en reposo) en el menor tiempo posible, para disminuir los posibles efectos a largo plazo, como son la formación de coágulos que puede desencadenar en un accidente cerebrovascular, un infarto agudo de miocardio, etc. Sin embargo, la digoxina es un fármaco de estrecho margen terapéutico que requiere un uso adecuado y una monitorización del paciente, para conseguir concentraciones terapéuticas y evitar las concentraciones tóxicas que producirán efectos adversos. Además, dependiendo de las características del paciente el riesgo de alcanzar concentraciones tóxicas es mayor, como son pacientes de edad avanzada, con insuficiencia renal, que presenten hipopotasemia...

Es por todo esto, que el uso de la digoxina en estos casos empieza a ser cuestionada en cuanto al balance beneficio-riesgo, ya que se ha demostrado que se consigue una rápida conversión farmacológica, pero en muchos casos se alcanzan concentraciones tóxicas de digoxina que empeoran la situación clínica del paciente. Por ello, es importante encontrar esquemas de impregnación digital que aseguren un manejo homogéneo y adecuado en las distintas situaciones.

En este Trabajo de Fin de Grado se ha realizado una revisión sistemática en las principales bases de datos sobre los esquemas de impregnación de digoxina en la práctica clínica diaria en pacientes con fibrilación auricular.

2. ANTECEDENTES

2.1. Fibrilación auricular:

Podemos definir la fibrilación auricular (FA) como la frecuencia cardíaca alterada e irregular (arritmia), debido a la falta de coordinación entre las aurículas y los ventrículos como consecuencia de una excitación anormal de las aurículas, existiendo la posibilidad de que se formen coágulos sanguíneos dentro de las cavidades superiores del corazón, que pueden desplazarse a otros órganos y bloquear el flujo sanguíneo (isquemia). Por tanto, existen diversos estudios que demuestran la asociación entre arritmias y una mayor probabilidad de sufrir enfermedades cardiovasculares como: accidente cerebrovascular (ACV), embolia periférica, insuficiencia cardíaca (IC) congestiva y mayor mortalidad¹.

Para explicar la génesis de la fibrilación auricular se proponen una serie de mecanismos electrofisiológicos:

- A: Ambas aurículas reciben múltiples estímulos eléctricos
- B: La estimulación eléctrica de alta frecuencia se encuentra en la aurícula izquierda y desde aquí se transmite.
- C: la estimulación está presente en la aurícula izquierda y se debe a un microcircuito que gira rápidamente².

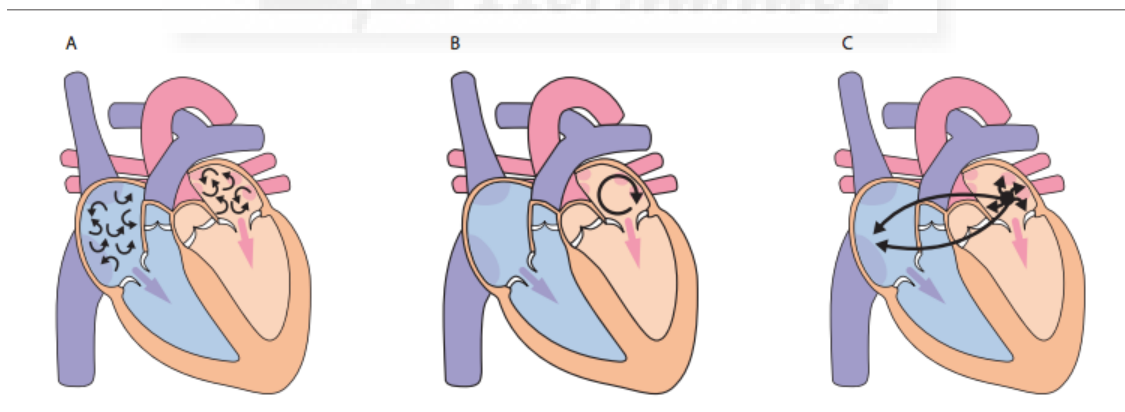


Figura 1: Mecanismos electrofisiológicos.

2.2. Diagnóstico de la fibrilación auricular

Para evitar el desarrollo de una enfermedad cardiovascular como consecuencia de una arritmia se intenta recuperar lo más rápido posible la frecuencia cardíaca normal. Sin embargo, este control precoz se encuentra

dificultado por la etiología de la enfermedad, ya que no siempre es sintomática, aunque los síntomas más frecuentes (que se presentan en algunos pacientes) son: taquicardia, dolor torácico, fatiga y mareo.

Para su diagnóstico tendremos en cuenta la presencia de síntomas o existencia de un pulso irregular, en ambos casos realizaremos una confirmación mediante un electrocardiograma (ECG). Si se decide que requiere intervención médica, la cardioversión puede ser eléctrica mediante un desfibrilador o farmacológica mediante el uso de fármacos antiarrítmicos. En ambos casos el objetivo es alcanzar una frecuencia cardíaca de 60-80 latidos por minutos (lpm) en reposo.

Los pacientes con fibrilación auricular presentan un electrocardiograma parecido al señalado con la flecha roja, en el cual no aparecen ondas P definidas (estas ondas corresponden con la contracción de las aurículas que al estar excitadas continuamente se comportan de forma irregular, sin dar tiempo a una contracción completa). Y las ondas R (corresponden al vaciado de los ventrículos y la eyección de la sangre al organismo) no aparecen de forma regular como en un ECG normal (flecha azul)³.



Figura 2: Flecha roja ECG FA y flecha azul ECG normal.

2.3. Prevalencia de la fibrilación auricular:

La fibrilación auricular se trata de una enfermedad con una elevada prevalencia en la población española con una estimación aproximada de un

4,4% en personas mayores de 40 años. Aumentando a un 8,5% en pacientes mayores de 75 años⁴.

Su incidencia y prevalencia han aumentado y se prevé que siga esta tendencia al alza como consecuencia del aumento de la esperanza de vida, que explica el aumento de enfermedades crónicas como son las enfermedades cardiovasculares: infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca... Estas también han aumentado debido a la prevalencia de factores de riesgo: diabetes, obesidad, hipertensión arterial... Todos estos factores están relacionados con el aumento de la incidencia de fibrilación auricular^{5,6,7}.

Los datos disponibles muestran una prevalencia de fibrilación auricular en los servicios de urgencias del 1,8% y si se tiene en cuenta únicamente urgencia médicas la prevalencia aumenta al 3,6%⁸.

Debido a la variabilidad que presentan los pacientes (edad, enfermedades asociadas, síntomas o ausencia de los mismos...), así como el elevado número de terapias disponibles, el manejo en urgencias es heterogéneo lo que se traduce muchas veces en un empeoramiento del resultado.^{9,10, 11,12}

2.4. Clasificación de la fibrilación auricular:

La fibrilación auricular se puede clasificar atendiendo a la duración y la presentación clínica³:

- FA paroxística: cuando su duración es inferior a 7 días, prestando atención a las 48 horas, ya que a partir de este momento es poco probable la cardioversión espontánea.
- FA persistente: duración superior a 7 días, necesita tratamiento farmacológico o eléctrico para conseguir la cardioversión.
- FA permanente: arritmia aceptada, por lo que la cardioversión no es un objetivo.
- FA idiopática: se presentan en pacientes jóvenes sin factores de riesgo asociados, suponen un porcentaje bajo.

2.5. Digoxina en el tratamiento de urgencias de fibrilación auricular

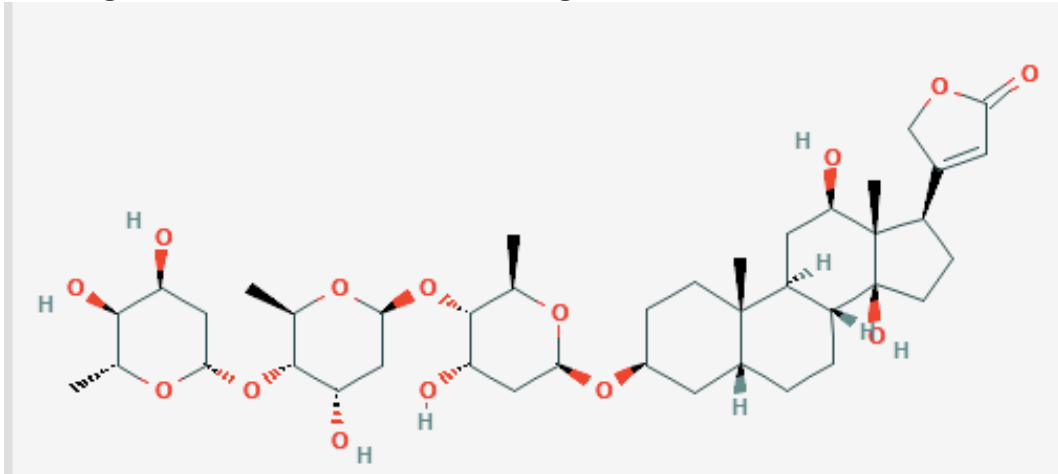


Figura 3: Estructura química de la digoxina.

La actividad directa de la digoxina se traduce en un aumento de la contractibilidad cardíaca. Este aumento se explica por su inhibición reversible de la fracción alfa de la enzima ATPasa dependiente de Na^+/K^+ (bomba sodio-potasio), impidiendo el intercambio iónico (función fisiológica de la enzima introducir dos iones K^+ al interior celular y expulsar 3 iones Na^+ al exterior). El Na^+ se acumula en el interior celular y en consecuencia se activa el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ que para compensar este exceso intracelular, intercambia la salida de tres Na^+ por la entrada de un Ca^{2+} . La concentración de Ca^{2+} intracelular aumenta, intensificando la fuerza de la contracción cardíaca, lo que se conoce como efecto inotrópico positivo. Debido a este mecanismo la hipopotasemia aumentará la potencia de la digoxina, mientras que la hipercalcemia la disminuirá.

La digoxina presenta una actividad cardíaca indirecta que produce una disminución de la velocidad de conducción (disminución de la frecuencia cardíaca, cronotrópico negativo), debido al aumento del tono vagal de los ganglios sinoauriculares y auriculoventriculares y variaciones en la elasticidad venosa que explican los cambios en la contractibilidad cardíaca. La combinación de las actividades directas e indirectas de la digoxina explican sus efectos farmacológicos y su toxicidad, así como la variabilidad de respuesta entre individuos.

Además, posee efectos neurohormonales como son la disminución del tono simpático cardíaco y del sistema renina-angiotensina.

La digoxina es un fármaco que se administra en forma oral, de forma ambulatoria para el tratamiento crónico de patologías como la insuficiencia cardiaca y las arritmias supraventriculares. Como consecuencia de la reducción del ritmo ventricular está indicada, en administración intravenosa, como tratamiento de la fibrilación auricular y aleteo, que son arritmias supraventriculares.

Los efectos farmacológicos de la digoxina intravenosa pueden apreciarse al cabo de 5-30 minutos, alcanzando su máximo en el intervalo de 1 a 5 horas.

La digoxina presenta una unión a proteínas aproximada del 25%, pero presenta un amplio volumen de distribución ($V_{dss} = 510$ litros en voluntarios sanos), siendo capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y la placenta.

El 75-80% del fármaco se elimina inalterado por vía renal (el resto por vía hepática), por lo tanto, en pacientes con insuficiencia renal la semivida de eliminación (en pacientes con función renal adecuada es de 30-40 horas) se encuentra aumentada con el consiguiente riesgo de acumulación de digoxina en el organismo y los efectos adversos que derivaran de esa acumulación.

Este fármaco es el de elección para el tratamiento de urgencia de estos pacientes en el hospital general universitario de alicante.¹³ No obstante, existe una gran controversia sobre el uso de digoxina como tratamiento de la fibrilación auricular aguda, ya que se cree que su uso se relaciona con una mayor probabilidad de efectos adversos a largo plazo.¹⁴

La digoxina, como se ha comentado, presenta una alta semivida de eliminación (aclaramiento bajo), y, por lo tanto, tardaría demasiado tiempo en conseguir el estado estacionario si el paciente empezara a tomar la dosis de mantenimiento desde el principio. Eso es todavía más importante si se tiene en cuenta que la patología es grave y requiere una rápida resolución. Por ello, es necesario alcanzar cuanto antes las concentraciones plasmáticas adecuadas.

Siendo así que, en el caso de los pacientes que debutan con fibrilación auricular aguda, es necesaria la administración de una carga parenteral de emergencia (en aquellos pacientes que no posean un tratamiento activo con glucósidos o que no hayan recibido ninguna dosis en las dos semanas previas). Estas dosis de carga intravenosas se estructuran en los denominados esquemas

de impregnación, que pueden variar dependiendo de las características del paciente, o del centro hospitalario donde se adscriba el paciente. Una vez que el paciente ya alcanza los niveles adecuados de concentración plasmáticas, el paciente ya pasa a la administración oral.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es realizar una revisión sistemática en las principales bases de datos sobre los esquemas de impregnación de digoxina en la práctica clínica diaria en pacientes con fibrilación auricular.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

La realización del presente trabajo ha sido autorizada por la Oficina de Investigación Responsable de la UMH con el siguiente código: TFG.AUT.DI.ARL.04.20. El diseño del estudio es una revisión sistemática de los artículos disponibles en las principales bases de datos sobre la impregnación digitalica.

4.1. Fuentes de información:

La recogida de la información se realizó mediante una búsqueda sistemática entre algunas de las principales bases de datos en las ciencias de la salud: Medline (a través de Pubmed), The Cochrane Library y Scopus.

4.2. Tratamiento de la información:

Para realizar la búsqueda en Medline a través de Pubmed es necesario definir una ecuación de búsqueda, para ello se definieron los términos que mejor se adaptaban a nuestro objetivo:

Siendo estos “atrial fibrillation” “digoxin” y “drug administration schedule”, los consideramos tanto descriptores como texto en el título y resumen.

Una vez establecidos los descriptores, debemos establecer que filtros aplicar, seleccionamos “humans” y no aplicamos filtros sobre la edad ni el sexo.

De manera que, la ecuación de búsqueda fue:

((((atrial fibrillation [MeSH Terms]) OR atrial fibrillation [Title/Abstract])) AND ((digoxin [MeSH Terms]) OR digoxin [Title/Abstract]) OR loading digoxin [Title/Abstract])) AND ((drug administration schedule [MeSH Terms]) OR drug administration schedule [Title/Abstract]))

Esta fue la ecuación aplicada en el buscador Pubmed, y fue adaptada para las distintas bases de datos. Las bases de datos fueron consultadas durante los meses de febrero y marzo de 2020.

4.3. Selección final de los artículos:

Los artículos que se escogieron para el estudio, fueron seleccionados de acuerdo con los objetivos del estudio (aquellos que reflejaran esquemas de impregnación de digoxina), publicados en revistas con revisión por pares, en cualquier idioma y que se pudiera recuperar el documento completo. Sin embargo, la mayoría de los artículos recuperados mediante la ecuación versaban sobre el tratamiento de la fibrilación auricular en las distintas situaciones, o bien, sobre la monitorización y el uso adecuado de digoxina, pero no mostraban esquemas de impregnación digital para la cardioversión farmacológica en urgencias. Es por ello, que se decidió añadir artículos de forma manual, que pudieran ajustarse mejor a nuestro estudio.

Por lo tanto, se consideraron criterios de inclusión: artículos que reflejaran esquemas de impregnación de digoxina en pacientes con fibrilación auricular. Y como criterios de exclusión: estudios no realizados en pacientes humanos.

De acuerdo con la ecuación descrita y con los criterios de inclusión y exclusión tras realizar la búsqueda en las distintas bases de datos y añadir la búsqueda manual, se seleccionaron un total de 5 artículos de interés.

5. RESULTADOS

5.1. Tabla de selección de artículos:

En esta tabla se refleja el proceso que se ha llevado a cabo para seleccionar los artículos. En Medline se recuperaron 28 artículos, en The Cochrane Library 3 ensayos clínicos y en Scopus 37 artículos, además de los 5 artículos que se añadieron manualmente. Por lo que, se obtuvieron un total de 58 artículos que, tras la lectura inicial, se eliminaron 47 por no cumplir los criterios de inclusión. Tras recuperar 11 artículos en texto completo y realizar su lectura, se llega a la conclusión de que solo 5 de ellos se ajustan a los criterios de inclusión y exclusión, siendo estos los incluidos para el estudio.

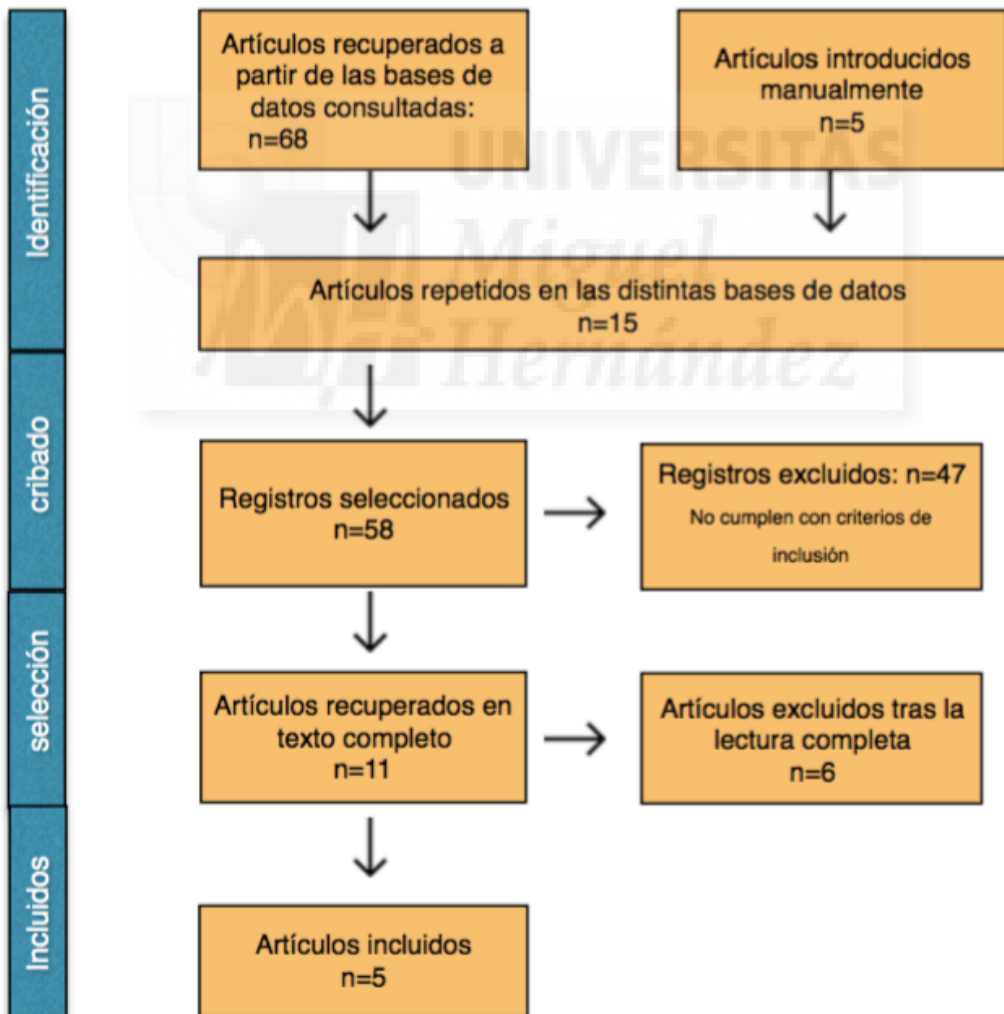


Tabla 1: esquema de selección de artículos

1. Tabla resumen de los artículos:

	0 h	2 h	4h	6 h	8 h	12 h	16 h	18 h	24 h
--	-----	-----	----	-----	-----	------	------	------	------

Esquema 1. Hornestam et al ¹⁶.

Bodyweight

< 50 kg	0.25 mg	0.25 mg		0.25 mg					
> 50 and < 75 kg	0.5 mg	0.25 mg		0.25 mg					
> 75 kg (opt. 1)	0.5 mg	0.5 mg		0.25 mg					
> 75 kg (opt. 2)	0.5 mg	0.5 mg		0.5 mg					

Esquema 2. Pujal et al ¹⁷.

Creatinine Clearance

> 60 mL/min	0.5 mg			0.25 mg		0.25 mg			
> 20 and < 60 mL/min	0.25 mg				0.25 mg		0.25 mg		0.25 mg
< 20 mL/min	0.25 mg					0.25 mg			

Esquema 3. Anderson et al ¹⁸.

Options

Option 1	2.5 µg/kg			2.5 µg/kg		2.5 µg/kg		2.5 µg/kg	
Option 2	3.33 µg/kg				3.3 µg/kg		3.3 µg/kg		
Option 3	3.75 µg/kg			3.75 µg/kg		3.75 µg/kg		3.75 µg/kg	
Option 4	5 µg/kg				5 µg/kg		5 µg/kg		

Esquema 4. HGUA

Glomerular Filtration

> 75 mL/min	0.5 mg		0.25 mg		0.25 mg *				
> 45 and < 75 mL/min	0.5 mg				0.25 mg		0.25 mg *		
> 25 and < 44 mL/min	0.25 mg				0.25 mg		0.25 mg *		
< 25	0.25 mg						0.25 mg		

*optional in 2° scheme

Esquema 5. 12 de Octubre ¹⁹.

Options

Option a	0.5 mg		0.25 mg		0.25 mg	0.25 mg	0.25 mg		
Option b	0.5 mg		0.25 mg		0.25 mg				
Option c	0.5 mg			0.25 mg		0.25 mg		0.25 mg	0.25 mg
Option d	0.5 mg			0.25 mg		0.25 mg			

	0 h	2 h	4h	6 h	8 h	12 h	16 h	18 h	24 h
--	-----	-----	----	-----	-----	------	------	------	------

Tabla 2: distintos esquemas de impregnación de digoxina

6. DISCUSIÓN

La digoxina se emplea en la práctica diaria clínica en pacientes con fibrilación auricular en urgencias que requieran una cardioversión farmacológica, siendo el objetivo de este tratamiento alcanzar una frecuencia cardiaca normal <80 lpm en reposo o <110 lpm sin síntomas ¹⁵. La decisión de controlar la frecuencia cardiaca se realiza teniendo en cuenta la situación clínica del paciente, es decir, si existen síntomas, patologías de base cardíacas, riesgo tromboembólico, si el riesgo de recurrencia es elevado...¹⁹

La digoxina es un fármaco con estrecho margen terapéutico (0,8-2ng/ml), se considera que la concentración plasmática efectiva en el control de la frecuencia en pacientes con fibrilación auricular debe encontrarse próxima a 2ng/ml ¹⁷. Siendo este el límite del margen terapéutico, lo que demuestra la importancia de una correcta dosificación, para conseguir un óptimo efecto terapéutico sin producir reacciones adversas debidas a concentraciones tóxicas.

En el artículo Pujal et al, se describen tres casos clínicos en los que se realizó impregnación digitalica en pacientes con fibrilación auricular que derivó en toxicidad y requirió la suspensión del tratamiento. El primer caso una mujer de 90 años y 60 kg, que acude a urgencias con una tensión arterial 129/87 mmHg y una FC de 131lpm, con hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca congestiva como patologías de base. Con un aclaramiento de creatinina de 44,3 ml/min se decidió realizar una digitalización rápida con una dosis total de 1,5 mg administrada a intervalos de 6h (0,5; 0,25; 0,25; 0,25; 0,25). Cuando se alcanzó 1,25mg administrados la paciente empezó a mostrar signos de intoxicación por lo que se suspendió el tratamiento, se le realizaron digoxinemias a las 9 y 17 horas tras la última dosis mostrando valores de 6,9 y 5,7 ng/mL respectivamente. El segundo caso se trata de una mujer de 83 años y 69 kg con hipertensión arterial y arritmia cardiaca por fibrilación auricular, acude a urgencias con una TA 221/131 mmHg y FC de 152lpm, y un aclaramiento de creatinina de 38,7 ml/min. Se decidió realizar una digitalización rápida administrando una dosis total de 1mg en intervalos de 6h (0,5; 0,25; 0,25). A las 2 horas la paciente presentó náuseas y las digoxinemias al finalizar el tratamiento (3,49 a las 5h) confirmaron la sospecha de toxicidad. Y el tercer caso una paciente de 82 años y 52 kg con

patologías de base hipertensión arterial, arritmia cardiaca por fibrilación auricular e insuficiencia renal crónica, acude a urgencias con una TA de 131/82 mmHg y una FC de 150lpm, se decidió realizar digitalización rápida con una dosis de 0,75mg (0,5mg y 0,25mg a las 6 horas). A las 14 horas se detectó una digoxinemia de 4,61 ng/ml que confirmó la intoxicación.¹⁷

En estos 3 casos se demuestra la necesidad de protocolizar los esquemas de impregnación teniendo en cuenta la función renal de los pacientes, ya que, en los 3 casos los pacientes presentaban una función renal alterada que dificultó la eliminación de digoxina, dando lugar a su acumulación y a la consiguiente toxicidad. Además, también demuestra la necesidad de realizar una monitorización de estos pacientes, ya que, obteniendo digoxinemias antes de administrar las siguientes dosis se puede determinar si los pacientes se encuentran dentro del intervalo terapéutico y si es adecuado seguir con el tratamiento o no, de esta forma, se puede evitar la toxicidad antes de que el paciente presente manifestaciones clínicas de la misma¹⁷.

Los esquemas planteados por Anderson et al¹⁸ el 12 de Octubre¹⁹ dosifican la digoxina en función del peso corporal, estableciendo distintas opciones de tratamiento en función de dicho peso. El esquema utilizado en el Servicio de Urgencias del Hospital General Universitario de Alicante se basa en la administración de dos dosis fijas y completando el esquema de impregnación digitalica por aproximación bayesiana a partir de la concentración experimental obtenida durante la impregnación. Las dosis y el intervalo posológico dependerán del valor calculado mediante la fórmula de MDRD4, clasificando a los pacientes en uno de los cuatro esquemas de impregnación, según se ha descrito anteriormente.

7. CONCLUSIÓN

Tras realizar una búsqueda sistemática en las principales bases de datos científicas se recuperaron 73 artículos y finalmente se seleccionaron 5 artículos que cumplieran los criterios de inclusión del presente trabajo.

Hemos llegado a la conclusión de que existen varios esquemas de impregnación, algunos tienen en cuenta la función renal de los pacientes y otros no, aunque se ha demostrado que los pacientes con función renal alterada presentan una menor eliminación de digoxina, y, por tanto, es más probable que ésta se acumule alcanzando concentraciones plasmáticas tóxicas. Además, en la mayoría de los casos la decisión de utilizar un esquema u otro no se encuentra protocolizada, lo que aumenta el riesgo de un mal manejo clínico. Es por todo ello que sería necesario evaluar, a través de simulaciones de modelos farmacocinéticos poblacionales de digoxina, cuál de los esquemas de impregnación consigue una cardioversión más rápida.



8. BIBLIOGRAFÍA

1. Camm JA, Gregory Y.H.L, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser HS, et al. Actualización detallada de las guías de la ESC para el manejo de la fibrilación auricular de 2012. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(1):1-78. DOI:10.1016/j.recesp.2012.11.001
2. Tamargo J, Delpón E. La fibrilación auricular. En: Libro de la salud cardiovascular del hospital clínica san carlos y la fundación BBVA. Madrid, España: Editorial Nerea, SA;2009. Pp405-418
3. Labrador-Andújar N, Mateos-Rubio J, Moya-Gómez P. Arritmias: fibrilación auricular. En: Atención farmacéutica en casos clínicos, Tomo V patología cardiovascular. Salamanca, España: IDEM Digital Salamaca, SL;2017. Pp87-106.
4. Gómez-Dobla J.J, Muñoz J, Alonso-Martin J.J, Rodríguez-Roca G, Lobos J.M, Awamleh P, et al. Prevalence of Atrial Fibrillation in Spain. OFRECE Study Results. *Rev Esp Cardiol.* 2014; 67(4):259-69. DOI:10.1016/j.recesp.2013.07.015
5. Zulkifly H, Lip GYH, Lane DA. Epidemiology of atrial fibrillation. *Int J Clin Pract.* 2018;72(3). DOI: 10.1111/ijcp.13070
6. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 years trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015;386(9989):154-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8
7. Marzla-Martín D, Rodríguez-Padial L. Etiología y prevención de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol.* 2016;16:8-11
8. Martin A. Acute Treatment of Atrial Fibrillation in the Emergency Department. *Rev Esp Cardiol.* 2013;13(3):14-20. DOI:10.1016/S1131-3587(13)70054-2
9. Costantino G, Solbiati M. Atrial fibrillation cardioversion in the emergency department. *Lancet.* 2020;395:313-14. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30108-2
10. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Heidbuchel H, Hendriks J, et al; Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de

- Cardiología. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(1):50-84. DOI:10.1016/j.recesp.2016.11.014
11. Stiell IG, Sivilotti MLA, Taljaard M, Birnie D, Vadeboncoeur A, Hohl CM, et al. Electrical versus pharmacological cardioversion for emergency department patients with atrial fibrillation (RAFF2): a partial factorial randomised trial. *Lancet.* 2020;395(10221):339-49. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32994-0
 12. Poveda RCA, García GLA, Trejos HJ, Villegas SLR, Marchena VEA, González CD. Tratamiento agudo de la fibrilación auricular. *Rev Med Cost Cen.* 2016;73(620):677-81.
 13. Martín A, Merino JL, Del Arco C, Martínez Alday J, Laguna P, Arribas F, et al. Consensus document for the management of patients with atrial fibrillation in hospital emergency departments. *Rev Esp Cardiol.* 2002;56(8):801-16. DOI:10.1016/s0300-8932(03)76960-7
 14. Shuang W, Yan-min Y, Jun Z, Juan W, Han Z, Xing-hui S, et al. Predictors of digoxin use and risk of mortality in ED patients with atrial fibrillation. *Emerg Med J.* 2017;35(11):1589-94. DOI:10.1016/j.ajem.2017.04.070
 15. Gillis MA, Verma A, Talajic M, Nattel S, Dorian P; CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: Rate and Rhythm Management. *Can J Cardiol.* 2011;27(3):47-59. DOI:10.1016/j.cjca.2010.11.001
 16. Hornestam B, Jerling M, O.Karlsson M, Held P; DAAF Trail Grup. Intravenously administered digoxin in patients with acute atrial fibrillation: a population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis based on the digitalis in Acute Atrial Fibrillation Trial. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;58:747-55. DOI:10.1007/s00228-002-0553-3
 17. Pujal-Herranz M, Soy-Muner S, Xarau N, Sánchez-Sánchez M. Intoxicaciones digitálicas agudas en pacientes de edad avanzada y propuesta de un nomograma de digitalización. *Farm Hosp.* 2007;31(5):315-24.

18. Anderson PO, Knoblen JE, Troutman WG. Digoxin. En: Handbook of clinical drug data, tenth edition. USA: McGraw Hill Companies;2002. Pp300-3.
19. Aguilar-Rodríguez F, Bisbal-Pardo O, Gómez-Cuervo C, Sebastian ML, Maestro de la Calle G, Pérez Jacoiste MA, et al. Arritmias. En: Hospital Universitario 12 de Octubre Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica, séptima edición. Madrid, España: EGRAF,S.A;2012. Pp251-78.

