

**ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN
AURICULAR Y ANGIOPATÍA AMILOIDE
REVISIÓN DE UN TEMA COMPLEJO EN BASE A LA EVIDENCIA CIENTÍFICA**

¹Luis Dulcey ²Juan Theran ¹Raimondo Caltagirone ³Melissa Aguas

RESUMEN

El riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en la fibrilación auricular se puede cuantificar mediante la escala CHA2DS2-VASc. Los pacientes considerados de alto riesgo por la escala CHA2DS2-VASC deben ser anticoagulados, sin embargo, la angiopatía amiloide cerebral aumenta el riesgo de hemorragia intracraneal. Esta revisión tiene como objetivo destacar el tratamiento actual de los pacientes con angiopatía amiloide cerebral y fibrilación auricular. Los biomarcadores de sangrado para angiopatía amiloide cerebral incluyen las microhemorragias corticales, siderosis superficial cortical, la hemorragia subaracnoidea convexa, hemorragia intracerebral profunda y la hemorragia lobar. La evidencia científica señala que la hemorragia intracerebral profunda tiene una tasa de recurrencia anual del 8.9% y para hemorragia lobar anual es mayor al 19%. Las microhemorragias corticales aumentan el riesgo de hemorragia intracerebral profunda y lobar con la prescripción de anticoagulantes orales y este efecto es dosis dependiente. En pacientes con fibrilación auricular, los anticoagulantes deben evitarse en presencia de angiopatía cerebral amiloide y características predominantes de riesgo de sangrado tales como siderosis superficial cortical o hemorragia intracerebral profunda. Un ensayo controlado aleatorizado que compare anticoagulantes orales con un dispositivo para el cierre de la orejuela izquierda ayudaría a resolver este dilema trombotico-sangrado en este grupo de pacientes.

Palabras clave: angiopatía amiloide cerebral, fibrilación auricular, anticoagulación, hemorragia intracerebral, trombosis

**ANTICOAGULATION IN PATIENTS WITH AURICULAR
FIBRILLATION AND AMYLOID ANGIOPATHY
REVIEW OF A COMPLEX SUBJECT BASED ON SCIENTIFIC LITERATURE REVIEW**

ABSTRACT

The risk of ischemic stroke in atrial fibrillation can be quantified by the CHA2DS2-VASc score. High risk patients according to the CHA2DS2-VASC score should be anticoagulated, however cerebral amyloid angiopathy increases the risk of intracranial hemorrhage. This review aims to highlight the current management of patients with cerebral amyloid angiopathy and atrial fibrillation. Bleeding biomarkers for cerebral amyloid angiopathy include cortical microhemorrhages, cortical superficial siderosis, convex subarachnoid hemorrhage, deep intracerebral hemorrhage, and lobar hemorrhage. The scientific evidence indicates that deep intracerebral hemorrhage has an annual recurrence rate of 8,9% and for annual lobar hemorrhage it is greater than 19%. Cortical microhemorrhages increase the risk of deep and lobar intracerebral hemorrhage with the prescription of oral anticoagulants, with a dose-dependent effect. In patients with atrial fibrillation, anticoagulants should be avoided in the presence of cerebral amyloid angiopathy and predominant bleeding risk characteristics such as superficial cortical siderosis or deep intracerebral hemorrhage. A randomized controlled trial comparing oral anticoagulants with a left atrial appendage closure device would help resolve this thrombosis-bleeding dilemma in these patients.

Key words: cerebral amyloid angiopathy, atrial fibrillation, anticoagulation, intracerebral hemorrhage, thrombosis

¹Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela. Correo electrónico del autor principal: luismedintcol@gmail.com

²Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

³Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Recibido: 19/06/2022

Aceptado: 23/06/2022



Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional

INTRODUCCIÓN

Los clínicos se enfrentan a un problema cada vez más frecuente, el dilema del tratamiento de cómo reducir el riesgo de accidente cerebrovascular cardioembólico por fibrilación auricular (FA) sin aumentar simultáneamente el riesgo de hemorragia en pacientes con angiopatía amiloide. Este dilema ha llevado al infra tratamiento de los pacientes ancianos con FA y anticoagulantes orales (ACO) en relación con las recomendaciones de las guías. Con el aumento de la esperanza de vida y los avances en neuroimagen, los médicos se encuentran con pacientes que tienen FA concomitante y angiopatía amiloide cerebral (AAC), una micro vasculopatía hemorrágica. AAC es uno de los dos tipos de enfermedad de los vasos sanguíneos cerebrales pequeños que causan la mayoría de las hemorragias intracerebrales (HIC) no traumáticas, la otra es la microangiopatía hipertensiva.

Uno de los biomarcadores distintivos de AAC son las microhemorragias cerebrales lobares (MCL), las cuales son más comúnmente detectadas debido al uso creciente de gradiente T2* en resonancia magnética ponderada por eco. La prevalencia de MCL aumenta con la edad, del 6.5% para personas de 45 a 50 años al 36% para personas 80 a 89 años⁽¹⁾. Además, se han encontrado MCL en hasta el 30% de los pacientes con FA y accidente cerebrovascular isquémico⁽²⁾.

La AAC es una entidad común entre los ancianos con una prevalencia del 20-40% en los no dementes y del 50-60% en los pacientes con demencia⁽³⁾. La gran mayoría de estos pacientes no experimentaran eventos clínicos asociados con AAC, pero el pequeño porcentaje de personas que sí lo hacen está en riesgo de HIC⁽⁴⁾. Aunque considerada como una vasculopatía hemorrágica, la AAC también se asocia con infartos isquémicos de vasos pequeños.

En esta entidad, las arterias y arteriolas corticales y leptomeníngeas de tamaño pequeño a mediano se ven principalmente afectadas⁽⁵⁾. La β amiloide se deposita inicialmente en la membrana basal en la túnica media y adventicia de las paredes de los vasos con una pérdida de las células musculares lisas vasculares⁽⁶⁾. Se supone que la acumulación de β amiloide es debido a una alteración del aclaramiento perivascular⁽⁷⁾. Los depósitos de β amiloide da como resultado una pérdida de la distensibilidad del vaso y disminución de la resistencia cerebrovascular con aumento de la susceptibilidad a MCL, hemorragia subaracnoidea convexa (HSC), siderosis cortical superficial (SCS), microinfartos, hiperintensidades en T2 de sustancia blanca predominantemente posteriores y agrandamiento de los espacios perivascuales en el centro semioval, todos detectados con resonancia magnética^(8,9). Clínicamente, los pacientes presentarán deterioro cognitivo, déficits motores o sensoriales transitorios estereotipados denominados episodios de amiloide o HIC.

La AAC a menudo se diagnostica presuntivamente con resonancia magnética en base a los criterios de Boston modificados, que fue propuesto y validado en 2010 como seguimiento de los criterios originales de Boston. De acuerdo con los criterios de Boston modificados, se considera que el "AAC definido" no se puede diagnosticar sin un análisis patológico post mortem completo y evaluación con evidencia de alta gravedad patológica (reemplazo de amiloide o división de la pared del vaso). El diagnóstico de "probable AAC con patología de apoyo" se puede hacer si hay una muestra de tejido positivo para amiloide, ya sea de la evacuación de un hematoma o de una biopsia en el contexto de HIC, MCL ó SCS cortical o cortico subcortical lobar. "Probable AAC" se diagnostica de una de dos maneras a saber, (I) una persona menor de 55 años con HIC ó MCL múltiples en las

regiones corticales o cortico subcorticales en imágenes ó (II) un anciano con HIC unilobular en la región cortical o cortico subcortical y SCS focal o diseminado en ausencia de otra causa de hemorragia.

Por último, “posible AAC” se diagnostica en una persona mayor de 55 años con una sola afectación lobar, HIC, MCL ó SCS en la región cortical o cortico-subcortical en ausencia de otra causa de hemorragia.

Otras causas de HIC lobar que impedirían un diagnóstico de AAC incluyen antecedente de traumatismo craneoencefálico, hemorragia por transformación de un ictus isquémico, malformación arteriovenosa, tumor hemorrágico, tratamiento con warfarina con índice de normalización internacional > 3 y vasculitis.

Adicionalmente las hemorragias en los ganglios basales, el tálamo o la protuberancia también impiden el diagnóstico de AAC. Las hemorragias cerebelosas no se deben considerar en el algoritmo de diagnóstico⁽⁸⁾.

La FA es la arritmia más común en los Estados Unidos afectando hasta 6.1 millones de personas y alrededor del 9% de las personas diagnosticadas son mayores de 65 años⁽¹⁰⁾. Dado que la prevalencia aumenta con la edad, en relación con esta arritmia se prevé que aumente a medida que aumente la esperanza de vida.

La arritmia se atribuye al 30% de los accidentes cerebrovasculares isquémicos y su presencia aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico hasta 5 veces⁽¹⁰⁾. La FA se puede clasificar en 3 tipos: paroxística (termina dentro de los 7 días con ó sin intervención), persistente (sostenida > 7 días) y permanente (FA continua sin nuevos intentos de restaurar o mantener el ritmo sinusal)⁽¹¹⁾.

La patogenia del origen y la perpetuación de la FA tiene vínculos con el estiramiento de la aurícula izquierda, la remodelación y el anillo de cicatrización de la pared auricular⁽¹²⁾. Esto conduce a la formación de heterogeneidades de conducción, lo que aumenta el riesgo de arritmias por reingreso⁽¹²⁾. La consecuencia es la contracción auricular ineficaz, hemostasia, inflamación y estados procoagulables que aumentan la formación de trombos⁽¹²⁾.

Los lugares más comunes para la formación de trombos son el lado izquierdo del atrio (AI) y la orejuela auricular izquierda (OAI). Los estudios han demostrado que incluso después de 4 semanas de anticoagulación (n = 388 pacientes), la prevalencia de trombo atrial izquierdo (TAI) fue 4.4% para anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K y 2.9% para warfarina⁽¹³⁾. La prevalencia de TAI para los nuevos anticoagulantes orales específicos es digno de mención, ya que apixabán fue el único agente sin detección de TAI (dabigatrán (n = 93) 5.4%, rivaroxabán (n = 62) 4.8 % y apixabán (n = 28) 0%)⁽¹³⁾. Entonces, ¿cómo pueden los clínicos manejar a un paciente con riesgo de isquemia, accidente cerebrovascular por FA y hemorragia intracraneal por AAC?

Dado los riesgos potenciales de anticoagular a pacientes con fibrilación auricular y angiopatía amiloide esta revisión tiene como objetivo buscar responder una serie de interrogantes. En esta población se deben considerar seis puntos:

1. ¿Cuál es el riesgo basal de ictus isquémico en la FA?
2. ¿Cuánto disminuyen los anticoagulantes y los agentes antiplaquetarios los riesgos de accidente cerebrovascular isquémico en la FA?
3. ¿Cuál es el riesgo basal de HIC en pacientes con biomarcadores de AAC?
4. ¿Cuánto aumentan los NOAC y los agentes antiplaquetarios el riesgo de HIC?

5. ¿Qué pasa con el cierre de OAI para la FA?
6. ¿Cómo cambiará el análisis de riesgo-beneficio del paciente con el tiempo?

A continuación, se responderán las 6 interrogantes señaladas propuestas en esta revisión de tema las cuales abarcan la problemática aquí planteada.

1. ¿Cuál es el riesgo basal de ictus isquémico en la FA?

El riesgo de ictus isquémico en pacientes con FA es heterogéneo, con subpoblaciones que oscilan entre < 2 y > 10% anual⁽¹⁴⁾. En 2001, Gage y colaboradores publicaron hallazgos sobre la utilidad de la puntuación de riesgo clínico CHADS2 para predecir el riesgo anual de accidente cerebrovascular isquémico de un paciente para ayudar a guiar las decisiones de anticoagulación. La puntuación se calcula asignando puntos a los siguientes factores de riesgo: 1 por exacerbación reciente de insuficiencia cardíaca congestiva, 1 por antecedentes de hipertensión, 1 por edad y 75 años, 1 por diabetes mellitus y 2 por accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio previo (AIT)/tromboembolismo⁽¹⁴⁾.

Se derivó de una cohorte de 2121 años-paciente de seguimiento. Cada punto CHADS2 aumentó el riesgo de accidente cerebrovascular en 1,5 veces⁽¹⁴⁾. Las limitaciones de la puntuación de riesgo se hicieron evidentes con el tiempo, ya que luchaba por diferenciar el riesgo verdaderamente bajo de los pacientes de riesgo bajo a moderado⁽¹⁵⁾. Otro problema con el CHADS2, específico para pacientes con CAA, es el potencial para caracterizar un ataque de amiloide como un AIT, aumentando artificialmente el CHADS2 en 2 puntos. Esto calificaría inmediatamente al paciente para la terapia de AOD.

En 2010, Lip y colaboradores actualizó el puntaje CHADS2 con factores de riesgo

adicionales, creando el CHA2DS2-VASc. La puntuación se calcula asignando puntos de la siguiente manera: 1 por insuficiencia cardíaca congestiva o disfunción ventricular izquierda, 1 por hipertensión, 2 por edad y 75 años, 1 por diabetes mellitus, 2 por ictus previo/accidente isquémico transitorio/tromboembolismo, 1 por enfermedad vascular enfermedad, 1 para la edad de 65 a 74 años y 1 para el sexo femenino⁽¹⁶⁾. Al perfeccionar el esquema de estratificación del riesgo de accidente cerebrovascular de 2006 de Birmingham/Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica y al validar la puntuación de riesgo en una cohorte del mundo real en la Encuesta Euro Heart sobre fibrilación auricular, el valor predictivo de tromboembolismo mejoró significativamente⁽¹⁶⁾.

CHA2DS2-VASc ayudó a estratificar mejor el riesgo de los pacientes considerados de bajo riesgo por CHADS2, identificando un grupo de pacientes de riesgo verdaderamente bajo en los que no estaba indicada la anticoagulación, un CHA2DS2- VASc de 0 para hombres y 1 para mujeres⁽¹⁶⁾.

Además, CHA2DS2-VASc redujo el porcentaje de pacientes en el grupo de riesgo intermedio del 61,9 al 15,1%, un grupo que se consideró en una zona gris para el manejo de la anticoagulación⁽¹⁶⁾. Con el tiempo, se identificaron otras insuficiencias. El aumento específico de las puntuaciones CHADS2 y CHA2DS2-VASc también predice complicaciones hemorrágicas⁽¹⁵⁾. Esto se demuestra al observar la superposición con otra puntuación de riesgo descrita por primera vez en 2010 por Pisters y colaboradores, la puntuación HAS-BLED que calcula el riesgo anual de hemorragia mayor en pacientes con FA. Esta puntuación se calcula asignando a los siguientes factores de riesgo un valor de 1 punto cada uno: hipertensión (no controlada, > 160 mmHg sistólica), función renal anormal (> 2.3 mg/dL, diálisis crónica o trasplante renal), hígado anormal (cirrosis o evidencia de laboratorio de alteración

significativa), ictus previo/ataque isquémico transitorio/embolismo tromboembólico, antecedentes de hemorragia mayor (intracraneal, que requiere hospitalización, requiere transfusión de sangre o resulta en una caída de hemoglobina de > 2 g/L), antecedentes de INR lábil (uso actual de antagonistas de la vitamina K en el rango terapéutico < 60 % del tiempo), edad > 65 años, consumo en exceso de alcohol (más de 8 unidades/semana) y uso actual de fármacos antiplaquetarios o antiinflamatorios no esteroideos⁽¹⁷⁾. La puntuación predice el riesgo de sangrado de un paciente y puede ayudar a guiar la decisión de anticoagular.

Los datos sugieren que existe un daño neto de la anticoagulación en pacientes con un puntaje CHADS2 de 1 y un HAS-BLED de más de 3 puntos o un CHADS2 de 2 puntos con un HAS-BLED $>$ el puntaje CHADS2⁽¹⁷⁾. En 2017, Yaghi y colaboradores miraron más allá de las puntuaciones de riesgo. Las limitaciones de los puntajes de riesgo se describieron nuevamente, reiterando que el aumento de los puntajes de riesgo corresponde a un aumento de las complicaciones tanto tromboembólicas como hemorrágicas. Además, las puntuaciones de riesgo incluyen factores de riesgo generales de accidente cerebrovascular independientemente de la presencia de FA⁽¹⁵⁾. Estos factores de riesgo también están asociados con la enfermedad aterosclerótica carotídea y enfermedad cerebral de los vasos sanguíneos pequeños, otras dos causas principales de accidente cerebrovascular.

Mitchell y colaboradores⁽¹⁸⁾ demostraron esto al evidenciar que las puntuaciones CHADS2 y CHA2DS2-VASc predicen el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes sin FA⁽¹⁸⁾. Entonces, ¿de qué otra manera se puede cuantificar el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con FA? Yaghi y colaboradores sugieren que una evaluación más completa del paciente puede ofrecer una mejor predicción del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico.

Esto incluye una combinación de factores clínicos, el uso de puntajes de riesgo, la cuantificación de la carga de FA, la medición de biomarcadores séricos, la medición de marcadores estructurales y funcionales relacionados con la aurícula y la orejuela izquierdas, y la medición de marcadores electrocardiográficos⁽¹⁵⁾. La cuantificación de la carga de FA está respaldada por el ensayo ENGAGE (Edoxaban Versus Warfarina en pacientes con fibrilación auricular), donde se encontró que el riesgo de accidente cerebrovascular o embolia sistémica para FA paroxística, FA persistente y FA permanente era 1,49, 1,83 y 1,95%/año⁽¹⁹⁾.

Además, el estudio RATE determinó que los pacientes con episodios de FA < 20 s no tenían una diferencia significativa en el riesgo de AIT y accidente cerebrovascular en comparación con los pacientes sin FA⁽²⁰⁾. Tanto el estudio ASSERT como el SOS-AF encontraron una asociación entre ictus y episodios de FA de al menos 6 y 5 min, respectivamente, en pacientes con dispositivos cardíacos implantables⁽²¹⁾. El ensayo ASSERT encontró fibrilación auricular subclínica (FASC) por marcapasos o desfibrilador automático implantable en casi el 40% de los participantes a los 2.5 años⁽¹⁵⁾. La FASC se diferencia de la FA clínica en que es breve y asintomática. La relación riesgo-beneficio de la anticoagulación no se conoce en esta población. El estudio titulado (ARTESiA), está analizando esto más de cerca en un ensayo controlado aleatorio que se espera que finalice en 2022 con el medicamento apixaban⁽¹⁵⁾.

El riesgo isquémico en la FA también aumenta por anomalías estructurales en la AI o OAI. Los estudios han demostrado que el agrandamiento de la AI se asocia con accidente cerebrovascular isquémico incluso sin FA⁽¹⁵⁾. Un estudio de 2713 pacientes con FA mostró que una AI > 45 mm tenía un cociente de riesgos instantáneo de 1.74 para accidente cerebrovascular isquémico después de ajustarse por CHA2DS2-VASc.

La mayoría de los trombos cardíacos se originan en la OAI en pacientes con FA, por lo tanto, es una estructura importante para evaluar al evaluar el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico⁽¹⁵⁾. Un marcador destacado en un análisis transversal de pacientes con FA fue la velocidad de flujo de la aurícula izquierda. Al comparar pacientes con fibrilación auricular y accidente cerebrovascular con los que no tienen dicha asociación, se observó que las velocidades de flujo de la aurícula izquierda de 36 frente a 55 cm/s, fungían como un factor protector al ser más altas respectivamente, lo que sugiere que la estasis de la AI desempeña un papel importante en la formación de trombos⁽¹⁵⁾. El ensayo SPAF-III también apoyó esto, ya que los pacientes con velocidades de vaciado de la OAI < 20 cm/s tenían un riesgo relativo de trombos de 2.6⁽²²⁾.

Un análisis transversal de más de 900 pacientes con FA que se sometieron a ecocardiograma transesofágico tenía una apariencia morfológica de OAI clasificada como ala de pollo, manga de viento, cactus o coliflor. Todas las morfologías se asociaron con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, excepto el ala de pollo⁽¹⁵⁾. Esto también se ha demostrado con imágenes cardíacas avanzadas que están cada vez más disponibles para los pacientes⁽²³⁾. A medida que continuamos aprendiendo qué factores aumentan el riesgo tromboembólico, es imperativo que los tratantes de estos pacientes colaboren en la estratificación del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en la FA.

2. ¿Cuánto disminuyen los anticoagulantes y los agentes antiplaquetarios los riesgos de accidente cerebrovascular isquémico en la FA?

Los anticoagulantes orales se consideran el tratamiento de primera línea en pacientes con FA para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico⁽¹⁰⁾. En un metaanálisis de 29 ensayos que incluyeron a más de 28.000 pacientes, en comparación con el

placebo, la warfarina redujo el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en un 64% (aspirina frente a placebo redujo el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en un 22%)⁽²⁴⁾. Los datos provienen de ensayos clínicos que comenzaron en 1991 con el ensayo Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF I). Desafortunadamente, este estudio, así como muchos a continuación, excluyó a los pacientes con HIC previa y, por lo tanto, a los pacientes con HIC asociada a AAC. Además, el SPAF excluyó a pacientes > 75 años siendo la población en la que la AAC es más prevalente. El ensayo demostró que el ácido acetilsalicílico a dosis de 325 mg diarios y la warfarina con un (INR, entre 2 a 4.5) fueron superiores al placebo en la reducción del accidente cerebrovascular isquémico y la embolia sistémica⁽²⁵⁾. SPAF II siguió en 1994 comparando la aspirina directamente con la warfarina, y los resultados mostraron que la warfarina no redujo significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, pero sí causó una hemorragia importante en pacientes mayores de 75 años (4.2%/año)⁽²⁶⁾. Active-W en 2006 demostró que la warfarina es superior a la combinación de aspirina y clopidrogel en la reducción del accidente cerebrovascular isquémico (3.93 frente a 5.6%/año). Sin embargo, la warfarina se asoció de nuevo con un mayor riesgo de HIC (0.36 frente a 0.12%/año)⁽²⁷⁾. RE-LY en 2009 se convirtió en uno de los primeros ensayos en comparar los nuevos anticoagulantes orales con warfarina. Los resultados mostraron que la dosis alta de dabigatrán (150 mg dos veces al día) en comparación con la warfarina (INR, 2 a 3) redujo el accidente cerebrovascular isquémico (0.92 frente a 1.2%/año), así como también redujo el riesgo de HIC (0.10 frente a 0.38%/año). Además, la dosis baja de dabigatran (110 mg dos veces al día) no fue inferior a la warfarina (INR, 2 a 3) en la reducción del accidente cerebrovascular isquémico (1.34 frente a 1.2%/año) y tuvo

menos HIC (0.12 frente a 0.38%/año)⁽²⁸⁾. Posteriormente varios ensayos de los nuevos anticoagulantes orales tales como el ROCKET-AF demostró que rivaroxabán (20 ó 15 mg diarios, dosis basada en la función renal, no es inferior a la warfarina (INR, 2 a 3) para la prevención del accidente cerebrovascular isquémico (1.7 frente a 2.2%/año) con significativamente menos HIC (0.5 vs 0.7%/año). AVERROES demostró que apixaban (5 ó 2.5 mg dos veces al día, dosis ajustada según la edad, el peso ó la creatinina) es superior a la aspirina (81 a 325 mg al día) para la prevención del accidente cerebrovascular isquémico (1.6 frente a 3.7%/año). Además, apixaban y aspirina tuvieron tasas de HIC similares (0.2 frente a 0.3%/año)⁽²⁹⁾. Un subestudio del AVERROES que utilizó resonancia magnética evaluó nuevas MCL y no informó diferencias significativas entre los dos brazos de tratamiento.

Una limitación del estudio fue la heterogeneidad en los escáneres de RM y los protocolos de RM con el uso de escáneres de 1 Tesla y secuencias GRE (menos sensibles para detectar MCL que SWI)⁽³⁰⁾. ARISTOTLE demostró que no había diferencia estadística entre apixaban (5 ó 2.5 mg dos veces al día, dosis según la edad, el peso o la creatinina) y la warfarina (INR, 2 a 3) en la reducción del accidente cerebrovascular isquémico (0.97 frente a 1.05%/año) y apixaban redujo significativamente el accidente cerebrovascular hemorrágico (0.25 frente a 0.45%/año)⁽³¹⁾.

Por último, ENGAGE-AF-TIMI 48 demostró que las dosis altas de edoxaban (60 mg diarios) no son inferiores a la warfarina (INR, 2 a 3) en la reducción del ictus isquémico (1.25 vs. 1.25%/año) con tasas más bajas de HIC (0.26 frente a 0.47%/año). Sin embargo, el edoxaban en dosis bajas (30 mg diarios) fue inferior a la warfarina (INR, 2 a 3) en la reducción del accidente cerebrovascular isquémico⁽¹⁹⁾. En su conjunto, los nuevos anticoagulantes orales

tuvieron una reducción similar o mejor del ictus isquémico con menos HIC en comparación con la warfarina. Tanto los nuevos anticoagulantes orales como la warfarina tuvieron una mejor reducción del accidente cerebrovascular isquémico en comparación con la aspirina. La tasa de HIC con aspirina fue menor que con warfarina, pero similar a apixaban. Nuevamente, es importante señalar que los pacientes con HIC previa fueron excluidos de estos ensayos y, por lo tanto, es difícil generalizar los hallazgos de estos ensayos a la población de HIC relacionada con CAA.

3. ¿Cuál es el riesgo basal de HIC en pacientes con biomarcadores de AAC?

Es probable que la AAC sea responsable de entre el 37 y el 74% de todas las HIC no traumáticas⁽³²⁾. El riesgo inicial de HIC por primera vez en AAC difiere según los biomarcadores presentes en la resonancia magnética y la carga de la enfermedad. Un metaanálisis de 5068 pacientes que fueron seguidos durante una mediana de 18 meses después de un accidente cerebrovascular isquémico o AIT demostró tasas de eventos de HIC de 4.3 frente a 0.5 % en aquellos con y sin MCL. Las MCL, una característica de la AAC, se asociaron con el mayor riesgo de HIC, 3.6 frente a 1.4% para los MCL estrictamente profundos. Para los sujetos seguidos con una segunda resonancia magnética, aparecieron nuevos MCL en 17 de 34 pacientes y predijeron un mayor riesgo de HIC sintomática posterior (riesgos acumulativos de 3 años 19%, 42% y 67% para sujetos con 1, 2-4 y ≥ 5 nuevos MCL)⁽³³⁾.

Otros biomarcadores de AAC también se han relacionado con la HIC posterior. Un estudio de cohorte reciente de 236 pacientes con AAC probable sin HIC encontró que la siderosis superficial cortical era el único predictor independiente de HIC por primera vez, con un cociente de riesgos instantáneos de 4.04 (el 19% tenía una HIC dentro de los 5 años)⁽³⁴⁾. Wilson

y colaboradores publicaron recientemente una revisión sistemática y un análisis combinado de 172 pacientes con hemorragia subaracnoidea convexa. Los pacientes con hemorragia subaracnoidea convexa que cumplían los criterios de Boston modificados para AAC probable tenían un riesgo anual del 19% de HIC sintomática (en comparación con el 7% que no cumplía los criterios). En este grupo, la hemorragia subaracnoidea convexa estuvo casi siempre acompañada de siderosis superficial cortical⁽³⁵⁾. Esto respalda la noción descrita anteriormente de que la AAC con predominio de siderosis tiene un mayor riesgo de HIC en comparación con la AAC con solo MCL y leucoaraiosis⁽³⁶⁾. Con respecto al riesgo de recurrencia, un estudio de seguimiento de 316 pacientes con AAC esporádica demostró una tasa de recurrencia anual de HIC del 8.9%⁽³⁷⁾. Otro estudio encontró siderosis superficial cortical (HR 3.92) y hemorragia intracerebral convexa (HR 3.48) como factores de riesgo independientes para HIC recurrente temprana⁽³⁵⁾.

4. ¿Cuánto aumentan los NOAC y los agentes antiplaquetarios el riesgo de HIC?

Las consecuencias de la HIC pueden ser devastadoras con una alta mortalidad en todas las poblaciones. La HIC relacionada con los anticoagulantes orales es aún más catastrófica y provoca una mortalidad del 52%, en comparación con el 25.8 % de la HIC sin dichos medicamentos⁽³⁸⁾. Por ello, es importante saber si los anticoagulantes y los antiagregantes aumentan el riesgo de HIC en la población con AAC. Existen datos limitados sobre pacientes con AAC evidente, especialmente pacientes con características predominantes de HIC lobar, hemorragia subaracnoidea convexa y/o siderosis superficial cortical. Esto probablemente se deba al alto riesgo inicial de HIC e HIC recurrente en esta población y el consenso de los expertos es evitar estos agentes⁽³⁹⁾. Un estudio recientemente publicado,

CROMIS-2, es un estudio prospectivo observacional de cohorte inicial de pacientes con fibrilación auricular no valvular confirmada por electrocardiograma y ecocardiograma que presentaron un AIT o un accidente cerebrovascular isquémico y se consideraron candidatos para ACO. Todos los pacientes se sometieron a una resonancia magnética inicial del cerebro y se evaluaron los marcadores de enfermedad de vasos pequeños, incluidos MCL y siderosis superficial cortical. De los 1490 participantes incluidos, el 21% tenía MCL presentes y 5 (1%) tenían siderosis superficial cortical. Además, 46 (3%) de los participantes cumplieron con los criterios de Boston modificados para un diagnóstico de AAC. El resultado primario fue la hemorragia intracraneal sintomática en cualquier momento durante el período de seguimiento de 24 meses.

Noventa y siete por ciento de los participantes tenían datos de seguimiento disponibles y 14 presentaron hemorragia intracraneal sintomática (11 HIC, 2 subdurales y 1 subaracnoidea). Al comparar aquellos con hemorragia intracraneal sintomática con el grupo sin hemorragia, hubo una mayor prevalencia de diabetes; los pacientes tenían más probabilidades de recibir un antagonista de la vitamina K (AVK) que los nuevos anticoagulantes orales (12 frente a 2) y los pacientes tenían más probabilidades de tener MCL y siderosis superficial cortical. En general, el riesgo de hemorragia para el grupo MCL fue 3 veces mayor que el grupo sin MCL. Además, el riesgo de hemorragia tenía una relación dependiente de la dosis con la carga de MCL.

Otro resultado clave en CROMIS-2 fue la mejora significativa en la predicción de hemorragia intracraneal sintomática utilizando un modelo combinado que incluye HAS-BLED, MCL, diabetes y tipo de anticoagulante⁽⁴⁰⁾. Aunque no se pudo determinar un umbral de carga de MCL donde el riesgo de hemorragia intracraneal superara el beneficio de la anticoagulación, el estudio proporcionó

información valiosa para continuar con estudios futuros.

5. ¿Qué pasa con el cierre de OAI para la FA?

Las directrices de la AHA/ASA de 2014 incluyen el cierre de la OI con el dispositivo WATCHMAN como tratamiento para pacientes con fibrilación auricular con alto riesgo de tromboembolismo que no son buenos candidatos para la anticoagulación⁽¹⁰⁾. El ensayo PROTECT-AF encontró que el cierre de OAI no es inferior a la Warfarina para todos los eventos vasculares. Es de destacar que los pacientes con cierre de OAI permanecen con warfarina durante más de 45 días, la combinación de aspirina y clopidrogel hasta 6 meses después del procedimiento y luego aspirina indefinidamente. Las complicaciones peri-procedimiento (eventos relacionados con el procedimiento de 7 días), incluidos los accidentes cerebrovasculares relacionados con el procedimiento, la embolización del dispositivo y el derrame pericárdico ocurrieron en el 8.7% del grupo de cierre de OAI⁽⁴¹⁾. Sin embargo, en 2014, el ensayo PREVAIL mostró efectos adversos significativamente más bajos (4.2%)⁽⁴²⁾. Se planteó la hipótesis de que esta mejora se debía a que los operadores tenían más experiencia después del PROTECT-AF, con una transferencia exitosa de conocimiento de procedimientos a nuevos sitios y operadores. Otro estudio, ASAP, demostró que la terapia combinada con aspirina y clopidrogel durante 6 meses con la aspirina subsiguiente indefinidamente es una alternativa segura.

Un total de 150 pacientes con un promedio CHA2DS2-VASc de 4.4 se sometió a cierre OAI con el dispositivo WATCHMAN lo cual resultó en tasas de ictus isquémico e HIC inferiores a las esperadas (1,7 y 0,6 %/año)⁽⁴³⁾. Se justifica la terapia y la terapia antiplaquetaria única de forma indefinida debido al potencial de trombo relacionado con el dispositivo (TRD). Dukkupati

y colaboradores⁽⁴⁴⁾ estudiaron recientemente los brazos del dispositivo en cuatro ensayos prospectivos de la FDA, incluidos PROTECT-AF y PREVAIL. El estudio concluye que la TRD ocurrió en el 3.7% de los pacientes. Esto debe tenerse en cuenta al discutir el cierre de OAI con los pacientes.

6. ¿Cómo cambiará el análisis de riesgo-beneficio del paciente con el tiempo?

Tanto la FA como la AAC son procesos dinámicos que pueden cambiar con el tiempo a medida que los pacientes envejecen. Como se mencionó anteriormente, ambas entidades aumentan en prevalencia con la edad. La historia natural de la AAC es una de las acumulaciones progresivas de los mayores de 40, lo que aumenta la carga de pequeños vasos frágiles propensos a sangrar. Por lo tanto, es fundamental reevaluar periódicamente el riesgo de hemorragia en la población anciana con fibrilación auricular. Los estudios han demostrado que el deterioro cognitivo suele ser evidente antes de la HIC por primera vez en aproximadamente el 25% de los pacientes⁽⁴⁵⁾. Se sugiere obtener una resonancia magnética cerebral en todos los pacientes con fibrilación auricular que experimentan deterioro cognitivo o eventos neurológicos focales transitorios, especialmente si toman warfarina. Esto también está respaldado por una recomendación de la guía AHA/ACC/HRS de 2014 para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular⁽¹⁰⁾. Para los pacientes que no pueden someterse a una resonancia magnética, existe cierta evidencia que respalda la utilidad del análisis del líquido cefalorraquídeo para determinar los niveles de amiloide reducidos, así como la evaluación de la carga de amiloide con tomografía por emisión de positrones (marcando con los ligandos de amiloide compuesto B de Pittsburgh y florbetapir)^(46,47). Estos estudios menos utilizados pueden proporcionar suficiente evidencia para cambiar

el manejo en pacientes con signos o síntomas clínicos altamente sospechosos de AAC.

CONCLUSIONES

El manejo de pacientes con FA y AAC plantea un desafío para los médicos debido al complicado análisis riesgo-beneficio de la anticoagulación. El manejo debe ser multidisciplinario con neurólogos, cardiólogos y neuroradiólogos. Se debe estratificar el riesgo de todos los pacientes con FA utilizando factores de riesgo clínicos, puntajes de riesgo como CHA2DS2-VASc y HAS BLED, y un ecocardiograma de referencia. Si el riesgo de ictus isquémico justifica el tratamiento con ACO y se dispone de una resonancia magnética reciente, un neuroradiólogo debe revisar las imágenes en busca de evidencia de HIC, MCL, siderosis superficial cortical y hemorragia subaracnoidea convexa previas. Si no hay imágenes disponibles, se justifica una resonancia magnética si el paciente ha experimentado deterioro cognitivo, episodios de amiloide o tiene antecedentes de hemorragia intracraneal. Si se encuentra HIC, siderosis superficial cortical o hemorragia intracerebral convexa en la resonancia magnética y existe una alta sospecha de que estos hallazgos estén relacionados con AAC, se deben evitar los anticoagulantes orales y los agentes antiplaquetarios debido al alto riesgo de HIC en el futuro. En este subgrupo de pacientes, se justifica una evaluación cardiológica formal con un análisis de riesgo-beneficio de los tratamientos no farmacológicos. Para los pacientes con MCL en las imágenes, el riesgo de hemorragia intracraneal sintomática en los OAC es tres veces mayor en pacientes con angiopatía cerebral amiloide⁽⁴⁹⁾. El modelo de predicción CROMIS-2 para HIC en pacientes con MCL muestra que la presencia de diabetes, un HAS-BLED alto y el uso de antagonistas de la vitamina K sobre los nuevos anticoagulantes orales aumentan el riesgo de HIC⁽⁴⁹⁾. Se justifica un análisis cuidadoso de riesgo- beneficio para este grupo, ya que algunos pacientes claramente

tendrán un beneficio neto con el cierre de la orejuela izquierda si se contraindica el uso del anticoagulante. Este grupo, con una tríada de microhemorragias, fibrilación auricular y accidente cerebrovascular isquémico/AIT (BLAST), requiere un análisis cuidadoso en la relación riesgo-beneficio. El grupo BLAST tiene un riesgo de hemorragia intracerebral dependiente de la dosis del fármaco anticoagulante pero aún no está claro el papel de las microhemorragias corticales. Un ensayo controlado aleatorizado que compare anticoagulantes orales con un dispositivo para el cierre de la orejuela izquierda ayudaría a resolver este dilema trombosis-sangrado en pacientes con BLAST⁽⁵⁰⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Poels MM, Vernooij MW, Ikram MA, Hofman A, Krestin GP, van der Lugt A, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke* 2010; 41(10 Suppl): S103–6.
2. Charidimou A, Karayiannis C, Song TJ, Orken DN, Thijs V, Lemmens R, et al. Brain microbleeds, anticoagulation, and hemorrhage risk: meta-analysis in stroke patients with AF. *Neurology* 2017; 89(23): 2317–26.
3. Keage HA, Carare RO, Friedland RP, Ince PG, Love S, Nicoll JA, et al. Population studies of sporadic cerebral amyloid angiopathy and dementia: a systematic review. *BMC Neurol* 2009; 9:3.
4. Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, Ayata C, Bacskai BJ, Frosch MP, et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 2017; 140(7): 1829–50.
5. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9(7): 689–701.

6. Keable A, Fenna K, Yuen HM, Johnston DA, Smyth NR, Smith C, et al. Deposition of amyloid beta in the walls of human leptomeningeal arteries in relation to perivascular drainage pathways in cerebral amyloid angiopathy. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1862(5): 1037–46.
7. Weller RO, Subash M, Preston SD, Mazanti I, Carare RO. Perivascular drainage of amyloid-beta peptides from the brain and its failure in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 2008; 18(2): 253–66.
8. Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: evolution of the Boston criteria. *Stroke* 2018; 49(2): 491–7.
9. Charidimou A, Meegahage R, Fox Z, Peeters A, Vandermeeren Y, Laloux P, et al. Enlarged perivascular spaces as a marker of underlying arteriopathy in intracerebral haemorrhage: a multicentre MRI cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(6): 624–9.
10. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(21): e1–76.
11. DeSimone CV, Graff-Radford J, El-Harasis MA, Rabinstein AA, Asirvatham SJ, Holmes DR Jr. Cerebral amyloid Angiopathy. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(9): 1173–82.
12. Siontis KC, Geske JB, Gersh BJ. Atrial fibrillation pathophysiology and prognosis: insights from cardiovascular imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8(6).
13. Frenkel D, D'Amato SA, Al-Kazaz M, Markowitz SM, Liu CF, Thomas G, et al. Prevalence of left atrial Thrombus detection by transesophageal echocardiography: a comparison of continuous non-vitamin K antagonist oral anticoagulant versus warfarin therapy in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2016; 2(3): 295–303.
14. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285(22): 2864–70.
15. Yaghi S, Kamel H. Stratifying stroke risk in atrial fibrillation: beyond clinical risk scores. *Stroke* 2017; 48(10): 2665–70.
16. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137(2): 263–72.
17. Pisters R, Lane DA, NieuwOAIIt R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the euro heart survey. *Chest* 2010; 138(5): 1093–100.
18. Mitchell LB, Southern DA, Galbraith D, Ghali WA, Knudtson M, Wilton SB, et al. Prediction of stroke or TIA in patients without atrial fibrillation using CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores. *Heart* 2014; 100(19): 1524–30.
19. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369(22): 2093–104.
20. Swiryn S, Orlov MV, Benditt DG, DiMarco JP, Lloyd-Jones DM, Karst E, et al. Clinical

implications of brief device-detected atrial tachyarrhythmias in a cardiac rhythm management device population: results from the registry of atrial tachycardia and atrial fibrillation episodes. *Circulation* 2016; 134(16): 1130–40.

21. Boriani G, Glotzer TV, Santini M, West TM, De Melis M, Sepsi M, et al. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of > 10,000 patients from the SOS AF project (stroke prevention strategies based on atrial fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J* 2014; 35(8): 508–16.

22. Goldman ME, Pearce LA, Hart RG, Zabalgaitia M, Asinger RW, Safford R, et al. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (the stroke prevention in atrial fibrillation [SPAFIII] study). *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12(12): 1080–7.

23. Korhonen M, Parkkonen J, Hedman M, Muuronen A, Onatsu J, Mustonen P, et al. Morphological features of the left atrial appendage in consecutive coronary computed tomography angiography patients with and without atrial fibrillation. *PLoS One* 2017; 12(3): e0173703.

24. 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(12): 857–67.

25. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991; 84(2): 527–39.

26. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343(8899): 687–91.

27. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9526): 1903–12.

28. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139–51.

29. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364(9): 806–17.

30. O'Donnell MJ, Eikelboom JW, Yusuf S, Diener HC, Hart RG, Smith EE, et al. Effect of apixaban on brain infarction and microbleeds: AVERROES-MRI assessment study. *Am Heart J* 2016; 178:145–50.

31. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981–92.

32. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol* 2013; 12(5): 483–97.

33. Wilson D, Charidimou A, Ambler G, Fox ZV, Gregoire S, Rayson P, et al. Recurrent stroke risk and cerebral microbleed burden in ischemic stroke and TIA: a meta-analysis. *Neurology* 2016; 87(14): 1501–10.

34. Charidimou A, Boulouis G, Xiong L, Jessel MJ, Roongpiboonsopit D, Ayres A, et al. Cortical superficial siderosis and first-ever cerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2017; 88(17): 1607–14.

35. Wilson D, Hostettler IC, Ambler G, Banerjee G, Jager HR, Werring DJ. Convexity subarachnoid haemorrhage has a high risk of intracerebral haemorrhage in suspected cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol* 2017; 264(4): 664–73.
36. Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, Opherck C, Akoudad S, Baron JC, et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain* 2015; 138(Pt 8): 2126–39.
37. van Etten ES, Gurol ME, van der Grond J, Haan J, Viswanathan A, Schwab KM, et al. Recurrent hemorrhage risk and mortality in hereditary and sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2016; 87(14):1482–7.
38. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med* 2004; 164(8):880–4.
39. Banerjee G, Carare R, Cordonnier C, Greenberg SM, Schneider JA, Smith EE, et al. The increasing impact of cerebral amyloid angiopathy: essential new insights for clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88(11): 982–94.
40. Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, Brown MM, Charidimou A, Al-Shahi Salman R, et al. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *Lancet Neurol* 2018; 17(6): 539–47.
41. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, 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.
42. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, 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): 1–12.
43. Reddy VY, Mobius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix feasibility study with WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(25): 2551–6.
44. Dukkipati SR, Kar S, Holmes DR, Jr., Doshi SK, Swarup V, Gibson DN, et al. Device-related thrombus after left atrial appendage closure: incidence, predictors, and outcomes. *Circulation* 2018; 138(9): 874–885.
45. Banerjee G, Wilson D, Ambler G, Osei-Bonsu Appiah K, Shakeshaft C, Lunawat S, et al. Cognitive impairment before intracerebral hemorrhage is associated with cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 2018; 49(1): 40–5.
46. Charidimou A, Farid K, Baron JC. Amyloid-PET in sporadic cerebral amyloid angiopathy: a diagnostic accuracy meta-analysis. *Neurology* 2017; 89(14): 1490–8.
47. Gurol ME, Becker JA, Fotiadis P, Riley G, Schwab K, Johnson KA, et al. Florbetapir-PET to diagnose cerebral amyloid angiopathy: a prospective study. *Neurology* 2016; 87(19): 2043–9.
48. Wermer MJH, Greenberg SM. The growing clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy. *Curr Opin Neurol* 2018; 31(1): 28–35.

49. Kam W, Holmes DN, Hernandez AF, Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, et al. Association of Recent Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants With Intracranial Hemorrhage Among Patients With Acute Ischemic Stroke Treated With Alteplase. *JAMA* 2022; 327(8): 760-771.

50. Choi KH, Kim JH, Lee C, Kim JM, Kang KW, Kim JT, et al. Microbleeds and Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Taking Anticoagulants. *Stroke* 2020; 51(12): 3514-3522.