

A decorative graphic consisting of a thin gold circle. A thick black bracket is on the left side, and a thick gold bracket is on the right side. A horizontal bar with a gold-to-white gradient is positioned across the middle of the circle.

***DATAS: Dual chamber and Atrial Tachyarrhythmias  
Adverse events Study***

Curso de Bioestadística  
11 Diciembre 2008

María M. García de Pablo

# Background

- Los estudios que han demostrado los beneficios del DAI en pacientes con riesgo de sufrir muerte súbita (MS) han sido siempre realizados con dispositivos monocamerales (SC).
- Los dispositivos bicamerales (DC) se esperaba que pudieran reducir los eventos adversos (EA) asociados a los DAI gracias a:
  - Sincronía AV.
  - Canal de sensado auricular para discriminar las taquicardias supraventriculares (TSV).
  - Tratamiento de arritmias auriculares.
- Otras posibles complicaciones asociadas a los DAI-DC.
  - Implante cable adicional en la aurícula.
  - La estimulación ventricular se ha asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca (IC) y Fibrilación Auricular (FA)

# Diseño del Estudio:

- Estudio Internacional, prospectivo, randomizado y cruzado (no ciego).
- **Objetivo Primario:**  
Estudiar si los DAI-DC reducen los eventos adversos clínicamente significativos (CSAE) comparados con los DAI-SC.
- **CSAE:**
  - Muerte.
  - Intervención invasiva cardíaca.
  - Hospitalización cardíaca (>24h) o prolongación de la misma.
  - Choques inapropiados ( $\geq 2$ ).
  - Taquicardia auricular sostenida sintomática (>48h).

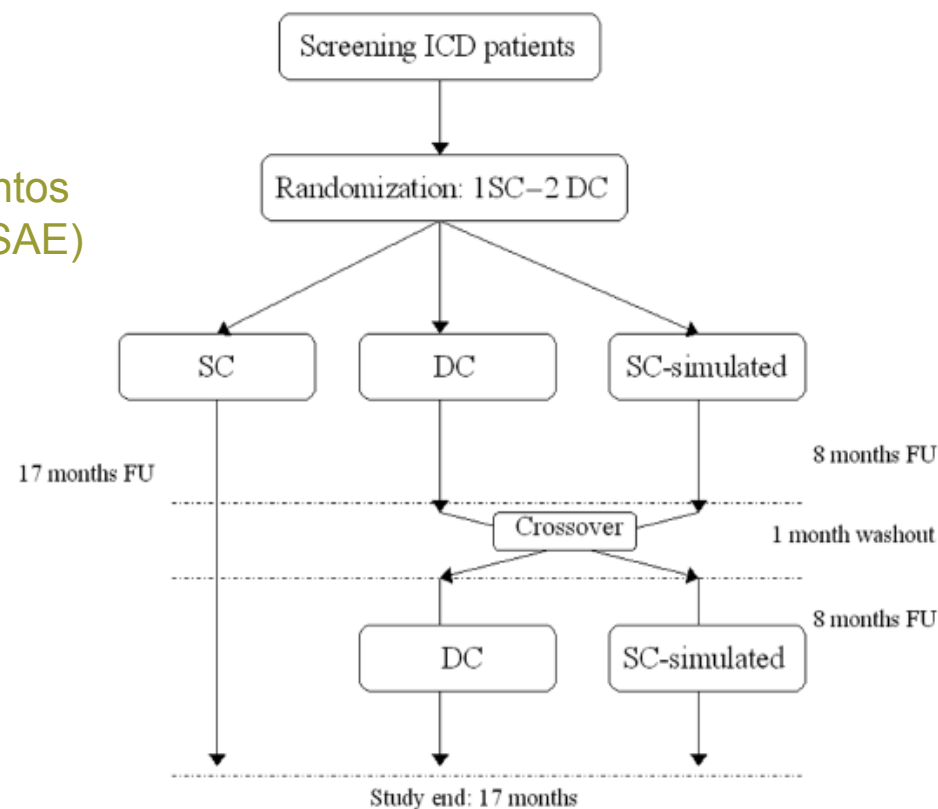


Figure 1 Study design. Flow chart of the three arms of the study.

# Criterios Inclusión / Exclusión

- **Inclusión:**
  - Indicación Clase I de DAI.
  
- **Exclusión**
  - Taquiarritmia auricular permanente.
  - Sin Cardiopatía.
  - Indicación de estimulación.
  - Recambio.
  - Válvula tricúspide mecánica.

# Plan de análisis estadístico:

- Tamaño de la muestra: 360 pacientes  
(200 DC vs 100 SC;  $\alpha=0.05$ , potencia 88.8%)
- Hipótesis: 15% ↓↓ en CSAE
- Puntuación de CSAE predefinida penalizando severidad de los EA:

# Flujo de Pacientes:

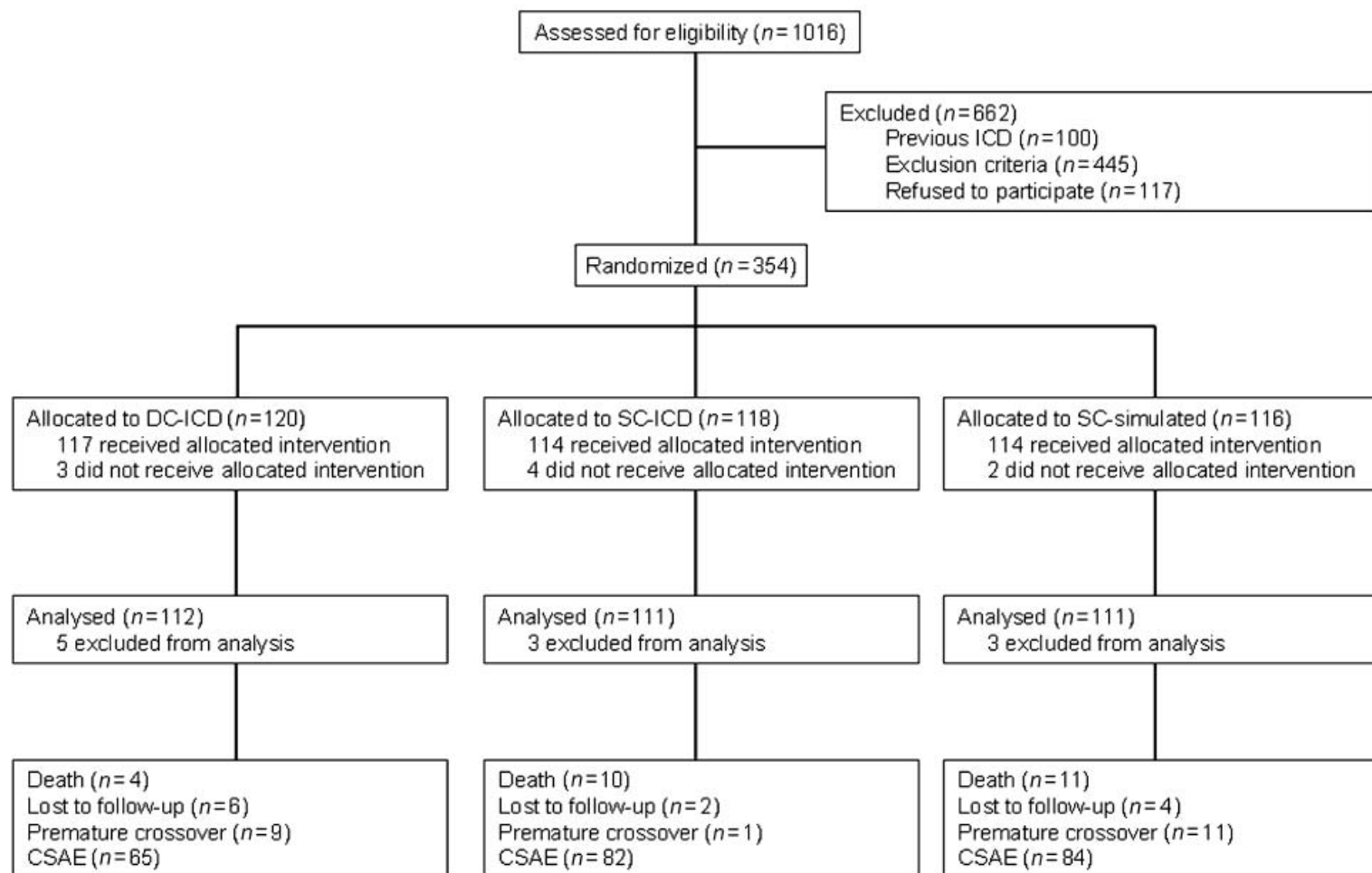
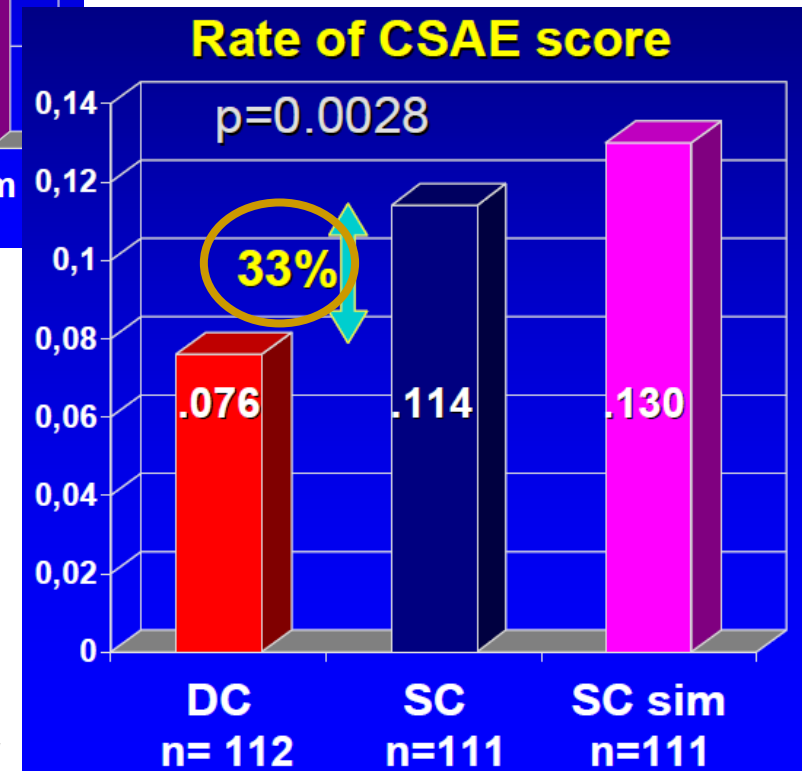
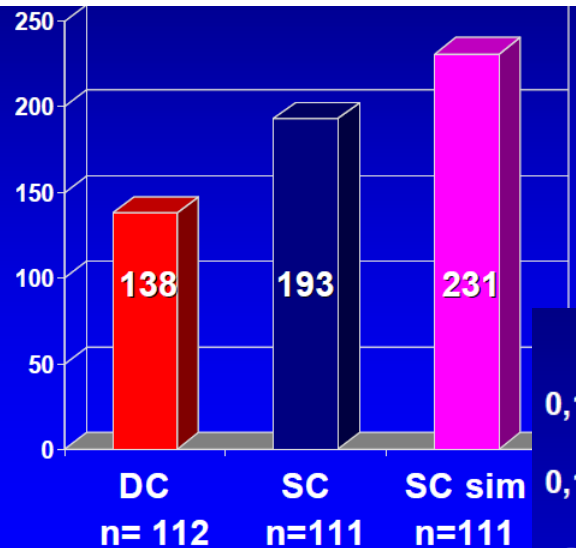
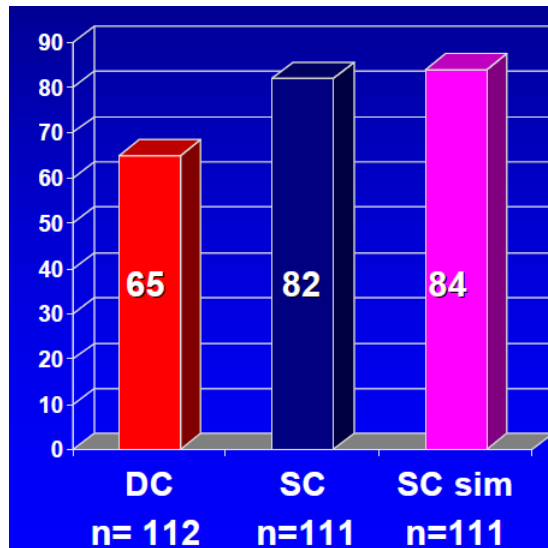


Figure 2 Summary of patient recruitment and follow-up.

# Resultados:



Análisis de Robustez  $p=0,031$

## Cada EA individualmente:

	<b>DC</b> <b>n = 112</b>	<b>SC</b> <b>n = 111</b>	<b>SC sim</b> <b>n = 111</b>
<b>Death</b>	<b>4 (4%)</b>	<b>10 (9%)</b>	<b>11 (10%)</b>
<b>Invasive interventions</b>	<b>10 (9%)</b>	<b>11 (10%)</b>	<b>12 (11%)</b>
<b>Hospitalizations</b>	<b>47 (42%)</b>	<b>42 (38%)</b>	<b>51 (46%)</b>
<b>Inappropriate shocks</b>	<b>3 (3%)</b>	<b>13 (12%)</b>	<b>7 (6%)</b>
<b>Long-duration AT</b>	<b>1 (1%)</b>	<b>6 (5%)</b>	<b>3 (3%)</b>



## Conclusión

- Los DAI-DC **reducen la tasa CSAE** en un **33%** con respecto a los SC en pacientes con indicación convencional de DAI pero sin indicación de estimulación antibradicardia.

# Análisis CONSORT Publicación:

Punto	Tema y Descripción	Cumplimiento	Detalles adicionales
1	Título y Resumen	X	No deja claro la randomización a 3 brazos ni que no es ciego.
2	Antecedentes	✓	Explica la problemática adicional que surge durante el estudio. DAVID
3	Métodos	✓	Indica un <b>cambio de indicación</b> producido durante el estudio.
4	Intervenciones	✓	Explica el diseño y la programación asignada a cada brazo.
5	Objetivos	✓	Comparación de los DAI SC y DC y explica el motivo del 3er brazo.
6	Endpoints	✓	CSAE-score diseñado para penalizar los eventos adversos <b>más severos</b> . <b>CSAE-Score Rate</b> (corregido por el periodo de seguimiento)
7	Tamaño de la muestra	✓	No explica las circunstancias para detener el estudio prematuramente.
8	Randomización-generación	X	No explica cómo se genera la secuencia randomizada
9	Randomización-mantenimiento ciego	✓	Se implementa a través de una <b>herramienta web</b> , y no hay posibilidad de saber la asignación con anterioridad.
10	Randomización-implementación	X	No explica quién incluye y asigna la intervención pero sí explica la existencia de un <b>comité para revisar cualquier cruce</b> .
11	Cegamiento	✓	Sólo es ciego el comité que revisa los eventos adversos.
12	Métodos Estadísticos	X	Explica qué se usa y por qué, así como qué se espera. Principio ITT. Sin embargo no detalla que el análisis del objetivo principal se realiza sólo sobre 2 de los brazos.

# Análisis CONSORT Publicación (2):

Punto	Tema y Descripción	Cumplimiento	Detalles adicionales
13	Resultados- Flujo de pacientes	X	No explica los motivos de exclusión de los pacientes sacados del análisis después de ser randomizados.
14	Reclutamiento	✓	Explica que el inicio es en el 2000 y la duración de cada fase, así como el estado del arte en el momento para entender el porqué del estudio.
15	Datos Demográficos	✓	Tabla con las características basales de la población estudiada.
16	Números analizados -ITT	✓	Especifica el criterio de ITT y los números absolutos del análisis.
17	Resultados y cómo han sido estimados	✓	También detalla todos los EACS. Análisis de Robustez.
18	Análisis adicionales	✓	No hay análisis adicionales reflejados en el artículo, aunque sí se realiza un análisis individual para cada tipo de EA que conforma el CSAE Score.
19	Eventos Adversos	✓	Se describen todos y cada uno, ya que forman parte del endpoint primario. Además, existe un comité ciego para analizarlos y adjudicarlos y una puntuación predefinida a priori para clasificarlos según su gravedad.
20	Discusión e Interpretación	✓	Se plantea en 3 apartados, uno sobre el endpoint principal, otro con las limitaciones y otro donde se discute y analiza cada EA del CSAE Score.
21	Generalizabilidad	✓	Compara su población con las de otros estudios y concluye que se puede considerar representativa de la práctica clínica diaria en países europeos.
22	Evidencia general	✓	Hay un apartado en concreto donde uniendo el resultado del endpoint principal y las limitaciones afirma que se debería estudiar si los algoritmos actuales que minimizan la estimulación ventricular pueden llegar a reducir aún más los EACS.

# Puntos Positivos (1):

## 1. Diseño:

- Randomización en **3 brazos** (SC, SC simulado y DC).
- Elaboración del **endpoint combinado** a priori penalizando la gravedad.
- Creación de un **comité de EA ciego**.
- Justificación de los **cruces** al comité.
- **Programación** ajustada adelantándose a la evidencia.

## 2. Métodos:

- **Puntuación a priori** penalizando la gravedad de los eventos.
- **Principio ITT**.

## Puntos Positivos (2):

### 3. Resultados:

- Cambio de indicaciones durante el estudio.
- Análisis de robustez de los resultados.

### 4. Discusión:

- Análisis individual de **cada EACS** e interpretación dentro de la evidencia actual.
- Análisis de las **limitaciones** y propuesta de investigación adicional con las herramientas de las que se dispone en la actualidad.

# Detalles + (1):

- Randomización en 3 brazos:
  - Permitir el diseño cruzado.
  - Facilitar la discriminación de las arritmias SV para el análisis.
  - Comprobar equivalencia entre SC y DC programado como SC.
- El análisis se realiza sólo entre los brazos DC y SC simulado.

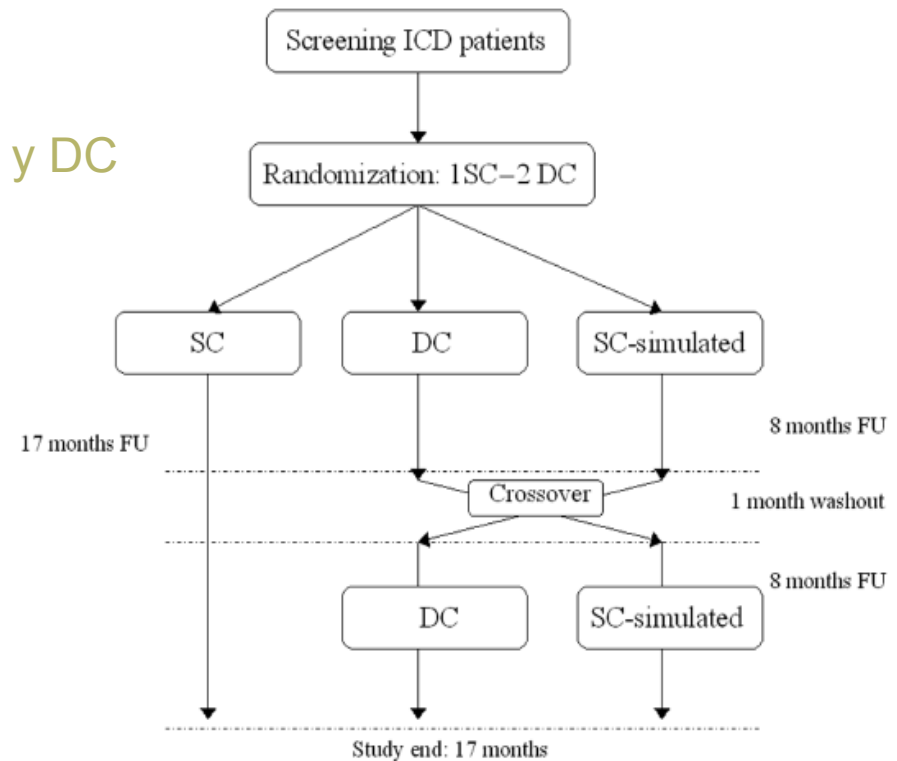


Figure 1 Study design. Flow chart of the three arms of the study.

# Detalles + (2)

- Endpoint
  - Conformado por EA que son clínicamente significativos:
    - Muerte por cualquier causa.
    - Arritmias auriculares sintomáticas o que requieren terminación urgente.
    - 2 o más choques inapropiados.
    - Intervención invasiva cardiaca.
    - Hospitalización cardiaca o prolongación de la misma.
  - Combinado con puntuación a priori penalizando la gravedad:
    - Cada CSAE = 1 punto.
    - Muerte = max nº CSAE + 1
    - Tasa del CSAE score corregida por el tiempo de seguimiento.
    - Comité de EA ciego.
  
- Prevención de cruces mediante:
  - Comité que lo debe aprobar.
  - Principio ITT.

## Detalles + (3)

### ■ Discusión:

#### ○ Limitaciones del **endpoint principal**:

- Tpo de seg bajo para observar repercusiones - de la estimulación VD.
- Nuevos algoritmos q ↓ estim de VD y podrían mejorar los resultados.

#### ○ Análisis de cada EA e interpretación dentro de la evidencia actual:

- Estimulación VD: Estudios DAVID e INTRINSIC.
- Choques inapropiados:  $\geq 2$  (tendencia mejor DC)
- Taquicardias auriculares: sólo las sintomáticas o de larga duración.
- Mortalidad total: comparación con DAVID y efecto de terminar las TA.

	DC n = 112	SC n = 111	SC sim n = 111
Death	4 (4%)	10 (9%)	11 (10%)
Invasive interventions	10 (9%)	11 (10%)	12 (11%)
Hospitalizations	47 (42%)	42 (38%)	51 (46%)
Inappropriate shocks	3 (3%)	13 (12%)	7 (6%)
Long-duration AT	1 (1%)	6 (5%)	3 (3%)



# Puntos negativos:

1. Título y Resumen:
  - No explica bien la **randomización a 3 brazos** ni su justificación.
2. Métodos:
  - Faltan detalles de cómo se produce la **secuencia de randomización**, y qué personas son las responsables de comunicarlo a los pacientes.
  - No explica en qué condiciones debería ser detenido el estudio de manera prematura.
  - No se detalla que el análisis del endpoint principal sólo se hace entre 2 de los brazos.
3. Resultados:
  - Faltan los detalles de los **pacientes que han sido excluidos** después de ser randomizados.

## Conclusión Análisis

---

- El artículo cumple bastante bien con la guía **CONSORT** excepto en detalles puntuales anteriormente detallados.

**[ Gracias por su atención ]**

---