

COMENTARIO EDITORIAL

El sinuoso camino de la evidencia científica en el cierre percutáneo de la orejuela izquierda



Bruno García del Blanco

Bruno García del Blanco, ^{a,b} Gerard Martí Aguasca, ^{a,b} Armando Pérez de Prado^c

EL SINUOSO CAMINO DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA EN EL CIERRE PERCUTÁNEO DE LA OREJUELA IZQUIERDA

Los estudios de prueba de concepto son los que a un buen científico deberían agradarle por su naturaleza: aprobar o desechar una idea. Sin embargo, en el mundo concreto de los dispositivos de cardiología intervencionista, al igual que en otras áreas, los estudios más determinantes son los que buscan demostrar el beneficio clínico que pueden aportar a la población estudiada. No es tan sencillo como parece demostrar beneficio neto de las nuevas conductas terapéuticas. Por un lado, sabemos que los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) son los que nos permiten corroborar si un nuevo tratamiento con un dispositivo es superior, o al menos no inferior, al ya establecido. Pero éstos están encorsetados en estrictos criterios de selección de la población a estudiar y adolecen entonces de representatividad en su aplicación. Por otro lado, se llevan a cabo registros observacionales cuyo reclutamiento es más laxo y su población más representativa de la práctica. Estos estudios nos permiten valorar el resultado de los tratamientos sin compararlos entre sí en contextos clínicos más ajustados a la realidad diaria. La naturaleza de su metodología a menudo abre nuevas preguntas y dudas sobre la consistencia de sus resultados. Nada es perfecto.

En el tratamiento preventivo de los accidentes cerebrales vasculares (AVC) en la fibrilación auricular no valvular (FANV), la aparición de los anticoagulantes de acción directa (ACOD) y el cierre percutáneo de la orejuela izquierda (CieOI) nos deberían hacer suponer que esta última década ha sido prolífica en ECA con estos dos nuevos protagonistas. Pues bien, esto solo ha sido cierto con los ACOD y sus múltiples ECA comparándolos con ACO antiVitK. Mientras, el camino del CieOI, teniendo en cuenta la población potencial a la que podría aplicarse, diríamos que ha sido por ahora sinuoso con sólo dos ECA.

Para empezar, la oclusión o escisión de la orejuela izquierda (OI) en su modalidad quirúrgica fue adoptada hace ya muchos años a sabiendas que este apéndice era un foco potencial muy importante de trombos con alto riesgo embolígeno en pacientes en fibrilación auricular (FA) o con alto riesgo de desarrollarla. Es complejo y difícil saber qué proporción de las embolias provienen de la OI (1) pero sí sabemos lo raro que son otras localizaciones en AI (2), por consiguiente la exclusión de ésta podría ser suficiente. La práctica quirúrgica lo adoptó, a pesar que distintas técnicas de sutura, uso de clips o, incluso, escisión, no demostraron tasas de eficacia en la eliminación de este "nido de trombosis" superiores al 50% (3). El balance riesgo-beneficio potencial de una pequeña variación en la técnica quirúrgica, aún sin estudios de eficacia probablemente lo justifican. Pero: ¿en qué pacientes? ¿podemos suspender el tratamiento anticoagulante? La gran ventaja de prevenir las embolias de otro origen no nos la puede proporcionar ni la escisión de la OI ni el CieOI.

Cuando nos adentramos en el cuerpo de evidencia que respalda las guías (4,5) solemos encontrarnos con ECA. Pues bien, en el caso del CieOI los dos únicos estudios (PREVAIL y PROTECT AF) que compararon el CieOI se realizaron en poblaciones que pudiesen seguir tratamiento anticoagulante anti VitK (ACO) de larga duración con estrictos criterios de inclusión/exclusión como por ejemplo la ausencia de ecocontraste espontáneo en OI (6,7). Si nos detenemos a reflexionar, quizás los pacientes con FANV ya anticoagulados no es la población objetivo del cierre percutáneo CieOI, y en cambio sí la población diana de los ACOD. Podría tratarse de un exceso de ambición en un intento de desbancar la ACO en la FANV, los nuevos fármacos anticoagulantes, los ACODs, hacían su aparición con mejor perfil de seguridad (8,9). El resultado de estos dos grandes RCT, sin ser equivalentes, demostraron en un análisis combinado (10) que el dispositivo Watchman de primera generación se asoció con menor

^a Hospital Universitari Vall d'Hebron Barcelona, Barcelona, Spain, ^b CIBER de enfermedades cardiovasculares, (CIBER-CV CB 16/11/00479). Spain, ^c Hospital Universitario de León, León, Spain.

sangrado en el seguimiento comparado con ACO y menor mortalidad a 5 años aunque con una tendencia no significativa a sufrir más accidentes cerebrales isquémicos. Además, las complicaciones asociadas al implante del dispositivo (sangrado, taponamiento, embolización o trombosis asociada al mismo), ocurrieron en un bajo porcentaje de pacientes, haciendo el global de alguna forma equivalente al resultado clínico con la ACO, que por cierto resultó mejor de lo previsto quizás porque en el seno de un estudio controlado el cumplimiento terapéutico siempre es mejor. A pesar de esta evidencia son llamativas las diferencias en la aprobación de estos dispositivos desde la clásicamente estricta FDA que exige que sean pacientes que pueden seguir tratamiento con ACO y la misma en Centros Medicare y Medicaid en EEUU que lo aprueban para pacientes que no pueden mantener tratamiento ACO a largo plazo.

Si disponemos de escasa evidencia de ECA lógicamente debemos buscar las respuestas en los registros. Podemos cuestionarnos si los registros con seguimientos clínicos a largo plazo secuenciales, como los presentados en este mismo número (11), con los mismos criterios de selección que sus respectivos ECA previos, son útiles. Dicha selección nos aleja de la práctica clínica habitual pero sus resultados nos aportan nuevo conocimiento analizados en profundidad. Por un lado vemos que el perfil de los pacientes reclutados es peor. Aunque entre ambos registros hay diferencias basales, en general ambos reclutaron poblaciones de mayor riesgo de AVC/embolia y sangrado que sus respectivos ECA y sin embargo el éxito en el implante y tasa de complicaciones derivadas de éste fueron menores. Por consiguiente, nos confirman el perfil de seguridad de estos dispositivos en centros no exclusivos (permitían incorporar nuevos operadores y centros sin experiencia previa) y en pacientes de mayor riesgo. Es importante destacar que en estos dos registros, con un seguimiento suma de 4,520 PY en paciente-años (PY) se detecta la incidencia más baja de AVC hemorrágico (0.17 por 100 paciente - año en CAP y 0.09 por 100 paciente-año en CAP2) y que las tasas totales de AVC fueron menores que las calculadas con el CHA2DS2-VASc score (reducción del 78% reducción en CAP, reducción del 69% en CAP2). El perfil de seguridad es de capital importancia en un procedimiento que se realiza de forma electiva con intención profiláctica. Nos parece relevante que si comparamos las curvas en el seguimiento a 5 años de los registros secuenciales (CAP y CAP2) en CieOI (11) las curvas de eventos se separan muy levemente respecto a sus ECA (12) a pesar de tratarse de pacientes mayores y con mayor riesgo para el objetivo primario. La gran limitación de estos registros es que tampoco incluyen al grupo de pacientes que se consideran la población diana ideal de esta terapia: pacientes con contraindicación para anticoagulación. Por protocolo

los 2 ECA y sus dos registros exigen 45 días de tratamiento con ACO anti Vit K con AAS, hasta 6 meses con doble antiagregación y AAS de por vida, estrategia contraindicada en los pacientes de alto riesgo hemorrágico.

Para responder esta cuestión contamos con otros registros que incluyen pautas de tratamiento antitrombótico variadas y menos agresivas al tratarse de pacientes con alto riesgo hemorrágico (13,14,15,16). En la mayoría de estos registros el score HAS-BLED de riesgo hemorrágico es cercano a 4 (muy elevado) y se usan dispositivos de CieOI diferentes. Los registros EWOLUTION (13) y NCDR (14) (éste con más de 38.000 pacientes y 495 centros) incluyeron la población de la "práctica clínica real": pacientes que por sus antecedentes con contraindicación a los ACO (por sangrados previos clínicamente relevantes - 38,7 % en Ewolution, 69,4% en NCDR) y con regímenes antitrombóticos menos agresivos (en Ewolution sólo un 27% de los pacientes recibieron ACO al alta tras el CieOI). Los parámetros de eficacia no se ven comprometidos en estos registros. Además, consolidan que el CieOI se trata de un procedimiento seguro con tasa hospitalaria de complicaciones graves muy bajas (2,16% en NCDR) y que se mantiene a pesar de la curva de aprendizaje en nuevos operadores y aún más relevante, en centros de bajo volumen (< 20 casos/año).

Dos estudios en fase de reclutamiento: ASAP-TOO (NCT02928497), que comparan el CieOI con dispositivo Watchman en pacientes en FA con contraindicación para anticoagulación y STROKE-CLOSE (NCT02830152), que compara el dispositivo Amplatzer Amulet con tratamiento médico en pacientes en FA con antecedentes de hemorragia intracraneal, aportarán más datos sobre el papel del CieOI en pacientes con contraindicaciones para ACO. Población potencialmente más favorecida al no tener tratamiento alternativo razonable.

No debemos olvidar que los tratamientos anticoagulantes son crónicos y tanto el grado de cumplimiento, como en algunos la ventana terapéutica, se ven potencialmente afectados por múltiples factores (17).

Y dado que los ACOD tienen mejor perfil de seguridad que los anti Vit K es pertinente, que aunque algo tarde, comparemos sus resultados frente al CieOI en la prevención embólica en la FANV. El estudio PRAGUE-17 (NCT02426944) se presentó recientemente en una sesión científica internacional (18). Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo de no inferioridad, que incluyó pacientes en FA con alto riesgo de sangrado (CHA2DS2-VASc 4.7 ± 1.5 , HAS-BLED 3.0 ± 0.9) comparando el CieOI (Amulet, Abbott Inc., o Watchman/Watchman FLX, Boston Scientific) con ACODs (apixaban 95.5%;). Sus resultados demostraron no inferioridad del CieOI respecto a ACODs, en un seguimiento a largo plazo (20.8 ± 10.8 meses). Aunque no disponemos a día de hoy de otros ECA que lo corroboren (en marcha CHAMPION-AF y CA-

TALYST NCT04226547), si sabemos por los registros, que el CieOI en estos pacientes tiene una tasa de éxito elevada, es seguro y eficaz a 5 años.

En el CieOI hemos superado una década larga sin nuevos estudios aleatorizados para hallar algunas respuestas en los registros. Y éstos, aunque no permiten responder contundentemente a las cuestiones básicas: ¿mejor que ACOs?, ¿mejores en contraindicaciones relativas a la ACO?, ¿seguros en pacientes que no pueden recibir ACO?, si nos ayudan en la selección correcta de la población diana además de confirmar y monitorizar la seguridad de una técnica percutánea profiláctica. En

ocasiones los caminos, aunque sinuosos, también logran llevarnos a buen destino, suele ser cuestión de tiempo. Y dado que finalizamos hablando de tiempo será interesante ver el potencial beneficio del CieOI en un horizonte temporal de 10 años por ejemplo, ¿por qué no?

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Bruno García del Blanco, MD. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona. Interventional Cardiology Unit. Passeig Vall d'Hebron No. 119-129. 08035 Barcelona, Spain. Phone: +34- 93 274 61 55. Fax: +34- 93 274 60 00

BIBLIOGRAFIA

- García-Fernández MA, Pérez-David E, Quiles J, Peralta J, García-Rojas I, Bermejo J, Moreno M, Silva J. Role of left atrial appendage obliteration in stroke reduction in patients with mitral valve prosthesis: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Oct 1;42(7):1253-8. PubMed PMID: 14522491.
- Cresti A, García-Fernández MA, Sievert H, Mazzone P, Baratta P, Solari M, Geyer A, De Sensi F and Limbruno U. Prevalence of extra-appendage thrombosis in non-valvular atrial fibrillation and atrial flutter in patients undergoing cardioversion: a large transoesophageal echo study. *EuroIntervention*. 2019;15:e225-e230.
- Squiers JJ, Edgerton JR. Surgical Closure of the Left Atrial Appendage: The Past, The Present, The Future. *J Atr Fibrillation*. 2018;10(5):1642. Published 2018 Feb 28. doi:10.4022/jafib.1642.
- January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM and Yancy CW. 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. *Circulation*. 2019;140:e125-e151.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron-Esquivas G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenk B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL and Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37:2893-2962.
- Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Whisenant B, Kar S, Swarup V, Gordon N, Holmes D, Committee PAS and Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *Jama*. 2014;312:1988-98.
- Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K, Horton RP, Buchbinder M, Neuzil P, Gordon NT, Holmes DR, Jr., Prevail and Investigators PA. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2964-2975.
- Boersma, L. V., Ince, H., Kische, S., Pokushalov, E., Schmitz, T., Schmidt, B., Gori, T., Meincke, F., Protopopov, A. V., Betts, T., Mazzone, P., Foley, D., Grygier, M., Sievert, H., De Potter, T., Vireca, E., Stein, K., & Bergmann, M. W. (2019). Evaluating Real-World Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation-Patients Receiving the WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology: Final 2-Year Outcome Data of the EWOLUTION Trial Focusing on History of Stroke and Hemorrhage. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 12(4), 1-13.
- James V. Freeman, Paul Varosy, Matthew J. Price, David Slotwiner, Fred M. Kusumoto, Chidambaram Rammohan, Clifford J. Kavinsky, Zoltan G. Turi, The NCDR Left Atrial Appendage Occlusion Registry. *JACC*
- Landmesser U, Schmidt B, Nielsen-Kudsk JE, Lam SCC, Park JW, Tarantini G, Cruz-Gonzalez I, Geist V, Della Bella P, Colombo A, Zeus T, Omran H, Piorowski C, Lund J, Tondo C, Hildick-Smith D. Left atrial appendage occlusion with the AMP-LATZER Amulet device: periprocedural and early clinical/echocardiographic data from a global prospective observational study. *Euro Intervention* 2017;13:867-876.
- Lopez-Minguez JR, Nogales-Asensio JM, Infante De Oliveira E, De Gama Ribeiro V, Ruiz-Salmeron R, Arzamendi-Aizpurua D, Costa M, Gutierrez-Garcia H, Fernandez-Diaz JA, Martin-Yuste V, Rama-Merchan JC, Moreno-Gomez R, Benedicto-Buendia A, Iniguez-Romo A. Long-term event reduction after left atrial appendage closure. Results of the Iberian Registry II. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019;72:449-455.
- Osmanic P, Herman D, Neuzil P, et al. Left atrial appendage closure versus non-vitamin K anticoagulants in high risk patients with atrial fibrillation: the PRAGUE-17 trial. Paper presented at: European Society of Cardiology Congress; September 2, 2019; Paris, France.
- Yao, X., Abraham, N. S., Caleb Alexander, G., Crown, W., Montori, V. M., Sangaralingham, L. R., Gersh, B. J., Shah, N. D., & Noseworthy, P. A. (2016). Effect of Adherence to Oral Anticoagulation Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*, 5(2), 1-12. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003074>