

# Lo mejor del Congreso 2020 de la Sociedad Europea de Cardiología

## Día 1

### Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation (EAST-AFNET 4)

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más común en adultos, y se encuentra asociada a una importante mortalidad y morbilidad<sup>(1)</sup>. Su tratamiento se basa en el control de los factores de riesgo cardiovascular, la adecuada anticoagulación oral, el control del ritmo y el de la frecuencia cardíaca.

El estudio AFFIRM<sup>(2)</sup> (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) comparó el control del ritmo con el control de la frecuencia cardíaca en 4.060 pacientes con FA. A los 5 años no encontró diferencias estadísticamente significativas, ni en mortalidad ni para el porcentaje de pacientes con ataque cerebrovascular (ACV) isquémico. Un metaanálisis<sup>(3)</sup> de cinco estudios randomizados, que comparaban las dos estrategias, tampoco encontró diferencias estadísticamente significativas para mortalidad por todas las causas ni para ACV. Por lo que la estrategia de control de ritmo ha sido usada preferencialmente con el objetivo de mejorar los síntomas asociados a la FA.

Sin embargo, en un análisis *post hoc*<sup>(4)</sup> del estudio AFFIRM, la presencia de ritmo sinusal se asoció con menor riesgo de muerte (HR: 0,53; IC99%: 0,39 – 0,72), siendo un generador de hipótesis. Al ser la FA una enfermedad progresiva, los estudios han mostrado mayor eficacia del control del ritmo cuando es iniciado precozmente<sup>(5)</sup>, además, se ha encontrado que el riesgo de complicaciones cardiovasculares se encuentra aumentado durante el primer año luego de que la FA es diagnosticada (FA temprana)<sup>(6)</sup>.

Con estos antecedentes el Dr. Paulus Kirchhof y colaboradores diseñaron el estudio EAST-AFNET 4<sup>(7)</sup> (Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation), que buscaba probar si la estrategia temprana de control del ritmo, que incluía ablación de FA, se podría asociar con mejores resultados en pacientes con FA temprana, en comparación al tratamiento contemporáneo basado en la evidencia. EAST-AFNET 4 fue un estudio basado en eventos, multicéntrico, randomizado, abierto (con comité de valoración de eventos ciego). Fue patrocinado por AFNET (Atrial Fibrillation NETWORK), y apoyado por el Ministerio Federal de Educación e

Investigación de Alemania, Department of Homeland Security (Alemania), The German Center for Cardiovascular Disease, European Heart Rhythm Association, Sanofi, y St Jude Medical/Abbott. Se declaró que los financiadores no influyeron en el diseño, recolección de datos, análisis, o la decisión de publicar.

Los criterios de inclusión fueron: a) adultos ( $\geq 18$  años) con FA temprana (diagnosticada  $\leq 12$  meses antes del enrolamiento), que fuesen mayores de 75 años o hubieran tenido un ataque isquémico transitorio o un ACV; o b) que presentaban al menos dos de los siguientes criterios: edad  $> 65$  años, sexo femenino, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad coronaria severa, enfermedad renal crónica (filtrado glomerular de 15 a 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), e hipertrofia del ventrículo izquierdo (grosor diastólico del septum  $> 15$  mm). Los criterios de exclusión fueron: esperanza de vida  $< 1$  año, participación en otro estudio o previamente en el estudio EAST, embarazo o lactancia, abuso de drogas, ablación previa de FA, falla previa de terapia con amiodarona, pacientes no adecuados para control del ritmo, estenosis mitral severa o prótesis mitral, disfunción hepática clínicamente relevante, disfunción tiroidea con manifestación clínica, y disfunción renal severa (estadio V).

Todos los pacientes recibieron tratamiento médico para sus condiciones cardiovasculares, anticoagulación y control de la frecuencia. Los grupos fueron randomizados 1:1, el grupo de control del ritmo recibía de forma temprana tratamiento con fármacos antiarrítmicos o con ablación, así como conversión de FA persistente, y el grupo asignado a tratamiento usual recibía tratamiento para control de la frecuencia cardíaca sin terapia para el control del ritmo.

El objetivo primario fue un compuesto de muerte cardiovascular, ACV (isquémico y hemorrágico), u hospitalización con empeoramiento de insuficiencia cardíaca o síndrome coronario agudo, analizado por tiempo para el evento. El objetivo secundario fue el número de días de internación por año. El objetivo primario de seguridad fue un compuesto de

muerte por todas las causas, ACV, o eventos adversos severos preespecificados de la terapia de control de ritmo.

Desde julio de 2011 a diciembre de 2016 fueron randomizados 2.789 pacientes, que fueron analizados por intención de tratar, asignados 1.395 al grupo de control de ritmo temprano y 1.394 al grupo de tratamiento usual, siendo enrolados en una media de 36 días luego del diagnóstico inicial de FA. Las características de los grupos fueron similares, a excepción de un uso más común de glucósidos digitálicos y betabloqueantes en el grupo de tratamiento usual. La edad media fue 70 años, 46% sexo femenino, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 3,4±1,3.

Del grupo de control de ritmo, 1.323 (94,8%) pacientes recibieron un antiarrítmico (35,9% flecainida, 19,6% amiodarona, 16,7% dronedarona, 7% propafenona, 7,6% otros) o ablación de la FA (8%). A los 2 años, 908 (65,1%) pacientes continuaban recibiendo el tratamiento, y 82,1% de los pacientes permanecían en ritmo sinusal (84,9% al año). Existió una pérdida de seguimiento de 225 pacientes (16,1%).

En el grupo de tratamiento usual, 1.335 (95,8%) pacientes manejaron la arritmia sin terapia de control de ritmo. A los 2 años, 1.191 (85,4%) pacientes aún no recibían terapia del control de ritmo (7% recibió ablación, 2,9% flecainida, 2,8% amiodarona, 1,9% otros). A los 2 años, 60,5% de los pacientes permanecía en ritmo sinusal (65,5% al año). Existió una pérdida de seguimiento de 189 (13,5%) pacientes.

El estudio fue terminado precozmente debido a eficacia, con una media de seguimiento de 5,1 años por paciente. El objetivo primario ocurrió en 249 (3,9 personas/año) pacientes asignados al grupo de control de ritmo y en 316 (5,0 personas/año) pacientes asignados al tratamiento usual (HR: 0,79; IC96%: 0,66 - 0,94; p=0,005), permaneciendo el resultado luego del ajuste de covariables relevantes y siendo consistente en los subgrupos. No existieron diferencias estadísticamente significativas en el objetivo secundario ni en el objetivo primario de seguridad. La mortalidad fue similar en los dos grupos, y ocurrieron menos ACV en el grupo de control temprano del ritmo (40 en el grupo de control de ritmo y 62 en el de tratamiento usual; HR: 0,65; IC96%: 0,44 - 0,97). Durante el seguimiento de 5 años, los eventos adversos secundarios a los antiarrítmicos se presentaron en 68 (4,9%) pacientes del grupo de control de ritmo y en 19 (1,4%) pacientes del grupo de tratamiento usual. Al finalizar el seguimiento, no existieron diferencias entre grupos en la función del ventrículo izquierdo, en los síntomas asociados a FA, ni en la calidad de vida.

Entre las limitaciones del estudio se destacan, su diseño abierto, el porcentaje de pérdida de pacientes, el ser una población muy seleccionada y poco sintomática para que puedan ser randomizados a ambos grupos, y el no haber recolectado información detallada sobre la recurrencia de FA, por lo que los datos de los pacientes en ritmo sinusal pueden encontrarse sobreestimados.

Al finalizar su exposición, el Dr. Kirchhof concluyó que el inicio temprano de terapia de control de ritmo disminuyó los eventos cardiovasculares en pacientes con FA temprana, y que como se esperaba, esta estrategia se asoció a más eventos adversos asociados a los antiarrítmicos. Sin embargo la seguridad global de ambos tratamientos fue comparable. Enfatizó que estos resultados tienen el potencial de mejorar el cuidado de los pacientes con FA temprana.

Luego de la presentación del estudio, la Dra. Tatjana Potpara (Universidad de Belgrado, Serbia) realizó su análisis en el que destacó que la tasa de eventos fue marcadamente baja, incluyendo el ACV y la muerte cardiovascular, en comparación con otros estudios y registros de FA, siendo el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular y la anticoagulación “casi ideal” en el grupo de control de ritmo, con un seguimiento estructurado e intenso, que no se dio en el grupo de tratamiento usual. Dejó así abierta la pregunta ¿fue realmente el control temprano del ritmo lo que dio la diferencia?

Dr. Carlos Guamán Valdivieso  
Editor adjunto  
Revista Uruguaya de Cardiología

## Bibliografía

1. **Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al.** Heart disease and stroke statistics - 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019 Mar 5;139(10):e56-e528. doi: 10.1161/CIR.00000000000006592.  
**Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al.** A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002 Dec 5;347(23):1825-33. doi: 10.1056/NEJMoa021328.
3. **de Denus S, Sanoski CA, Carlsson J, Opolski G, Spinler SA.** Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a metaanalysis. *Arch Intern Med* 2005 Feb 4;165(3):258-62. doi: 10.1001/archinte.165.3.258.
4. **Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, et al.** Relationships between si-

- nus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004 Mar 30;109(12):1509-13. doi: 10.1161/01.CIR.0000121736.16643.11
5. **Bunch TJ, May HT, Bair TL, Johnson DL, Weiss JP, Crandall BG, et al.** Increasing time between first diagnosis of atrial fibrillation and catheter ablation adversely affects long-term outcomes. *Heart Rhythm* 2013 Sep;10(9):1257-62. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.05.013
  6. **Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D.** Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998 Sep 8;98(10):946-52. doi: 10.1161/01.cir.98.10.946
  7. **Kirchhof P, Camm J, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al.** Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2019422