

Editorial

Ablación de fibrilación auricular tras el estudio CABANA: más allá del dogmatismo estadístico

Atrial fibrillation ablation after the CABANA study: beyond statistical dogma

Ivo Roca-Luque^{a,b,c,*}, José María Tolosana^{a,b,c} y Josep Brugada^{a,b,c}^aInstitut Clínic Cardiovascular, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España^bInstitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

Historia del artículo:

On-line el 18 de agosto de 2020

La fibrilación auricular es el más frecuente trastorno del ritmo con relevancia clínica, con unos datos en 2014 de más de 33 millones de pacientes y una prevalencia estimada del 10% de los mayores de 75 años¹. Numerosos estudios, desde los clásicos trabajos sobre la población de Framingham² hasta estudios en distintos subgrupos poblacionales, han relacionado la fibrilación auricular con mayor riesgo de ictus, insuficiencia cardíaca y hasta un incremento de 2-4 veces el riesgo de muerte ajustada por otros factores³, incluso en la era de la anticoagulación. Pese a todo ello, el arsenal farmacológico para el control del ritmo es limitado y tiene una eficacia moderada. Por todo ello, la ablación de la fibrilación auricular ha experimentado un desarrollo tecnológico y se ha implementado a ritmo creciente desde su aparición. Los estudios aleatorizados realizados hasta el momento han demostrado una clara superioridad frente a los fármacos en cuanto a la disminución de recurrencias^{4,5}, así como en la mejoría sintomática⁶. Sin embargo, escasos estudios habían analizado de manera rigurosa el papel de la ablación de la fibrilación auricular para mejorar objetivos más ambiciosos de morbilidad cardiovascular, como muerte total o ictus.

En 2019 se publicó uno de los ensayos clínicos más relevantes en este campo, el estudio CABANA⁷. Este ensayo multicéntrico internacional aleatorizó a 2.204 pacientes con fibrilación auricular y factores de riesgo cardiovascular a una estrategia de ablación con catéter frente a fármacos antiarrítmicos, con un seguimiento medio de 4 años. El objetivo principal fue un combinado de muerte, ictus, hemorragia mayor y muerte súbita. La conclusión del estudio resume claramente la controversia y las visiones contrapuestas que ha generado este trabajo. De forma estricta (desde el punto de vista estadístico), la estrategia de ablación no tuvo beneficios en el objetivo primario respecto a la estrategia de fármacos antiarrítmicos (el 8 frente al 9,2%; *hazard ratio* [HR] = 0,86; *p* = 0,3). Sin embargo, el 27,5% de los pacientes del grupo de fármacos antiarrítmicos se sometieron finalmente a ablación y casi un 10% de los pacientes asignados a ablación no se sometieron finalmente a dicho procedimiento. En este sentido, en el propio trabajo se lleva a cabo un análisis adicional al clásico por intención de tratar (*intention-to-treat* [ITT]), que valora los resultados en función del tratamiento recibido o análisis *per-protocol*. En dicho análisis (preespecificado en el diseño del estudio), la ablación

mostró un claro beneficio, con una reducción del 33% del objetivo primario (el 7 frente al 10,9%; HR = 0,67; *p* = 0,006) y un 40% de la mortalidad total (el 4,4 frente al 7,5%; *p* = 0,005). Pese a que dicho análisis en función del tratamiento recibido y no del asignado estaba preespecificado en el diseño del estudio, conceptualmente el único análisis que permite conclusiones definitivas desde el punto de vista de la ortodoxia estadística es el análisis por ITT.

Existen en la literatura largos debates sobre la idoneidad de uno u otro análisis. Es cierto que hay un gran acuerdo en que, conceptualmente, el análisis por ITT es el mejor de todos en cuanto a minimizar los posibles sesgos que pueda haber en análisis más pragmáticos⁸. Sin embargo, este tipo de análisis puristas dejan de reflejar la práctica real y ser válidos para evaluar un tratamiento específico cuando un porcentaje significativo de los pacientes en algunas de las estrategias de tratamiento comparadas terminan no recibiendo dicho tratamiento⁹. El estudio CABANA es un claro ejemplo de este fenómeno, ya que casi la mitad de los pacientes del estudio (39,5%) no recibieron el tratamiento asignado. La aleatorización y el análisis por ITT supuso un gran avance en la evolución de la medicina basada únicamente en observaciones individuales hacia la medicina basada en la evidencia⁸. Sin embargo, la invalidación absoluta, estricta casi a modo de «dogma de fe», de cualquier otro tipo de análisis puede sesgar de igual modo las conclusiones científicas. Así, ¿es valorable una conclusión basada en el análisis por ITT sobre un estudio de ablación frente a fármacos donde el 30% de los pacientes del grupo de tratamiento de fármacos acabó sometiéndose a una ablación que era la estrategia con la que se estaba comparando? En este sentido, los beneficios de la ablación de fibrilación auricular en cuanto a morbilidad han sido claros en múltiples estudios observacionales, incluso con poblaciones amplias analizadas con puntuación de propensión¹⁰, con reducciones del 30-40% en las tasas de ictus¹¹ y mortalidad respectivamente, así como en análisis recientes de aplicabilidad del estudio CABANA en vida real¹². Es cierto que teóricamente ninguna estrategia estadística (*p*, puntuación de propensión, análisis emparejado clásico...) puede sustituir con la misma validez la aleatorización y el análisis por ITT, pero, de nuevo, tampoco estos análisis formales parecen completamente válidos en casos como el estudio CABANA, donde la adherencia a las estrategias de tratamiento es significativamente baja.

Paralelamente, el estudio CABANA confirma dos hallazgos de gran relevancia clínica, incluso validados por el análisis dogmático por ITT: la ablación es superior a los fármacos para la disminución

* Autor para correspondencia: Unidad de Arritmias, Instituto Cardiovascular, Hospital Clínic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, España.
Correo electrónico: iroca@clinic.cat (I. Roca-Luque).

de recurrencias y la mejora de la calidad de vida¹³, y la seguridad es no inferior al tratamiento farmacológico. El primero de los hallazgos es ya conocido por estudios previos⁴ y contemporáneos⁶ y está aceptado ampliamente por la comunidad científica. De hecho, ha sido el hilo conductor de la mayoría de las indicaciones actuales de ablación de la fibrilación auricular. Sin embargo, es muy relevante la seguridad mostrada por la ablación en el estudio CABANA, ya que uno de los argumentos clásicos esgrimidos por los detractores de esta intervención ha sido la posibilidad, real, de complicaciones. En este estudio, de la misma manera que en estudios de ablación en otras condiciones, como la ablación de la taquicardia ventricular (con mayor posibilidad de complicaciones en el procedimiento que en la ablación de la fibrilación auricular)¹⁴, se ha demostrado que la seguridad de la ablación es como mínimo similar a la del uso de fármacos antiarrítmicos.

Finalmente cabe destacar que, a diferencia de la ablación, el uso de fármacos antiarrítmicos frente a control de la frecuencia en la ablación de fibrilación auricular ha fracasado durante los últimos años en los estudios tanto de calidad de vida¹⁵ como de mortalidad en el caso del estudio AFFIRM¹⁶. De hecho, fue este estudio el que llevó a las primeras discusiones sobre los beneficios en mortalidad de mantener el ritmo sinusal frente al control de la frecuencia exclusivamente. Si bien es cierto que el estudio fue negativo, de nuevo la conclusión se debe aplicar con cautela, ya que, por un lado, los pacientes tratados con antiarrítmicos tuvieron mayor mortalidad (HR = 1,49) y, por otro, aquellos que lograron mantener el ritmo sinusal tuvieron menor mortalidad (HR = 0,53). Por lo tanto, probablemente el estudio AFFIRM ya nos dejó dos conclusiones más allá del formalismo estadístico, que aunque tuvieron poca difusión por tratarse de un análisis de subgrupos, son muy claras: los fármacos antiarrítmicos conllevan riesgos (están asociados con un aumento de mortalidad) y el ritmo sinusal es mejor en términos de mortalidad que la fibrilación auricular. Probablemente una interpretación estadísticamente menos purista (con todas las limitaciones) del estudio CABANA viene a corroborar dichos hallazgos: con una herramienta terapéutica más eficaz que los fármacos antiarrítmicos para el control del ritmo sinusal y no más peligrosa, es posible mejorar el pronóstico de los pacientes con fibrilación auricular.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129:837–847.
2. 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;98:946–952.
3. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i4482.
4. Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2012;367:1587–1595.
5. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA*. 2014;311:692–700.
6. Blomström-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic medication on quality of life in patients with atrial fibrillation: The CAPTAF randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:1059–1068.
7. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: The CABANA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:1261–1274.
8. Demets DL, Cook T. Challenges of non-intention-to-treat analyses. *JAMA*. 2019;321:145–146.
9. Hernán M, Robins J. Per-protocol analyses of pragmatic trials. *N Engl J Med*. 2017;377:1391–1398.
10. Friberg L, Tabrizi F, Englund A. Catheter ablation for atrial fibrillation is associated with lower incidence of stroke and death: data from Swedish health registries. *Eur Heart J*. 2016;37:2478–2487.
11. Bunch TJ, May HT, Bair TL, et al. Atrial fibrillation ablation patients have long-term stroke rates similar to patients without atrial fibrillation regardless of CHADS₂ score. *Heart Rhythm*. 2013;10:1272–1277.
12. Noseworthy PA, Gersh BJ, Kent DM, et al. Atrial fibrillation ablation in practice: Assessing CABANA generalizability. *Eur Heart J*. 2019;40:1257–1264.
13. Poole JE, Bahnson TD, Monahan KH, et al. Recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation or antiarrhythmic drug therapy in the CABANA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:3105–3118.
14. Sapp JL, Wells GA, Parkash R, et al. Ventricular tachycardia ablation versus escalation of antiarrhythmic drugs. *N Engl J Med*. 2016;375:111–121.
15. Hagens VE, Ranchar AV, Van Sonderen E, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation: Results from the rate control versus electrical cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:241–247.
16. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1834–1840.