

Se diseñó el DAI subcutáneo para evitar complicaciones relacionadas con el implante del electrodo (neumotórax, perforación cardiaca) y complicaciones a largo plazo (endocarditis, disfunción del electrodo) al usar un posicionamiento extratorácico. Su uso NO ES APROPIADO para pacientes con necesidad de terapia de marcapasos, resincronización o estimulación antitaquicardia.

A. ¿Son válidos los resultados del ensayo clínico?

Preguntas de eliminación

**1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?.....SÍ
SI LA PREGUNTA NO ES LA PREGUNTA CLÍNICA DE TU ESCENARIO, NO VALE LA PENA SEGUIR**

Una pregunta debe definirse en términos de:

- *La población de estudio.*
 - *La intervención realizada y la comparación*
 - *Los resultados considerados (tanto los positivos como los negativos)*
- Puntúa su importancia según GRADE (NO RELEVANTES 1-3; IMPORTANTES 4-6; CRÍTICOS PARA LA DECISIÓN 7-9)*

P: Pacientes con indicación de implante de DAI pero sin indicación de marcapasos.

Criterios de inclusión:

- Adultos \geq 18 años con indicación I o IIa de implante de DAI para prevención primaria (enfermos con elevado riesgo de muerte súbita) o secundaria (ya han tenido un episodio de muerte súbita de origen arritmogénico y se intenta prevenir episodios posteriores) según indicaciones de Guidelines de ACC-AHH y HRS de la Soc Europea de Cardiología.

(Los pacientes que, a criterio del médico tratante, no son candidatos a dicho implante, no se aleatorizan para su inclusión).

Criterios de exclusión:

- implantación previa de DAI
- el implante de DAI sc se considera inadecuado de acuerdo con el análisis de sensado de las ondas QRS-T
- otro tipo de indicaciones de estimulación por MP por bradicardia o estimulación biventricular
- pacientes con taquicardia ventricular (TV) conocida a una frecuencia $<$ 170/min o con TV monomorfa refractaria recurrente que no podrían manejarse con medicación o terapia de ablación (en esos pacientes está especialmente indicada la estimulación antitaquicardia).
- Pacientes con bloqueo alternante de rama derecha e izquierda

I: implante de DAI subcutáneo (sc) o trans/intravenoso (iv)

Todos los DAI sc fueron de marca BOSTON; la elección del fabricante de DAI iv se hizo de acuerdo con el criterio del implantador. Los DAI fueron monocamerales, a no ser que se considerara necesario colocar uno bicameral para la necesaria discriminación de la arritmia.

En el Apéndice se indican los intervalos de descarga de los distintos tipos / marcas de DAI.

O: resultado primario: compuesto de complicaciones relacionadas con el dispositivo y descargas inapropiadas:

- complicaciones relacionadas con el dispositivo:
 - i. infección del dispositivo que obligue a su retirada,
 - ii. hematoma del bolsillo que a obligue a drenaje, transfusión de sangre o prolongación de la hospitalización;
 - iii. eventos trombóticos relacionados con el dispositivo;
 - iv. neumotórax o hemotórax que obligue a intervención o prolongación de la hospitalización;
 - v. perforación cardíaca o taponamiento;
 - vi. recolocación o reemplazo del electrodo;
 - vii. y otras complicaciones relacionadas con el generador o el electrodo, que supongan una intervención médica o quirúrgica.
- descargas inapropiadas (en relación con un ritmo distinto de TV o FV)

Resultados secundarios:

- complicaciones relacionadas con el dispositivo
- descargas inapropiadas: definidas como descarga por cualquier ritmo que no sea TV o FV: TSV con respuesta ventricular rápida, sobresensado de la onda T, detección de actividad fisiológica u otra actividad no cardíaca, y fallo del dispositivo o del electrodo;
- muerte por cualquier motivo,
- terapia DAI adecuada (que incluye ráfagas de estimulación anti-taquicardia)
- eventos adversos graves importante (MACE): muerte cardíaca, infarto de miocardio, angioplastia coronaria, cirugía de bypass o cirugía valvular cardíaca.
- hospitalizaciones por fallo cardíaco, y
- cruce entre los dispositivos inicialmente asignados en la aleatorización.

El planteamiento del estudio es de NO INFERIORIDAD, del tiempo que transcurre hasta la aparición del resultado primario. SE ACEPTA COMO LIMITE SUPERIOR DE NO INFERIORIDAD un cociente entre tasas de eventos de 1,45 (en base a lo hallado en estudios previos). Es decir, con una relación entre tasas (Hazard Ratio, HR) de entre 1 y 1,45 puede haber más eventos adversos con DAI sc, pero se cree que este aumento es no concluyente ("no inferior"). Si la tasa de eventos es $> 1,45$ se aceptará que el DAI sc será inferior, y por tanto DAI iv superior. Si la tasa de eventos es < 1 el DAI sc se considerará mejor que DAI iv (menor tasa de eventos adversos). (Cálculo del tamaño muestral: 17,2% ocurrencia del evento primario en el grupo de DAI iv a 48 meses, suponiendo pérdidas del 5%, inclusión de 425 + 425 pacientes en cada rama, con una potencia estadística de 85% para mostrar no inferioridad con un nivel alfa de 0,025. Se plantea estudiar la superioridad del DAI sc frente al DAI iv si se establece la no inferioridad.

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

- ¿Se generó adecuadamente la secuencia?
- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?
- ¿Son iguales en línea basal?

Se describe como aleatorizado con una ratio 1:1, primero con sobres cerrados y luego con aplicación web, con estratificación según el centro. Se hizo asignación por bloques de 2 a 8 para ocultar la asignación a los tratamientos.

Las características de los pacientes son similares en ambos grupos (tabla 1): 92,5-93,4% europeos (el resto de EEUU); edad mediana 63-64 años (rango intercuartil 54-70). 20,9-18,4% mujeres. Predominio de cardiopatía isquémica (67,8-70,4%), seguido de miocardiopatías no isquémicas (23,2%). 18,8-19,9% en prevención secundaria (la mayoría de indicación en prevención primaria). FE VI mediana 30% (25-35%). Clase NYHA adecuada (III-IV 17,5-15,2%). con síndrome metabólico habitual (HTA 53,5-57,3%, hipercolesterolemia 38,4-41,9%, tabaquismo 29,3-34,7%, diabetes 26,3-29,9%, FA 27-22,1%, historia de TV no sostenida 10,9-10,6%.

3. ¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio?.....Sí

- Desviaciones por problemas en la asignación o incorporación al grupo (cegado)
- Desviaciones por problemas en la adhesión al tratamiento (cegado)
- (Piensa en cómo pueden influir en el análisis esos detalles)

Por la naturaleza de estudio, implante de dispositivo sc versus iv posiblemente de mayor tamaño, se desarrolló como no ciego.

El manejo de los pacientes tras el implante se hizo de acuerdo con la práctica local. A todos, visita de seguimiento a los 4 meses del implante, y posteriores interrogaciones del dispositivo (2 por año) y 1 visita anual en la consulta externa de Cardiología.

La programación de parámetros de detección de TV o FV y las variables terapéuticas se hizo de forma estandarizada, de acuerdo con la mejor evidencia en el momento de desarrollar el protocolo. Los puntos de corte de inicio de terapia para TV se ajustaron para los distintos fabricantes y fue de alrededor de 182 lat/min. El punto de corte para FV fue 250 lat/min.

Preguntas de detalle

4. ¿Fue adecuado el manejo de las pérdidas durante el estudio?.....Sí

- ¿Difieren según el grupo?
- Las pérdidas pueden depender de su valor
- ¿Se hace análisis de sensibilidad?

Se plantea hacer análisis por intención de tratar modificado, que incluye pacientes de acuerdo con el grupo al que fueron aleatoriamente asignados, si tener en cuenta el dispositivo que se implantó. Los pacientes que no recibieron el implante decidido tras la aleatorización o que fueron aleatorizados por error (p ej que no cumplían los criterios de inclusión) se excluyeron del análisis. Se plantea hacer varios análisis: por protocolo (según el tratamiento que recibieron); análisis de riesgo competitivo (que valore muerte y seguimiento incompleto); análisis teniendo en cuenta los datos ECG perdidos por el dispositivo; y análisis de imputación múltiple para especificaciones totalmente condicionales.

Se incluyeron inicialmente 876 pacientes (442 asignados al grupo sc + 434 iv), con 27 (16 + 11) exclusiones (finalmente no se sometieron a implante 8 +10, no cumplieron criterios de elegibilidad

y se aleatorizaron por error 8 + 1). Los motivos por los que los enfermos son excluidos del estudio están claramente expuestos, y son escasos (gráfico de flujo, figura 1).

Dentro del grupo DAI iv a 48 pacientes (11,3%) se le implantó DAI bicameral.

Un total de 10 pacientes “se cruzaron” al otro grupo sin intento de colocación; 5 se cruzaron poco tiempo después del implante, y 14 se cruzaron durante el seguimiento.

5. **¿Fue adecuada la medición de los desenlaces?**.....**SÍ**
- Tipo de desenlaces medido y método usado
 - Cegamiento (paciente, clínico y analizador)
 - Es diferencial la medición o no

Existe una valoración ciega del resultado: un comité compuesto por 3 electrofisiólogos que no estaban implicados en el estudio adjudicó los resultados clínicos y arrítmicos. No parece haber, por tanto, medición diferencial. La terapia de choque y otros eventos arrítmicos derivados de la interrogación del dispositivo se clasificaron en apropiados e inapropiados según el ritmo que inició la terapia. Las descargas sin ECG no se valoraron como apropiadas o inapropiadas.

6. **¿Se evitó la comunicación selectiva de resultados? (mirar el registro de ensayos clínicos)****SÍ**
- **¿Hay reporte selectivo de desenlaces o reporte selectivo de análisis?**

Los 2 eventos más importantes se describen de forma adecuada. No parece haber omisión de algún resultado secundario previsto.

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?**

Realiza un análisis del tiempo hasta el evento. Se realiza cálculo de curvas de incidencia acumulada con el método de Kaplan-Meier, y se calcularon Hazard Ratios (HR) con IC 95% según el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Se asumió que los datos perdidos se produjeron en el momento de la aleatorización, y se censuraron en pacientes con seguimiento incompleto al último día conocido libre de evento. Los intervalos de confianza no se ajustaron por multiplicidad, por lo que no deberían usarse para inferir efectos definitivos del tratamiento. También se plantearon análisis de subgrupos de acuerdo con edad, sexo, índice de masa corporal.

Estudio internacional (39 centros en Europa y EEUU). Población incluida entre marzo 2011 y enero 2017 (el estudio se publica en 2020). Se aleatorizan 876 pacientes (442 sc versus 434 iv) de los que finalmente se incluyen 426 en el grupo sc y 423 en el grupo iv; hubo 16 y 11 excluidos (no cumplir criterios de elegibilidad, retirar consentimiento informado). De ellos se realizó seguimiento completo a 339 (sc) y 346 (iv). Seguimiento mediano 49,1 meses (48 sc / 50,6 iv).

El evento primario ocurrió en 68 pacientes del grupo DAI sc y 68 en el grupo DAI iv: estimaciones de incidencia acumulada a 48 meses según un modelo de Kaplan Meier 15,1% vs 15,7%, con HR 0,99; IC 95% 0,71 – 1,39 (p=0,01 para no inferioridad, y p=0,95 para superioridad).

- Complicaciones en relación con el dispositivo: 31 (5,9%) sc versus 44 (9,8%) iv: HR 0,69 (0,44 – 1,09). Incluye infección (mayor frecuencia en iv), sangrado (sc), neumotórax y perforación por electrodo (iv), reposicionamiento del cable (iv) y otras
 - Complicaciones durante el primer mes: 3,8% sc versus 4,7% iv
 - Complicaciones en relación al electrodo: 1,4 % sc versus 6,6% iv.
- Descargas inapropiadas: 41 (9,7%) sc versus 29 (7,3%) iv: HR 1,43 (0,89 – 2,3)
 - mayor en FA o TSV en DAI iv, y mayor sobresensado cardiaco y no cardiaco en DAI sc.

Los resultados fueron similares en los análisis de subgrupos preespecificados: edad, sexo, IMC, diagnóstico (miocardiopatía isquémica versus no isquémica) indicación del DAI (prevención primaria versus secundaria), FEVI, clase funcional NYHA, intervalos PR y QRS, y localización del centro (Europa versus EEUU).

En la figura S6 del apéndice se aprecia que la tasa de descargas apropiadas es algo mayor para dispositivos sc que iv pero que cuando nos acercamos a 5 años las 2 tasas tienden a ser similares.

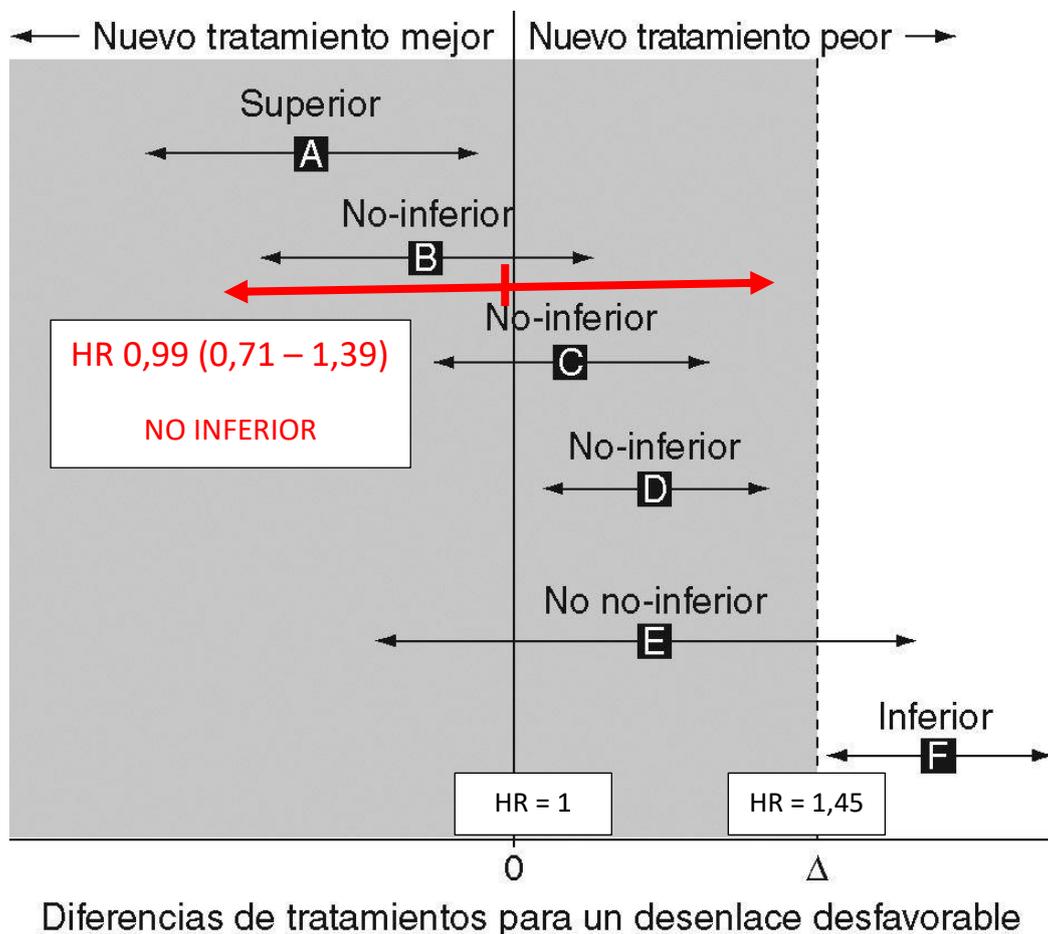
No hubo diferencias en los resultados secundarios medidos.

- Muertes: 83 DAI sc vs 68 DAI iv; HR 1,23 (1,08 – 2,12). Hubo 18 muertes súbitas en cada grupo.
- No diferencias en las cifras de eventos cardiacos adversos graves, hospitalización por fallo cardiaco o número de cruces entre ramas de tratamiento (cross-over) totales, aunque hubo más de la rama sc a iv (14) que de iv a sc (5).

Por tanto, en pacientes con indicación de DAI pero no indicación de marcapasos, el implante de dispositivo sc es NO INFERIOR (equivalente) al iv convencional en cuanto a la presencia de complicaciones relacionadas con el dispositivo (más en DAI iv) y descargas inapropiadas (más en DAI sc).

Duración de batería es algo menor para DAI sc.

Los porcentajes de la tabla 2 son análogos a los cálculos de riesgo relativo (RR), pero como bien indica en el pie de la tabla esos cálculos son incidencias acumuladas a 4 años calculadas por el método de Kaplan-Meier.



C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?.....**A MEDIAS**

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

La mayoría de los pacientes incluidos proceden de centros europeos. El perfil de ellos no es totalmente asimilable al nuestro: nuestros enfermos previsiblemente serían de mayor edad y, por tanto, con mayor indicación de marcapasos defensivo.

Una opción es que este DAI sc se implante en pacientes con implante previo de este dispositivo, en que por complicaciones tardías del mismo se abandona el cable. Pero como se indica en los criterios de exclusión, los pacientes con implante previo de DAI se excluyen de este trabajo. **POR TANTO, POCA VALIDEZ EXTERNA.**

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

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

Aparentemente sí. Quizá falte la calidad de vida de los pacientes en el seguimiento a largo plazo.

11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?.....**SÍ, DUDOSO**

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

Problema de resultados combinados: prefieres tener una complicación en relación con el electrodo (infección, dislocación, incluso perforación) o descarga inapropiada (si tienes varias, puedes tener incluso aumento del riesgo de suicidio). Mezclar churras con merinas acaba

produciendo que, al encontrar un hallazgo positivo, no sabes a qué parte de los elementos atribuirlo

Dentro de pocos años los supuestos de este trabajo cambiarán un poco. La tecnología de los DAI sc debiera evolucionar, como evolucionó la de los DAI iv, para reducir las descargas inapropiadas y su coste, con lo que se haría incluso más atractivo su implante.

A priori, el implante de DAI sin indicación de marcapasos no parece ser la indicación habitual. O dicho de otro modo, el implante se produce en pacientes con cardiopatía avanzada que pueden necesitar, en un momento u otro, de terapia de estimulación de tipo marcapasos; además de funcionar como mecanismo de seguridad ante la posibilidad de que la combinación de medicación antiarrítmica produzca una bradicardia significativa, mal tolerada por el paciente.

Estudio financiado por BOSTON SCIENTIFIC, aunque dice no influir en el diseño del trabajo ni en la extracción de sus resultados. LÍNEA MUY DELGADA entre promoción de la investigación y el conflicto de intereses. Comenta que los autores responden de / persiguen la seguridad de los datos y que éstos estén completos.

El estudio inicialmente se planteó como de superioridad en un único centro, posteriormente se cambió a de no inferioridad multicéntrico, con lo que se rehízo el cálculo de N. DEBERÍA HABERSE INTERRUMPIDO EL PRIMER ESTUDIO E INICIAR UN NUEVO TRABAJO MULTICÉNTRICO, QUE HUBIERA TENIDO LAS MISMAS CIRCUNSTANCIAS DE DESARROLLO QUE TODOS SU TRABAJOS. Se ha hecho algo pareció a la situación habitual investigadora en el hospital: mete datos al tun-tun, y si toca cambiar el protocolo o incluir estudios de otros grupos previos, para intentar lograr una N determinada, se hace. TORTURA DE NÚMEROS.

PESE A TODO, según el trabajo se puede asumir que DAI sc es similar, no inferior, al DAI iv.