

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 12, 2023

VOL. 388 NO. 2

Progression of Atrial Fibrillation after Cryoablation
or Drug Therapy

J.G. Andrade, M.W. Deyell, L. Macle, G.A. Wells, M. Bennett, V. Essebag, J. Champagne, J.-F. Roux, D. Yung,
A. Skanes, Y. Khaykin, C. Morillo, U. Jolly, P. Novak, E. Lockwood, G. Amit, P. Angaran, J. Sapp, S. Wardell,
S. Lauck, J. Cadrin-Tourigny, S. Kochhäuser, and A. Verma, for the EARLY-AF Investigators*

ABSTRACT



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

SOFÍA PIZARRO
RESIDENCIA DE
CARDIOLOGÍA
HOSPITAL ARGERICH

INTRODUCCIÓN

- La fibrilación auricular (FA) es una enfermedad crónica y progresiva que comienza como un trastorno eléctrico aislado pero que conduce a la remodelación estructural y eléctrica progresiva del corazón.
- Se ha observado que la progresión de FA paroxística a FA persistente ocurre en 8 a 15% de los pacientes durante 12 meses de seguimiento y se asocia con tasas crecientes de tromboembolismo, insuficiencia cardíaca y utilización de servicios de salud.



INTRODUCCIÓN

- Ensayos controlados aleatorizados no han mostrado una diferencia significativa en los resultados cardiovasculares cuando los pacientes con FA establecida fueron tratados con una estrategia de control de frecuencia o control farmacológico del ritmo.
- Sin embargo, una estrategia inicial de control del ritmo se ha asociado con un riesgo reducido de muerte por causas cardiovasculares y con tasas reducidas de ACV entre los pacientes a los que se les había diagnosticado FA en el año anterior.



INTRODUCCIÓN

- Se ha demostrado que la ablación con catéter reduce las recurrencias, mejora la calidad de vida y reduce la utilización de recursos de atención médica.
- Se postula que la intervención con ablación temprana en la evolución natural de la FA puede limitar la progresión de la enfermedad y mejorar los resultados clínicos.
- El ensayo **EARLY-AF** mostró que el tratamiento inicial de la **FA paroxística** sintomática con **crioablación** resultó en una **recurrencia significativamente menor** de cualquier taquiarritmia auricular de 30 segundos o más entre 91 y 365 días después inicio del tratamiento.



INTRODUCCIÓN

- El objetivo principal del análisis actual fue evaluar el efecto del control del ritmo inicial sobre la progresión a FA persistente según lo evaluado por un loop recorder.



MÉTODOS

- Ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico con adjudicación ciega del criterio de valoración en 18 centros de Canadá.
- Se diseñó para evaluar el efecto del tratamiento inicial de control del ritmo mediante crioablación con balón sobre la recurrencia de la taquiarritmia auricular al año de seguimiento, que es el criterio de valoración recomendado por las directrices para los ensayos que implican la ablación de la FA.
- También planeó un seguimiento a 3 años para evaluar el efecto en la progresión de la enfermedad según lo evaluado por un loop recorder.



MÉTODOS

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mayores de 18 años
- FA paroxística sintomática
- Al menos 1 episodio documentado electrocardiográficamente dentro de los 24 meses previos.
- Consentimiento informado

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Uso diario de antiarrítmico clase I o III a dosis terapéutica.



MÉTODOS

	Used first N (%)	Used second N (%)	Used third N (%)	Used anytime N (%)	Median dose (IQR) in mg/day
Flecainide	114 (76.5%)	10 (6.7%)	0	124 (83.2%)	200 (125, 250)
Propafenone	7 (4.7%)	9 (6.0%)	2 (1.3%)	18 (12.1%)	600 (450, 600)
Sotalol	23 (15.4%)	17 (11.4%)	2 (1.3%)	42 (28.2%)	160 (160, 240)
Dronedarone	5 (3.4%)	7 (4.7%)	0	12 (8.1%)	800 (800, 800)
Amiodarone	0	3 (2.0%)	4 (2.7%)	7 (4.7%)	200 (200, 200)
Total	149 (100%)	46 (30.9%)	8 (5.4%)		

- La anticoagulación oral se prescribió para pacientes mayores de 65 años o que tenían una puntuación CHADS de 1 o más.
- Además, los pacientes del grupo de ablación recibieron anticoagulación oral durante un mínimo de 3 meses, independientemente del riesgo de ACV.



MÉTODOS

- Los pacientes fueron seguidos durante al menos 3 años después del inicio del tratamiento con una llamada telefónica a los 7 días y con visitas a los 3, 6 y 12 meses y a partir de entonces cada 6 meses.
- Las transmisiones automáticas del loop recorder se obtuvieron diariamente y las transmisiones manuales se obtuvieron semanalmente.
- Datos de encuestas sobre calidad de vida (Quality-of-Life [AFEQT] y European Quality of Life-5 Dimensions [EQ-5D]) y los síntomas de FA (escala de síntomas de FA [CCS-SAF] de la Sociedad Cardiovascular Canadiense) se obtuvieron a los 6, 12, 24 y 36 meses.



MÉTODOS

Durante el seguimiento se les permitió cambiar a la estrategia de tratamiento alternativa solo si:

- Episodio de taquiarritmia auricular de 30 segundos o más que se produjera después del "período de cegamiento" (los primeros 90 días después del inicio del tratamiento).
- Para los pacientes del grupo de fármacos antiarrítmicos, la recurrencia había ocurrido a pesar de recibir una dosis terapéutica de un fármaco antiarrítmico
- La recurrencia había sido de suficiente gravedad clínica para justificar un cambio en la terapia de acuerdo con la práctica clínica habitual.



PUNTO FINAL PRIMARIO

- Evaluar la primera aparición de FA persistente, que se definió como un episodio de taquiarritmia auricular continua que dura **7 días o más** o de **48 horas a 7 días** pero necesita **cardioversión** para su finalización.
- También se presenta un seguimiento a tres años de la recurrencia de la taquiarritmia.

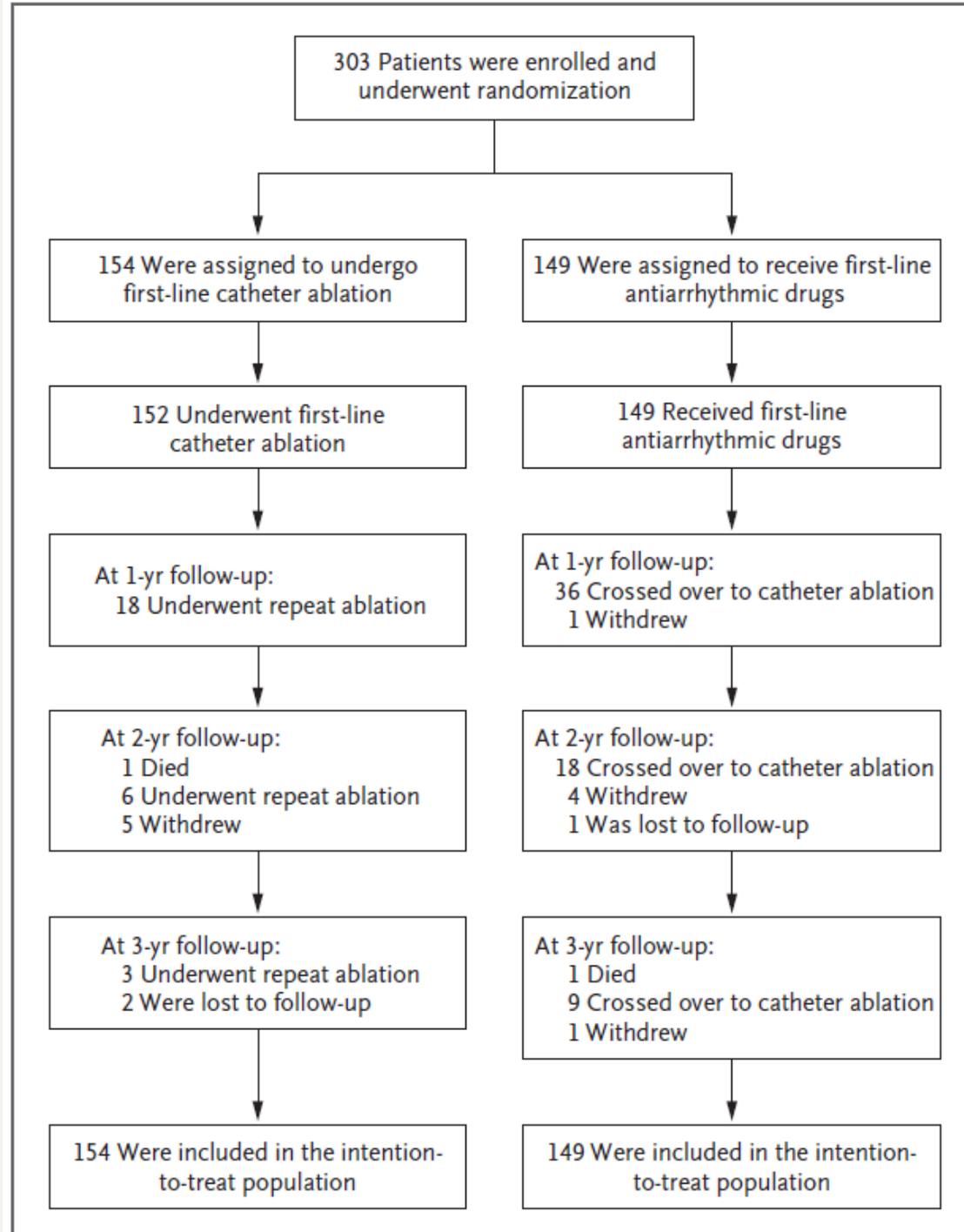


PUNTO FINAL SECUNDARIO

- Carga de arritmia (porcentaje de tiempo en FA).
- Calidad de vida evaluada por las encuestas.
- Utilización de atención médica (visitas al departamento de emergencias, hospitalizaciones, cardioversión o ablación sin protocolo).
- Eventos adversos graves.



MÉTODOS



CARACTERÍSTICAS BASALES

Baseline Characteristics	Antiarrhythmic Group		Ablation Group	
	Entire cohort n=149	Completed 36 months follow-up n=141	Entire cohort n=154	Completed 36 months follow-up n=146
Age — yr	59.5±10.6	59.6±10.7	57.7±12.3	58.2±11.2
Male sex — no. (%)	102 (68.5)	97 (68.8)	112 (72.7)	105 (71.9)
BMI — kg/m ²	29.7±9.3	29.8±9.4	30.9±14.2	29.9±8.9
Obesity (BMI >30) — no. (%)	53 (35.6)	49 (34.8)	56 (36.6)	53 (36.3)
Median AF duration — years from first diagnosis (IQR)	1 (0, 4)	1 (0, 4)	1 (0, 3)	1 (0, 3)
Median Symptomatic AF episodes per month (IQR)	3 (1, 10)	3 (1, 10)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Prior cardioversion — no. (%)	63 (42.3)	59 (41.8)	56 (36.4)	54 (37.0)
Median CHA ₂ DS ₂ -VASc Score** — (IQR)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)
Medications — no. (%)				
Beta-blocker	92 (61.7)	85 (60.3)	85 (55.2)	80 (54.8)
Non-dihydropyridine calcium-channel blocker	10 (6.7)	9 (13)	11 (7.1)	11 (15)
ACE-Inhibitor	21 (14.1)	20 (29)	24 (15.6)	23 (31)
Angiotensin II receptor blocker	18 (12.1)	18 (26)	20 (13.0)	20 (27)
Mineralocorticoid-receptor antagonist	1 (0.7)	1 (1)	1 (0.7)	1 (1)
Oral Anticoagulation use				
Warfarin	9 (6.0)	9 (7.8)	5 (3.3)	5 (4.3)
DOAC	87 (58.4)	84 (59.6)	98 (63.6)	96 (65.8)
Concomitant Cardiovascular Conditions — no. (%)				
• Hypertension	55 (36.9)	53 (37.6)	57 (37.0)	54 (37.0)
• Ischemic heart disease	7 (4.7)	6 (4.3)	12 (7.8)	12 (8.2)
• Sleep Apnea	32 (21.5)	30 (21.3)	32 (20.8)	30 (20.5)
• Prior stroke or transient ischemic attack	5 (3.4)	5 (3.5)	4 (2.6)	4 (2.7)
• Tobacco Use	10 (6.7)	9 (6.4)	8 (5.2)	8 (5.5)
• Stable Heart Failure†	14 (9.4)	12 (8.5)	14 (9.1)	13 (9.8)
Left atrial diameter — mm	38.1±6.5	38.0±6.7	39.5±5.0	39.4±4.9
Left atrial volume — mL/m ²	35.4±12.5	35.0±12.4	35.6±15.2	34.9±14.8
Left ventricular ejection fraction — %	59.8±7.6	59.8±7.7	59.6±7.0	59.8±7.1



RESULTADOS

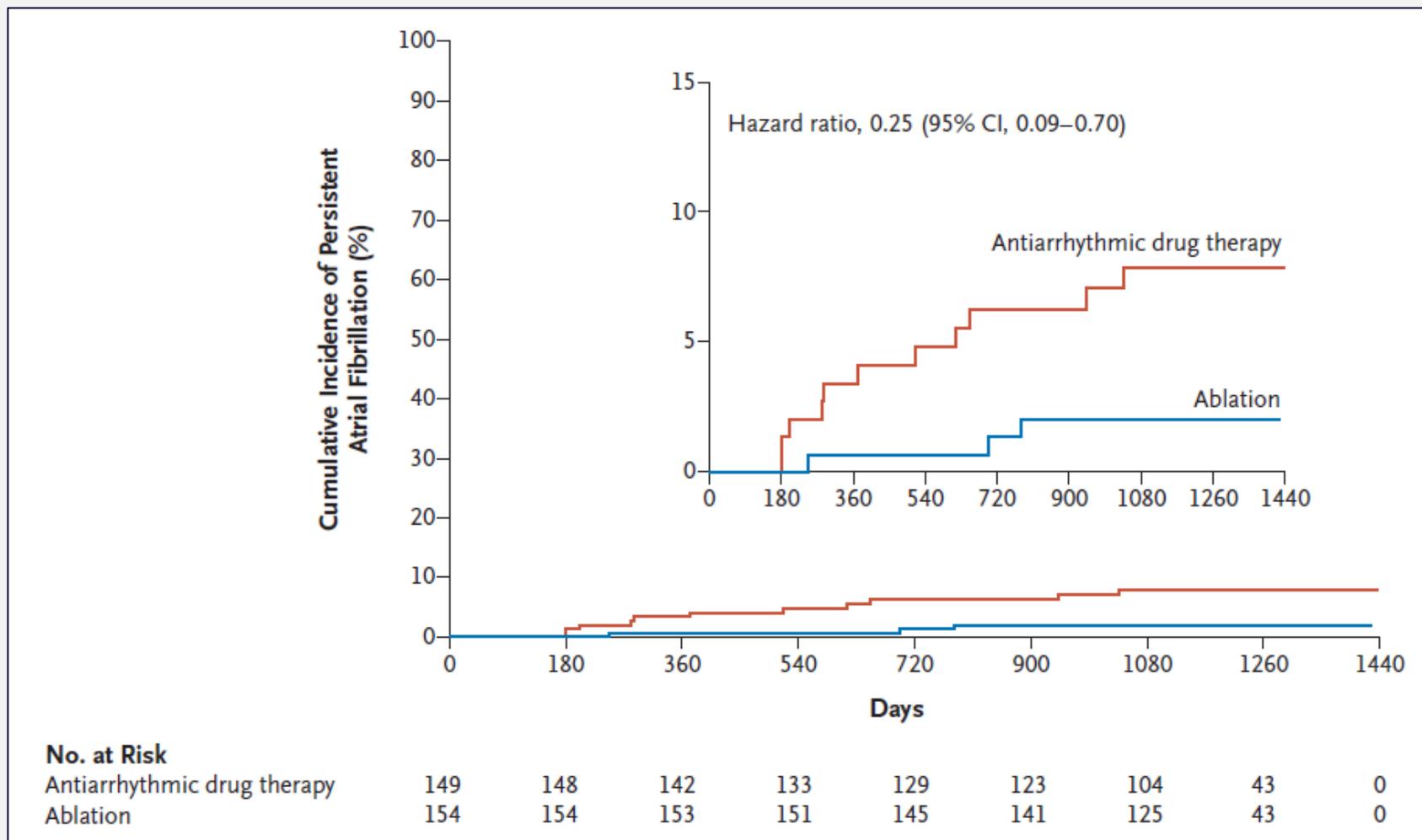
PUNTO FINAL PRIMARIO

End Point	Ablation Group (N= 154)	Antiarrhythmic Drug Group (N= 149)	Hazard Ratio (95% CI)
	<i>number (percent)</i>		
Progression to persistent atrial fibrillation from 91 days after treatment initiation to final follow-up	3 (1.9)	11 (7.4)	0.25 (0.09–0.70)
Recurrence of any atrial tachyarrhythmia			
From 91 days to 12 mo after treatment initiation†	66 (42.9)	101 (67.8)	0.48 (0.35–0.66)
From 91 days to 36 mo after treatment initiation	87 (56.5)	115 (77.2)	0.51 (0.38–0.67)



RESULTADOS

PUNTO FINAL PRIMARIO



RESULTADOS

PUNTO FINAL SECUNDARIO

End Point	Ablation Group (N=154)	Antiarrhythmic Drug Group (N=149)	Treatment Effect (95% CI)
Atrial fibrillation burden — % time in atrial fibrillation†			
From 91 days after treatment initiation to final follow-up			
Median (IQR)	0.00 (0.00–0.12)	0.24 (0.01–0.94)	
Mean	0.4±1.9	2.3±7.8	-1.9±0.7
At 91–365 days after treatment initiation‡			
Median (IQR)	0.00 (0.00–0.08)	0.13 (0.00–1.60)	
Mean	0.6±3.3	<u>3.9±12.4</u>	-3.3±1.0
At 366–730 days after treatment initiation			
Median (IQR)	0.00 (0.00–0.03)	0.03 (0.00–0.41)	
Mean	0.2±1.0	1.5±5.6	-1.3±0.5
At 731–1095 days after treatment initiation			
Median (IQR)	0.00 (0.00–0.04)	0.01 (0.00–0.18)	
Mean	0.3±2.3	1.4±8.3	-1.1±0.7
Quality-of-life end points§			
Change from baseline in AFEQT score¶			
At 12 mo‡	26.9±1.9	22.9±2.0	8.0±2.2
At 24 mo	29.7±2.0	24.7±2.0	9.0±2.3
At 36 mo	28.1±2.0	24.8±2.0	7.4±2.2



RESULTADOS

PUNTO FINAL SECUNDARIO

End Point	Ablation Group (N= 154)	Antiarrhythmic Drug Group (N= 149)	Treatment Effect (95% CI)
Change from baseline in EQ-5D score			
At 12 mo	0.06±0.01	0.01±0.01	0.05±0.02
At 24 mo	0.06±0.02	0.04±0.02	0.03±0.02
At 36 mo	0.06±0.02	0.01±0.02	0.05±0.02
Change from baseline in EQ-VAS score**			
At 12 mo‡	7.73±1.44	5.71±1.46	2.94±1.69
At 24 mo	7.44±1.56	6.53±1.55	1.87±1.85
At 36 mo	7.64±1.59	6.15±1.63	2.45±1.77
No symptoms — no. (%)†††			
At 12 mo‡	131 (85.1)	109 (73.2)	1.17 (1.05–1.30)
At 24 mo	121/128 (94.5)	110/131 (84.0)	1.13 (1.04–1.24)
At 36 mo	138/145 (95.2)	116/140 (82.9)	1.15 (1.06–1.26)
Secondary health care utilization end points‡‡			
Emergency department visit			
No. of patients with event (%)	40 (26.0)	46 (30.9)	0.84 (0.59–1.20)
No. of events	67	83	
Median no. of events per patient among those with an event (IQR)	1 (1–2)	1 (1–2)	



RESULTADOS

PUNTO FINAL SECUNDARIO

End Point	Ablation Group (N=154)	Antiarrhythmic Drug Group (N=149)	Treatment Effect (95% CI)
Hospitalization			
No. of patients with event (%)	8 (5.2)	25 (16.8)	0.31 (0.14–0.66)
No. of events	9	29	
Median no. of events per patient among those with an event (IQR)	1 (1–1)	1 (1–1)	
Cardioversion			
No. of patients with event (%)	14 (9.1)	20 (13.4)	0.68 (0.36–1.29)
No. of events	18	31	
Median no. of events per patient among those with an event (IQR)	1 (1–1)	1 (1–2)	
Nonprotocol ablation§§			
No. of patients with event (%)	27 (17.5)	63 (42.3)	0.41 (0.28–0.61)
No. of events	31	69	
Median no. of events per patient among those with an event (IQR)	1 (1–1)	1 (1–1)	
Safety end points — no. (%)‡‡			
Serious adverse event			
At 12 mo‡	5 (3.2)	6 (4.0)	0.81 (0.25–2.59)
At 36 mo	7 (4.5)	15 (10.1)	0.45 (0.19–1.05)
Any safety end-point event			
At 12 mo‡	14 (9.1)	24 (16.1)	0.59 (0.29–1.21)
At 36 mo	17 (11.0)	35 (23.5)	0.47 (0.28–0.79)



RESULTADOS

EVENTOS ADVERSOS

Event	Ablation Group (N=154)	Antiarrhythmic Drug Group (N=149)
Any safety end-point event		
No. of patients with event	17	35
No. of events	20	41
Death — no.	1*	1†
Cardiac event — no.		
Pericardial effusion or tamponade	0	1‡
Pericarditis	0	0
Exacerbation of heart failure	0	2
Syncope	1	3
Wide-complex tachycardia or proarrhythmic event	0	2
Bradycardia or arteriovenous block for which pacemaker insertion was warranted	2	4
Acute coronary syndrome	0	3
Neurologic event — no.¶		
Stroke	0	2
Transient ischemic attack	0	1
Vascular event — no.		
Arteriovenous fistula	0	0
Hematoma for which intervention was not warranted	1	0
Pseudoaneurysm for which intervention was warranted	0	0
Deep-vein thrombosis	1	0



RESULTADOS

EVENTOS ADVERSOS

Event	Ablation Group (N = 154)	Antiarrhythmic Drug Group (N = 149)
Pulmonary event — no.		
Persistent phrenic nerve palsy§	3	0
Pneumonia	1	0
Self-limited hemoptysis	1	1
Gastrointestinal event — no.		
Esophageal injury or perforation	0	0
Gastrointestinal upset such as indigestion or diarrhea	2	2
Acute pancreatitis	1	0
Bleeding in lower gastrointestinal tract	0	1
Adverse drug reaction leading to dose modification or discontinuation — no.		
Prolongation of QT interval	0	1
Presyncope	0	5
Tremor	0	1
Visual disturbance	0	1
Mild cognitive impairment	0	1
Insomnia	0	1
Angioedema	1	0



RESULTADOS

EVENTOS ADVERSOS

Event	Ablation Group (N=154)	Antiarrhythmic Drug Group (N=149)
Other event — no.		
Erectile dysfunction	0	1
Rash	0	1
Epistaxis	2	0
Joint pain	0	2
Migraine	1	0
Sepsis	0	1
Mood disorder	2	0
Urinary retention	0	1
Arteritis	0	1
Nephrolithiasis	0	1



DISCUSIÓN

- En este seguimiento de 3 años del EARLY-AF encontramos que una estrategia inicial de crioablación con balón se asoció con una menor incidencia de FA persistente, según lo determinado por loop recorders.
- El número necesario a tratar fue 18.
- La ablación también se asoció con una menor carga de arritmia que la terapia con fármacos.



DISCUSIÓN

- La remodelación eléctrica, contráctil y estructural inducida por la FA promueve la arritmia sostenida e impulsa la progresión de FA paroxística a persistente, un cambio que se ha informado que ocurre en 8 a 15% de los pacientes a los 12 meses de seguimiento y en 22 a 36% a los 10 años de seguimiento.
- Se ha postulado que los primeros intentos de restaurar y mantener el ritmo sinusal pueden brindar resultados beneficiosos a largo plazo.
- Aunque se ha observado que la remodelación eléctrica se revierte rápidamente después de la restauración del ritmo sinusal, los estudios han sugerido que la terapia con fármacos antiarrítmicos no revierte la remodelación estructural auricular ni afecta la progresión de la enfermedad.



DISCUSIÓN

- La ablación con catéter está diseñada para modificar el mecanismo patogénico de inicio y la perpetuación de la FA mediante una combinación de aislamiento venoso pulmonar, modulación del SNA (denervación vagal) y modificaciones del sustrato anatómico (predominantemente en la unión de la vena pulmonar con la aurícula izquierda).
- El seguimiento a largo plazo actual del ensayo EARLY-AF se basa en estas observaciones al mostrar que la ablación inicial con catéter fue potencialmente modificadora de la enfermedad.



DISCUSIÓN

- Se observó que aquellos pacientes que habían sido asignados para someterse a una ablación en primera instancia en comparación con el uso de medicamentos antiarrítmicos tuvieron menor progresión a FA persistente.
- Además, se asociaron con mejoras en la calidad de vida y una menor incidencia de hospitalización durante los 3 años de seguimiento.
- Aunque los resultados publicados recientemente del Atrial Fibrillation Progression Trial (ATTEST) mostraron tasas significativamente más bajas de progresión de la enfermedad después de la ablación por radiofrecuencia, ese ensayo inscribió exclusivamente a pacientes en los que ya se demostró que los medicamentos antiarrítmicos eran ineficaces.



DISCUSIÓN

- Por el contrario, este ensayo se realizó en una población de pacientes relativamente jóvenes y sanos con FA no tratada, utilizó monitorización cardíaca continua para la detección del punto final, evitó el uso de fármacos antiarrítmicos en el grupo de ablación y tuvo un seguimiento relativamente completo (94,7 % de la población del ensayo completó 36 meses de seguimiento).
- Además, los pacientes que se otros ensayos estaban predominantemente más avanzados en su curso clínico y las intervenciones que se usaron pueden no afectar la progresión de la enfermedad.



LIMITACIONES

- ✓ Aunque recopilamos datos sobre los resultados cardiovasculares, como el tromboembolismo, estos criterios de valoración solo pueden considerarse generadores de hipótesis.
- ✓ Varios pacientes pasaron de la terapia con medicamentos antiarrítmicos a la ablación con catéter después del fracaso de la terapia médica para controlar los síntomas, aunque es posible que no hayan recibido tratamiento suficiente.
- ✓ Dado que el ensayo fue llevado a cabo con una sola tecnología de ablación, los resultados observados pueden no ser generalizables a otras fuentes de ablación.



CONCLUSIÓN

En el seguimiento a 3 años, la incidencia de FA persistente o taquiarritmias auriculares recurrentes fue menor entre los pacientes que habían sido asignados para someterse a una crioablación inicial con balón que entre los que habían sido asignados para recibir medicamentos antiarrítmicos en primera línea.



PICOTS

- P** 303 pacientes de 60 años, sexo masculino (70%), HTA (37%), SAHOS (21%), AI 39 mm y FEy 60% con una media de 3 episodios de FA paroxística sintomática por mes y al menos 1 episodio documentado electrocardiográficamente dentro de los 24 meses previos en tto con BB (60%), IECA (12%), BCA (7%), ARM (1%).
- I** Ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico con adjudicación ciega del criterio de valoración.
- C** Tratamiento inicial de control del ritmo mediante crioablación con balón vs. cardioversión farmacológica para evaluar la aparición de FA permanente o taquiarritmia auricular al año y 3 años.
- O** Una estrategia inicial de crioablación con balón se asoció con una menor incidencia de FA persistente 0.25 (0.09-0.7). NNT 18.
Mejoras en la calidad de vida y una menor incidencia de hospitalización durante los 3 años de seguimiento. 0.31 (0.14-0.66)
- T** 2017-2020.
- S** 18 centros de Canadá.



The **NEW ENGLAND**
JOURNAL *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 12, 2023

VOL. 388 NO. 2

Progression of Atrial Fibrillation after Cryoablation
or Drug Therapy

J.G. Andrade, M.W. Deyell, L. Macle, G.A. Wells, M. Bennett, V. Essebag, J. Champagne, J.-F. Roux, D. Yung,
A. Skanes, Y. Khaykin, C. Morillo, U. Jolly, P. Novak, E. Lockwood, G. Amit, P. Angaran, J. Sapp, S. Wardell,
S. Lauck, J. Cadrin-Tourigny, S. Kochhäuser, and A. Verma, for the EARLY-AF Investigators*

ABSTRACT



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

SOFÍA PIZARRO
RESIDENCIA DE
CARDIOLOGÍA
HOSPITAL ARGERICH