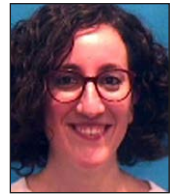


COMENTARIO EDITORIAL

Cierre de orejuela percutáneo versus anticoagulantes orales de acción directa: ¿estamos listos para el debate?



Estefanía
Fernández-
Peregrina

Estefanía Fernández-Peregrina MD, Lola Gutiérrez Alonso MD, Xavier Millán Álvarez MD, PhD

El cierre percutáneo de la orejuela izquierda (COI) se ha establecido como una alternativa al tratamiento anticoagulante en la prevención del ictus isquémico en pacientes afectos de fibrilación auricular con alto riesgo hemorrágico (1). Hasta el desarrollo del estudio PRAGUE-17 (*Left Atrial Appendage Closure vs Novel Anticoagulation Agents in Atrial Fibrillation*) (2) del cual se publican los resultados a largo plazo en este número de la revista JACC en Español, tan sólo existían dos ensayos clínicos aleatorizados que comparasen el tratamiento invasivo mediante COI frente a tratamiento médico, siendo en ambos casos frente a warfarina (3,4).

No obstante, en los últimos años no sólo la técnica percutánea ha progresado ofreciendo una mejoría de las tasas de éxito y reducción de complicaciones, sino que también hemos asistido a un cambio en el tratamiento médico con el auge de los anticoagulantes de acción directa (ACODs), que presentan un mejor perfil de seguridad que la warfarina (5-8). Surge entonces la necesidad de explorar el potencial efecto beneficioso a largo plazo del COI en comparación a estos nuevos fármacos.

El PRAGUE-17 es, a día de hoy, el único ensayo clínico aleatorizado que compara el COI frente a tratamiento con rivaroxaban, dabigatran y, mayoritariamente, apixaban (2). Para ello, se aleatorizaron 402 pacientes (201 por grupo; 73,3 ± 7,0 años; CHA2DS2VASc 4,7 ± 1,5; HASBLED 3,1 ± 0,9) con fibrilación auricular no valvular y antecedente de eventos cardioembólicos y/o hemorrágicos o a riesgo de presentarlos (CHA2DS2VASc ≥3 y HASBLED ≥2) a tratamiento mediante COI, utilizando tanto el dispositivo Amulet (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois) como el Watchman/Watchman-FLX, o ACODs. El objetivo primario fue un combinado de eventos cardioembólicos (ictus, accidente isquémico transitorio o embolia sistémica), muerte cardiovascular, sangrado clínicamente relevante y complicaciones rela-

cionadas con el procedimiento o el dispositivo. Los resultados iniciales, con una mediana de seguimiento de 19,9 meses, mostraron no inferioridad del COI frente al tratamiento médico en el objetivo combinado. Si bien el estudio no tenía suficiente potencia estadística para evaluar de forma individual los distintos componentes del objetivo combinado, no se observaron diferencias significativas en ninguno de ellos, aunque sí se documentó que casi un tercio de los eventos hemorrágicos en el brazo de COI parecían estar relacionados con el procedimiento, siendo crucial un seguimiento a más largo plazo para valorar dichos hallazgos. En el manuscrito que se comenta en esta editorial, Osmancik *et al.* nos presentan los resultados de dicho estudio a 4 años (mediana de 3,5 años; 1354 pacientes-año)(9). A largo plazo, se mantuvo la no-inferioridad del COI respecto a la terapia con ACODs en la prevención de muerte cardiovascular o eventos isquémicos o hemorrágicos (HR:0,81; IC 95%: 0,56-1,18; p=0,27; p de no-inferioridad = 0,006) corroborándose que, tras excluir los eventos hemorrágicos relacionados con el procedimiento, la tasa anual de sangrado clínicamente relevante observada era significativamente menor en el grupo de tratamiento percutáneo en comparación con la del grupo que recibió ACODs (3,4% vs 5,9%; HR 0,55; IC 95%: 0,31-0,97) siendo esta diferencia más evidente una vez transcurridos seis meses desde la aleatorización, tras el efecto de la terapia antitrombótica postimplante.

El seguimiento a largo plazo del estudio PRAGUE-17 (9) arroja datos novedosos, pero a pesar de destacar por su diseño aleatorizado, multicéntrico y por utilizar ACODs, presenta una serie de limitaciones a tener en cuenta. La primera es la falta de potencia estadística para estudiar cada uno de los objetivos primarios de manera individual, por lo que la conclusión de que el COI reduce los eventos hemorrágicos no relacionados con el

procedimiento debe tomarse con cautela y requiere de más estudios para corroborar estos resultados. Además, dentro del objetivo primario combinado, se concede la misma importancia a eventos con repercusión clínica muy dispar: por ejemplo, la muerte o padecer un ictus tienen el mismo peso estadístico que un descenso analítico en hemoglobina de dos puntos. Aunque en el momento actual no se disponga de un régimen farmacológico propiamente establecido tras el COI, la variabilidad en la terapia postimplante y la ausencia de un registro de medicación en el brazo de anticoagulación supone una limitación del estudio. Por último, el estudio carece de información respecto a la presencia de *leaks* (fugas peridispositivo) o trombosis asociada al dispositivo en el seguimiento, habiéndose relacionado este último con un mayor riesgo de ictus u otros eventos embólicos(10,11). Los investigadores no pudieron cumplir con la previsión de seguimiento por imagen de los dispositivos implantados debido a la situación de pandemia COVID19. A pesar de ello, no encontraron diferencias significativas en la tasa de eventos embólicos o isquémicos en ambos brazos de tratamiento.

Tal y como se ha comentado, hasta el desarrollo del estudio PRAGUE-17, únicamente disponíamos de datos de dos estudios aleatorizados comparando el COI con warfarina. El ensayo clínico PROTECT AF (*WATCHMAN LAA Closure Device for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation*) (3) demostró que el COI no era inferior a warfarina en el combinado de muerte cardiovascular, ictus y embolia sistémica (RR 0,62, IC 95%: 0,35-1,25). Por su parte, el estudio PREVAIL (*Evaluation of the WATCHMAN LAA Closure Device in Patients with Atrial Fibrillation versus Long Term Warfarin Therapy*) (4) además documentó la mejoría de la técnica percutánea con disminución del número de eventos adversos relacionados con el procedimiento (8,7% en PROTECT AF vs 4,2% en PREVAIL). Esto último se ha confirmado en registros de *vida real* (12-14) donde la tasa de éxito del implante supera el 98% y las complicaciones ocurren en menos del 4% de los pacientes. En el PRAGUE 17, teniendo en cuenta que cuatro de los diez centros participantes no tenían experiencia en la terapia percutánea, se había reportado una tasa de éxito de implante del 96,8% con un 4,5% de eventos periprocedimiento (2). De este modo se podría inferir que la terapia con COI es, al menos a corto plazo, eficaz y segura. Sin embargo, era necesaria una actualización comparándola con el tratamiento farmacológico actual y valorando sus efectos a largo plazo.

En este sentido, los ACODs han demostrado en varios estudios clínicos su efecto beneficioso en la prevención del ictus en pacientes afectos de fibrilación auricular añadiendo además una menor tasa de sangrados, especialmente intracraneales, en comparación con warfarina. No obstante, no están exentos de efectos adversos especialmente en una población comórbida como la que se evalúa, donde el potencial riesgo de sangrado mayor, con tasas anuales que rondan el 3% en los estudios pivotaes, no es despreciable (5-8). Osmacik *et al.* (9) reportan en el estudio que se comenta una tasa anual de 5,9% de sangrado mayor no relacionado con el procedimiento en el brazo de tratamiento con ACODs y del 3,4% tras COI. Sin embargo, tal y como hemos comentado, la incidencia de sangrado en este último grupo fue menor una vez transcurridos 6 meses desde la aleatorización, coincidiendo con el cese del tratamiento antitrombótico post-implante. Esta observación corrobora datos obtenidos previamente tanto en el seguimiento a largo plazo de los estudios PROTECT-AF y PREVAIL como en registros de vida real (15,16), donde la tasa de hemorragia en pacientes tratados con COI era menor pasados unos meses post-procedimiento y reiterando que el beneficio del COI es más evidente cuanto más se prolonga el seguimiento. Además, se ha de destacar otra desventaja del tratamiento médico como es el abandono terapéutico, habitual en la práctica clínica y que predispone a un mayor riesgo de padecer eventos isquémicos en esta población. Osmancik *et al.* (9) reportan en este estudio hasta un 13% de abandono de tratamiento en el brazo de ACODs, siendo en un 57% de los casos debido a sangrado clínico aunque se desconocen los motivos de cese en el resto.

Teniendo en cuenta los resultados que arroja el PRAGUE-17(9), se puede considerar el COI como una alternativa a los ACODs igualmente eficaz y segura en la prevención de eventos isquémico y hemorrágicos si bien son necesarios más estudios con seguimiento prolongado para valorar la reproducibilidad de dichos resultados. Actualmente están en marcha nuevos ensayos clínicos aleatorizados que investigan la estrategia de COI frente a tratamiento con ACODs y que prevén una evaluación con seguimiento a largo plazo tales como el CHAMPION-AF (NCT04394546) con el dispositivo Watchmann y el CATALYST (NCT04226547) con el dispositivo Amulet. Dichos estudios podrán ofrecer, junto con el PRAGUE-17, una evidencia más robusta respecto a esta terapia y potencialmente suscitar un cambio en las recomendaciones clínicas actuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Hear J* 2020;42:373-498.
2. Osmancik P, Herman D, Neuzil P et al. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(25):3122-35.
3. 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(9689):534-42.
4. Holmes Jr DR, Kar S, Price MJ et al. Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy The PREVAIL Trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1-12
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
7. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
9. Osmancik P, Herman D, Neuzil P et al. 4-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Versus Nonwarfarin Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(1):1-14.
10. Dukkupati SR, Kar S, Holmes DR et al. Device-related thrombus after left atrial appendage closure: Incidence, predictors, and outcomes. *Circulation*. 2018;138(9):874-85.
11. Sedaghat A, Vij V, Al-Kassou B et al. Device-Related Thrombus After Left Atrial Appendage Closure Data on Thrombus Characteristics, Treatment Strategies, and Clinical Outcomes From the EUROCD-DRT-Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2021;14:10195.
12. Freeman J V., Varosy P, Price MJ et al. The NCDR Left Atrial Appendage Occlusion Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(13):1503-18.
13. Hildick-Smith D, Landmesser U, Camm A et al. Left atrial appendage occlusion with the Amplatzer Amulet device: full results of the prospective global observational study. *Eur Heart J*. 2020 ;41(28):2894-901.
14. Boersma LVA, Schmidt B, Betts TR et al. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *Eur Heart J*. 2016;37(31):2465-74.
15. Gloekler S, Fürholz M, de Marchi S et al. Left atrial appendage closure versus medical therapy in patients with atrial fibrillation: The APPLY study. *EuroIntervention*. 2021;16(9):E767-74.
16. Reddy VY, Doshi SK, Kar S et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure. From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2964-75.