

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Resultados a 4 años tras el cierre de la orejuela auricular izquierda en comparación con la anticoagulación oral no warfarínica en la fibrilación auricular



Pavel Osmancik, MD, PhD,^a Dalibor Herman, MD, PhD,^a Petr Neuzil, MD, CSC,^b Pavel Hala, MD,^b Milos Taborsky, MD, CSC,^c Petr Kala, MD, PhD,^d Martin Poloczek, MD,^d Josef Stasek, MD, PhD,^e Ludek Haman, MD, PhD,^e Marian Branny, MD, PhD,^f Jan Chovancik, MD,^f Pavel Cervinka, MD, PhD,^g Jiri Holy, MD,^g Tomas Kovarnik, MD, PhD,^h David Zemanek, MD, PhD,^h Stepan Havranek, MD, PhD,^h Vlastimil Vancura, MD, PhD,ⁱ Petr Pechl, MD, PhD,^j Petr Tousek, MD, PhD,^a Veronika Lekesova, MD,^b Jiri Jarkovsky, RNDR, PhD,^k Martina Novackova, MSc,^k Klara Benesova, MSc,^k Petr Widimsky, MD, DRSc,^{a,*} Vivek Y. Reddy, MD,^{b,l,*} en nombre de los investigadores del ensayo PRAGUE-17

RESUMEN

ANTECEDENTES El ensayo PRAGUE-17 (*Left Atrial Appendage Closure vs Novel Anticoagulation Agents in Atrial Fibrillation*) demostró que el cierre de la orejuela auricular izquierda (COAI) era no inferior al tratamiento con un anticoagulante oral directo (ACOD) para la prevención de los eventos neurológicos, cardiovasculares o hemorrágicos mayores en los pacientes con fibrilación auricular (FA) con un riesgo alto.

OBJETIVOS Este estudio tuvo como objetivo evaluar los criterios de valoración a largo plazo (4 años) especificados *a priori* del ensayo PRAGUE-17.

MÉTODOS El estudio PRAGUE-17 fue un ensayo clínico aleatorizado de no inferioridad, en el que se comparó el COAI percutáneo (dispositivos Watchman o Amulet) con los ACOD (en el 95% de los casos apixaban) en pacientes con FA no valvular y antecedentes de cardioembolismo, hemorragia clínicamente relevante o una puntuación CHA₂DS₂-VASc \geq 3 acompañada de una puntuación HAS-BLED \geq 2. La variable de valoración principal fue la combinación de los eventos cardioembólicos (ictus, accidente isquémico transitorio o embolia sistémica), las muertes de causa cardiovascular, la hemorragia clínicamente relevante o las complicaciones relacionadas con la intervención o con el dispositivo (grupo de COAI solamente). El análisis principal fue el de la población de análisis por intención de tratar modificada.

RESULTADOS En este estudio se incluyó en la aleatorización a 402 pacientes con FA (201 por grupo, edad 73,3 \pm 7,0 años, 65,7% varones, CHA₂DS₂-VASc 4,7 \pm 1,5, HAS-BLED 3,1 \pm 0,9). Después de una mediana de seguimiento de 3,5 años (1354 pacientes-años), el COAI fue no inferior a los ACOD en lo relativo a la variable de valoración principal, en la población de análisis por intención de tratar modificada (HR de subdistribución [sHR]: 0,81; IC del 95%: 0,56-1,18; p = 0,27; p para la no inferioridad = 0,006). Por lo que respecta a los diversos componentes de la variable de valoración combinada, los correspondientes valores de sHR fueron de 0,68 (IC del 95%: 0,39-1,20; p = 0,19) para las muertes de causa cardiovascular, 1,14 (IC del 95%: 0,56-2,30; p = 0,72) para cualquier ictus/ accidente isquémico transitorio, 0,75 (IC del 95%: 0,44-1,27; p = 0,28) para la hemorragia clínicamente relevante y 0,55 (IC del 95%: 0,31-0,97; p = 0,039) para la hemorragia clínicamente relevante no relacionada con la intervención. Los resultados de la variable de valoración principal fueron similares en la población de análisis por protocolo (sHR: 0,80; IC del 95%: 0,54-1,18; p = 0,25) y en la de análisis según el tratamiento (sHR: 0,82; IC del 95%: 0,56-1,20; p = 0,30).



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

CONCLUSIONES En el seguimiento a largo plazo del estudio PRAGUE-17, el COAI continúa siendo no inferior a los ACOD para la prevención de los eventos cardiovasculares, neurológicos o hemorrágicos mayores. Además, la hemorragia no relacionada con la intervención se redujo significativamente con el COAI. (PRAGUE-17 [Left Atrial Appendage Closure vs Novel Anticoagulation Agents in Atrial Fibrillation]; NCT02426944) (J Am Coll Cardiol 2022;79:1-14) © 2022 American College of Cardiology Foundation.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACO = anticoagulante oral
ACOD = anticoagulante oral directo
AI = aurícula izquierda
AIT = ataque isquémico transitorio
COAI = cierre de la orejuela auricular izquierda
CV = cardiovascular
ES = embolia sistémica
ETE = ecocardiografía transesofágica
FA = fibrilación auricular
ITT = intención de tratar
mITT = (población de análisis por intención de tratar modificada)
OAI = orejuela auricular izquierda
RIC = rango intercuartílico
sHR = HR de subdistribución
TAPD = tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble

El cierre de la orejuela auricular izquierda (COAI) es una opción de tratamiento no farmacológico para prevenir los eventos cardioembólicos en los pacientes con fibrilación auricular (FA) que presentan un riesgo significativo de ictus. Sin embargo, los resultados a largo plazo de ensayos clínicos aleatorizados son escasos; de hecho, tan solo se dispone de resultados a largo plazo de 2 estudios aleatorizados en los que se ha comparado el COAI mediante el dispositivo Watchman con el tratamiento de warfarina (1). En estos estudios, el COAI se asoció a unas tasas inferiores de hemorragia no relacionada con la intervención. Sin embargo, tras su introducción en la práctica clínica, los anticoagulantes orales directos (ACOD) han reemplazado en gran parte a la warfarina. Dado que el tratamiento con ACOD se asocia a menos hemorragias (incluidas las hemorragias intracranee-

les) que las que se dan con warfarina (2), no está claro el posible beneficio aportado por el COAI en comparación con los ACOD, y ello ha motivado la realización del ensayo (*Left Atrial Appendage Closure vs Novel Anticoagulation Agents in Atrial Fibrillation*; NCT02426944).

En el estudio PRAGUE-17, comparamos el COAI con el tratamiento de ACOD en lo relativo a la incidencia del criterio de valoración principal combinado formado por el

cardioembolismo, la muerte de causa cardiovascular (CV), la hemorragia clínicamente relevante y las complicaciones asociadas a la intervención o al dispositivo (3). En el análisis principal, tras una mediana de seguimiento de 20 meses, la incidencia del criterio de valoración principal fue similar en los dos grupos. Dado que el ensayo no contó con el poder estadístico suficiente para identificar posibles diferencias en los diversos componentes individuales del criterio de valoración principal combinado considerados por separado, no hubo diferencias estadísticamente significativas en su incidencia, incluida la incidencia de hemorragias clínicamente relevantes no relacionadas con la intervención. Sin embargo, el beneficio máximo aportado por el COAI, en especial por lo que respecta a las hemorragias, es el que se prevé a largo plazo, es decir, después de que los pacientes hayan suspendido el tratamiento con ACO(D) y/o con un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble (TAPD). En consecuencia, los resultados a corto plazo pueden introducir un error de tipo II (la posibilidad de que no se detecten beneficios significativos del COAI respecto a la hemorragia). En cambio, si se producen eventos tardíos con el COAI, el seguimiento relativamente breve del ensayo plantea también la posibilidad de un error de tipo I, es decir, la conclusión incorrecta de una no inferioridad para el criterio de valoración principal combinado. Pero, según lo especificado en el protocolo, en los pacientes del estudio PRAGUE-17 se continuó el seguimiento más allá del

^a Cardiocenter, Third Faculty of Medicine, Charles University Prague and University Hospital Kralovske Vinohrady, Praga, República Checa; ^b Cardiocenter, Department of Cardiology, Na Homolce Hospital, Praga, República Checa; ^c Cardiocenter, Department of Cardiology, University Hospital Olomouc, Olomouc, República Checa; ^d Clinic of Cardiology, Masaryk University and University Hospital Brno, Brno, República Checa; ^e First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University Hospital Hradec Kralove, Charles University Prague, Praga, República Checa; ^f Department of Cardiology, Cardiocenter, Hospital Podlesí a.s., Trinec, República Checa; ^g Department of Cardiology, Krajská zdravotní a.s., Masaryk Hospital and Jan Evangelista Purkyně University, Usti nad Labem, República Checa; ^h Cardiocenter, Second Internal Clinic—Cardiology and Angiology, Charles University, General Faculty Hospital, Praga, República Checa; ⁱ Department of Cardiology, University Hospital and Faculty of Medicine Pilsen, Pilsen, República Checa; ^j Cardiocenter, Institute of Clinical and Experimental Medicine, Praga, República Checa; ^k Institute of Biostatistics and Analysis, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, República Checa; y ^l Helmsley Electrophysiology Center, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos. *Los Drs Widimsky y Reddy comparten la autoría sénior. Faisal Merchant, MD, ha actuado como Editor Asociado Invitado para este artículo. Javed Butler, MD, MPH, MBA, ha actuado como Editor Jefe Invitado para este artículo.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 17 de septiembre de 2021; original revisado recibido el 5 de octubre de 2021, aceptado el 14 de octubre de 2021.

punto temporal del análisis inicial. Presentamos aquí los resultados clínicos después de 4 años de seguimiento en la población del ensayo PRAGUE-17.

MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO. El protocolo y los resultados del ensayo PRAGUE-17 se han descrito ya con anterioridad (3,4). De forma resumida, el ensayo PRAGUE-17 fue un ensayo multicéntrico, prospectivo, abierto, aleatorizado, de no inferioridad iniciado por los investigadores, que se llevó a cabo en 10 centros cardiológicos de la República Checa. La inclusión de pacientes se inició en octubre de 2015 y finalizó en enero de 2019. El ensayo fue aprobado por el comité de ética de investigación multicéntrico del Hospital Universitario Kralovske Vinohrady (aprobación nº. EK-VP/29/0/2014) y por los comités de ética locales de cada uno de los centros participantes.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN. Se consideraron aptos para el estudio los pacientes con FA no valvular y un riesgo moderado o alto de ictus o de hemorragia. Los criterios de inclusión fueron la presencia de FA y una de las siguientes características: 1) antecedentes de hemorragia que hubiera requerido una intervención u hospitalización; 2) antecedentes de cardioembolismo durante el empleo de anticoagulación; o 3) un perfil de riesgo moderado o alto, definido por una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 más una puntuación HAS-BLED ≥ 2 . Los criterios de exclusión principales fueron las válvulas cardíacas protésicas mecánicas, la estenosis mitral, las comorbilidades distintas de la FA que requirieran anticoagulación, un foramen oval permeable con un aneurisma del tabique auricular grande, una placa aórtica móvil, la aterosclerosis arterial carotídea sintomática, la hemorragia clínicamente significativa en los 30 días anteriores y un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min. Si el paciente era asignado aleatoriamente a un COAI, se realizaba una ecocardiografía transesofágica (ETE) para descartar la presencia de trombos en la AI. En consonancia con la práctica clínica, el protocolo solamente exigió la realización de una ETE en el grupo de COAI y no en cambio antes de iniciar la administración de un ACOD. La presencia de un trombo en la OAI o en la AI fue un criterio de exclusión adicional especificado *a priori*. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al COAI o al empleo de un ACOD en una relación 1:1 con el empleo de un sistema informatizado centralizado, con estratificación según el centro para garantizar que las puntuaciones de CHA₂DS₂-VASc fueran comparables en los dos grupos.

TRATAMIENTOS Y SEGUIMIENTO. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de ACOD podían recibir tratamiento con rivaroxabán, apixabán o dabigatrán (los ACOD autorizados en el momento en el que se inició el

ensayo) a la dosis recomendada por el fabricante. Se indicó a los investigadores que reservaran la opción de pasar de los ACOD a un COAI para aquellos casos en los que se produjera una hemorragia mientras el paciente estaba tomando el ACOD prescrito. A los pacientes asignados aleatoriamente al COAI se les implantó el dispositivo comercializado Amulet (Abbott Inc) o el dispositivo Watchman/Watchman-FLX (Boston Scientific Inc). La elección del dispositivo se dejó al criterio del centro en el que se realizaba el implante. Después del COAI, la pauta de tratamiento antitrombótico recomendada consistió en ácido acetilsalicílico a dosis de 100 mg/d más clopidogrel a dosis de 75 mg/d durante 3 meses. Si la ETE no mostraba entonces ningún trombo relacionado con el dispositivo ni tampoco una fuga de ≥ 5 mm, se retiraba el clopidogrel, y se continuaba de manera indefinida la administración de ácido acetilsalicílico. Según cuáles fueran las características de los pacientes y el tipo de dispositivo empleado, esta pauta de tratamiento antitrombótico tras el implante podía personalizarse y, en última instancia, se dejó al criterio del médico. En los pacientes con un riesgo alto de hemorragia, el TAPD podía reducirse a 6 semanas. En cambio, en los pacientes con un riesgo trombótico muy alto, las pautas de tratamiento alternativas fueron la sustitución del TAPD por un ACOD durante un período de hasta 3 meses, o el empleo de ACOD durante 6 semanas seguido de un TAPD durante 6 semanas. En ambos grupos se realizaron seguimientos ambulatorios a las semanas; 3, 6, 9 y 12 meses; y cada 6 meses a partir de entonces.

VARIABLES DE VALORACIÓN DEL ESTUDIO. Dado que los riesgos asociados a cada estrategia de tratamiento son significativamente diferentes, la variable de valoración principal fue la combinación de las características de seguridad y de eficacia de ambas estrategias: 1) ictus (isquémico o hemorrágico) o accidente isquémico transitorio (AIT); 2) embolia sistémica (ES); 3) hemorragia clínicamente significativa; 4) muerte de causa CV; o 5) una complicación importante periintervención o relacionada con el dispositivo. La hemorragia clínicamente significativa fue la combinación de la hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevantes según lo definido por los criterios de la *International Society on Thrombosis and Hemostasis*. La hemorragia mayor incluye la disminución de la hemoglobina de $\geq 2,0$ g/dl a lo largo de un período de 24 horas, la transfusión de ≥ 2 unidades de concentrados de hematíes, la hemorragia en una localización crítica (intracraneal, intramedular, intraocular, pericárdica, intraarticular, intramuscular con síndrome compartimental o retroperitoneal) o la hemorragia mortal. La hemorragia no mayor clínicamente relevante se define como aquella que requiere hospitalización o una intervención invasiva, pero no cumple los criterios de hemo-

TABLA 1. Características iniciales y factores de riesgo de los participantes

	ACOD (n = 201)	COAI (n = 201)
Edad, años	73,2 ± 7,2	73,4 ± 6,7
< 75 años	122 (60,7)	116 (57,7)
> 75 años	79 (39,3)	85 (42,3)
Varones	130 (64,7)	134 (66,7)
Peso, kg	88,1 ± 16,2	86,9 ± 17,6
Antecedentes		
Tipo de FA		
Paroxística	67 (33,3)	53 (26,4)
Persistente	46 (22,9)	47 (23,4)
Persistente LD	16 (8,0)	18 (9,0)
Permanente	72 (35,8)	83 (41,3)
CHA ₂ DS ₂ -VASC	4,7 ± 1,5	4,7 ± 1,5
CHA ₂ DS ₂ -VASC ≤ 3	50 (24,9)	48 (23,9)
CHA ₂ DS ₂ -VASC = 4	40 (19,9)	47 (23,4)
CHA ₂ DS ₂ -VASC = 5	57 (28,4)	50 (24,9)
CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥ 6	54 (26,9)	56 (27,9)
HAS-BLED	3,0 ± 0,9	3,1 ± 0,9
Insuficiencia cardiaca	90 (44,8)	88 (43,8)
Hipertensión	186 (92,5)	186 (92,5)
Diabetes mellitus	90 (44,8)	73 (36,3)
Antecedentes de evento cardioembólico	69 (34,3)	73 (36,3)
De ellos, son ictus	63 (91,3)	66 (90,4)
Antecedentes de IM	39 (19,4)	30 (14,9)
Aleatorizados en centros con experiencia	140 (69,7)	141 (70,1)
Tratamiento antitrombótico previo		
Warfarina	104 (51,7)	85 (42,3)
ACOD	55 (27,4)	66 (32,8)
Si no reciben ACO, FA de nueva aparición	30 (71,4)	38 (76)
Ácido acetilsalicílico	32 (15,9)	39 (19,4)
Clopidogrel	11 (5,5)	17 (8,5)
Tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble	6 (3,0)	7 (3,5)
Otros (HBPM en dosis bajas, ninguno)	19 (9,5)	24 (11,9)
Los valores corresponden a media ± DE o n (%).		
FA = fibrilación auricular; ACOD = anticoagulante oral directo; COAI = cierre de la orejuela auricular izquierda; HBPM = heparina de bajo peso molecular; LD = larga duración; IM = infarto de miocardio.		

rragia mayor de la *International Society on Trombosis and Hemostasis*.

DISEÑO ESTADÍSTICO Y ANÁLISIS. La hipótesis principal fue que el COAI fuera no inferior a los ACOD por lo que respecta a la variable de valoración principal. Se especificó *a priori* que el análisis principal se realizaría en la población de análisis por intención de tratar modificada (mITT), que incluía a todos los pacientes aleatorizados y sin presencia de un trombo en la OAI en la exploración de ETE. Como se ha descrito en una publicación anterior (3), se calculó que cada año un 13% y un 10% de los pacientes de la cohorte de ACOD y la cohorte de COAI, respectivamente, presentarían un evento de la

variable de valoración principal. Un número mínimo de 396 sujetos incluidos en el estudio proporcionaría un poder estadístico del 80% con un nivel de α de 0,05, para un margen de no inferioridad del 5% (o una HR: 1,47). Este margen es coherente con lo indicado en las directrices de la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos. El análisis del poder estadístico se calculó con el empleo del programa PASS versión 13 (NCSS). Dado que los resultados de un análisis ITT pueden introducir un sesgo en los ensayos de no inferioridad a favor de la hipótesis nula, se realizaron también análisis *post hoc* secundarios según protocolo y según tratamiento. Se adoptó el uso de las funciones de incidencia acumulada y modelos de regresión de riesgos competidores de Fine-Gray para la visualización y descripción de los datos. Como se ha descrito anteriormente, los análisis principales se realizaron tras un ajuste respecto al riesgo competidor de mortalidad. Para los demás datos, se utilizaron métodos de estadística descriptiva ordinarios: frecuencias absolutas y relativas para los datos cualitativos y mediana y rango intercuartílico (RIC) o media ± DE para los datos de variables continuas. La influencia de las características de los pacientes en la aparición de los eventos de las variables de valoración se calculó con el empleo de modelos de regresión de Fine-Gray con el grupo de estudio como covariable y se presenta en forma de HR de subdistribución (sHR). La sHR para el criterio de valoración principal se comparó con el margen de no inferioridad del 5% evaluado para la incidencia acumulada de 4 años con el empleo del estadígrafo de Wald. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 25.0 (IBM Corporation) y el paquete cmprsk (2.2-10) del programa R versión 4.0.0 (R Foundation).

RESULTADOS

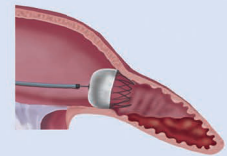
Entre el 14 de octubre de 2015 y el 18 de enero de 2019, se incluyó en el estudio a un total de 415 pacientes en 10 centros (figura 1 del Suplemento). Trece pacientes fueron excluidos, 8 retiraron su consentimiento informado y en 5 se identificó un trombo en la OAI en las exploraciones de ETE previas a la intervención. Finalmente se asignó aleatoriamente a 201 pacientes a cada grupo, que fueron objeto de un seguimiento durante una mediana de 3,5 años (RIC: 2,6-4,3 años) en el grupo de COAI y de 3,5 años (RIC: 2,6-4,2 años) en el grupo de ACOD, con un total agregado de 1354 pacientes-años. Las características clínicas iniciales de los pacientes se muestran en la tabla 1 y en la tabla 1 del Suplemento. La media de edad fue de 73,3 ± 7,0 años, con un 34,3% de mujeres, una media de la puntuación CHA₂DS₂-VASC = 4,7 ± 1,5 (con > 25% con una puntuación CHA₂DS₂-VASC > 6), antecedentes cardioembólicos previos en un 35,3%, y de hemorragias clínicamente relevantes previas en un 47,8% de los pacientes.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Resumen de las variables de valoración principal y secundarias

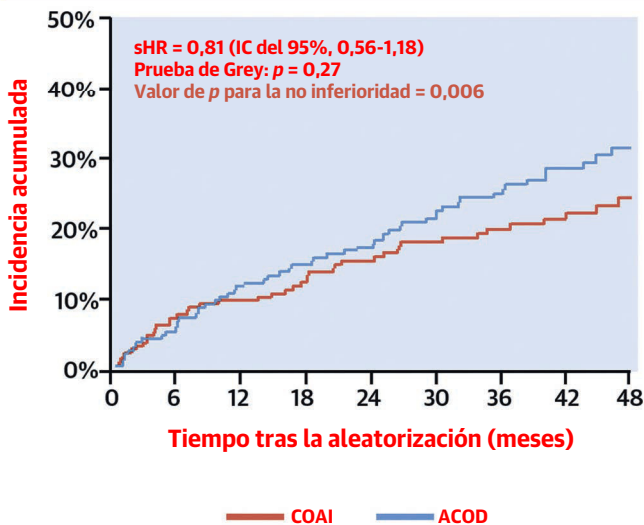
Ensayo PRAGUE-17: seguimiento a largo plazo (4 años)



- 402 pacientes con FA de alto riesgo → aleatorizados
- CHA₂DS₂-VASc = 4,7 ± 1,5
- HAS-BLED = 3,1 ± 0,9
- Mediana de seguimiento: 3,5 años (RIC 2,6-4,3), 1354 pacientes-año



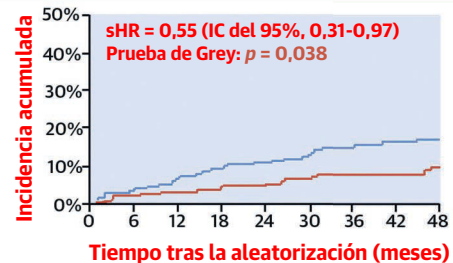
Criterio de valoración principal
Ictus, AIT, ES, muerte de causa CV, hemorragia o complicaciones



Ictus o AIT



Hemorragia clínicamente relevante, no asociada a intervención

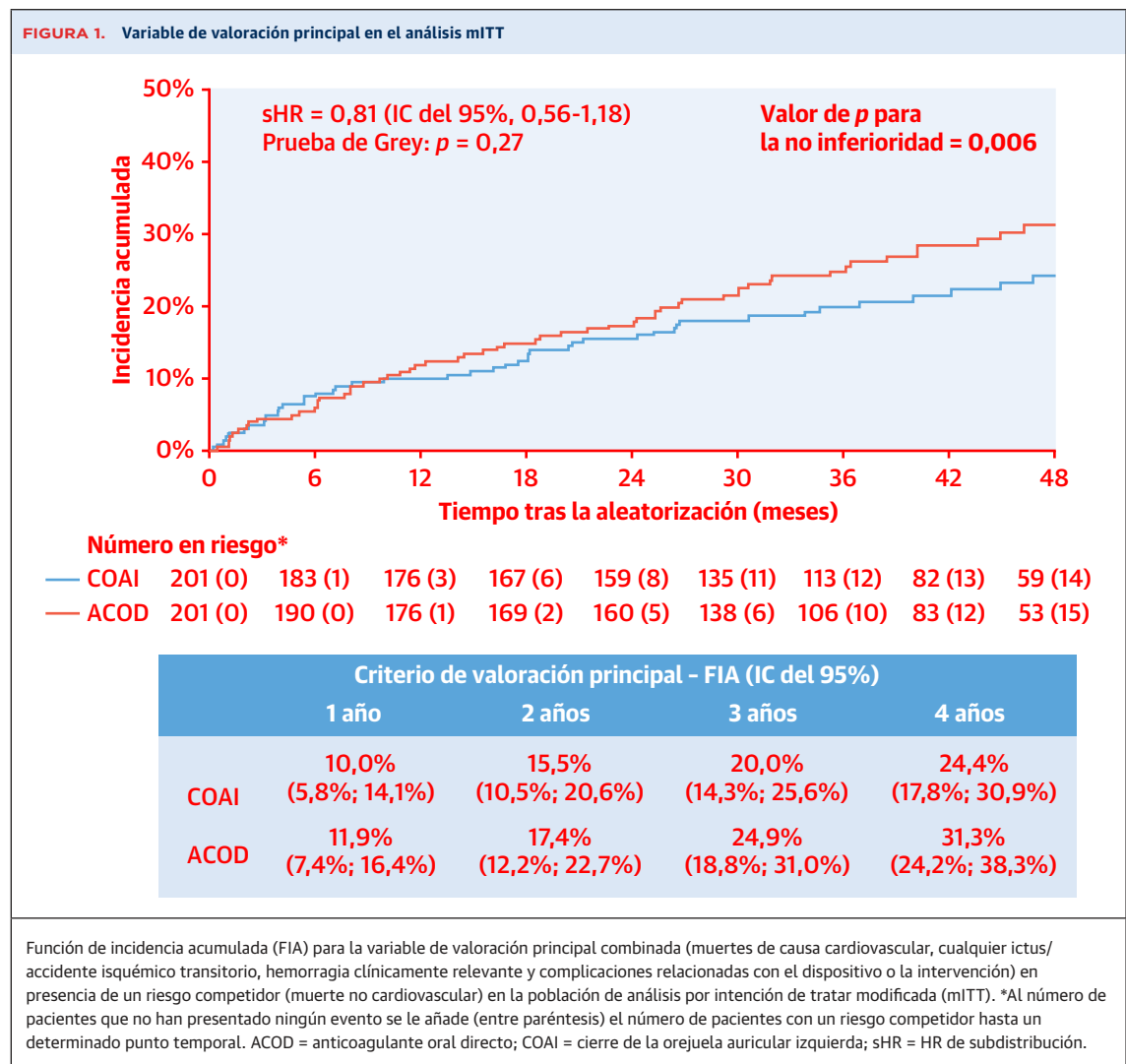


Osmancik, P. et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(1):1-14.

Se muestran las características de los pacientes, la función de incidencia acumulada de la variable de valoración principal, así como la de los ictus/accidentes isquémicos transitorios y la de la hemorragia clínicamente relevante no relacionada con la intervención, en la población de análisis por intención de tratar modificada. FA = fibrilación auricular; CV = cardiovascular; ES = embolia sistémica; sHR = HR de subdistribución; AIT = accidente isquémico transitorio.

Tal como se ha publicado anteriormente (3), al 7,0% de los pacientes (14 de 201) no se les practicó la intervención debido al rechazo del paciente ($n = 9$) o a consideraciones anatómicas. Los 14 pacientes continuaron con el seguimiento, y en 12 de ellos se pasó al tratamiento de ACOD. Finalmente, un total de 187 pacientes fueron tratados con COAI, y se logró ocluir con éxito la OAI en el 96,8% de las intervenciones que se intentaron (181 de 187). Se produjeron complicaciones significativas en 9 pacientes, incluida 1 embolización del dispositivo, que requirió una extracción quirúrgica y cierre quirúrgico de la OAI. En cinco pacientes (incluido el paciente antes mencionado) en los que el cierre no se realizó con éxito se pasó también al tratamiento de ACOD. Los dispositivos

implantados fueron los siguientes: Amulet, Watchman o Watchman-FLX, en el 61,3%, 35,9% o 2,8% de los casos, respectivamente. La mayor parte de los pacientes ($n = 148$, 81,8%) fueron tratados con TAPD al alta, 25 pacientes (13,8%) recibieron apixabán durante 3 meses seguido de ácido acetilsalicílico, y 8 pacientes (4,4%) recibieron apixabán durante 6 semanas seguido de TAPD durante 6 semanas. En el grupo de ACOD, el anticoagulante utilizado con más frecuencia fue el apixabán, en 192 pacientes (95,5%): 5 o 2,5 mg dos veces al día en 159 pacientes (79,1%) y 33 pacientes (16,4%), respectivamente. El dabigatrán y el rivaroxabán se utilizaron en 8 pacientes (4,0%) y 1 paciente (0,5%), respectivamente. En 17 pacientes de la cohorte de COAI, se inició la admi-



nistración de un ACOD a largo plazo en algún punto temporal durante el período del estudio (en 5 pacientes a causa de un ictus isquémico/AIT). En cambio, el tratamiento con ACOD se suspendió de forma definitiva en 26 pacientes de la cohorte de ACOD durante el seguimiento (en 15 de ellos a causa de una hemorragia clínicamente relevante) con ($n = 13$) o sin un cambio posterior al tratamiento de COAI (véase una información más detallada en el apéndice del Suplemento).

VARIABLES DE VALORACIÓN PRINCIPAL Y SECUNDARIAS EN EL ANÁLISIS mITT. Se produjo un evento de la variable de valoración principal en 49 pacientes (un total de 58 eventos) con el empleo del COAI (8,6 eventos por 100 pacientes-años) en comparación con 60 pacientes (81 eventos) con el tratamiento de ACOD (11,9 eventos por 100 pacientes-años; sHR: 0,81; IC del 95%: 0,56-1,18; $p = 0,27$) (ilustración central, figura 1, tabla 2). Además, en el presente análisis a largo plazo, el tratamiento

con COAI continuó siendo no inferior al tratamiento con ACOD (valor de p unilateral para la no inferioridad = 0,006). Este resultado se observó de manera uniforme en todos los subgrupos, sin que se apreciaran interacciones estadísticamente significativas (figura 2).

Se produjo la muerte por causas CV en 20 pacientes del grupo de COAI (3,0 eventos por 100 pacientes-años) y en 30 pacientes del grupo de ACOD (4,4 eventos por 100 pacientes-años; sHR: 0,68; IC del 95%: 0,39-1,20; $p = 0,19$) (figura 3, tabla 2). La mortalidad de causa no CV (sHR: 0,99; IC del 95%: 0,55-1,77; $p = 0,96$) y la mortalidad por cualquier causa (HR = 0,81; IC del 95%: 0,54-1,22; $p = 0,31$) fueron similares en ambos grupos (figuras 2 y 3 del Suplemento).

Se produjeron eventos de cualquier ictus/AIT en 16 pacientes tratados con COAI (16 eventos, 15 isquémicos y 1 hemorrágico; 14 de ellos fueron de ictus) y en 15 pacientes tratados con ACOD (18 eventos, 16 isquémicos

TABLA 2. Número de eventos, tasa de eventos anualizada y SHR de las variables de valoración principal y secundarias en el análisis mITT

	Total (N = 402)			ACOD (n = 201)			COAI (n = 201)			sHR (IC del 95%)	Valor de p
	Nº. de pacientes con eventos	Nº. de eventos	Tasa de eventos	Nº. de pacientes con eventos	Nº. de eventos	Tasa de eventos	Nº. de pacientes con eventos	Nº. de eventos	Tasa de eventos		
Variable de valoración principal	109	139	10,27	60	81	11,92	49	58	8,60	0,81 (0,56-1,18)	0,27
Muerte de causa cardiovascular	50	50	3,69	30	30	4,42	20	20	2,96	0,68 (0,39-1,20)	0,19
Cualquier ictus/AIT	31	34	2,51	15	18	2,65	16	16	2,37	1,14 (0,56-2,30)	0,72
Cualquier ictus	25	26	1,92	11	12	1,77	14	14	2,08	1,38 (0,63-3,03)	0,42
Embolia sistémica	1	1	0,07	1	1	0,15	0	0	0,00	–	–
Hemorragia clínicamente relevante	56	69	5,10	32	40	5,89	24	29	4,30	0,75 (0,44-1,27)	0,28
Hemorragia clínicamente relevante no relacionada con la intervención	50	63	4,65	32	40	5,89	18	23	3,41	0,55 (0,31-0,97)	0,039
Complicación relacionada con la intervención o con el dispositivo	9	9	0,66	0	0	0,00	9	9	1,33	–	–
Muerte de causa no cardiovascular	45	45	3,32	23	23	3,39	22	22	3,26	0,99 (0,55-1,77)	0,96
Muerte por cualquier causa	95	95	7,02	53	53	7,80	42	42	6,23	0,81 (0,54-1,22)	0,31

Incidencia de la variable de valoración principal combinada y de sus componentes en presencia de un riesgo competidor en las poblaciones de análisis por intención de tratar. Los valores de sHR para el grupo de COAI en comparación con el grupo de ACOD y los correspondientes valores de p se calcularon con el empleo de modelos de regresión de Fine-Gray con el grupo de estudio como covariable. En casos de variables de valoración múltiples del mismo tipo, la sHR se basa tan solo en el primer evento. La tasa de eventos se define como el número de eventos por 100 pacientes-año. Los guiones indican eventos no analizables. mITT = intención de tratar modificada; sHR = HR de subdistribución; AIT = accidente isquémico transitorio; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

cos y 2 hemorrágicos; 12 de ellos de ictus). La tasa anualizada correspondiente de cualquier ictus/AIT fue del 2,4% con el COAI y del 2,7% con los ACOD (sHR: 1,14; IC del 95%: 0,56-2,30; p = 0,72) (**ilustración central, figura 3, tabla 2**). Al excluir los AIT, la tasa anualizada de ictus fue del 2,1% con el COAI, y del 1,8% con los ACOD (sHR: 1,38; IC del 95%: 0,63-3,03; p = 0,42). Se produjo una ES en tan solo 1 paciente, del grupo de ACOD.

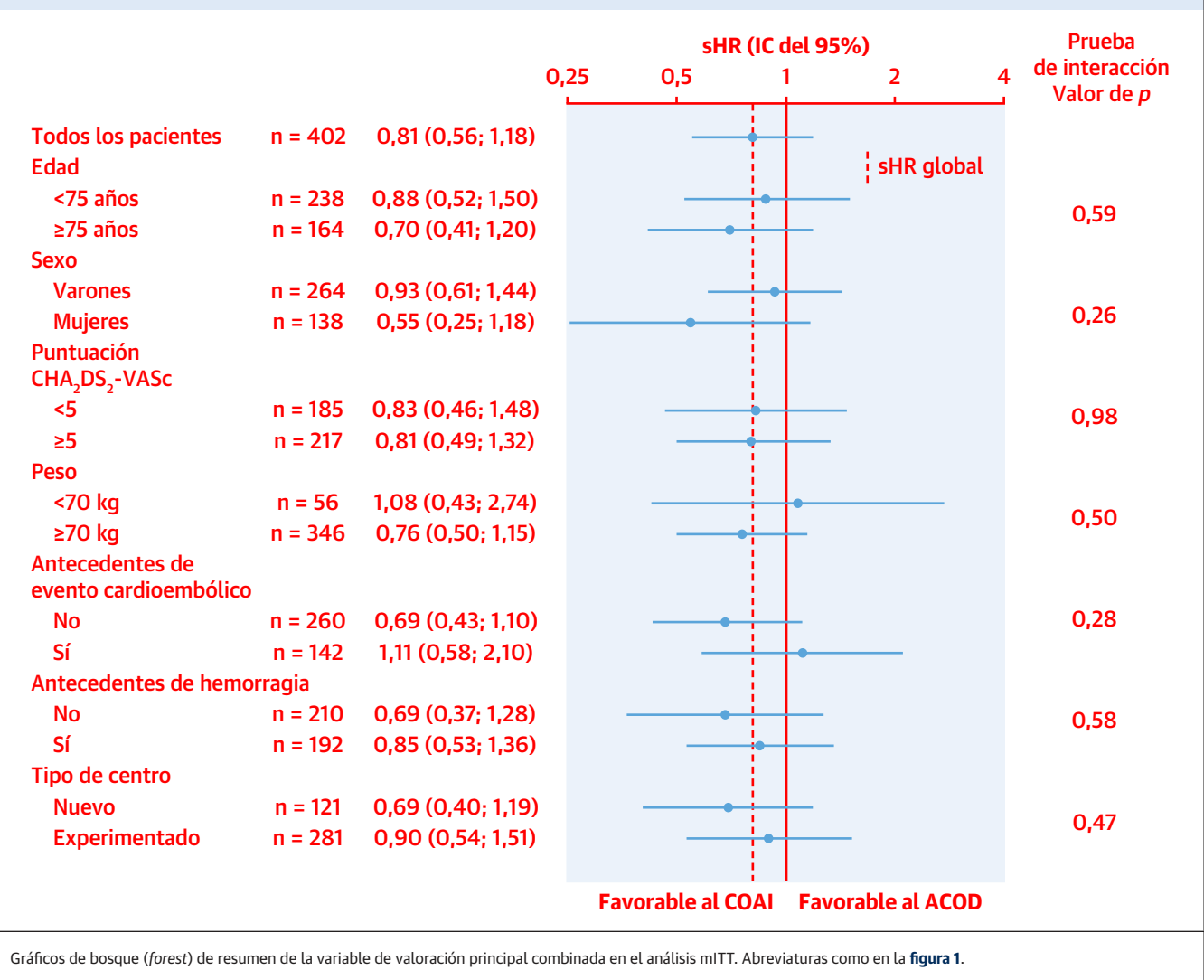
Hubo eventos de hemorragia clínicamente relevante en 24 pacientes con el COAI (29 eventos) y en 32 pacientes con los ACOD (40 eventos). La correspondiente tasa anualizada de hemorragias clínicamente relevantes fue del 4,3% con el COAI y del 5,9% con los ACOD (sHR: 0,75; IC del 95%: 0,44-1,27; p = 0,28) (**figura 3, tabla 2**). Sin embargo, hubo 6 eventos hemorrágicos relacionados con la intervención en el grupo de COAI. En consecuencia, la incidencia anualizada de hemorragias clínicamente relevantes no relacionadas con la intervención fue significativamente diferente entre los dos grupos: 3,4% con el COAI y 5,9% con los ACOD (sHR: 0,55, IC del 95%: 0,31-0,97; p = 0,039) (**ilustración central, figura 3, tabla 2**).

ANÁLISIS POR PROTOCOLO. En el período de análisis por protocolo *post hoc*, se incluyó a 181 y 199 pacientes en los grupos de COAI y de ACOD, respectivamente (en el apéndice del Suplemento se presenta una información detallada de la asignación de los pacientes y la censura para el análisis estadístico). El COAI fue no inferior a los ACOD por lo que respecta a los resultados obtenidos en la variable de valoración principal (sHR: 0,80; IC del 95%: 0,54-1,18; p = 0,25; valor de p unilateral para la no infe-

rioridad = 0,020) (**figura 4**). No hubo tampoco diferencias significativas entre los grupos por lo que respecta a la variable de valoración de cualquier ictus/AIT (sHR: 1,01; IC del 95%: 0,48-2,11; p = 0,99), cualquier ictus (sHR: 1,30; IC del 95%: 0,57-2,93; p = 0,53) o mortalidad de causa CV (sHR: 0,70; IC del 95%: 0,38-1,31; p = 0,27) (**figura 4 del Suplemento, tabla 2 del Suplemento**). La tasa de hemorragias clínicamente relevantes no mostró diferencias significativas entre los grupos (sHR: 0,76; IC del 95%: 0,44-1,31; p = 0,32); sin embargo, por lo que respecta a los eventos no relacionados con la intervención ni con el dispositivo, el COAI se asoció de nuevo a una reducción significativa de las hemorragias clínicamente significativas (sHR: 0,52; IC del 95%: 0,29-0,97; p = 0,039).

ANÁLISIS SEGÚN TRATAMIENTO. En el análisis según tratamiento *post hoc* se incluyó finalmente a un total de 184 y 216 pacientes en los grupos de COAI y de ACOD, respectivamente (en el apéndice del Suplemento se presenta una información detallada de la asignación de los pacientes y la censura para el análisis estadístico). Nuevamente, el COAI fue no inferior a los ACOD por lo que respecta a los resultados obtenidos en la variable de valoración principal (sHR: 0,82; IC del 95%: 0,56-1,20; p = 0,30; valor de p unilateral para la no inferioridad = 0,025) (**figura 4**). No hubo tampoco diferencias significativas entre los grupos por lo que respecta a las variables de valoración de cualquier ictus/AIT (sHR: 0,86; IC del 95%: 0,42-1,75; p = 0,68), cualquier ictus (sHR: 1,12; IC del 95%: 0,52-2,45; p = 0,77) o mortalidad de causa CV (sHR: 0,70; IC del 95%: 0,38-1,30; p = 0,26)

FIGURA 2. Análisis de subgrupos



(figura 5 del Suplemento, tabla 3 del Suplemento). Nuevamente, la tasa de hemorragias clínicamente relevantes fue similar en los dos grupos (sHR: 0,78; IC del 95%: 0,45-1,35; $p = 0,38$), pero las hemorragias clínicamente relevantes no relacionadas con la intervención se redujeron significativamente con el empleo del COAI (sHR: 0,54; IC del 95%: 0,30-1,00; $p = 0,049$).

DISCUSIÓN

En este análisis a largo plazo del ensayo PRAGUE-17, la no inferioridad del COAI frente al tratamiento con ACOD se mantuvo para la variable de valoración principal combinada después de ~ 4 años de seguimiento. Los resultados fueron similares en el análisis mITT especificado *a priori* y en los análisis por protocolo y según tratamiento *post hoc*. No hubo diferencias significativas en las tasas de

cualquier ictus/AIT o de muerte de causa CV entre los grupos. Por otra parte, en el seguimiento ampliado, la incidencia de las hemorragias clínicamente relevantes no relacionadas con la intervención se redujo significativamente con la COAI en todos los análisis presentados.

En nuestro estudio, el beneficio aportado por el COAI en cuanto a la hemorragia clínicamente relevante se debió a una reducción de los eventos tardíos. Los eventos aparecidos durante el primer año tras el implante se debieron principalmente a complicaciones de la intervención y de las medicaciones antitrombóticas administradas tras el implante, por lo que el beneficio del COAI se observó sobre todo a lo largo de períodos de seguimiento más prolongados. Los resultados concuerdan con los de otros ensayos aleatorizados del COAI en los pacientes con FA. Los resultados a 5 años del ensayo PROTECT-AF (*Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin*

therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial) y del ensayo PREVAIL (*Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage [LAA] Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy*) indicaron que la combinación de los eventos de ictus, ES, y muerte de causa CV se dieron con una frecuencia similar en el grupo de COAI y en el grupo de warfarina (HR: 0,82; IC del 95%: 0,58-1,17); de igual modo, la tasa de cualquier ictus o ES no mostró diferencias entre los grupos (HR: 0,96; IC del 95%: 0,60-1,54). Sin embargo, los pacientes tratados con un COAI presentaron eventos de hemorragia mayor no relacionados con la intervención con una frecuencia sustancialmente inferior a la observada en los pacientes tratados con warfarina (HR: 0,48; IC del 95%: 0,32-0,71) (1).

Después de la publicación inicial del ensayo PRAGUE-17, se han publicado varios registros no aleatorizados y estudios con sujetos de control emparejados mediante una puntuación de propensión, y todos ellos confirman el papel embólico que desempeña la OAI en los pacientes con FA. El más grande de estos estudios con emparejamiento por puntuación de propensión comparó el seguimiento clínico de 2 años de 1088 pacientes tratados con un COAI con el de una cohorte de 1184 pacientes con FA que fueron tratados con ACOD, utilizando un emparejamiento por puntuación de propensión. El riesgo de ictus isquémico fue similar en los dos grupos (HR: 1,11), mientras que el de hemorragia mayor (HR: 0,62; IC del 95%: 0,49-0,79) e incluso el de mortalidad por cualquier causa (HR: 0,53; IC del 95%: 0,43-0,64) se redujeron significativamente con el COAI (5). En el estudio APPLY (NCT02787525), se comparó a 500 pacientes tratados con un COAI con 500 pacientes con FA que recibieron tratamiento médico (un 78,8% con ACO), utilizando también un emparejamiento por puntuación de propensión (6). Después de una media de seguimiento de 2,7 años, la incidencia de la variable de valoración principal combinada formada por el ictus y la muerte de causa CV fue significativamente inferior en el grupo de COAI (HR: 0,7; IC del 95%: 0,53-0,95). La variable de valoración principal primaria de la seguridad, consistente en las hemorragias mayores y las complicaciones relacionadas con la intervención o con el dispositivo, fue similar en los dos grupos (HR: 0,80; IC del 95%: 0,55-1,18). Sin embargo, de los 48 eventos de evaluación de la seguridad observados en el grupo de COAI, la mitad fueron eventos adversos relacionados con la intervención, lo cual sugiere que con un seguimiento continuado cabe pensar que habrá una mayor divergencia entre los grupos favorable al COAI.

ICTUS Y EVENTOS CARDIOEMBÓLICOS SISTÉMICOS.

La tasa anualizada de cualquier ictus/AIT y la de ictus isquémico fueron del 2,4% y 1,9% con el COAI y del 2,7% y 1,5% con los ACOD, respectivamente, en nuestra cohorte

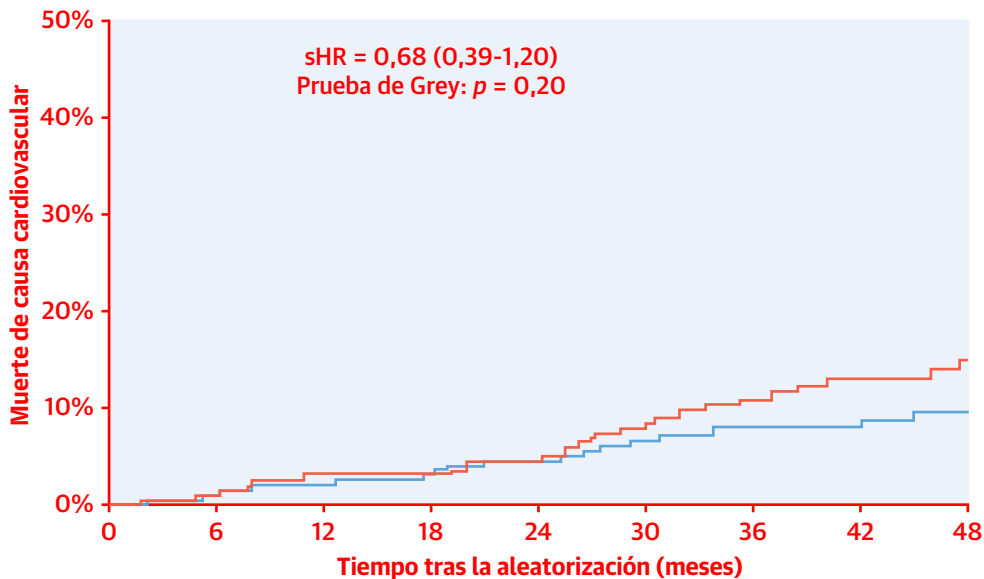
de pacientes de alto riesgo ($CHA_2DS_2-VASc = 4,7 \pm 1,5$). Ciertamente, estos datos deben interpretarse con precaución ya que el estudio no tuvo el poder estadístico necesario para evaluar posibles diferencias en estos componentes de la variable de valoración principal. Sin embargo, la incidencia de aproximadamente un 2% al año concuerda con los datos anteriormente publicados de tasas de ictus anualizadas en otros ensayos aleatorizados, así como en registros no aleatorizados de pacientes con FA a los que se practicó un COAI en comparación con los tratados con ACOD. Hildick-Smith *et al* (7) presentaron una incidencia anualizada de ictus isquémico del 2,2% en un grupo de 1088 sujetos ($CHA_2DS_2-VASc = 4,2 \pm 1,6$) después de un COAI realizado con el dispositivo Amulet. Boersma *et al* (8) observaron una tasa anualizada de ictus o de ictus/AIT/ES del 1,3% y del 2,0% en el seguimiento de 2 años de 1020 pacientes ($CHA_2DS_2-VASc = 4,5 \pm 1,6$) después de un COAI realizado con el dispositivo Watchman.

Por lo que respecta al tratamiento con ACOD, en el ensayo ROCKET-AF (*Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*) (media de puntuación $CHADS_2 = 3,5$), se produjeron eventos de ictus o ES en un 1,7% de los pacientes al año. En la cohorte de pacientes de menor riesgo del ensayo AVERROES (*A Phase III Study of Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation*) (media de puntuación $CHADS_2 = 2,0$, ictus o AIT previos tan solo en un 14%), la incidencia anualizada de ictus (sin incluir los AIT) fue del 1,6% en el grupo de apixabán y del 3,7% en el grupo de ácido acetilsalicílico (9). En los ensayos más antiguos de comparación de la warfarina con el placebo, la incidencia de ictus/AIT/ES en los pacientes sin tratamiento antitrombótico fue significativamente superior. Por ejemplo, en el ensayo AFA-SAK (*Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation*), la incidencia anualizada de ictus/AIT/ES fue del 2,0% con warfarina y del 5,5% con el placebo (10), y la incidencia anual de eventos cardioembólicos en los grupos de placebo de otros ensayos de la warfarina osciló entre el 4,7% y el 8,0% (11).

Es posible que resulte difícil obtener reducciones mayores de los eventos cardioembólicos con el empleo de las estrategias de ACO o de COAI por sí solas. Tiene interés señalar que el ensayo LAAOS III (*Left Atrial Appendage Occlusion Study III*) recientemente publicado demostró la superioridad de una estrategia novedosa que combina el cierre quirúrgico de la OAI con la administración de ACO en comparación con los ACO solos: la variable de valoración combinada de ictus isquémico/AIT/ES se redujo significativamente en el grupo de COAI quirúrgico (HR: 0,67) (12). Sin embargo, esta estrategia combinada no se ha evaluado nunca con el empleo de técnicas percutáneas y podría plantear dificultades por lo que respecta a la inter-

FIGURA 3. Variables de valoración secundarias en el análisis mITT

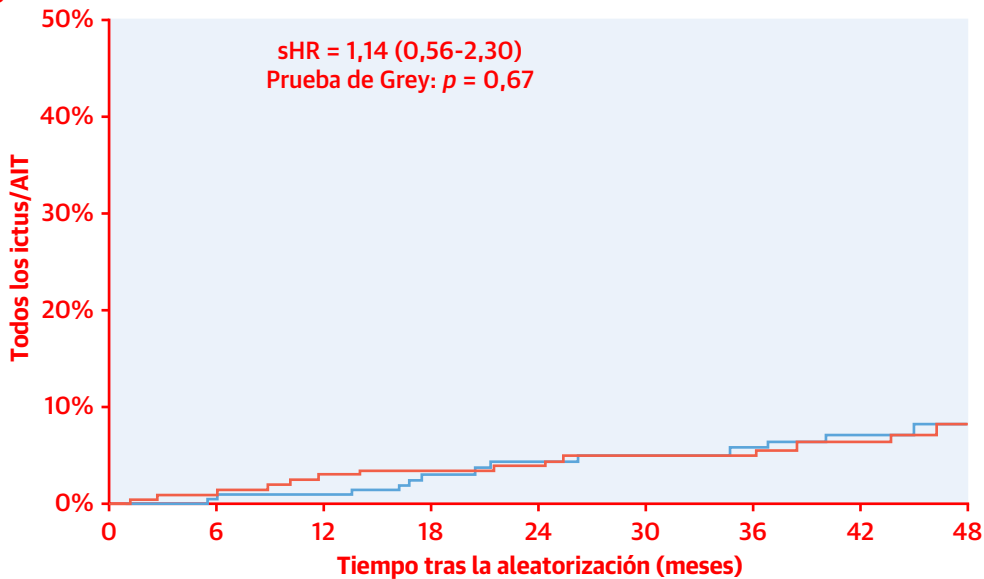
A



Número en riesgo*

— COAI	201 (0)	191 (4)	180 (9)	130 (15)	73 (17)
— ACOD	201 (0)	191 (4)	181 (10)	125 (15)	65 (21)

B



Número en riesgo*

— COAI	201 (0)	190 (7)	174 (15)	125 (25)	68 (28)
— ACOD	201 (0)	185 (10)	174 (18)	119 (32)	61 (42)

Funciones de incidencia acumulada de las muertes de causa cardiovascular (A), cualquier ictus/accidente isquémico transitorio (AIT) (B), la hemorragia clínicamente relevante (C) y la hemorragia clínicamente relevante no relacionada con la intervención (D), en presencia de un riesgo competidor (muerte no cardiovascular, muerte de causa cardiovascular y muerte por cualquier causa para el resto de las variables de valoración) en la población mITT. *Al número de pacientes que no han presentado ningún evento se le añade (entre paréntesis) el número de pacientes con un riesgo competidor hasta un determinado punto temporal. Abreviaturas como en la figura 1.

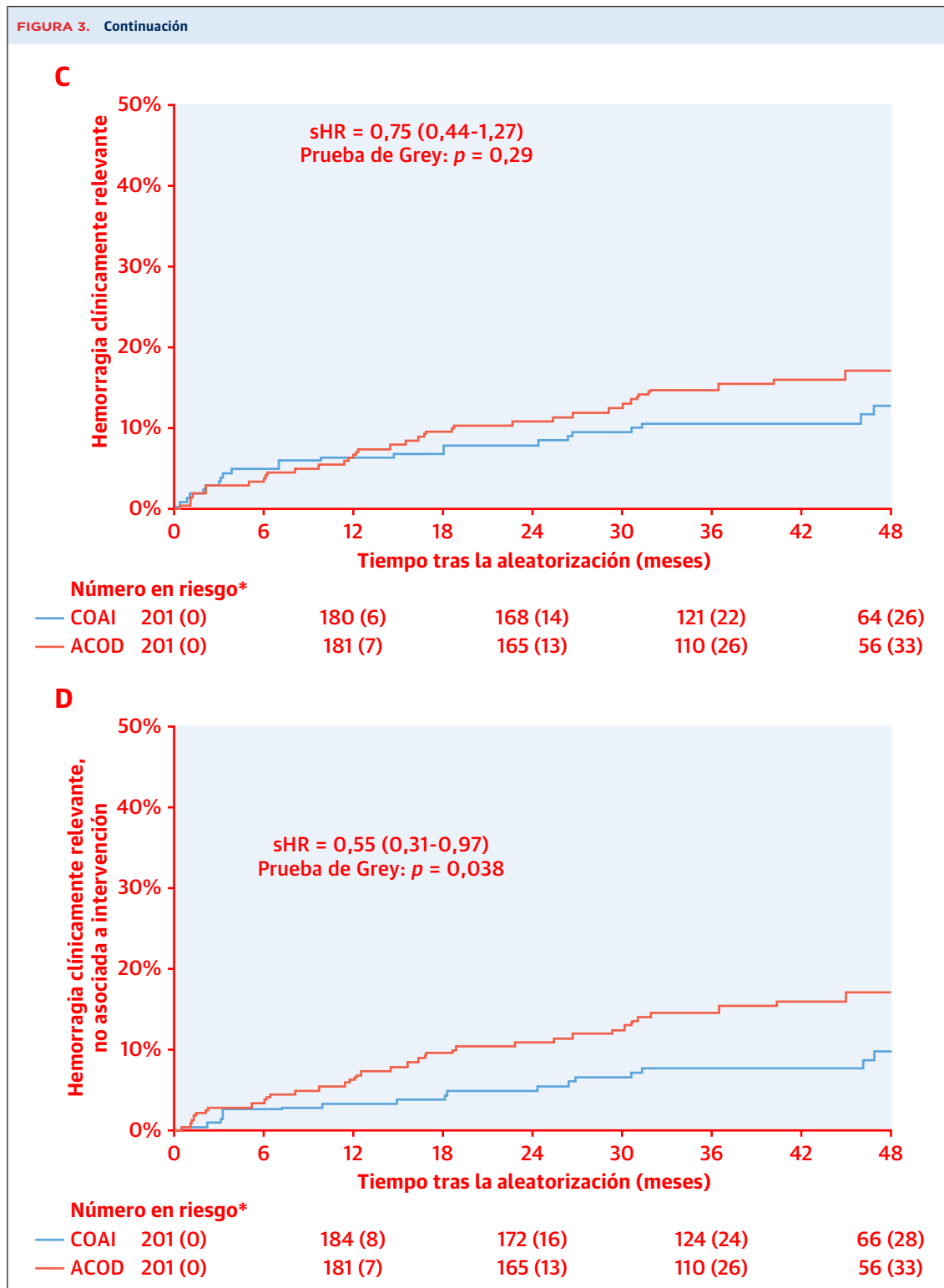
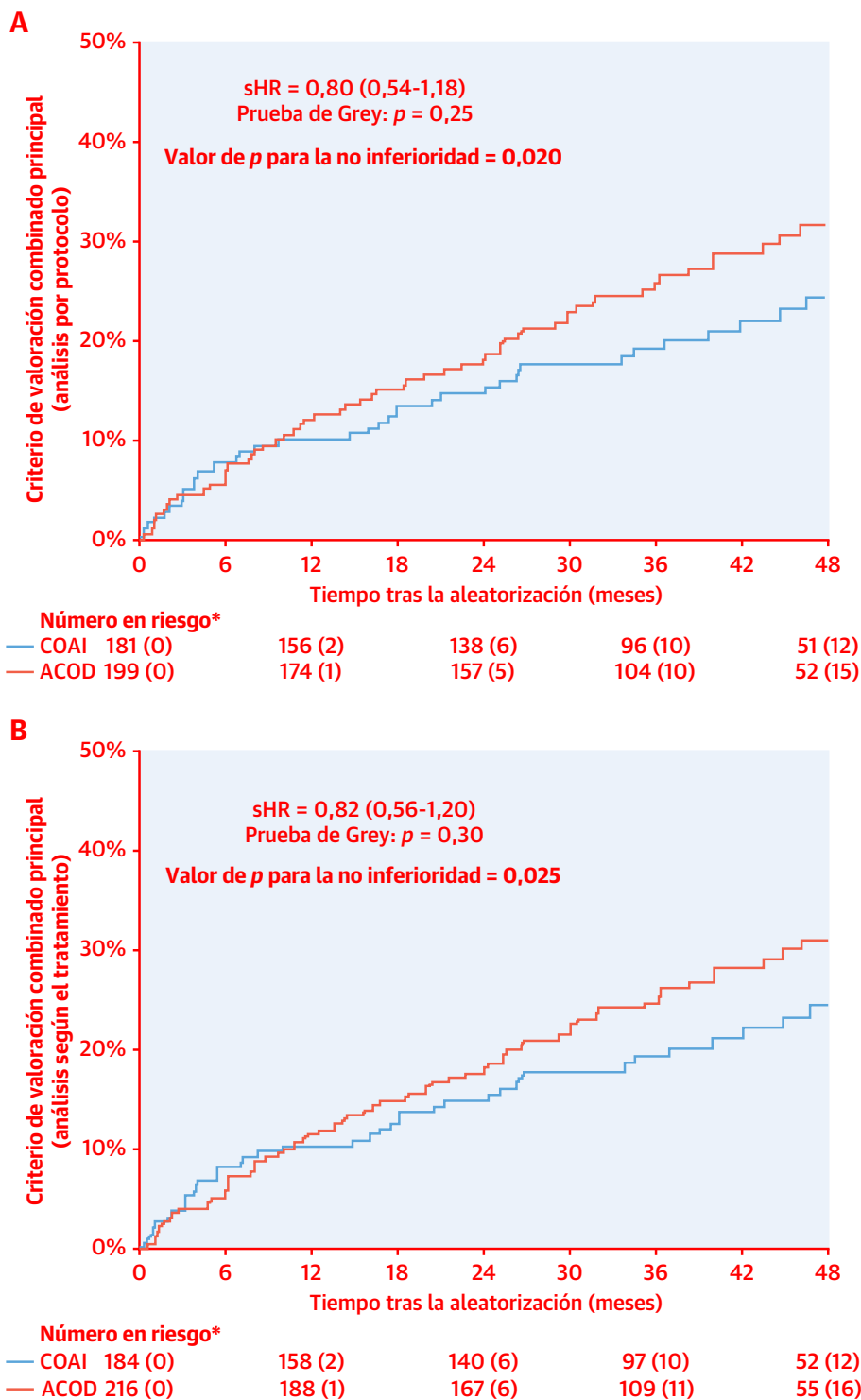


FIGURA 4. Variable de valoración principal en los análisis por protocolo y según tratamiento

Funciones de incidencia acumulada de la variable de valoración principal combinada (muerte de causa cardiovascular, cualquier ictus/accidente isquémico transitorio, hemorragia clínicamente relevante y complicaciones relacionadas con el dispositivo o la intervención) en los análisis por protocolo (A) y según el tratamiento (B). *Al número de pacientes que no han presentado ningún evento se le añade (entre paréntesis) el número de pacientes con un riesgo competidor hasta un determinado punto temporal. Abreviaturas como en la figura 1.

vención de COAI utilizada sola (a diferencia de lo que ocurre con la ligadura quirúrgica concomitante de la OAI).

En nuestra cohorte, 26 pacientes (12,9%) suspendieron el tratamiento con ACOD durante el período de estudio. En publicaciones previas, la suspensión de los ACOD se asoció a un aumento del riesgo de eventos cardioembólicos posteriores (13,14). Esto tiene especial importancia porque la retirada de los ACO se da de manera relativamente frecuente en la práctica clínica e incluso en el contexto de los ensayos clínicos. En un metanálisis de los ensayos de ACOD en la FA, la medicación se suspendió en un 21,7% de los pacientes, y la retirada tanto de la warfarina como de los ACOD se asoció a un aumento del riesgo de cardioembolismo (15). Las razones más frecuentes de la retirada de la medicación fueron los eventos adversos, en especial de hemorragia. En el ensayo AVERROES, el apixabán se suspendió en un 21,7% de los pacientes durante un período de seguimiento de 1,8 años. En el estudio con emparejamiento por puntuación de propensión en el que se comparó el dispositivo Amulet con el tratamiento de ACOD, el 20% de los pacientes de la cohorte de ACOD suspendieron definitivamente el tratamiento de ACOD después de 3 meses (5). La retirada del tratamiento con ACOD aumenta el riesgo de eventos cardioembólicos y, por consiguiente, podría haber contribuido a producir unos resultados similares en los grupos de COAI y de ACOD respecto a los de nuestro ensayo. De hecho, la suspensión del tratamiento puede darse con cualquier medicación, en especial las que causan efectos secundarios.

HEMORRAGIA. En el presente seguimiento de ~ 4 años, la hemorragia clínicamente relevante no relacionada con la intervención se redujo significativamente con la estrategia de COAI (SHR: 0,55, IC del 95%: 0,31-0,97). La tasa de hemorragia en los pacientes tratados con un COAI (3,4% al año) fue similar a la descrita en otros estudios del COAI: en el ensayo PROTECT-AF, la tasa de hemorragias después del implante (> 7 días) fue de un 3,5% al año (16,17). En el registro EWOLUTION (*Registry on Watchman Outcomes in Real-Life Utilization*) y en el Registro Ibérico, que en ambos casos incluyeron a pacientes con contraindicaciones para los ACO, las correspondientes tasas de hemorragia mayor fueron del 2,7% al año y del 3,9% al año, respectivamente (8,18).

En el estudio PRAGUE-17, un análisis de la evolución temporal de los eventos hemorrágicos revela una progresiva separación favorable al COAI durante el seguimiento que se inicia a los 6 meses (**ilustración central**). Esto resalta de nuevo que los beneficios del COAI se hacen más evidentes a medida que pasa el tiempo. En el período inmediato tras la implantación se dan sobre todo: 1) complicaciones relacionadas con la intervención o el dispositivo que son habitualmente eventos hemorrágicos (6 de las 9 complicaciones observadas en el ensayo PRAGUE-17

fueron eventos hemorrágicos); y 2) el tratamiento anti-trombótico transitoriamente más intenso. Ambas cosas aumentan las hemorragias tempranas. Se observó también una reducción de las hemorragias no relacionadas con la intervención (> 7 días), favorable al COAI en el metanálisis de datos a nivel de paciente de 5 años de los ensayos PROTECT-AF y PREVAIL, e incluso hubo una HR similar 0,48 (IC del 95%: 0,32-0,71) (1).

Se han descrito también resultados similares en estudios no aleatorizados y estudios de registro. En el estudio observacional del dispositivo Amulet en 1088 pacientes, hubo una disminución de la tasa anualizada de hemorragias mayores, que pasó del 10,1% en el primer año al 4,0% en el segundo año (7). En el análisis con emparejamiento por puntuación de propensión antes mencionado, hubo menos eventos de hemorragia mayor después del COAI en comparación con lo observado en la cohorte de control emparejada tratada con ACOD (HR: 0,62; IC del 95%: 0,49-0,79); tiene interés señalar que las curvas de tiempo transcurrido hasta el evento empezaban a separarse a los 3 meses del implante, con un aumento progresivo de la separación a lo largo del tiempo (5). En el análisis por puntuación de propensión APPLY, los eventos de la variable de valoración principal de la seguridad (hemorragia mayor + complicaciones relacionadas con la intervención o el dispositivo) se dieron con una frecuencia del 3,6% al año con el COAI: un 52% de los eventos estuvieron relacionados con la intervención y el 48% restante correspondieron a hemorragias mayores ocurridas durante el seguimiento (6). En el análisis de 4,5 años de los registros CAP (*Continued Access to PROTECT-AF*) y CAP2 (*Continued Access to PREVAIL*), que en conjunto incluyeron 1144 pacientes a los que se implantó el dispositivo Watchman, los eventos de la variable de valoración principal de la seguridad formada por la hemorragia mayor y las complicaciones relacionadas con la intervención, se dieron con una frecuencia del 3,1% al año. Aproximadamente la mitad de estos eventos se dieron en los primeros 6 meses posteriores al implante (19). Una vez más, una parte importante de las complicaciones consistieron en eventos hemorrágicos, lo cual resalta la necesidad de reducir las complicaciones relacionadas con la intervención y con el dispositivo. A este respecto, los dispositivos de nueva generación como el Watchman-FLX parecen asociarse a una tasa de complicaciones de la intervención inferior, como se ha demostrado recientemente en el ensayo clínico PINNACLE-FLX (*Protection Against Embolism for Nonvalvular AF Patients: Investigational Device Evaluation of the Watchman FLX LAA Closure Technology*) (20).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. La propia variable de valoración combinada contiene componentes tanto de tromboembolismo como de hemorragia, que pueden competir en un sentido opuesto del efecto. El ensayo PRAGUE-17

tuvo un poder estadístico insuficiente para evaluar las diferencias relativas en cada uno de los diversos componentes de la variable de valoración principal combinada, por lo que todos los análisis de componentes individuales deben ponderarse con precaución. En el grupo de ACOD, no se utilizaron registros de medicación. Es posible que los resultados no sean aplicables a la totalidad de los pacientes con FA ya que el estudio se centró en pacientes de alto riesgo con puntuaciones CHA₂DS₂-VAsc altas. Teóricamente, los pacientes que pasaron del grupo de tratamiento con COAI al de ACOD podrían tener un sesgo favorable a la hipótesis nula; sin embargo, el análisis por protocolo realizado en tan solo los pacientes tratados según el tratamiento que se les había asignado en la aleatorización produjo unos resultados similares. No se estudió prospectivamente la trombosis relacionada con el dispositivo en todos los pacientes con COAI debido a las perturbaciones causadas por la pandemia de COVID-19; muchas de las ETE programadas tuvieron que ser canceladas.

CONCLUSIONES

En los pacientes sin valvulopatías que presentan una FA y tienen un riesgo elevado de ictus y de hemorragia, la no inferioridad del COAI respecto a los ACOD en cuanto a la variable de valoración combinada de eventos cardioembólicos, muerte de causa CV, complicaciones importantes relacionadas con la intervención o el dispositivo y hemorragia clínicamente relevante se mantuvo durante un seguimiento a largo plazo. La tasa de hemorragias clínicamente relevantes no relacionadas con la intervención se redujo significativamente con el COAI en comparación con el tratamiento de ACOD, pero el estudio tuvo un poder estadístico insuficiente para detectar diferencias en la tasa de ictus. En las curvas de hemorragias clínicamente relevantes se aprecia una separación a los ~6 meses.

AGRADECIMIENTOS. Los autores expresan su agradecimiento a los miembros del Comité de Vigilancia y Seguridad de Datos y del Comité de Variables de Valoración Clínicas, así como a todo el equipo de especialistas en tecnología de la información y estadísticos que participaron en el desarrollo del programa informático de aleatorización y la base de datos electrónica, así como en todos los análisis estadísticos.

DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

Este trabajo fue financiado con una subvención de investigación del AZV 15-29565A del Ministerio de Salud de la República Checa. El Dr Osmancik ha recibido honorarios ocasionales por conferencias de Bayer y Abbott. El Dr Taborsky ha formado parte de consejos asesores de Bayer y Pfizer. El Dr Kala ha formado parte de un consejo asesor y del panel de conferenciantes de Bayer; ha formado parte de un consejo asesor de Boston Scientific; y ha recibido pagos por consultoría de

Boston Scientific. El Dr Poloczek ha recibido honorarios por conferencias de Abbott. El Dr Haman ha recibido honorarios por conferencias de Pfizer. El Dr Zemanek ha recibido honorarios por conferencias de Abbott y Bayer. El Dr Peichl ha recibido honorarios ocasionales por conferencias de Abbott; y ha recibido pagos por consultoría de Abbott, Biotronik y Medtronic. El Dr Havranek ha recibido honorarios por conferencias de Boehringer Ingelheim; y ha formado parte de un consejo asesor de Boehringer Ingelheim. El Dr Widimsky ha recibido honorarios ocasionales de Bayer, Pfizer y Boehringer Ingelheim. El Dr Reddy ha recibido pagos por consultoría y apoyo de subvenciones de Abbott Inc y Boston Scientific Inc; sin relación con este artículo; ha sido también consultor de AbIacon, Acutus Medical, Affera, Apama Medical, APN Health, Aquaheart, Atacor, Autonomix, Axon Therapies, Backbeat, BioSig, Biosense Webster, BioTel Heart, Biotronik, Cardiac Implants, CardiaCare, Cardiofocus, Cardionomic, CardioNXT/AFTx, Circa Scientific, CoreMap, Corvia Medical, Dinova-Hangzhou DiNova EP Technology, East End Medical, EBR, EPD, Epix Therapeutics, EpiEP, Eximo, Farapulse, Fire1, Gore and Associates, HRT, Impulse Dynamics, Intershunt, Javelin, Kardium, Keystone Heart, LuxMed, Medlumics, Medtronic, Middlepeak, Nuvera, Philips, Pulse Biosciences, Sirona Medical y Valcare Vizarmed; y posee acciones de AbIacon, Acutus Medical, Affera, Apama Medical, APN Health, Aquaheart, Atacor, Autonomix, Axon Therapies, Backbeat, BioSig, Cardiac Implants, CardiaCare, CardioNXT/AFTx, Circa Scientific, Corvia Medical, Dinova-Hangzhou DiNova EP Technology, East End Medical, EPD, Epix Therapeutics, EpiEP, Eximo, Farapulse, Fire1, HRT, Intershunt, Javelin, Kardium, Keystone Heart, LuxMed, Manual Surgical Sciences, Medlumics, Middlepeak, Newpace, Nuvera, Pulse Biosciences, Sirona Medical, Surecor, Valcare y Vizarmed. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr Pavel Osmancik, Cardiocenter, Charles University Prague, Third Internal-Cardiology Clinic, Srobarova 50, 10034 Prague, República Checa. Correo electrónico: pavel.osmancik@gmail.com. Twitter: @POsmancik. O Dr Vivek Y. Reddy, Helmsley Electrophysiology Center, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, One Gustave L. Levy Place, Box 1030, New York, New York 10029, Estados Unidos. Correo electrónico: vivek.reddy@mountsinai.org.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS:

En los pacientes con FA y un riesgo elevado de ictus y de hemorragia, el COAI percutáneo se asocia a unas tasas de ictus, muertes de causa cardiovascular y hemorragias similares a las del tratamiento con ACOD.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios nuevos estudios para orientar la selección óptima de los pacientes para el tratamiento con estas estrategias, solas o combinadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al, PREVAIL and PROTECT AF Investigators. 5-Year outcomes after left atrial appendage closure: from the PREVAIL and PROTECT AF trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):2964-2975.
- 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(9921):955-962.
- Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al, PRAGUE-17 Investigators. Left atrial appendage closure versus direct oral anticoagulants in high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(25):3122-3135.
- Osmancik P, Tousek P, Herman D, et al, PRAGUE-17 Investigators. Interventional left atrial appendage closure vs novel anticoagulation agents in patients with atrial fibrillation indicated for long-term anticoagulation (PRAGUE-17 study). *Am Heart J*. 2017;183:108-114.
- Nielsen-Kudsk JE, Korsholm K, Damgaard D, et al. Clinical outcomes associated with left atrial appendage occlusion versus direct oral anticoagulation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2021;14(1):69-78.
- Gloekler S, Furholz M, de Marchi S, et al. Left atrial appendage closure versus medical therapy in patients with atrial fibrillation: the APPLY study. *EuroIntervention*. 2020;16(9):e767-e774.
- Hildick-Smith D, Landmesser U, Camm AJ, et al. Left atrial appendage occlusion with the Amplatzer Amulet device: full results of the prospective global observational study. *Eur Heart J*. 2020;41(30):2894-2901.
- Boersma LV, Ince H, Kische S, et al, EWOLUTION Investigators. 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. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(4):e006841.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al, AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-817.
- Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK study. *Lancet*. 1989;1(8631):175-179.
- Segal JB, McNamara RL, Miller MR, et al. Prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: a meta-analysis of trials of anticoagulants and antiplatelet drugs. *J Gen Intern Med*. 2000;15(1):56-67.
- Whitlock RP, Belsey-Cote EP, Paparella D, et al, LAAOS III. Left atrial appendage occlusion during cardiac surgery to prevent stroke. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2081-2091.
- Park JH, Han SW, Lee KY, et al. Impact of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant withdrawal on stroke outcomes. *Front Neurol*. 2018;9:1095.
- Patel MR, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. Outcomes of discontinuing rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: analysis from the ROCKET AF trial (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(6):651-658.
- Chatterjee S, Sardar P, Giri JS, Ghosh J, Mukherjee D. Treatment discontinuations with new oral agents for long-term anticoagulation: insights from a meta-analysis of 18 randomized trials including 101,801 patients. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(7):896-907.
- Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al, PROTECT AF Investigators. 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(9689):534-542.
- Reddy VY, Sievert H, Halperin J, et al, PROTECT AF Steering Committee and Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(19):1988-1998.
- Lopez-Minguez 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 (Engl Ed)*. 2019;72(6):449-455.
- Holmes DR Jr, Reddy VY, Gordon NT, et al. Long-term safety and efficacy in continued access left atrial appendage closure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(23):2878-2889.
- Kar S, Doshi SK, Sadhu A, et al, PINNACLE FLX Investigators. Primary outcome evaluation of a next-generation left atrial appendage closure device: results from the PINNACLE FLX trial. *Circulation*. 2021;143(18):1754-1762.

PALABRAS CLAVE fibrilación auricular, cardioembolismo, anticoagulante oral directo, cierre de la orejuela auricular izquierda, anticoagulación oral

APÉNDICE Pueden consultarse los métodos, resultados, figuras, tablas y las listas de investigadores, centros participantes y miembros de consejos y comités en la versión *online* del artículo.