



Cierre de la orejuela añadido a la anticoagulación oral en pacientes con ictus a pesar de recibir anticoagulación: diseño del ensayo ADD-LAAO

Sergio Amaro^a, Ignacio Cruz-González^b, Rodrigo Estévez-Loureiro^c, Xavier Millan^d, Luis Nombela-Franco^e, Joan Gómez-Hospital^f, Eduardo Flores-Umanzor^g, Luis López-Mesonero^h, José Maciñeirasⁱ, Lluís Prats-Sánchez^j, Patricia Simal^k, Pere Cardona^l, Luis Teruel^f, Pedro Cepas-Guillén^g, Dabit Arzamendi^d y Xavier Freixa^{g,*}

^a Departamento de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^b Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^c Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

^d Departamento de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^e Departamento de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^f Departamento de Cardiología, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

^g Departamento de Cardiología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^h Departamento de Neurología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

ⁱ Departamento de Neurología, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, España

^j Departamento de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^k Departamento de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^l Departamento de Neurología, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.24875/RECIC.M25000516>

RESUMEN

Introducción y objetivos: La prevalencia de la fibrilación auricular y el número de pacientes que sufren ictus isquémicos a pesar de recibir anticoagulación oral (ACO) están aumentando. Este incremento representa un importante desafío debido a la ausencia de recomendaciones claras y uniformes sobre el tratamiento de estos pacientes. Hasta la fecha no existe una combinación que logre una alta eficacia anticoagulante manteniendo un bajo riesgo de hemorragia. El cierre u oclusión percutánea de la orejuela izquierda (OI) añadida a la ACO podría ofrecer un equilibrio entre eficacia y seguridad. El objetivo es evaluar si, en pacientes con ictus isquémico a pesar de recibir ACO, la combinación de cierre de la OI y ACO a largo plazo (anticoagulantes orales de acción directa o bien antagonista de la vitamina K, cuando esté indicado) se asocia con una menor incidencia de eventos cardioembólicos recurrentes a los 12 meses, en comparación con el mejor tratamiento médico propuesto por el neurólogo.

Métodos: Se incluirá a 380 pacientes con ictus isquémico a pesar de recibir ACO. Los pacientes se aleatorizarán en una proporción 1:1 al mejor tratamiento médico (grupo control) o a la combinación de cierre de OI y ACO. El objetivo principal del estudio será la ocurrencia de un evento cardioembólico (ictus isquémico o embolia arterial periférica) dentro de los primeros 12 meses tras la inclusión.

Conclusiones: Este estudio es uno de los primeros ensayos clínicos aleatorizados que compara la combinación de cierre de OI más ACO con el tratamiento médico óptimo en pacientes que han sufrido un ictus isquémico a pesar de estar recibiendo ACO. Si los resultados confirman la superioridad del cierre de OI más ACO, podría significar un cambio de paradigma en las guías de tratamiento para estos pacientes.

Palabras clave: Cierre de la orejuela. Ictus recurrente. Anticoagulación oral. Anticoagulación oral directa.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: freixa@clinic.cat [X. Freixa].

Recibido el 21 de noviembre de 2024. Aceptado el 7 de marzo de 2025. Online el 18 de junio de 2025.

Full English text available from: <https://www.recintervcardiol.org/en>.

2604-7306 / © 2025 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Permanyer Publications. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND 4.0.

Left atrial appendage occlusion plus oral anticoagulation in stroke patients despite ongoing anticoagulation: rationale and design of the ADD-LAAO clinical trial

ABSTRACT

Introduction and objectives: The prevalence of atrial fibrillation and the number of patients experiencing ischemic strokes despite oral anticoagulation (OAC) are both on the rise, which presents a significant challenge due to the absence of clear and uniform treatment recommendations for these patients. To date, there is no formal combination merging into a high anticoagulant efficacy profile while keeping a low bleeding risk. Transcatheter left atrial appendage occlusion (LAAO) in combination with OAC might provide a balance between safety and efficacy. The objective of this study is to evaluate whether, in ischemic stroke patients, despite anticoagulation, the combination of LAAO plus long-term anticoagulation—direct oral anticoagulants or vitamin K antagonist when indicated—is associated with a lower rate of recurrent cardioembolic events at 12 months vs the optimal medical therapy recommended by the neurologist.

Methods: A total of 380 patients with ischemic stroke despite OAC will be included. Patients will be randomized on a 1:1 ratio to receive the optimal medical therapy (control) or the combination of LAAO plus OAC or OAC. The primary endpoint of the study will be the occurrence of a cardioembolic event—ischemic stroke or arterial peripheral embolism—within the first 12 months after inclusion.

Conclusions: This study is one of the first randomized clinical trials to compare the LAAO plus OAC combination and optimal medical therapy in patients who have experienced ischemic strokes despite being on OAC. If results confirm the superiority of LAAO plus OAC, it could lead to a paradigm shift in treatment guidelines for these patients.

Keywords: Left atrial appendage occlusion. Recurrent stroke. Oral anticoagulation. Direct oral anticoagulation.

Abreviaturas

ACO: anticoagulación oral. **ACOD:** anticoagulantes orales directos. **AVK:** antagonistas de la vitamina K. **COI:** cierre de la orejuela izquierda. **FA:** fibrilación auricular. **OI:** orejuela izquierda.

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) aumenta con la edad y eleva el riesgo de ictus isquémico, embolia sistémica y muerte; con frecuencia, la presentación inicial es el ictus o el ataque isquémico transitorio (AIT)^{1,2}. La anticoagulación oral (ACO) con anticoagulantes orales directos (ACOD) o antagonistas de la vitamina K (AVK) resulta eficaz para reducir estos riesgos^{1,2}. No obstante, ensayos clínicos aleatorizados realizados recientemente sugieren que la tasa anual de ictus se sitúa entre el 1,0 y el 1,5% en pacientes con FA en tratamiento con ACO³⁻⁵. Hasta un tercio de los pacientes con FA que sufren un ictus isquémico están en tratamiento con ACO al inicio del mismo y entre el 8,8 y el 20% están en tratamiento con ACOD⁶⁻⁹, lo cual es todo un desafío en materia de prevención secundaria. Además, estos pacientes suelen ser mayores, tienen muchas comorbilidades y requieren en ocasiones dosis bajas de ACOD como indicación fuera de ficha técnica⁷. Estas dosis bajas de ACOD fuera de ficha, la dilatación auricular y la mayor carga de FA aumentan todavía más el riesgo de ictus a pesar del tratamiento con ACO, lo cual sugiere una posible relación con la enfermedad cardiaca avanzada o con una anticoagulación inadecuada^{10,11}.

Tras un ictus isquémico a pesar del tratamiento con ACO, no existe una guía clara sobre cómo tratar el ictus isquémico refractario al tratamiento con ACO en cuestiones como cambios farmacológicos, la búsqueda de una razón internacional normalizada (INR) más alta con AVK o la incorporación de antiagregantes plaquetarios. Los metanálisis en red no revelan diferencias en el riesgo de ictus entre los distintos ACOD. Los estudios observacionales tampoco han hallado ningún beneficio derivado de cambiar la ACO, lo cual sugiere mecanismos adicionales asociados al ictus⁷. Los estudios diagnósticos del ictus deben poder identificar embolias alternativas o fuentes de trombosis tales como la aterosclerosis de grandes vasos o la enfermedad de pequeños vasos, que podrían requerir estrategias antitrombóticas específicas^{7,9,10,12}. Aunque la incorporación de antiagregantes plaquetarios podría minimizar la activación plaquetaria,

esta se asocia a un mayor riesgo hemorrágico¹³. En este sentido, la mejor prevención secundaria para pacientes con FA tras un ictus refractario al tratamiento anticoagulante sigue sin estar clara, lo cual pone de manifiesto la necesidad de nuevos tratamientos, incluidos nuevos abordajes no farmacológicos como el cierre u oclusión de la orejuela izquierda (COI).

Datos recientes de la cohorte STR-OAC, un registro internacional de COI, mostraron hallazgos prometedores en pacientes con FA e ictus refractario al tratamiento anticoagulante. En este estudio, la incidencia del ictus en la cohorte COI fue del 2,2% por paciente-año frente al 9,8% descrito en la cohorte sin COI (HR = 0,33; IC95%, 0,19-0,59)¹⁴. A pesar de este resultado positivo, ningún ECA ha evaluado la viabilidad ni el perfil de seguridad y eficacia asociado al uso de ACO más COI como terapia adyuvante en esta población tan compleja. En el presente artículo proponemos anticoagulación oral sola comparada con anticoagulación oral más el cierre de la orejuela en pacientes con ictus refractario a la anticoagulación (estudio ADD-LAAO). Se trata de un ensayo clínico aleatorizado pragmático diseñado para evaluar la superioridad de una estrategia híbrida que aúna el cierre percutáneo de la orejuela y la continuación a largo plazo de la ACO con ACOD o AVK siempre con indicación clínica, comparado con solamente tratamiento con ACO. El estudio tiene como objeto evaluar el perfil de eficacia de este abordaje para reducir la ocurrencia de ictus isquémico recurrente en pacientes con FA que han sufrido un ictus isquémico agudo asociado a dicha FA a pesar de tomar anticoagulantes cuando se inició dicho ictus.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico con pacientes con antecedentes de ictus isquémico refractario al tratamiento anticoagulante durante los últimos 6 meses. En dicho

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> • Edad > 18 años • Ictus isquémico cardioembólico^a refractario al tratamiento con ACO o ACOD durante los últimos 6 meses • FA documentada • OI apta para el cierre (en presencia de trombo en la OI, solo distal) • Estado neurológico funcional al momento de la inclusión sin discapacidad grave (mRS < 4) • Sin contraindicaciones para la evaluación de la OI mediante TC o ETE 3D • Esperanza de vida > 1 año • Capacidad para comprender el consentimiento informado por escrito previo a ser incluido en el estudio • Capacidad y disposición para acudir a las visitas y pruebas de seguimiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicación absoluta para ACO/ACOD • No adherencia al tratamiento con ACO/ACOD > 24 horas durante la semana previa al ictus índice^b • Ictus isquémico lacunar • Enfermedad carotídea sintomática^c • Intervención o cirugía cardíaca programada dentro de los 3 meses posteriores a la aleatorización (excepto las intervenciones asociadas al estudio) • Alto riesgo asociado a la anestesia general^d • FOP no tratado o dispositivo de cierre de FOP implantado • Filtro en la vena cava inferior • Cualquier contraindicación habitual para una intervención percutánea • Cualquier contraindicación habitual para una ETE • Ablación previa por catéter por FA o flúter auricular (en los 60 días previos a la aleatorización) • IM previo en los 90 días previos a la aleatorización • Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA IV) • Fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≤ 30% • COI obliterado o ligado quirúrgicamente • Trombocitopenia (plaquetas < 50 × 10⁹/l) o anemia (Hb < 10 g/dl) que requiera transfusiones • Hipersensibilidad a cualquier componente del dispositivo o de los materiales del ocluser Amulet (por ejemplo, alergia al níquel) • Alergia al medio de contraste^e • Participación activa o programada en otro estudio clínico simultáneo^f • Embarazo (actual o planeado) o lactancia • Endocarditis activa u otra infección con bacteriemia • Otras patologías anatómicas, psicológicas o médicas capaces de limitar la capacidad del paciente para participar en la investigación clínica o cumplir con el seguimiento

Figura 1. Criterios de inclusión y exclusión. ACO: anticoagulación oral; ACOD, anticoagulante oral directo; AIT: ataque isquémico transitorio; COI: cierre de la orejuela izquierda; ETE: ecocardiograma transesofágico; FA: fibrilación auricular; FOP: foramen oval permeable; Hb: hemoglobina; NYHA: *New York Heart Association*; TC: tomografía computarizada.

^a Definición de ictus isquémico cardioembólico: ictus asociado a la FA tras descartar enfermedad vascular ipsilateral de grandes vasos/intracraneal sintomática y enfermedad de pequeños vasos y endocarditis o neoplasia activa.

^b > 1 dosis por antagonista de la vitamina K y > 2 dosis por ACOD.

^c > 50% de estenosis del diámetro luminal en la TC, resonancia magnética o Doppler transcraneal con síntomas de AIT ipsilateral transitorio o visual.

^d En el caso de que se plantee el uso de anestesia general para la intervención del estudio.

^e En el caso de que el paciente necesite una angio-TC y no pueda recibir una ETE.

^f El grupo de tratamiento activo podría confundir los resultados de este ensayo.

estudio participan 6 hospitales universitarios. Se evaluará e incluirá a los pacientes elegibles según criterios específicos (la [figura 1](#) ilustra los criterios de inclusión y exclusión). En líneas generales, los pacientes con ictus refractario al tratamiento anticoagulante incluirán los siguientes datos: pacientes en tratamiento con AVK con INR correcto o lábil y aquellos con ACOD con mala adherencia al tratamiento, que se definirá como la omisión de un máximo de 1 dosis diaria (1 comprimido para los AVK y 2 para los ACOD) durante la semana previa al ictus índice. Se incluirá a pacientes con mala adherencia porque el riesgo de no adherencia es una característica inherente a la ACO. En cambio, los pacientes que pasen por alto > 1 dosis diaria durante la semana previa a la intervención índice no serán incluidos al no poder ser considerados pacientes anticoagulados. Un criterio de inclusión crucial para la aleatorización será la falta de una contraindicación absoluta para la ACO, ya que esta población se considera una cohorte de alto riesgo para la ocurrencia de eventos trombóticos y se ha descrito que interrumpir la ACO tras el COI aumenta el riesgo trombótico¹⁵. El diagrama de flujo del estudio se muestra en la [figura 2](#).

Selección, inclusión y aleatorización de los sujetos

Se contactará con los pacientes que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión para su participación en el estudio. Previo a su inclusión, se realizará una ecocardiografía transesofágica (ETE) o una angiotomografía computarizada para descartar la presencia de trombos intracardiacos y valorar la anatomía de la OI.

Si el COI es viable, se explicará el estudio y se obtendrá el consentimiento informado de los pacientes. Tras la obtención de dicho consentimiento, los pacientes se aleatorizarán 1:1 al grupo de intervención (que recibirá el COI y ACO a largo plazo) o al grupo de control (que recibirá el tratamiento médico óptimo a criterio de los neurólogos). La intervención se realizará dentro de las 2 semanas posteriores a la aleatorización. El tratamiento médico óptimo puede implicar tratamiento antitrombótico intensificado, cambiar los regímenes de ACO, reforzar la adherencia farmacológica o una combinación de estas estrategias. La aleatorización se gestionará *online*, y los pacientes se distribuirán en grupos de 10 para garantizar una inclusión equilibrada en ambos grupos.

Estrategias de ACO

El equipo de neurólogos decidirá la estrategia y dosis de ACO para los grupos de intervención y control. Se aceptará cualquier ACOD (apixabán, dabigatrán, rivaroxabán o edoxabán). Las dosis de ACOD se reducirán cuando el riesgo hemorrágico de los pacientes sea alto o según las recomendaciones de la ficha técnica del producto. En el grupo de intervención, aunque se prefiere el ACOD para minimizar el riesgo hemorrágico¹⁶, se permitirá el uso de AVK cuando sea necesario, como, por ejemplo, en portadores de válvulas cardíacas mecánicas. El protocolo no limita el uso de otros fármacos concomitantes; el médico valorará el riesgo hemorrágico adicional de cada fármaco. La duración de la ACO será indefinida en los 2 grupos a menos que surja una nueva contraindicación formal, como en casos

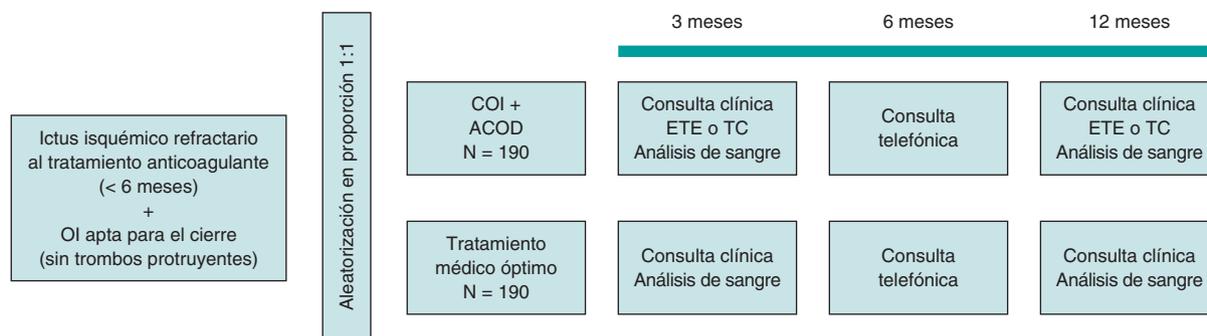


Figura 2. Figura central. Protocolo del estudio. ACO: anticoagulación oral; ACOD: anticoagulante oral directo; COI: cierre de la orejuela izquierda; ETE: ecocardiograma transesofágico; OI: orejuela izquierda; TC: tomografía computarizada.

asociados a hemorragias mayores. Por último, los investigadores de cada centro gestionarán cada situación de forma individualizada.

Grupo de intervención

En los pacientes del grupo de intervención, el COI se llevará a cabo siguiendo la práctica estándar. La ACO se suspenderá con anterioridad a la intervención atendiendo a las recomendaciones de la ficha técnica del producto para los ACOD y con tratamiento puente con heparina de bajo peso molecular en pacientes con indicación de AVK. Se administrará un antibiótico profiláctico (cefalosporina o vancomicina para la alergia a betalactámicos) 2 horas antes. La intervención se realizará bajo anestesia general o sedación profunda mediante guiado con ETE o ecocardiografía intracardiaca. Se empleará la vena femoral para el acceso vascular, seguido de una punción transeptal. Se administrará un bolo de 100 UI/kg de heparina IV para lograr un tiempo de coagulación activado ≥ 250 segundos. Tanto la fluoroscopia como la ETE o la ecocardiografía intracardiaca guiarán la intervención, permitiendo la medición de la OI, el posicionamiento tanto del catéter como del dispositivo y la detección temprana de complicaciones. Los dispositivos aprobados para el COI son el Amulet (Abbott Medical, Estados Unidos), el Watchman FLX (Boston Scientific, Estados Unidos) y el LAMBRE (Lifetech Scientific [Shenzhen] Co. Ltd., China). Transcurridas entre 6 y 26 horas después de la intervención, se realizará una ecocardiografía transtorácica para descartar cualquier potencial fuga pericárdica o embolización del dispositivo. En ausencia de complicaciones, se dará de alta al paciente el mismo día o al día siguiente (protocolo del centro). El tratamiento anticoagulante (ACOD a la misma dosis que antes del COI o AVK con la dosis inicial determinada según valoración clínica de trombosis) se reanuda al día siguiente de la intervención. En el grupo COI no se añadirá tratamiento antiagregante plaquetario al tratamiento anticoagulante.

Definiciones de variables de resultado y objetivo del estudio

El objetivo principal del estudio es la ocurrencia de un evento cardioembólico (ictus isquémico o embolia arterial periférica) dentro de los primeros 12 meses con posterioridad a la inclusión. Los objetivos secundarios son la valoración del perfil de seguridad y eficacia de las estrategias y un compuesto de eventos cardioembólicos (eficacia) y hemorragias mayores (seguridad) dentro del mismo periodo. El ictus se define como la aparición súbita de un déficit neurológico focal consistente con un territorio arterial cerebral mayor clasificado como isquémico, hemorrágico o inespecífico y confirmado mediante imágenes por tomografía computarizada o resonancia magnética. Los eventos cardioembólicos sistémicos son oclusiones vasculares agudas en una extremidad u órgano, confirmadas mediante imágenes, cirugía o autopsia. Las hemorragias mayores seguirán los criterios marcados por el *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC) para los tipos 3 y 5¹⁷.

Otros objetivos valorarán las hemorragias mayores y menores (según la clasificación BARC), la mortalidad por cualquier causa y por causas cardiovasculares, la gravedad de los ictus recurrentes (con la escala de Rankin modificada), los eventos adversos mayores asociados a la intervención en el grupo COI, los trombos asociados al dispositivo, los ingresos hospitalarios adicionales y la adherencia a la ACO. Todos los eventos clínicos, incluidos los objetivos principales y secundarios, se asignarán de forma independiente.

El éxito de la intervención se define como el implante del dispositivo para el COI sin complicaciones mayores tales como muerte, ictus o aquellas que requieran tratamiento quirúrgico o endovascular¹⁸. La seguridad de la intervención se evaluará incluyendo todos los eventos clínicos que ocurran dentro de los primeros 7 días tras la intervención. Los eventos se definirán según las directrices del *Valve Academic Research Consortium* (VARC), incluida la mortalidad, el infarto de miocardio, el ictus, la embolia sistémica, las hemorragias mayores y las complicaciones asociadas a la intervención¹⁹. Las hemorragias mayores seguirán los criterios BARC para los tipos 3 y 5¹⁷. Un neurólogo evaluará independientemente los ictus incapacitantes con puntuaciones m-RS ≥ 3 ²⁰. Los trombos asociados al dispositivo serán cualquier trombo > 1 mm en el dispositivo para el COI. Las fugas peridispositivo se clasificarán según el ancho del chorro en la ETE (> 3 mm se considera significativo)²¹. El COI completo se define como la ausencia de cualquier fuga > 3 mm en la ETE final²².

Seguimiento clínico y por imágenes

Los pacientes tendrán un seguimiento de 12 meses. Las visitas clínicas para valoración neurológica y la escala de Rankin modificada tendrán lugar transcurridos 3 y 12 meses. Se realizará seguimiento telefónico el 6º mes. El grupo de intervención se someterá a pruebas de técnica de imagen adicionales con posterioridad al COI. Se valorará cualquier trombo asociado al dispositivo y fuga peridispositivo ocurridos 3 (2-4 meses) y 12 meses (10-12 meses) después de la intervención con dos técnicas de imagen con ETE o angiogramografía computarizada. También se realizarán análisis de sangre estándar, incluido un hemograma completo y un estudio de la función renal el mismo día que se lleven a cabo las pruebas de imagen para la detección de eventos hemorrágicos ocultos.

Tamaño de la muestra y análisis estadístico

El tamaño de la muestra se determina según las tasas de eventos observadas en los principales registros, con una tasa estimada del 10% de eventos cardioembólicos recurrentes en el grupo de control y del 2% en el grupo de intervención durante el primer año. Para detectar una diferencia del 8% entre los 2 grupos, con un error tipo I del 5% y una potencia estadística del 90%, se necesitan 183

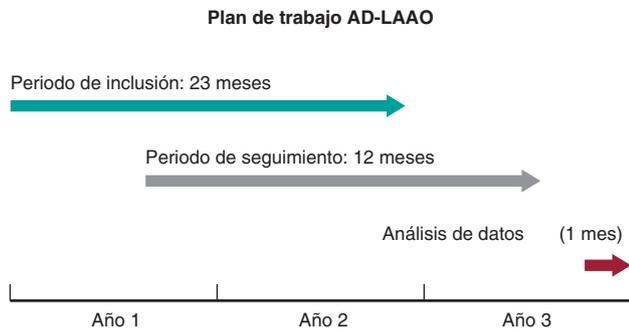


Figura 3. Cronograma del estudio.

pacientes por grupo hasta hacer un total de 366. Anticipando las posibles pérdidas de pacientes durante el seguimiento ($\sim 5\%$), el estudio incluirá a 380 pacientes. El análisis principal se realizará siguiendo el principio de intención de tratar, asegurando que todos los pacientes aleatorizados sean analizados en el grupo al que hayan sido asignados de inicio, con independencia de las desviaciones del protocolo, las pérdidas durante el seguimiento o el cruce. Este abordaje proporcionará una estimación imparcial del efecto del tratamiento en condiciones del mundo real y preservará los beneficios de la aleatorización. Si un paciente del grupo de intervención experimenta un objetivo principal previo a la intervención (ya que estará a tratamiento con ACO) será asignado al grupo de intervención. Se realizará un análisis provisional tras incluir al 50% de la población (190 pacientes) y se interrumpirá el estudio si se detectan diferencias significativas.

Las variables categóricas se expresarán como frecuencias y se compararán mediante la prueba de la X^2 o la prueba exacta de Fisher y las continuas como media \pm DE o mediana (RIC), utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov para la normalidad. Las comparativas utilizarán la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney. Los objetivos compuestos se evaluarán como el tiempo transcurrido hasta el primer evento. La incidencia acumulada se evaluará utilizando el método de Kaplan-Meier y se comparará utilizando la prueba de rangos logarítmicos, seguida de un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Los efectos del tratamiento se calcularán empleando *hazard ratios* e intervalos de confianza del 95%, considerándose estadísticamente significativos los valores p bilaterales $\leq 0,05$. Los análisis se realizarán utilizando el paquete de *software* estadístico STATA (Versión 14.0, Stata Corp., Estados Unidos). El ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov con número de registro pendiente de aprobación.

Estado actual del estudio

La fase de inscripción del estudio está lista para comenzar. Se espera que el estudio se complete en 23 meses. El cronograma proyectado del estudio se muestra en la [figura 3](#).

DISCUSIÓN E IMPLICACIONES CLÍNICAS

Se espera que el presente estudio influya significativamente en la comunidad científica, sobre todo en los campos de la cardiología y la neurología. Tal y como se ha mencionado anteriormente, tanto la prevalencia de la FA como el número de pacientes que experimentan ictus isquémicos refractarios al tratamiento anticoagulante van en aumento^{3,5}, lo cual es todo un desafío por la falta de recomendaciones de tratamiento claras y uniformes para estos pacientes. La intensificación de los regímenes antitrombóticos en esta población a menudo conduce a un riesgo elevado de hemorragias mayores, especialmente entre personas mayores y frágiles¹³. En este sentido, es esencial evaluar una nueva estrategia terapéutica

que combine COI + ACOD. El COI actúa sobre la orejuela, responsable de más del 90% de la formación de trombos en la FA no valvular¹⁶, lo cual, potencialmente, mejora la eficacia de la ACO y mantiene un menor riesgo hemorrágico asociado al uso de ACOD. Registros recientes que han analizado la estrategia COI + ACOD han comunicado resultados prometedores con una incidencia mucho menor de ictus recurrentes y hemorragias mayores comparado con solamente tratamiento médico óptimo²³⁻²⁵. Ante estos alentadores datos preliminares, el momento es perfecto para realizar un estudio riguroso de este abordaje combinado en un ensayo clínico aleatorizado.

Hasta donde nosotros sabemos, el estudio propuesto es uno de los primeros ensayos clínicos aleatorizados en comparar COI + ACOD con el tratamiento médico óptimo determinado por un neurólogo en pacientes con ictus isquémicos refractarios al tratamiento anticoagulante. El ensayo ELAPSE (NCT05976685), con un diseño similar, también ha comenzado la inscripción. Si los resultados del ensayo confirman la superioridad de la estrategia COI + ACOD en detrimento de los actuales protocolos de tratamiento médico, nuestros hallazgos habrán contribuido a cambiar el paradigma en las guías de tratamiento para esta cohorte de pacientes. Específicamente, la combinación COI + ACOD podría ser una opción terapéutica más eficaz y segura que aborde la necesidad no cubierta de reducir la recurrencia del ictus y minimizar los riesgos hemorrágicos, lo cual podría influir tanto en la práctica clínica futura como en las recomendaciones de las guías, lo que, en última instancia, mejorará los resultados de los pacientes con FA y antecedentes de ictus isquémico. Tanto la finalización con éxito de este estudio como sus como los resultados positivos podrían llegar a sugerir un nuevo tratamiento estándar e influir significativamente en la práctica clínica y en la calidad de vida de esta población de alto riesgo.

Para la consecución de estos objetivos, los centros participantes en este estudio se han seleccionado meticulosamente según su volumen anual de candidatos para el COI y su experiencia en estas intervenciones. Se trata de centros de referencia tanto para el COI como para el abordaje del código ictus. Aunque aleatorizar a 380 pacientes en 6 hospitales dentro de un plazo razonable puede parecer todo un desafío, hemos implementado medidas para agilizar el proceso. Se han establecido equipos dedicados para la identificación temprana de pacientes elegibles y estrategias de seguimiento estandarizadas para facilitar la inscripción.

Reconocemos que este es un proyecto ambicioso; no obstante, el diseño del estudio y la experiencia acumulada de los centros participantes nos dan la confianza necesaria para conseguir los objetivos establecidos en el cronograma previsto. Si tiene éxito, este ensayo podría establecer un nuevo tratamiento estándar e influir significativamente en la práctica clínica mejorando la calidad de vida de esta población de alto riesgo.

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido financiado por una beca de la Fundació La Marató de TV3.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se lleva a cabo de conformidad con las recomendaciones descritas en la Declaración de Helsinki en materia de investigación clínica, ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Clínic de Barcelona y está avalado por los comités de ética de todos los demás centros participantes. Se requiere la aceptación y firma del consentimiento informado previo a la realización de cualquier intervención electiva para el estudio de las lesiones no culpables. Se consideran los posibles sesgos de sexo y género.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se utilizó inteligencia artificial en la redacción de este manuscrito.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

X. Freixa y E. Flores-Umanzor redactaron este documento. Los firmantes restantes revisaron el documento y realizaron cambios a su discreción. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

I. Cruz-González y X. Freixa son *proctors* de Abbott Medical, Boston Scientific y Lifetech. R. Estévez-Loureiro y D. Arzamendi lo son de Abbott Medical y Boston Scientific y L. Nombela-Franco de Abbott Medical. El resto de los autores no declararon ningún conflicto de intereses.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La FA es cada vez más prevalente, lo cual contribuye a un número cada vez mayor de pacientes que sufren ictus isquémicos refractarios al tratamiento anticoagulante.
- Estos casos plantean un dilema terapéutico, ya que las actuales guías de tratamiento carecen de recomendaciones claras para pacientes que sufren eventos isquémicos recurrentes refractarios a un régimen adecuado de anticoagulación.
- Por sí solas, las estrategias de anticoagulación actuales podrían no bastar para prevenir la ocurrencia de ictus y mantener un riesgo hemorrágico aceptable.
- El COI es una intervención prometedora que podría complementar la anticoagulación, mejorando la prevención del ictus y limitando las complicaciones hemorrágicas.
- No obstante, el perfil de seguridad y eficacia de COI + ACO en esta población de alto riesgo no se ha evaluado rigurosamente en ensayos clínicos aleatorizados.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este estudio será uno de los primeros ensayos clínicos aleatorizados en evaluar si el COI + ACO a largo plazo mejora los resultados frente al tratamiento médico óptimo en pacientes con FA que sufren ictus isquémicos refractarios a la anticoagulación.
- La comparativa COI + ACO frente a tratamiento estándar proporcionará evidencias críticas sobre el potencial de reducción de eventos cardioembólicos recurrentes en un plazo de 12 meses.
- De confirmarse el beneficio de esta estrategia combinada, este estudio podría establecer un nuevo paradigma de tratamiento para esta población de alto riesgo y llenar un importante vacío en las actuales guías de práctica clínica.
- Los resultados podrían guiar abordajes de tratamiento individualizados capaces de compensar la prevención del ictus y el riesgo hemorrágico.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. 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.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-1151.
4. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-2104.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-992.
6. Xian Y, O'Brien EC, Liang L, et al. Association of Preceding Antithrombotic Treatment With Acute Ischemic Stroke Severity and In-Hospital Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2017;317:1057-1067.
7. Seiffge DJ, De Marchis GM, Koga M, et al. Ischemic Stroke despite Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *Ann Neurol.* 2020;87:677-687.
8. Meinel TR, Branca M, De Marchis GM, et al. Prior Anticoagulation in Patients with Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation. *Ann Neurol.* 2021;89:42-53.
9. Yaghi S, Henninger N, Giles JA, et al. Ischaemic stroke on anticoagulation therapy and early recurrence in acute cardioembolic stroke: the IAC study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92:1062-1067.
10. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, et al. Causes and Risk Factors of Cerebral Ischemic Events in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention. *Stroke.* 2019;50:2168-2174.
11. Stretz C, Wu TY, Wilson D, et al. Ischaemic stroke in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92:1164-1172.
12. Best JG, Cardus B, Klijn CJM, et al. Antithrombotic dilemmas in stroke medicine: new data, unsolved challenges. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;jnnp-2020-325249.
13. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2019;381:1103-1113.
14. Maarse M, Seiffge D, Fierro N, et al. Left atrial appendage occlusion versus standard of care in patients with atrial fibrillation and a prior thromboembolic event despite oral anticoagulant therapy: a propensity score matched comparison. *Eur Heart J.* 2022;43(Supplement_2).
15. 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;79:1-14.
16. Anduaga I, Affronti A, Cepas-Guillén P, et al. Non-Pharmacological Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *J Clin Med.* 2023;12:5524.
17. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011;123:2736-2747.
18. Tzikas A, Holmes DR, Jr., Gafoor S, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion: the Munich consensus document on definitions, endpoints, and data collection requirements for clinical studies. *Europace.* 2017;19:4-15.
19. 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.
20. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke.* 2007;38:1091-1096.
21. Price MJ, Ellis CR, Nielsen-Kudsk JE, et al. Peridevice Leak After Transcatheter Left Atrial Appendage Occlusion: An Analysis of the Amulet IDE Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022;15:2127-2138.
22. Glikson M, Wolff R, Hindricks G, et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion - an update. *Europace.* 2020;22:184.
23. Masjuan J, Salido L, DeFelipe A, et al. Oral anticoagulation and left atrial appendage closure: a new strategy for recurrent cardioembolic stroke. *Eur J Neurol.* 2019;26:816-820.
24. Freixa X, Cruz-González I, Regueiro A, et al. Left Atrial Appendage Occlusion as Adjunctive Therapy to Anticoagulation for Stroke Recurrence. *J Invasive Cardiol.* 2019;31:212-216.
25. Cruz-González I, González-Ferreiro R, Freixa X, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke despite oral anticoagulation (resistant stroke). Results from the Amplatzer Cardiac Plug registry. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:28-34.