

**Pregunta 6: En pacientes con FA en los que se opte por una estrategia de control de frecuencia, ¿qué estrategia de control de frecuencia se debe usar?**

**Conceptos previos:**

Dentro de las estrategias de control de frecuencia se encuentra el uso de beta-bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio no-dihidropiridínicos y la digoxina.

Los beta-bloqueadores actúan disminuyendo el ritmo ventricular y por ello son utilizados dentro del manejo de pacientes con FA al reposo y durante el ejercicio (44). Los bloqueadores de canales de calcio no-dihidropiridínicos como el verapamilo y el diltiazem actúan inhibiendo el ingreso de calcio a las células de músculo liso (45, 46), disminuyendo así la contractilidad de estas células. La digoxina es un fármaco inotrópico positivo con actividad cronotrópica negativa que se utiliza en pacientes con FA con respuesta ventricular alta o insuficiencia cardiaca congestiva (47).

**Justificación de la pregunta:**

Los beta-bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio no-dihidropiridínicos y la digoxina son eficaces en el control de la frecuencia de pacientes con FA. En adición a la eficacia, la elección de cada uno de los fármacos dependerá de su perfil de seguridad. Sin embargo, los efectos adversos a largo plazo, aún no han sido dilucidados (44). Es por ello que consideramos necesario abordar esta pregunta PICO.

**Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:**

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1	Pacientes con FA	beta-bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio no-dihidropiridínicos, digoxina/placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Efectos adversos severos</li> <li>• Control de la frecuencia</li> </ul>

**Búsqueda de RS:**

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés
Sethi 2018	14	Octubre 2016	28 ECA
Qureshi 2016	10	Diciembre 2014	9 ECA y 10 estudios de cohortes

**Resumen de la evidencia:**

- Mortalidad por todas las causas:
  - Para este desenlace se contó con dos RS: Sethi (2018) (48) y Qureshi (2016) (49).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Sethi (2018) (48) para evaluar mortalidad a corto plazo debido a que el seguimiento de los ECA incluidos en esta RS tuvieron menor tiempo de seguimiento.
  - Además, se decidió utilizar la RS de Qureshi (2016) (49) para mortalidad por uso de digoxina a largo plazo.
  - La RS de Sethi (2018) (48) incluyó 28 ECA que compararon el uso de digoxina versus control (placebo, beta-bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio y no intervención). Sólo 23 ECA reportaron el tiempo de seguimiento, donde 18 ECA tuvieron un seguimiento de 1 a 48 horas, mientras que 5 ECA tuvieron un seguimiento de 8 días a 24 semanas. El GEG-Local no consideró necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (octubre 2016).
  - La RS de Qureshi (2016) (49) incluyó 9 ECA y 10 estudios de cohorte que compararon el uso de digoxina versus el no uso de digoxina. El tiempo de seguimiento varió entre 117 días a 4.7 años. El GEG-Local no consideró necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (diciembre 2014).
  - Resumen de la evidencia:
    - La RS de Sethi (2018) (48) realizó un MA de 6 ECA (n= 522), no halló diferencias en el riesgo de mortalidad por todas las causas entre aquellos que recibieron digoxina y aquellos que no (RR: 0.82; IC 95%: 0.02 a 31.2). Sin embargo, el tiempo de seguimiento fue muy corto.
    - La RS de Qureshi (2016) (49) realizó un MA de 6 ECA (n= 43 370), halló que el riesgo de mortalidad por todas las causas entre aquellos que recibieron digoxina fue mayor en comparación a aquellos que no utilizaron digoxina (HR: 1.46; IC 95%: 1.09 a 1.94), con un tiempo de seguimiento de un año a 4.7 años.
- Calidad de vida:
  - Para este desenlace se contó con una RS: Sethi (2018) (48).
  - El GEG-Local no consideró necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (octubre 2016).
  - Resumen de la evidencia:
    - La RS de Sethi (2018) (48) un ECA (n= 16) que evaluó SF-36 PCS en pacientes que recibieron digoxina en comparación a control

y no hallaron diferencia en la diferencia de medias (MD: 0, IC 95%: -84.7 a 84.7).

- Efectos adversos severos:
  - Para este desenlace se contó con una RS: Sethi (2018) (48).
  - El GEG-Local no consideró necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (octubre 2016).
  - Resumen de la evidencia:
    - La RS de Sethi (2018) (48) realizó un MA de 13 ECA (n= 1 210), no halló diferencias el riesgo de mortalidad por todas las causas entre aquellos que recibieron digoxina y aquellos que no (RR: 1.65; IC 95%: 0.24 a 11.5). Sin embargo, el tiempo de seguimiento fue muy corto.
- Control de frecuencia:
  - Para este desenlace se contó con una RS: Sethi (2018) (48).
  - El GEG-Local no consideró necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (octubre 2016).
  - Resumen de la evidencia:
    - La RS de Sethi (2018) (48) realizó MA para determinar el efecto en reducción de frecuencia cardiaca de digoxina en comparación a beta-bloqueadores. Halló diferencias en las primeras 6 horas (2 ECA, n= 90, MD: 20.7, IC 95%: 14.2 a 27.1) y no hubo diferencias entre las 6 y 24 horas (2 ECA, n=52, MD: 11.7, IC 95%: -9.86 a 33.3).
    - La RS de Sethi (2018) (48) realizó MA para determinar el efecto en reducción de frecuencia cardiaca de digoxina en comparación a bloqueadores de calcio. No diferencias en las primeras 6 horas (1 ECA, n= 35, MD: 21.0, IC 95%: -30.3 a 72.3) ni entre las 6 y 24 horas (1 ECA, n=23, MD: 17.0 IC 95%: -63.6 a 97.6).

#### **Balance beneficios/riesgos y Certeza de la evidencia:**

- En comparación con beta-bloqueadores, la digoxina presentó:
  - Menor eficacia para control de frecuencia a las 6 horas y similar eficacia para controlar frecuencia entre las 6 y 48 horas (Certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **tablas GRADE en Anexo N° 4**)
  - Además, se halló que el uso de digoxina se asocia a mayor riesgo de mortalidad a largo plazo según los ECA con seguimiento entre uno y cuatro años (Certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **tablas GRADE en Anexo N° 4**)
- En comparación con bloqueadores de canales de calcio, la digoxina presentó:

- Similar eficacia para control de frecuencia a las 6 horas y entre las 6 y 48 horas (Certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **tablas GRADE en Anexo N° 4**)

- **Conclusión:** Los beta-bloqueadores presentaron una eficacia mayor a digoxina para control de frecuencia en las 6 primeras horas de tratamiento. No hubo diferencias entre los bloqueadores de canales de calcio y la digoxina para este mismo desenlace. Sin embargo, se halló que el uso de digoxina se asoció a mayor riesgo de mortalidad por todas las causas en comparación a control. (Certeza de la evidencia: **muy baja**)

**Valoración de los desenlaces por los pacientes:** El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

**Preferencias de los pacientes/familiares:** El GEG-Local consideró que:

- El uso de digoxina requiere un control estricto y monitorización permanente debido a que el rango terapéutico y la dosis de intoxicación se encuentran muy cercanas. Los pacientes preferirían utilizar un fármaco que requiere un control no tan estricto y con un perfil de seguridad mejor.
- **Conclusión:** los pacientes/familiares preferirían el uso de beta-bloqueadores o bloqueadores de canales de calcio en comparación a digoxina.

**Aceptabilidad de los profesionales de la salud:** El GEG-Local consideró que:

- Tanto los beta-bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio y digoxina son aceptados y utilizados por los especialistas de acuerdo a los síntomas o comorbilidades de los pacientes.
- **Conclusión:** Los médicos especialistas aceptarían el uso de cualquiera de los fármacos de control de frecuencia dependiente de las manifestaciones clínicas y comorbilidades de los pacientes con FA.

**Factibilidad:** El GEG-Local consideró que:

- Los beta-bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio y digoxina se encuentran disponibles en EsSalud. El GEG-Local consideró que debido al control estricto que se requiere para evaluar la dosis de digoxina, esta no podría ser utilizada en establecimientos que no cuenten con laboratorio clínico.
- **Conclusión:** La monitorización de pacientes con FA que utilizan digoxina podría no ser factible en todos los establecimientos de salud.

**Uso de recursos:** El GEG-Local consideró que:

- El uso de beta-bloqueadores o bloqueadores de canales de calcio generaría menor gasto que el uso de digoxina debido a la necesidad de controles frecuentes y pruebas de laboratorio para el uso de este último fármaco.
- **Conclusión:** El uso de beta-bloqueadores o bloqueadores de canales de calcio es menos costoso que el uso de digoxina.

**Dirección y fuerza de la recomendación:**

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que los beta-bloqueadores son más eficaces que la digoxina para control de frecuencia, y que los bloqueadores de canales de calcio son igual de eficaces, pero el uso de digoxina requiere un control y monitorización más exhaustivos, además de generar riesgo de mortalidad, se decidió formular una recomendación **a favor del uso de beta-bloqueadores o bloqueadores de canales de calcio en aquellos pacientes con FA que requieren una estrategia de control de frecuencia.**
- **Fuerza de la recomendación:** A pesar de que la Certeza de la evidencia fue muy baja, debido a la factibilidad, uso de recursos que requiere la terapia con digoxina, se consideró que el uso de beta-bloqueadores y bloqueadores de canales de calcio sobre digoxina debía ser una recomendación **fuerte.**

**Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:**

1. El GEG-Local consideró que los beta-bloqueadores son eficaces para control de ritmo (50) y poseen mejor eficacia que digoxina (48). Así, debido al perfil de seguridad y a que pueden ser utilizados tanto en personas con o sin insuficiencia cardíaca, el GEG-Local consideró importante emitir un BPC que especifique que para pacientes con FA que necesitan tratamiento farmacológico como parte de una estrategia de control de la frecuencia, se utilice beta-bloqueadores como primera opción.
2. Debido a su efecto inotrópico negativo (45, 46), el GEG-Local consideró necesario aclarar que los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos como Verapamilo o Diltiazem, solo podrían ser utilizados en personas con FA y FEVI $\geq$ 40%.
3. El GEG-Local consideró importante que se restringiera el uso de digoxina a un grupo de pacientes específico que podría beneficiarse (28), por lo que indicó que se utilice digoxina en personas sedentarias.
4. El GEG-Local recomendó el uso de beta-bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio o digoxina como monoterapia. Sin embargo, teniendo en cuenta que hay pacientes que no responden a monoterapia, el GEG-Local indica que es posible usar la combinación de estos fármacos para lograr controlar los síntomas de FA.
5. El GEG-Local consideró que, debido a los efectos adversos que presenta, el uso de amiodarona debía reservarse solo cuando la monoterapia y terapia combinada de beta-bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio o digoxina hallan fallado (51). Además, la amiodarona no debería ser utilizada para control de frecuencia a largo plazo (28).
6. El GEG-Local consideró importante recalcar que, debido a la diferencia en perfiles de efectos adversos de los fármacos para control de frecuencia, estos deberían ser indicados teniendo en cuenta los síntomas, la frecuencia cardíaca, las comorbilidades y las preferencias del paciente.
7. El GEG-local considero necesario el planteamiento de un punto de BPC respecto al uso de la ablación del nodo AV e implante de marcapasos para pacientes con FA permanente como una estrategia de control de la frecuencia cardíaca cuando no responden al tratamiento farmacológico. Para ello se tomó en

consideración la RS que realizó la guía NICE en el 2017 (52). Dicha RS encontró que los pacientes sometidos a la ablación del nodo AV e implante de marcapaso presentaron mejor calidad de vida y menor persistencia de palpitaciones en comparación con los pacientes sometidos a tratamiento farmacológico. En base a ello el GEG-local decidió recomendar que, en pacientes con FA permanente **muy sintomáticos**, en quienes el tratamiento farmacológico ha fracasado o no es tolerado, o presentan síntomas de disfunción ventricular izquierda que se sospecha son originados por la respuesta ventricular alta, se considere la ablación del nodo aurículo-ventricular y estimulación cardiaca (marcapasos o **resincronizador**).

**Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:**

**Recomendación:**

1. En pacientes con FA en quienes se elija una estrategia de control de frecuencia a largo plazo, sugerimos utilizar beta-bloqueadores o bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridínicos.

**Recomendación fuerte a favor**

**Certeza de la evidencia: muy baja**

**Puntos de buena práctica clínica:**

1. En pacientes con FA en quienes se elija una estrategia de control de frecuencia, ofrezca un beta-bloqueador estándar como monoterapia inicial.
2. En pacientes con FA en quienes se elija una estrategia de control de frecuencia y tengan FEVI < 40%, no utilizar bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínico (Verapamilo o Diltiazem).
3. En pacientes sedentarios con FA no paroxística en quienes se elija una estrategia de control de frecuencia, puede considerar la monoterapia con digoxina.
4. En pacientes con FA, si la monoterapia no cesa los síntomas debido al control deficiente de la frecuencia ventricular, considere brindar terapia combinada con cualquiera de los siguientes:
  - a. Beta-bloqueador
  - b. Bloqueador de canales de calcio no dihidropiridínicos (Verapamilo o Diltiazem)
  - c. Digoxina
5. En pacientes con FA, no ofrezca amiodarona para control de frecuencia a largo plazo.
6. En pacientes con FA, elija el tratamiento farmacológico considerando los síntomas, la frecuencia cardíaca, las comorbilidades y las preferencias del paciente.
7. En pacientes con FA permanente muy sintomáticos, en quienes el tratamiento farmacológico ha fracasado o no es tolerado, o presentan síntomas de disfunción ventricular izquierda que se sospecha son originados por la respuesta ventricular alta, considerar la ablación del nodo aurículo-ventricular y estimulación cardiaca (marcapasos o **resincronizador**).