

Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke prevention trial, Atrial Fibrillation Network (EAST-AFNET 4) trial. Kirchhof P et al. NEJM 2020; 383 (14): 1305 - 16

Revisión y análisis de artículo el 27 de octubre del 2021, por Alejandra Wandurraga (MIR de medicina intensiva del hospital Clínico de Valencia). Amparo Carmena (MIR de medicina interna del hospital general de Valencia), Ricardo Company (Adjunto de medicina intensiva, hospital de Sagunto) y Miguel Ángel García (Adjunto de medicina intensiva del hospital de Sagunto).

A. ¿Son válidos los resultados del ensayo clínico?

Preguntas de eliminación

1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?Sí

Una pregunta debe definirse en términos de:

- *La población de estudio.*

Pacientes adultos (≥ 18 años) con FA reciente (diagnosticada ≤ 1 año antes de la inclusión en el estudio) (en la introducción apunta que “el riesgo de complicaciones cardiovasculares está aumentado durante el primer año de diagnóstico de la FA, periodo referido como “FA precoz”), y que además tenían ciertas condiciones cardiovasculares que les hacían más proclives a tener complicaciones por esa arritmia:

- i. Eran > 75 años,
- ii. Habían tenido algún AIT o ictus, o
- iii. Cumplían 2 de los siguientes criterios:
 1. > 65 años,
 2. Mujeres,
 3. Fallo cardíaco,
 4. HTA,
 5. Diabetes mellitus,
 6. Enfermedad arterial coronaria grave,
 7. Nefropatía crónica (estadíos 3 o 4 de la clasificación MDRD, con tasa de filtrado glomerular FG 15 – 59 ml/min) e
 8. Hipertrofia VI (anchura de pared de septo en diástole > 15 mm).

No aclara criterios de exclusión de los pacientes. Figuran en el protocolo inicial del estudio.

General exclusion criteria

- E1. Any disease that limits life expectancy to <1 y
- E2. Participation in another clinical trial, either within the past 2 m or ongoing
- 2 E3. Previous participation in the EAST trial
- 2 E4. Pregnant women or women of childbearing potential not on adequate birth control: only women with a highly effective method of contraception (oral contraception or intrauterine device) or sterile women can be randomized
- E5. Breastfeeding women
- E6. Drug abuse
- 1 E7. Prior AF ablation or surgical therapy of AF
- 1 E8. Previous therapy failure on amiodarone, eg, patients who had symptomatic recurrent AF that required escalation of therapy while on amiodarone
- 1 E9. Patients not suitable for rhythm control of AF
- 1 E10. Severe mitral valve stenosis
- 1 E11. Prosthetic mitral valve
- 1 E12. Clinically relevant hepatic dysfunction requiring specific therapy
- E13. Clinically manifest thyroid dysfunction requiring therapy. After successful treatment of thyroid dysfunction, patients may be enrolled when their thyroid function is controlled.
- E14. Severe renal dysfunction (stage V, requiring or almost requiring dialysis)

- *La intervención realizada. Control precoz del ritmo versus tratamiento habitual.*

El tratamiento de condiciones cardiovasculares, anticoagulación, y control de frecuencia cardiaca FC eran obligados en todos los enfermos, de acuerdo con las recomendaciones de la guía clínica.

- Control precoz del ritmo: tratamiento con fármacos antiarrítmicos (FAA) o ablación de la FA, así como cardioversión (¿CVE?) de la FA persistente, que se inician precozmente tras la aleatorización. Los equipos locales del estudio eligieron el tipo de terapia de control de ritmo de forma independiente, usando un protocolo basado en actuales guías clínicas. A los pacientes asignados a terapia de control de ritmo se les pidió enviar un ECG de única derivación 2 veces por semana y cuando estaban sintomáticos.
- Tratamiento habitual: tratados con terapia de control de FC sin tratamiento dirigido al control de ritmo. Sólo se administró terapia de control de ritmo para mitigar una FA no controlada - sintomática.

En todos los enfermos se valoró tratamiento anticoagulante y tratamiento de la patología cardiovascular acompañante.

- *Los resultados considerados.*

- Primer outcome primario: compuesto de muerte de causas cardiovasculares, ictus (isquémico o hemorrágico) u hospitalización con empeoramiento del fallo cardiaco o síndrome coronario agudo.
- Segundo outcome primario: número de noches pasadas en el hospital al año.
- Outcome primario de seguridad: compuesto de muerte, ictus, o eventos adversos graves relacionados con la terapia de control de ritmo
- Outcomes secundarios: síntomas, función del VI, calidad de vida (EQ.5D, SF-12) valoración cognitiva (Montreal Cognitive Assessment MoCA)a los 2 años

2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?..Sí, PERO

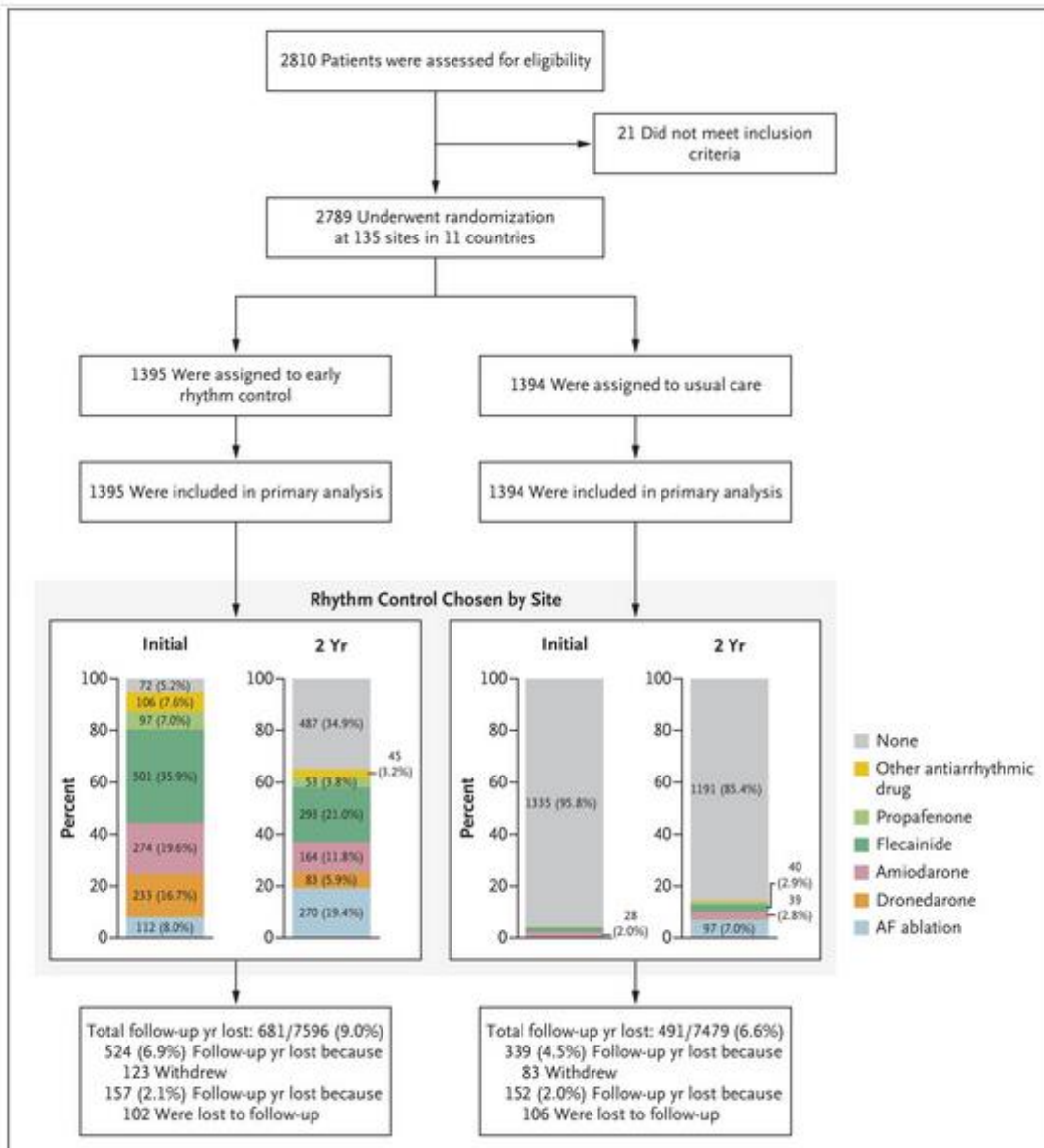
- *¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?*

Se aleatorizaron los enfermos con una relación 1:1 a recibir control precoz de ritmo o cuidado habitual, con aleatorización estratificada de acuerdo al centro/hospital (site) y con tamaños de bloques variables NO DESCRIBE CON CLARIDAD LA FORMA EN QUE REALIZÓ LA ALEATORIZACIÓN (no aclara si se hizo de forma externa al estudio, por ejemplo, con un programa informático que generara una secuencia aleatoria de números), tampoco lo aclara en el protocolo del estudio, aunque la aclaración de que se hizo con ocultación de la secuencia de aleatorización (concealment of assignments) puede hacer que el método de aleatorización sea adecuado

3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?

- *¿El seguimiento fue completo?*
- *¿Se interrumpió precozmente el estudio?*
- *¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?*
SÍ (pie de figura 1)

Pocas pérdidas de seguimiento: 9% pérdidas de seguimientos en la rama de control de ritmo y 6,6% en la rama de tratamiento habitual. El mejor resultado del resultado primario en el tercer análisis intermedio justifica interrumpir precozmente el trabajo, tras un seguimiento medio de los enfermos de 5,1 años.



Preguntas de detalle

4. ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?..... NO

Es un estudio abierto (open), no cegado ni para el enfermo ni para el clínico que lo trata.

La valoración del resultado (outcome) sí es ciega. La valoración de todos los eventos adversos graves se realizó por un comité de revisión independiente, cuyos miembros no conocían el grupo del tratamiento al que se asignó el paciente que tuvo el evento adverso.

5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?

- En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.

Tabla 1. Edad media 70 años, 46% mujeres. Más del 70% de pacientes tienen FA no persistente (primer episodio o paroxística). CVE previa en 39,1-40% de pacientes. Ictus previo 11-12,5%, deterioro cognitivo al menos leve 43%, fallo cardiaco estable 28%, valvulopatía 43,8 – 46,2% (menos valvulopatía supone un pronóstico aparente más “benigno” de la arritmia), nefropatía crónica 12%. Y en cuanto al tratamiento tras la primera visita, la de inclusión en el estudio:

- hay tratamientos protectores más frecuentes en el grupo de control de ritmo, con lo que parte del beneficio de esa estrategia terapéutica podría explicarse por ese tratamiento diferencial: anticoagulación con NACO o AVK 91,2 vs 89,7%; y estatinas 45,2 vs 40,8%;
- y otros tratamientos protectores son menos frecuentes en el grupo de control de ritmo, con la explicación contraria, la estrategia es efectiva incluso con un tratamiento teóricamente beneficioso menos frecuente en la rama de control de ritmo: betabloqueante 76,2 vs 85,5%; IECAs 68,6 vs 70,3%;
- el tratamiento con digoxina también es algo distinto en una rama y otra: 3,3 vs 6,1%.

6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo? **NO**

El estudio sugiere tratamiento con FAA, ablación de FA o incluso CVE de FA persistente, realizándose precozmente tras la aleatorización; a estos pacientes se les pidió que enviaran vía inalámbrica un ECG monoderivación (Vitaphone) 2 veces por semana o cuando se encontrasen sintomáticos; la comprobación de FA recurrente en una visita personal estimuló el escalamiento en la terapia de control de ritmo. En el grupo de cuidado habitual, el FAA se administra sólo para mitigar síntomas asociados a FA descontrolada. Esas diferencias de tratamiento en cada rama se producen por la elección personal de cada médico, que no es ciego al grupo de tratamiento de cada paciente, pudiendo generar mayores seguimientos y valoraciones.

B. ¿Cuáles son los resultados?

7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? ¿Qué resultados se midieron?

8. ¿Cuál es la precisión de este efecto? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?

En los estudios “tiempo hasta el evento” el poder del estudio depende del número de eventos observados, eso es un “event driven trial”. El manejo matemático parece complejo ¡!!! Realiza el cálculo de tasas (eventos por 100 pacientes – año), calcula los cocientes de tasas (Hazard Ratio) y los ajusta con una regresión de Cox.

135 hospitales de 11 países europeos, entre ellos España. 2789 pacientes con FA precoz de reciente diagnóstico (mediana del tiempo desde el diagnóstico de FA hasta la inclusión en el estudio: 36 días, rango intercuartil 6 – 112 días) se aleatorizaron: 1395 al control precoz del ritmo, y 1394 al tratamiento habitual. 94,8% de aleatorizados a control precoz del ritmo recibieron FAA o ablación de FA, y a los 2 años 65,1% todavía recibían ese tratamiento de control del ritmo. Inicialmente un 95,8% de pacientes aleatorizados a tratamiento habitual recibieron ese tratamiento sin estrategia de control del ritmo, y a los 2 años aún un 85,4% seguían recibiendo esa estrategia terapéutica. El porcentaje de enfermos en ritmo sinusal era mayor en el grupo de control precoz del ritmo (84,9% al año, y 82,1% a los 2 años) que en el grupo de tratamiento habitual (65,5% al año y 60,5% a los 2 años).

Interrupción precoz del estudio por eficacia en el 3er análisis intermedio tras un seguimiento medio de 5,1 años por pacientes, con inclusión de 2789 pacientes (el cálculo inicial del tamaño muestra necesario era de 2810 pacientes). Primer evento primario ocurrió en 249 pacientes en rama control precoz del ritmo (3,9 eventos por 100 personas – año) y 316 pacientes en la rama de tratamiento habitual (5 eventos por 100 personas – año), Hazard Ratio HR 0,79 (IC 95% 0,66 – 0,94). Si hacemos una aproximación, y suponemos que los eventos que ocurren son en pacientes distintos, usamos la calculadora CASPe y obtenemos: RAR 4,8%, NNT 21 (IC 95% entre 13 y 56) enfermos tratados con la estrategia de “control de ritmo” que se necesitan para evitar un endpoint

primario combinado frente a tratarlos con la estrategia de “tratamiento habitual” durante el seguimiento medio del estudio. Con la aclaración de que en ese seguimiento no sabemos si se evita una muerte cardiovascular, un ictus o un ingreso hospitalario por SCA o insuficiencia cardiaca (el problema que tienen todos los endpoints combinados: aumentan la potencia estadística, la capacidad de detectar una diferencia significativa, pero muchas veces no tiene sentido mezclar resultados distintos, la gravedad de una muerte cardiovascular es mucho mayor que la de un ingreso hospitalario o un ictus (que puede ser pequeño).

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	1394	1395
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	316	249
Pacientes evaluados	1394	1395
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95%
RA control	22,7%	20,5% a 24,9%
RA experimental	17,8%	15,8% a 19,9%
RR	0,79	0,68 a 0,91
RRR	-21,3%	-32,1% a -8,6%
RAR	-4,8%	-7,8% a -1,8%
NNT	21	13 a 56
OR	0,74	0,62 a 0,89

Este efecto fue consistente y mantenido entre tras ajustar por covariables y entre los distintos subgrupos analizados (edad, sexo, IMC, tratamiento farmacológico, FEVI, etc; figuras en Suplemento del artículo).

Si recalculamos las proporciones de eventos con diferencia significativa (muerte cardiovascular o ictus) con la calculadora de CASPe los resultados son análogos, positivos, aunque con estimaciones de NNT (52 y 63) que van, en el peor de los casos, hasta valores de 500.

ENSAYO CLINICO:

Evento evaluado: muerte de origen cardiovascular

Referencia:

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	1394	1395
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	94	67
Pacientes evaluados	1394	1395
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95%
RA control	6,7%	5,4% a 8,1%
RA experimental	4,8%	3,7% a 5,9%
RR	0,71	0,53 a 0,97
RRR	-28,8%	-47,5% a -3,4%
RAR	-1,9%	-3,7% a -0,2%
NNT	52	27 a 500
OR	0,70	0,51 a 0,96

ENSAYO CLINICO:

Evento evaluado: ictus

Referencia:

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	1394	1395
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	62	40
Pacientes evaluados	1394	1395
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95%
RA control	4,4%	3,4% a 5,5%
RA experimental	2,9%	2,0% a 3,7%
RR	0,64	0,44 a 0,95
RRR	-35,5%	-56,4% a -4,7%
RAR	-1,6%	-3,0% a -0,2%
NNT	63	33 a 500
OR	0,63	0,42 a 0,95

No se encuentran diferencias significativas entre las noches pasadas en el hospital (5,8 vs 5,1).

En los resultados secundarios a los 2 años, no hubo diferencias significativas, excepto en el SF-10 mental score.

No hay diferencias en el resultado primario de seguridad entre ambos grupos; sin embargo hubo 68/1395 (4,9 %) eventos adversos graves de especial interés en relación con la terapia de control

del ritmo en la rama de tratamiento activo y 19/1394 (1,4%) en la rama de tratamiento habitual. Lo que supone un NNH de 28 (entre 21 y 45), muy similar al del end point primario (LO COMIDO POR LO SERVIDO).

ENSAYO CLÍNICO:
Evento evaluado: eventos adversos graves en relación
Referencia: al tratamiento de control de ritmo

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	1394	1395
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	19	68
Pacientes evaluados	1394	1395
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95%
RA control	1,4%	0,8% a 2,0%
RA experimental	4,9%	3,7% a 6,0%
RR	3,58	2,16 a 5,92
RRR	257,6%	116,2% a 491,5%
RAR	3,5%	2,2% a 4,8%
NNT	28	21 a 45
OR	3,71	2,22 a 6,20

Los síntomas y la función de VI fueron similares en ambos grupos

C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?NO

- ¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?

Creo que los enfermos incluidos en el estudio tienen una FA de escasa duración en el tiempo. La mayoría de los enfermos que valoramos habitualmente no están incluidos en este grupo. Además, muchos pacientes de los que vemos cumplirían criterios de exclusión en el estudio (ablación previa de la FA, tratamiento previo con amiodarona, pacientes en los que no es apropiado control del ritmo ¿?, estenosis mitral grave, etc.

10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?

- En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?

Creo que sí: calidad de vida y capacidad para realizar esfuerzo físico (SF-12, EQ-5D). Hace bien en descartar la muerte de origen no cardiovascular.

11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?

- Es improbable que pueda deducirse del ensayo, pero ¿qué piensas tú al respecto?

El beneficio clínico es pequeño, menor de lo que se empeñan los autores en señalar; entre otras cosas, porque los eventos adversos no son pocos. También los resultados son mejores en el

grupo control de ritmo, pero a costa de mayores pérdidas de seguimiento. Desconocemos el porqué: quizá porque el seguimiento de la rama de control de ritmo sea de seguimiento más cercano, lo que favorece el hartazgo de los enfermos incluidos; o quizá la tasa de eventos (ictus, incluso muerte cardiovascular) sea mayor en la rama de control de ritmo. Realizamos un análisis de sensibilidad, suponiendo que las pérdidas del 9% y del 6,5% en pacientes-año son similares a las producidas en pacientes en cada rama, obtenemos $9\% \times 1394 = 126$ pérdidas en rama “control de ritmo” y $6,5\% \times 1394 = 91$ pérdidas en la rama “tratamiento habitual”. Al realizar un análisis de sensibilidad “en el peor de los casos”, suponiendo que las pérdidas son enfermos que cumplen el outcome primario (muertes cardiovasculares, ictus o ingreso hospitalario por SCA o fallo cardiaco); LAS DIFERENCIAS NO SON SIGNIFICATIVAS.

ENSAYO CLÍNICO:

Evento evaluado: end point primario combinado

Referencia: valorando las pérdidas como endpoint

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	1394	1395
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	407	375
Pacientes evaluados	1394	1395
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95%
RA control	29,2%	26,8% a 31,6%
RA experimental	26,9%	24,6% a 29,2%
RR	0,92	0,82 a 1,04
RRR	-7,9%	-18,3% a 3,7%
RAR	-2,3%	-5,6% a 1,0%
NNT	-43	-18 a 100
OR	0,89	0,76 a 1,05