

## Artículo original

## Cierre de la orejuela izquierda por ictus pese a la anticoagulación oral (ictus resistente): resultados del registro Amplatzer Cardiac Plug



Ignacio Cruz-González<sup>a,\*</sup>, Rocío González-Ferreiro<sup>a</sup>, Xavier Freixa<sup>b</sup>, Sameer Gafoor<sup>c</sup>, Samera Shakir<sup>d</sup>, Heyder Omran<sup>e</sup>, Sergio Berti<sup>f</sup>, Gennaro Santoro<sup>g</sup>, Joelle Kefer<sup>h</sup>, Ulf Landmesser<sup>i</sup>, Jens Erik Nielsen-Kudsk<sup>j</sup>, Prapa Kanagaratnam<sup>k</sup>, Fabian Nietlispach<sup>d,i</sup>, Steffen Gloekler<sup>d</sup>, Adel Aminian<sup>l</sup>, Paolo Danna<sup>m</sup>, Marco Rezzaghi<sup>f</sup>, Friederike Stock<sup>e</sup>, Miroslava Stolcova<sup>g</sup>, Luis Paiva<sup>n</sup>, Marco Costa<sup>n</sup>, Xavier Millán<sup>o</sup>, Reda Ibrahim<sup>p</sup>, Tobias Tichelbäcker<sup>q</sup>, Wolfgang Schillinger<sup>q</sup>, Jai-Wun Park<sup>r</sup>, Horst Sievert<sup>c</sup>, Bernhard Meier<sup>d</sup> y Apostolos Tzikas<sup>s</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), CIBERCV, Salamanca, España

<sup>b</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Clínico, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Department of Cardiology, CardioVascular Center Frankfurt, Fráncfort, Alemania

<sup>d</sup> Department of Cardiology, University Hospital of Bern, Berna, Suiza

<sup>e</sup> Department of Cardiology, University Hospital of Bonn, Bonn, Alemania

<sup>f</sup> Department of Cardiology, Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Massa, Italia

<sup>g</sup> Department of Cardiology, Ospedale Careggi di Firenze, Florencia, Italia

<sup>h</sup> Department of Cardiology, St-Luc University Hospital, Bruselas, Bélgica

<sup>i</sup> Department of Cardiology, University Hospital of Zurich, Zúrich, Suiza

<sup>j</sup> Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Skejby, Dinamarca

<sup>k</sup> Department of Cardiology, Imperial College Healthcare NHS Trust, Londres, Reino Unido

<sup>l</sup> Department of Cardiology, Centre Hospitalier Universitaire de Charleroi, Charleroi, Bélgica

<sup>m</sup> Department of Cardiology Ospedale Luigi Sacco, Milán, Italia

<sup>n</sup> Department of Cardiology, Coimbra University Hospital Centre, Coimbra, Portugal

<sup>o</sup> Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>p</sup> Department of Cardiology, Montreal Heart Institute, Montreal, Canadá

<sup>q</sup> Department of Cardiology, University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Heart Center Cologne, Colonia, Alemania

<sup>r</sup> Department of Cardiology, Coburg Hospital, Coburgo, Alemania

<sup>s</sup> Department of Cardiology, AHEPA University Hospital, Tesalónica, Grecia

## Historia del artículo:

Recibido el 12 de noviembre de 2018

Aceptado el 18 de febrero de 2019

On-line el 27 de julio de 2019

## Palabras clave:

Cierre percutáneo de la orejuela izquierda

Ictus isquémico

Anticoagulación oral crónica

Fibrilación auricular

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** A pesar de la eficacia de los anticoagulantes orales (ACO), algunos pacientes mantienen un alto riesgo residual y presentan ictus aun estando en tratamiento con ACO, y falta evidencia sobre el tratamiento de estos pacientes. El objetivo del estudio es analizar la seguridad y la eficacia del cierre percutáneo de la orejuela izquierda (OI) como prevención secundaria para pacientes con fibrilación auricular no valvular que han experimentado un ictus/accidente isquémico transitorio a pesar de los ACO (ictus resistente [IR]).

**Métodos:** Se estudió a 1.047 pacientes consecutivos con fibrilación auricular no valvular sometidos a cierre percutáneo de la OI incluidos en el registro multicéntrico Amplatzer Cardiac Plug. Se seleccionó a los pacientes con IR como indicación para el cierre de la OI, y se los comparó con pacientes con otras indicaciones.

**Resultados:** En un total de 115 pacientes (11%) se produjo un IR. Las escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y HAS-BLED eran significativamente más altas en el grupo de IR (5,5 ± 1,5 frente a 4,3 ± 1,6; p < 0,001 y 3,9 ± 1,3 frente a 3,1 ± 1,2; p < 0,001). No hubo diferencias significativas en los eventos mayores de seguridad periprocedimiento (el 7,8 frente al 4,5%; p = 0,1). Tras 16,2 ± 12,2 meses de seguimiento medio, la tasa anual de ictus/accidente isquémico transitorio observada fue del 2,6% (el 65% de reducción del riesgo) y la tasa anual de hemorragia mayor observada fue del 0% (el 100% de reducción del riesgo) en los pacientes con IR.

**Conclusiones:** Los pacientes con IR sometidos a cierre percutáneo de la OI presentaron resultados de seguridad similares que los pacientes sin IR, con una reducción significativa de los eventos de ictus/accidente isquémico transitorio y hemorragia mayor durante el seguimiento.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.05.015>

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Paseo de San Vicente 139, 37007 Salamanca, España. Correo electrónico: [cruzgonzalez.ignacio@gmail.com](mailto:cruzgonzalez.ignacio@gmail.com) (I. Cruz-González).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.02.018>

0300-8932/© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Left atrial appendage occlusion for stroke despite oral anticoagulation (resistant stroke). Results from the Amplatzer Cardiac Plug registry

### ABSTRACT

#### Keywords:

Left atrial appendage occlusion  
Ischemic stroke  
Anticoagulant therapy  
Atrial fibrillation

**Introduction and objectives:** Despite the efficacy of oral anticoagulant (OAC) therapy, some patients continue to have a high residual risk and develop a stroke on OAC therapy (resistant stroke [RS]), and there is a lack of evidence on the management of these patients. The aim of this study was to analyze the safety and efficacy of left atrial appendage occlusion (LAAO) as secondary prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation who have experienced a stroke/transient ischemic attack despite OAC treatment.

**Methods:** We analyzed data from the Amplatzer Cardiac Plug multicenter registry on 1047 consecutive patients with nonvalvular atrial fibrillation undergoing LAAO. Patients with previous stroke on OAC therapy as indication for LAAO were identified and compared with patients with other indications.

**Results:** A total of 115 patients (11%) with RS were identified. The CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and the HAS-BLED score were significantly higher in the RS group (respectively  $5.5 \pm 1.5$  vs  $4.3 \pm 1.6$ ;  $P < .001$ ;  $3.9 \pm 1.3$  vs  $3.1 \pm 1.2$ ;  $P < .001$ ). No significant differences were observed in periprocedural major safety events (7.8 vs 4.5%;  $P = .1$ ). With a mean clinical follow-up of  $16.2 \pm 12.2$  months, the observed annual stroke/transient ischemic attack rate for the RS group was 2.6% (65% risk reduction) and the observed annual major bleeding rate was 0% (100% risk reduction).

**Conclusions:** Patients with RS undergoing LAAO showed similar safety outcomes to patients without RS, with a significant reduction in stroke/transient ischemic attack and major bleeding events during follow-up. Adequately powered controlled trials are needed to further investigate the use of LAAO in RS patients.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Abreviaturas

ACO: anticoagulación oral  
AIT: accidente isquémico transitorio  
AVK: antagonistas de vitamina K  
COI: cierre de la orejuela izquierda  
IR: ictus resistente  
NACO: anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K

### INTRODUCCIÓN

El cierre de la orejuela izquierda (COI) mediante una técnica percutánea es una alternativa de tratamiento para la prevención del ictus en los pacientes con fibrilación auricular no valvular<sup>1-3</sup>. La tasa anual de ictus isquémico es de aproximadamente un 5% en los pacientes con fibrilación auricular no valvular no tratados<sup>4</sup>. Este riesgo se reduce de manera significativa usando antagonistas de la vitamina K (AVK), en hasta un 64% en comparación con placebo<sup>5</sup>, y el tratamiento de anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (NACO) se asocia con menores riesgos de ictus y de embolia sistémica (19%), en comparación con el uso de AVK<sup>6</sup>. A pesar de la eficacia del tratamiento de anticoagulación oral (ACO), algunos pacientes siguen presentando un riesgo residual elevado y sufren un ictus durante el tratamiento con ACO (a lo que denominaremos en adelante «ictus resistente» [IR]). Para los pacientes con IR a pesar de un tratamiento adecuado con AVK, una vez descartadas otras posibles causas, la guía vigente propone aumentar el valor de la razón internacional normalizada (INR) establecido como objetivo a 2,5-3,5 en los pacientes tratados con AVK o cambiar el tratamiento de AVK a NACO<sup>2</sup>. Sin embargo, la evidencia existente no basta para decidir el tratamiento de los pacientes que han sufrido un ictus durante el tratamiento con NACO. Así pues, los pacientes que sufren un ictus durante el tratamiento con un AVK y tienen el INR entre 2,5 y 3,5 podrían ser candidatos adecuados para un COI percutáneo; los que tengan una

contraindicación para el cambio de tratamiento a un NACO (p. ej., a causa de una insuficiencia renal avanzada) o los que sufren un ictus a pesar del tratamiento con un NACO. Sin embargo, hasta el momento no se ha analizado el COI en este grupo específico de pacientes.

El objetivo del presente estudio es investigar la seguridad y los resultados a largo plazo de la intervención en pacientes con fibrilación auricular no valvular a los que se realizó un COI percutáneo por haber sufrido un ictus a pesar del tratamiento con ACO.

### MÉTODOS

Estudio retrospectivo, realizado en 22 centros entre diciembre de 2008 y noviembre de 2013, que incluyó a 1.047 pacientes consecutivos con fibrilación auricular no valvular a los que se practicó un COI con un Amplatzer Cardiac Plug (ACP, Abbott; Plymouth, Minnesota, Estados Unidos) y que fueron incluidos en el registro multicéntrico de Amplatzer Cardiac Plug<sup>1</sup>. Para los fines de este estudio, se identificó a los pacientes con un ictus previo durante el tratamiento como indicación para el COI, y se los comparó con los tratados por otras indicaciones. El éxito de la intervención se definió como el implante satisfactorio del Amplatzer Cardiac Plug en la orejuela izquierda. Los eventos adversos periintervención (aparecidos entre 0 y 7 días después de la intervención o antes del alta hospitalaria, lo que sucediera más tarde) se basaron en los criterios VARC<sup>7</sup>: muerte, infarto de miocardio, ictus, accidente isquémico transitorio (AIT), embolia sistémica, embolia gaseosa, embolización del dispositivo, taponamiento cardíaco y hemorragia mayor. Los eventos adversos aparecidos durante el seguimiento (excluidos los eventos adversos periintervención) fueron muerte (por cualquier causa, cardiovascular o no), ictus, AIT, embolia sistémica y hemorragia mayor. Se registró la medicación antitrombótica utilizada en la fecha de ingreso y en la última visita de seguimiento. Se individualizó el tipo de tratamiento antitrombótico y su duración según los antecedentes del paciente, la indicación para el COI y la preferencia del médico. Se evaluó la eficacia del dispositivo para prevenir el ictus,

el AIT y la embolia sistémica comparando la tasa de eventos real en el seguimiento con la tasa de eventos predicha según la puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC<sup>8,9</sup>. De igual modo, la reducción de la hemorragia se evaluó comparando los eventos de hemorragia mayor reales con la tasa predicha según la puntuación HAS-BLED<sup>10</sup>.

### Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan en forma de media  $\pm$  desviación estándar y las variables discretas, mediante frecuencia y porcentaje. Las variables continuas se evaluaron con la prueba de la t de Student para muestras independientes y las variables discretas, con la prueba de la  $\chi^2$ . Se consideró estadísticamente significativo un valor de p bilateral  $< 0,05$ . Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS 22.0 (SPSS Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos).

### RESULTADOS

Se identificó a un total de 115 pacientes (11%) con ictus durante el tratamiento con ACO (grupo de IR). Las características de los pacientes en situación basal y las características de la intervención se muestran en la **tabla 1** y la **tabla 2**. Los pacientes con un IR no presentaban diferencias estadísticamente significativas respecto a los del grupo de otras indicaciones por lo que respecta a las características iniciales o de la intervención.

La media de la puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC fue significativamente superior en los pacientes con IR ( $5,5 \pm 1,5$  frente a  $4,3 \pm 1,6$ ;  $p < 0,001$ ), la media de la puntuación HAS-BLED fue también mayor en el grupo de IR ( $3,9 \pm 1,3$  frente a  $3,1 \pm 1,2$ ;  $p < 0,001$ ). El riesgo anual de tromboembolia estimado según la puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC fue mayor en el grupo de IR ( $7,4 \pm 2,6$  frente a  $5,4 \pm 2,7$ ;  $p < 0,001$ ), y el riesgo anual de hemorragia mayor estimado según la puntuación HAS-BLED fue asimismo superior en los pacientes con IR ( $7,3 \pm 2,0$  frente a  $6,0 \pm 2,2$ ;  $p < 0,001$ ) (**tabla 3**).

La intervención tuvo éxito en 1.019 pacientes (97,3%) de la cohorte total, sin que hubiera diferencias significativas entre los 2 grupos (**tabla 4**). No se observaron diferencias significativas en cuanto a los eventos mayores de la seguridad periintervención entre los 2 grupos (el 7,8 frente al 4,5%;  $p = 0,1$ ). Se observaron diferencias no significativas entre los 2 grupos en la medicación

antitrombótica en la situación basal y en el último seguimiento (**tabla 5**).

La media de duración del seguimiento clínico fue de  $16,2 \pm 12,2$  meses, con un total de 1.349 años-paciente, y se completó en 1.001 de los 1.019 pacientes con éxito del implante (98,2%). En total, 561 pacientes completaron como mínimo 1 año de seguimiento. La tasa anual observada de ictus o AIT en el seguimiento del grupo de IR fue del 2,6% (reducción relativa de la tromboembolia del 65% según la puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC) mientras que fue del 1,2% en los pacientes sin IR (reducción relativa del 78% según la puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC) (**figura 1**). La tasa anual observada de hemorragia mayor en el seguimiento del grupo de IR fue del 0% (reducción relativa del 100% según la puntuación HAS-BLED), mientras que en los pacientes sin IR fue del 1,2% (reducción relativa del 79%) (**figura 2**). Se dispuso de una ecocardiografía transesofágica en el seguimiento de 632 de los 1.001 pacientes (63%) con éxito del implante (grupo de IR, 78 de 111 pacientes [70%], y grupo control, 554 de 890 pacientes [62%];  $p = 0,099$ ). La exploración se realizó tras una mediana de 7 [intervalo intercuartílico, 3-11] meses después de realizado el COI. No hubo diferencias significativas entre grupos en las tasas de trombosis del dispositivo y de fugas peridispositivo (trombosis del dispositivo en los pacientes con IR frente a los del grupo de control, el 5,2 frente al 4,4%;  $p = 0,754$ ; y fugas peridispositivo en los pacientes con IR frente a los del grupo de control, el 12,8 frente al 11,4%;  $p = 0,708$ ).

La mortalidad por cualquier causa a 1 año fue del 4,3% en la población total (**figura 3**). Se registró un total de 63 muertes durante el seguimiento, 8 (7,2%) en el grupo de IR y 55 (6,2%) en el grupo sin IR ( $p = 0,67$ ). Hubo 8 muertes periintervención (1 en el grupo de IR [0,9%] y 7 [0,8] en el grupo sin IR;  $p = 0,89$ ) y no se registró ninguna relacionada con el dispositivo. Hubo 18 ictus o AIT durante el seguimiento, 4 (3,6%) en el grupo de IR y 14 (1,6%) en el grupo sin IR ( $p = 0,12$ ). En la **figura 4** se muestran las curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia acumulada sin ictus ni AIT.

### DISCUSIÓN

En este estudio se evalúa el papel del COI en los pacientes con fibrilación auricular no valvular que habían sufrido un ictus a pesar del tratamiento de ACO. Los resultados más importantes del

**Tabla 1**  
Características basales de los pacientes

	Total (N = 1047)	IR (n = 115)	Otros (n = 932)	p
Edad (años)	74,9 $\pm$ 8,4	73,8 $\pm$ 10,2	75,1 $\pm$ 8,2	NS
Varones	648 (62,0)	75 (65,2)	573 (61,5)	NS
<b>Fibrilación auricular</b>				
Permanente	594 (56,7)	63 (54,8)	531 (57,0)	NS
Paroxística o persistente	453 (43,3)	52 (45,2)	401 (43,0)	NS
Índice de masa corporal	27,2 $\pm$ 4,8	27,0 $\pm$ 4,4	27,2 $\pm$ 4,9	NS
Hipertensión arterial	868 (82,9)	93 (80,9)	775 (83,2)	NS
Dislipemia	326 (47,7)	28 (46,7)	298 (47,8)	NS
Diabetes mellitus	306 (29,3)	34 (29,6)	272 (29,2)	NS
Tabaquismo	116 (16,2)	8 (13,3)	108 (16,5)	NS
<b>Enfermedad coronaria</b>				
Infarto de miocardio	164 (15,9)	13 (11,5)	151 (16,4)	NS
ICP	228 (22,2)	24 (21,2)	204 (22,3)	NS
CABG	166 (20,0)	19 (26,8)	147 (19,4)	NS
<b>Enfermedad carotídea</b>				
Enfermedad renal crónica	87 (8,4)	11 (9,7)	76 (8,3)	NS
	281 (27,3)	23 (20,4)	258 (28,1)	0,08

CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; IR: ictus resistente. Los valores expresan media  $\pm$  desviación estándar o n (%).

**Tabla 2**  
Características de la intervención

Número de pacientes	Total (n = 1047)	IR (n = 115)	Otros (n = 932)	p
Éxito	1.010 (97,3)	112 (97,4)	907 (97,3)	NS
Tamaño de ACP (mm)				
16	32 (3,1)	3 (2,7)	29 (3,2)	NS
18	51 (4,9)	8 (7,2)	43 (4,8)	NS
20	106 (10,1)	8 (7,2)	98 (10,8)	NS
22	208 (19,9)	13 (11,7)	195 (21,5)	NS
24	204 (19,5)	25 (22,5)	179 (19,8)	NS
26	172 (16,4)	25 (22,5)	147 (16,2)	NS
28	103 (9,8)	14 (12,6)	89 (9,8)	NS
30	140 (13,4)	15 (13,5)	125 (13,8)	NS
Sin éxito o desconocido	31 (3,0)	4 (3,5)	27 (2,9)	NS

ACP: Amplatzer Cardiac Plug; IR: ictus resistente.  
Las variables se presentan como n (%).

**Tabla 3**  
Puntuaciones de riesgo y riesgo anual predicho de tromboembolia y hemorragia mayor

Número de pacientes	Total (n = 1.047)	IR (n = 115)	Otros (n = 932)	p
Puntuación CHADS <sub>2</sub>	2,8 ± 1,3	3,9 ± 1,0	2,6 ± 1,3	< 0,001
Puntuación CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	4,5 ± 1,6	5,5 ± 1,5	4,3 ± 1,6	< 0,001
Riesgo anual de tromboembolia predicho (%)	5,7 ± 2,8	7,4 ± 2,6	5,4 ± 2,7	< 0,001
Puntuación HAS-BLED	3,1 ± 1,2	3,9 ± 1,3	3,1 ± 1,2	< 0,001
Riesgo anual de hemorragia mayor predicho (%)	5,6 ± 2,8	7,3 ± 2,0	6,0 ± 2,2	< 0,001

IR: ictus resistente.  
Los valores expresan media ± desviación estándar.

**Tabla 4**  
Éxito de la intervención y eventos adversos mayores

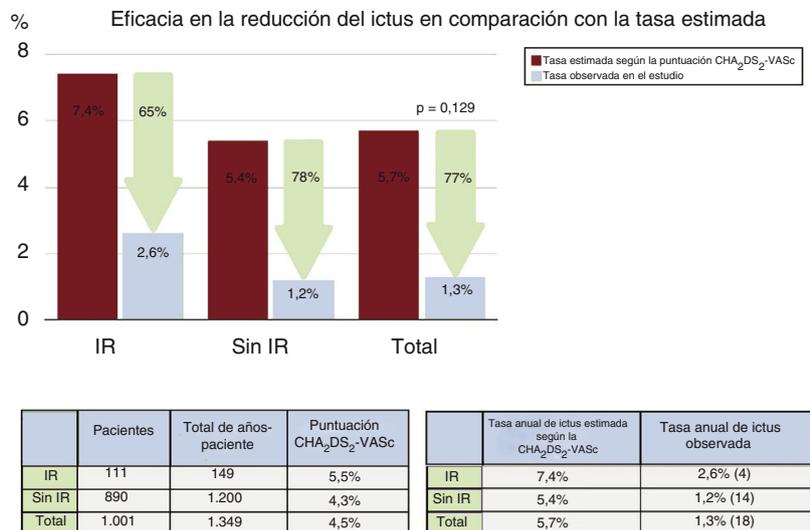
Número de pacientes	Total (n = 1.047)	IR (n = 115)	Otros (n = 932)	p
Éxito de la intervención	1.019 (97)	112 (97)	907 (97)	NS
Eventos adversos mayores	51 (4,9)	9 (7,8)	42 (4,5)	NS
Muerte	8 (0,8)	1 (0,9)	7 (0,8)	NS
Ictus	9 (0,9)	3 (2,6)	6 (0,6)	NS
Embolia sistémica	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	NS
Infarto de miocardio	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)	NS
Taponamiento cardíaco	16 (1,5)	3 (2,6)	13 (1,4)	NS
Hemorragia mayor	14 (1,3)	2 (1,7)	12 (1,3)	NS
Embolización de dispositivo con necesidad de cirugía	2 (0,2)	0 (0,0)	2 (0,2)	NS
Embolización de dispositivo con extracción con asa	7 (0,7)	1 (0,9)	6 (0,6)	NS
Necesidad de cirugía*	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	NS

IR, ictus resistente.  
Los valores expresan n (%).  
\* Aparte de la embolización del dispositivo.

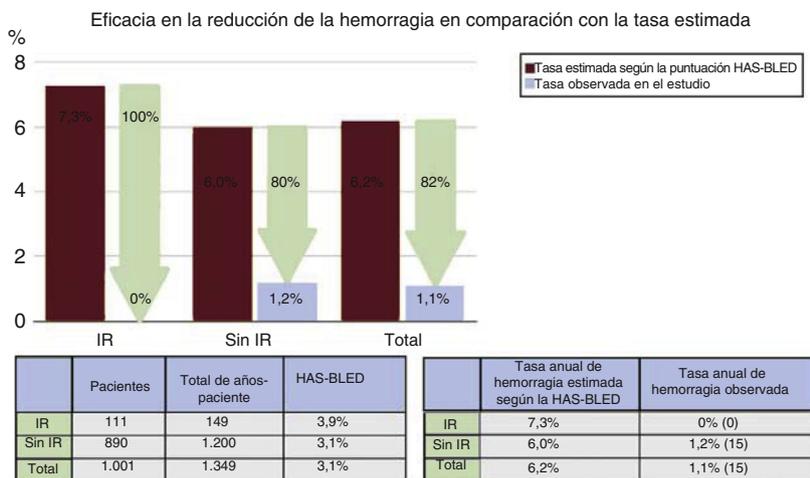
**Tabla 5**  
Medicación antitrombótica en la situación inicial y en el seguimiento

Pacientes, n	Inicial				Seguimiento			
	Total, 1.047	IR, 115	Otros, 932	p	Total, 1.001	IR	Otros	p
Ácido acetilsalicílico	641 (61,2)	71 (61,7)	570 (61,2)	NS	845 (84,4)	85 (76,6)	760 (85,4)	0,016
Clopidogrel	232 (22,2)	24 (20,9)	208 (22,3)	NS	242 (24,2)	36 (32,4)	206 (23,1)	0,031
Ácido acetilsalicílico y clopidogrel	164 (15,7)	17 (14,8)	147 (15,8)	NS	189 (18,9)	24 (21,6)	165 (18,5)	NS
AVK	255 (24,4)	46 (40)	209 (22,4)	< 0,001	30 (3)	6 (5,4)	24 (2,7)	NS
NACO	31 (3)	2 (1,7)	29 (3,1)	NS	14 (1,4)	3 (2,7)	11 (1,2)	NS
HBPM	168 (16)	6 (5,2)	162 (17,4)	0,001	2 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,4)	NS
Desconocido	15 (1,4)	4 (3,5)	11 (1,2)	NS	19 (1,9)	4 (3,6)	15 (1,7)	NS

AVK: antagonistas de la vitamina K; HBPM: heparina de bajo peso molecular; IR: ictus resistente; NACO: anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K.  
Los valores se presentan como n (%).



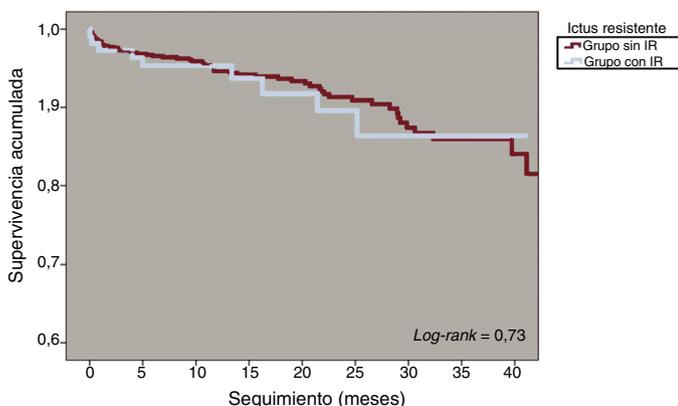
**Figura 1.** Eficacia del cierre de la orejuela izquierda para reducir la tromboembolia según la tasa anual predicha mediante la puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc durante el seguimiento. Se compara a los pacientes con ictus resistente (IR) con los pacientes sin IR.



**Figura 2.** Eficacia del cierre de la orejuela izquierda para reducir la hemorragia según la tasa anual predicha mediante la puntuación HAS-BLED durante el seguimiento. Se compara a los pacientes con ictus resistente (IR) con los pacientes sin IR.

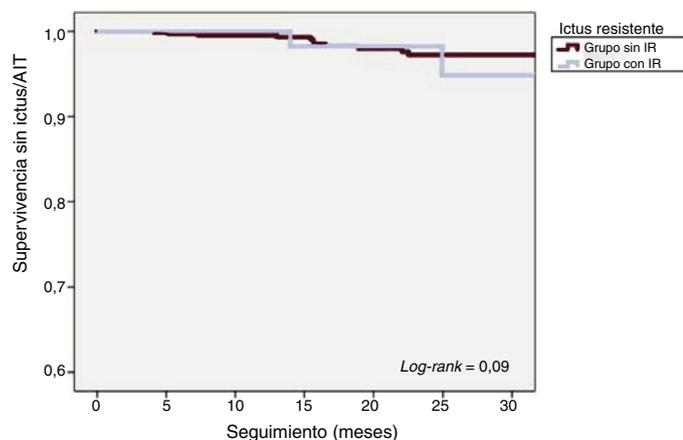
estudio pueden resumirse así: a) la tasa de éxito del COI percutáneo fue elevada, superior al 97%, y el COI fue seguro en los pacientes con IR. La tasa de complicaciones fue similar a la descrita en otros estudios y a la del grupo sin IR; b) el COI percutáneo fue eficaz para reducir los ictus en los 2 grupos de

pacientes (con IR y sin IR); c) aunque los pacientes con IR presentaron también un mayor riesgo de hemorragia, no hubo episodios hemorrágicos significativos en el seguimiento, lo cual es de destacar en esta cohorte de pacientes, y d) la supervivencia total y la supervivencia sin ictus fueron similares en ambos grupos, con IR y sin IR.



Los AVK tienen importantes limitaciones respecto a su uso en la práctica clínica<sup>11</sup>. Son necesarias visitas de seguimiento regulares para mantener el INR dentro del margen terapéutico estricto, aunque se consigue solo en un 60-70% de los casos según lo indicado por estudios previos<sup>12</sup>, con lo que lleva a un elevado número de pacientes en niveles subterapéuticos y, por consiguiente, con un aumento del riesgo de ictus<sup>13</sup>. Además, los AVK pueden causar complicaciones, principalmente de tipo hemorrágico. A este respecto, los NACO aportan algunas ventajas no solo porque mejoran la prevención del ictus cardioembólico, sino también porque reducen los eventos hemorrágicos. En varios estudios del tratamiento con NACO se ha observado una reducción de los eventos tromboembólicos de alrededor de un 20% respecto a lo observado con el tratamiento con warfarina<sup>6</sup>. En estos estudios, alrededor de un 20% de los pacientes ya habían tenido un ictus o un AIT, lo cual está correlacionado con la mayor edad, que es el más importante factor de riesgo de ictus en los pacientes con fibrilación

**Figura 3.** Curvas de supervivencia acumulada de Kaplan-Meier de los pacientes con ictus resistente (IR) y los pacientes con ictus no resistente.



**Figura 4.** Supervivencia sin ictus ni accidente isquémico transitorio (AIT) tras el cierre de la orejuela izquierda. Análisis de Kaplan-Meier que muestra el efecto del ictus resistente (IR) en la supervivencia sin ictus ni AIT.

auricular. Se ha observado que el tratamiento con NACO como prevención secundaria es no inferior al de warfarina en el subgrupo de pacientes con un ictus o un AIT previos. A pesar del tratamiento con NACO, estos pacientes presentan una tasa residual de ictus o embolia sistémica de entre 2,0 y 2,8 cada 100 años-paciente de seguimiento, lo cual es superior a lo observado en los pacientes sin antecedentes de ictus o AIT<sup>14-16</sup>. En consecuencia, en este grupo de pacientes con un riesgo residual de ictus elevado a pesar del tratamiento con ACO, el COI puede desempeñar un papel prometededor para reducir el riesgo de eventos tromboembólicos<sup>2</sup>.

El tratamiento de los pacientes con IR constituye un verdadero reto, ya que, como se ha evidenciado en este estudio, se caracterizan por un riesgo tromboembólico elevado según la puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, así como por un riesgo hemorrágico según la puntuación HAS-BLED. En este estudio, el COI se asoció con una reducción de la tasa de ictus al comparar la tasa observada con la esperada según la puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y a una reducción de los eventos hemorrágicos en el seguimiento. La reducción del ictus o el AIT en el seguimiento en comparación con la incidencia esperada según la puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (65%) fue coherente con lo indicado por estudios previos<sup>1,17-20</sup>. La reducción de los episodios hemorrágicos tras el COI fue notable, puesto que no hubo ningún episodio de hemorragia mayor durante el seguimiento en el grupo de IR. Dado el bajo número de eventos, esto podría corresponder a un sesgo estadístico, si bien, tal como se ha observado en estudios previos, el COI redujo las hemorragias más allá del periodo periintervención inmediato, y sobre todo tras la suspensión del tratamiento antiagregante plaquetario o anticoagulante adyuvante utilizado<sup>21</sup>. Cabe especular con la posibilidad de que, cuando la indicación para el COI no es una contraindicación para el tratamiento con ACO, como ocurre en el grupo de IR, los eventos hemorrágicos tras el COI sean realmente bajos. En cambio, en el grupo sin IR la indicación para el COI en muchos pacientes era la contraindicación del uso de ACO (a causa de una hemorragia previa), por lo que las tasas de hemorragia son superiores, con independencia de la pauta de tratamiento farmacológico empleada tras el COI. Al decidir la estrategia para la prevención del ictus, es necesario tener en cuenta el efecto favorable del COI en la reducción de los eventos hemorrágicos a largo plazo, sobre todo si la indicación para el COI no es la presencia de una contraindicación para la ACO ni una hemorragia previa. Por otra parte, la puntuación HAS-BLED se elaboró para predecir el riesgo de hemorragia en los pacientes tratados con ACO. Sería razonable considerar que esta puntuación es adecuada para predecir los episodios hemorrágicos en los pacientes que presentan

alguna resistencia a los anticoagulantes orales, como son los pacientes con un IR.

En los pacientes que sufrieron un ictus a pesar del tratamiento de ACO, es necesario investigar la causa del ictus. La causa más frecuente es una INR inferior al rango terapéutico, pero tal como se ha descrito en estudios previos, es frecuente que los pacientes tengan otras posibles etiologías adicionales para el ictus<sup>22-24</sup>. En nuestro estudio, resaltamos la heterogeneidad del tratamiento inicial de los pacientes con IR y el bajo uso de NACO (relacionado probablemente con la inclusión en el estudio entre los años 2008 y 2013).

Teniendo en cuenta la eficacia del COI para reducir el ictus y la hemorragia, así como el bajo riesgo de eventos adversos periintervención, creemos que el COI debe tenerse en cuenta en la prevención secundaria del ictus en los pacientes con IR.

## Limitaciones

El presente estudio tiene varias limitaciones que es preciso reconocer. Se trata de un subanálisis del registro Amplatzer Cardiac Plug, que fue un estudio observacional, retrospectivo, no aleatorizado y sin un grupo de comparación. El carácter retrospectivo del estudio es una limitación importante que puede conducir a una subestimación de las tasas de eventos, sobre todo durante el seguimiento. Es importante señalar que, si se dispusiese de un grupo de control tratado con ACO tras el IR, este proporcionaría una referencia mejor respecto a las tasas de eventos isquémicos y hemorrágicos que las estimadas con las puntuaciones CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y HAS-BLED. Otra limitación importante del estudio es que, a pesar de la reducción significativa del RR de ictus en los pacientes con IR, estos pacientes presentan un riesgo absoluto de ictus superior al de los pacientes sin IR. Aunque el estudio no se diseñó para este fin, después del COI, la reducción del RR de ictus parece ser más importante en los pacientes sin IR que en los que tienen un IR.

No se dispone de datos sobre las posibles causas del ictus a pesar de la anticoagulación (p. ej., INR fuera del intervalo pretendido, trombo auricular izquierdo a pesar de la anticoagulación, trombos sobre una válvula cardiaca artificial, cortocircuito derecha-izquierda) ni sobre los valores de la INR si el paciente había sido tratado con AVK. Por lo que respecta al tratamiento antitrombótico en la situación inicial, no se dispone de datos sobre el tipo de anticoagulante, sino tan solo de si se trataba de AVK, NACO o heparina de bajo peso molecular. No se dispone de datos de ecocardiografía transesofágica previos a la intervención ni de un seguimiento con esta exploración en todos los pacientes.

## CONCLUSIONES

Los pacientes con un IR previo y una indicación para el COI percutáneo presentaron unos resultados de la intervención similares a los de los pacientes sin IR. Según los resultados de este estudio, el COI podría utilizarse de manera segura en este grupo de pacientes que tienen un riesgo elevado de sufrir eventos tromboembólicos y hemorrágicos. En este estudio, los pacientes con IR presentaron una reducción significativa del ictus y el AIT, sin que hubiera eventos hemorrágicos graves durante el periodo de seguimiento, a pesar del elevado riesgo hemorrágico general. Son necesarios ensayos controlados con una potencia estadística suficiente para investigar con mayor detalle el uso del COI en pacientes que sufren un ictus a pesar del tratamiento con ACO. A este respecto, sería fundamental disponer de datos sobre la eficacia comparada del COI frente a los NACO.

## CONFLICTO DE INTERESES

I. Cruz-González, X. Freixa, S. Gafoor, H. Omran, S. Berti, G. Santoro, J. Nielsen-Kudsk, U. Landmesser, A. Aminian, M. Costa y R. Ibrahim son consultores y *proctors* de Abbott. A. Tzikas, H. Sievert, P. Kanagaratnam, W. Schillinger, B. Meier y J.W. Park son consultores, *proctors* y han recibido subvenciones de investigación de Abbott. I. Cruz-González y M. Costa son *proctors* y consultores de Boston Scientific. I. Cruz-González es *proctor* de Lifetech. S. Berti es *proctor* de Edwards Lifesciences. F. Nietlispach es consultor de Abbott, Edwards Lifesciences y Medtronic. Los demás autores no tienen conflictos de intereses que declarar.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El COI es una alternativa al tratamiento con ACO para la prevención del ictus en los pacientes con fibrilación auricular no valvular.
- No ha habido análisis previos del papel del COI como prevención secundaria en los pacientes que han sufrido un ictus a pesar del tratamiento con ACO (IR).

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- En este estudio, el COI de los pacientes con IR tuvo una tasa de éxito de la intervención del 97,0% y una tasa de eventos adversos mayores periintervención del 4,5%, sin que se observaran diferencias significativas respecto al grupo sin IR.
- En los pacientes con IR, el COI proporcionó un resultado favorable con una reducción del riesgo anual de ictus o AIT del 65% y una reducción del riesgo anual de eventos hemorrágicos mayores del 100% durante el seguimiento.
- Son necesarios ensayos controlados con una potencia estadística suficiente para investigar con mayor detalle el uso del COI en pacientes que sufren un ictus, con una comparación apropiada de la estrategia de tratamiento clásica frente a una estrategia que agregase el COI.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, et al. Left atrial occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*. 2016;11:1170–1179.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893–2962.
3. Segers VFM, Heidbuchel H. Evidence and Indications for Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:700–702.

4. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31:967–975.
5. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857–867.
6. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955–962.
7. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1438–1454.
8. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33:1500–1510.
9. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euroheart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263–272.
10. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:173–180.
11. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med*. 2000;160:41–46.
12. Deitelzweig SB, Buysman E, Pinsky B, et al. Warfarin use and stroke risk among patients with non-valvular atrial fibrillation in a large managed care population. *Clin Ther*. 2013;35:1201–1210.
13. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant overantiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118:2029–2037.
14. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol*. 2012;11:503–511.
15. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:1157–1163.
16. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol*. 2012;11:315–322.
17. López-Mínguez JR, Asensio JM, Gragera JE, et al. Two-year clinical outcome from the Iberian registry patients after left atrial appendage closure. *Heart*. 2015;101:877–883.
18. Urena M, Rodes-Cabau J, Freixa X, et al. Percutaneous left atrial appendage closure with the AMPLATZER cardiac plug device in patients with nonvalvular atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:96–102.
19. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009;374:534–542.
20. López-Mínguez JR, Nogales-Asensio JM, Infante De Oliveira E, et al. Long-term event reduction after left atrial appendage closure. Results of the Iberian registry II. *Rev Esp Cardiol*. 2019;73:449–455.
21. Price MJ, Reddy VY, Valderrábano M, et al. Bleeding outcomes after left atrial appendage closure compared with long-term warfarin: a pooled, patient-level analysis of the WATCHMAN Randomized Trial Experience. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:1925–1932.
22. Hart RG, Pearce LA, Miller VT, et al. Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10:39–43.
23. Pujol-Lereis VA, Ameriso S, Povedano GP, Ameriso SF. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulation. *J Neurol Sci*. 2013;15:139–142.
24. Cano LM, Cardona P, Quesada H, Lara B, Rubio F. Ischaemic stroke in patients treated with oral anticoagulants. *Neurología*. 2016;31:395–400.