

COMENTARIO EDITORIAL

¿Es realmente diferente el beneficio de la ablación de la fibrilación auricular frente a tratamiento médico en minorías raciales?



Óscar Díaz Castro

Óscar Díaz Castro, MD; Inmaculada González Bermúdez, MD; Emiliano Fernández-Obanza Wincheid, MD

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente en las consultas de cardiología estando su incidencia y prevalencia en claro aumento en los países desarrollados sobre todo debido al envejecimiento poblacional así como a la mayor supervivencia de las cardiopatías predisponentes. Lejos de ser una patología banal esta arritmia deteriora la calidad de vida de los pacientes y provoca un aumento el riesgo de embolias, de insuficiencia cardiaca y de mortalidad (1,2). Las estrategias terapéuticas aparte del tratamiento antitrombótico, clásicamente se han enfocado o bien al control de la frecuencia cardiaca o bien a restaurar y tratar de mantener el ritmo sinusal normal. Si bien las guías de práctica clínica sugieren un abordaje inicial mediante fármacos para el control del ritmo cardiaco, su eficacia es más bien modesta y con frecuencia se presentan efectos secundarios (1-3). Es por ello que en las últimas dos décadas han cobrado mayor protagonismo las técnicas intervencionistas de ablación con catéter (con radiofrecuencia o crioablación) para el aislamiento de las venas pulmonares con objetivo de mantener el ritmo sinusal. Estos procedimientos se han ido mejorando siendo cada vez más eficaces, reproducibles y seguros (1-4). Comparada con la medicación antiarrítmica, la ablación de la FA ha demostrado mucha más eficacia evitando recurrencias de la arritmia lo que deriva en mejor control sintomático, menos visitas a urgencias y menos ingresos hospitalarios (1-4). Los estudios más recientemente publicados como el STOP-AF First (5) o el EARLY-AF (6) o el Cryo-FIRST (7) demuestran resultados en esta línea con reducción de eventos sin efectos secundarios significativos en especial cuando se aplican las técnicas de ablación en estadíos precoces de la enfermedad. Esta evidencia ha servido que algunos autores consideren a la ablación como estrategia inicial de control del ritmo cardiaco frente a los fármacos antiarrítmicos (4). En algunos estudios, en especial en los pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática con función sistólica

del ventrículo izquierdo reducida los beneficios de la ablación se expanden incluso a reducción de mortalidad como se puso de manifiesto en el estudio CASTLE-AF (8).

El estudio CABANA (9) ES uno de los estudios más importantes por el número de pacientes incluido comparando ablación vs. fármacos. En él fueron aleatorizados 2204 pacientes (1108 a ablación y 1096 a fármacos), seguidos durante 5 años con un objetivo primario compuesto por mortalidad, ictus incapacitante, sangrado significativo o parada cardíaca. Si bien el resultado fue negativo para el objetivo primario por intención de tratar (8% vs. 9.2% (HR:0.86, 95% CI 0.65-1.15, $p = 0.3$), si se mostró una reducción en el objetivo secundario de mortalidad o necesidad de hospitalización por causas cardiovasculares (51.7% vs. 58.1% (HR 0.83, 95% CI 0.74-0.93, $p = 0.002$)). El objetivo primario también alcanzó significación estadística cuando se analizó por el tratamiento realmente recibido (51.7% vs. 58.1% para ablación vs. fármacos (HR 0.83, 95% CI 0.74-0.93, $p = 0.002$) (9).

En el actual trabajo de Thomas y colaboradores publicado en la revista JACC se presentan los resultados de un subanálisis del estudio CABANA en un grupo seleccionado exclusivamente en la cohorte norteamericana de pacientes por pertenecer a "minorías raciales" (habitualmente infraponderados en los ensayos clínicos occidentales) comparado con los grupos raciales "mayoritarios" (10). Se incluyeron en este subgrupo solo a 127 pacientes (66 de raza negra no hispanos, 36 hispanos de raza blanca, 10 hispanos de raza negra, 6 multirraciales no hispanos, 4 de raza india americana, 2 de raza desconocida y 1 hawaiano) frente a 1153 pacientes de raza blanca o asiáticos no hispanos. Esta clasificación por razas se realizó en función de las categorías aceptadas por el National Institute of Health (NIH). Los autores motivan esta agrupación de razas en cada subgrupo exclusivamente en función de su frecuencia en la población norteamericana (no se considera minoritaria a la raza asiática). En cualquier caso, la realidad es que en el subgrupo de minorías racia-

les los resultados de la ablación fueron mucho mejores que los del tratamiento médico en relación a la reducción del objetivo principal (12,9 vs. 23,1% HR: 0.32; 95% CI: 0.13-0.78). Si bien este es el primer trabajo que analiza el efecto de la ablación de FA vs tratamiento médico en un grupo de minorías raciales, resulta conceptualmente muy difícil entender la base fisiológica o genética presente en esta agrupación tan heterogénea de razas que pudiese justificar un efecto diferente de una u otra terapia. Se hace, por tanto necesario analizar las características específicas y diferenciadoras de este grupo de pacientes más allá del motivo racial de agrupación. En este sentido, el grupo de minorías raciales era más joven (65 vs. 68 años), con mayor tasa de hipertensión (92% vs 77%), con mayor presencia de insuficiencia cardiaca sintomática (Clase funcional >1 en 37% vs. 22%), de hipertrofia ventricular izquierda (42% vs. 39%) y de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI<40% en 21% vs 7%). En relación con el tratamiento farmacológico los grupos estaban bien balanceados si bien el grupo de minoría recibió más frecuentemente amiodarona (42% vs. 30%) y menos dronedarona (6% vs. 15%) o flecainida (8% vs. 24%) que el grupo control. Es por tanto, probable que sea la presencia de más cardiopatía de base en el grupo minoritario (hipertrofia, disfunción ventricular, clínica de ICC) la que justifique este mayor beneficio pronóstico con ablación. En los estudios previamente comentados (en especial en el Castle-AF) se observó mayor beneficio de la ablación frente al tratamiento médico en los pacientes con insuficiencia cardiaca (8). De hecho el grupo de minorías raciales presenta peor pronóstico que el grupo mayoritario en el objetivo primario tanto con ablación (8,1% vs 6,7%) como con tratamiento farmacológico (27% vs 9%) lo que traduce ese mayor riesgo basal derivado probablemente de la mayor presencia de cardiopatía. Estas diferencias son especialmente significativas en los pacientes asignados a tratamiento farmacológico. Los pacientes de

minoría racial presentan una especialmente mala evolución con tratamiento médico. La posibilidad de efectos adversos, proarritmia o interacciones de la medicación en presencia de mayor hipertrofia y cardiopatía está bien documentada y es una hipótesis atractiva para explicar los resultados. Sin embargo debido al escaso número de eventos en este grupo tan seleccionado de pacientes (8 vs. 15 eventos en el objetivo primario) resulta muy difícil establecer conclusiones sólidas, pudiendo deberse a la casualidad las diferencias encontradas. Como ocurre en otros subanálisis, el ensayo clínico está dimensionado para la valoración del objetivo primario en la población total del estudio, perdiéndose potencia estadística cuando el análisis se restringe a una subpoblación tan pequeña lo cual constituye una limitación inherente a este tipo de aproximación. En esta línea de pensamiento, de forma no sorprendente, cuando se analizó el objetivo secundario (muerte u hospitalización por causas cardiovasculares) a pesar de presentar un mayor número de eventos se pierde la significación estadística (59% vs 70% HR: 0.73 (0.47-1.13)) que si resultaba estadísticamente significativo en los resultados globales del estudio CABANA.

En todo caso, este tipo de análisis pone el foco en subgrupos de población poco representados en los ensayos clínicos que generan evidencia científica y frecuentemente discriminados en la vida real para determinados tratamientos. Los resultados de este estudio deben actuar como generadores de hipótesis y han de constituir una llamada de atención a que el diseño de los estudios incluya una proporción representativa de las minorías poblacionales.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Óscar Díaz Castro. Hospital Universitario Alvaro Cunqueiro. Servicio de Cardiología. Dirección: Estrada de Clara Campoamor, 341, 36213 Vigo, Pontevedra Correo electrónico: oscar.diaz.castro@sergas.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;42(5):373- 498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
2. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):104-132.
3. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13:329-345
4. Andrade JG, Wazni OM, Kuniss M, Hawkins NM, Deyell MW, Chierchia GB, Nissen S, Verma A, Wells GA, Turgeon RD. Cryoballoon Ablation as Initial Treatment for Atrial Fibrillation: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Aug 31;78(9):914-930. doi: 10.1016/j.jacc.2021.06.038. PMID: 34446164.
5. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, et al. Cryoballoon ablation as initial therapy for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384:316-324.
6. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al. Cryoballoon or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384:305-315.
7. Kuniss M, Pavlović, N, Velagic V, et al. Cryoballoon ablation vs. antiarrhythmic drugs: first-line therapy for patients with paroxysmal atrial fibrillation. *EP Europace*. 23. 10.1093/europace/euab029.
8. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with HF. *N Engl J Med* 2018;378:417-27.
9. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among participants with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1261-74.
10. Thomas KL, Al-Khalidi HR, Silverstein AP, et al. Ablation vs drug therapy for atrial fibrillation in racial and ethnic minorities. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:126-38.