



Carrera de Especialista en Cardiología
Universidad Abierta Interamericana
Ciclo 2019-2021

Dra. Yhara Isabel Rivera
Tutor: Dr. Rubén Mayer

Tema del Trabajo Final de Carrera

Cierre percutáneo de la orejuela izquierda: una alternativa para la prevención del accidente cerebro vascular isquémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular y riesgo elevado de sangrado con anticoagulación oral.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	3
OBJETIVOS.....	5
METODOLOGÍA.....	4
MATERIAL Y MÉTODOS.....	4
1. FIBRILACIÓN AURICULAR.....	6
1.1 Definición.....	6
1.2 Prevalencia.....	6
1.3 Fisiopatología.....	6
1.4 Factores de riesgo.....	8
1.5 Clasificación.....	9
1.6 Diagnóstico.....	10
1.7 Evaluación de riesgo embólico.....	10
1.8 Evaluación del riesgo de sangrado.....	12
1.9 Tratamiento.....	12
1.10 Anticoagulación oral para prevención de eventos cardioembólicos en pacientes con fibrilación auricular	13
2. OREJUELA IZQUIERDA.....	14
3. Dispositivo WATCHMAN.....	14
4. Dispositivo AMPLATZER CARDIAC PLUG.....	23
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIONES	32
BIBLIOGRAFÍA.....	33

FIGURAS.....	38
TABLAS.....	40
AGRADECIMIENTOS.....	43

INTRODUCCIÓN

La Fibrilación Auricular (FA) es considerada la arritmia más frecuente a nivel mundial, representando un problema para la salud pública y su incidencia está en íntima relación al sexo y a la edad, aumentando su prevalencia en un 5 a 15 % en personas mayores de 80 años. Dentro de los varios procesos asociados a esta arritmia, el Accidente Cerebro Vascular (ACV) de origen cardioembólico sea probablemente la complicación más grave, por su elevada tasa de discapacidad y mortalidad, por lo que es necesaria la anticoagulación oral en pacientes portadores de esta arritmia, lo que no representa un problema menor, pues anticoagular un paciente implica el riesgo de un evento mayor en edades avanzadas.

Sin tratamiento, del 2% al 5% de los pacientes con fibrilación auricular sufren un ACV en un año determinado. La mayoría de estos ACV son cardioembólicos, con trombos que se originan en la orejuela izquierda. Además, se ha estimado que los pacientes con fibrilación auricular que ya han tenido un accidente cerebrovascular y no pueden tolerar los anticoagulantes orales tienen un riesgo anual de accidente cerebrovascular cercano al 12% en comparación con aquellos con fibrilación auricular y accidente cerebrovascular previo que pueden tolerar la anticoagulación. (1)

Ante los preocupantes porcentajes de que un paciente con fibrilación auricular desarrolle un Accidente Cerebro Vascular, el pilar fundamental en la prevención del mismo está enfocado en la anticoagulación, pero; ¿qué ocurre? cuando con el tratamiento estándar (antagonistas de la vitamina k) solo el 60% de los pacientes se encuentran en rango de anticoagulación, como lo demostraron los estudios (2); debido a que el principal problema de estos fármacos es la falta de adherencia a los controles periódicos, interacción con medicamentos o alimentos; y la labilidad del rango de anticoagulación, estimándose que entre el 30 y el 50% de los pacientes con indicación de anticoagulación oral no la reciben. (3) Parecería ser que con el advenimiento de los anticoagulantes orales directos se simplificarían las complicaciones al ofrecer un perfil de acción más estable y seguro; pero sin estar más alejados de la realidad el acceso a estos es más limitado y aún se teme a sus efectos adversos y a las dificultades para emplear antídotos en situaciones de emergencia, presentando una tasa anual de hemorragia entre el 2,1 y el 3,6% (3), siendo el tendón de Aquiles de estos agentes.

A pesar de la introducción de los anticoagulantes orales directos el porcentaje de pacientes con indicación que no reciben tratamiento con anticoagulación es alarmante, persistiendo en alrededor del 40%. (4)

Es por eso que a partir de esta preocupación; debido al bajo cumplimiento terapéutico y persistencia del riesgo hemorrágico con el tratamiento anticoagulante oral surgen nuevas estrategias alternativas para prevención de ACV y se enfocan en el cierre de la

orejuela izquierda, debido a que es el lugar anatómico en donde se encuentra el mayor porcentaje de trombos, los posibles causantes del fenómeno cardioembólico, descubriéndose en estudios anatomopatológicos que alrededor del 91% de los trombos se localizan en esta estructura anatómica.

En los últimos años se ha investigado acerca del cierre percutáneo de la orejuela izquierda como opción efectiva para prevención de eventos cardioembólicos, pudiendo constituir una alternativa real para la anticoagulación oral en pacientes con fibrilación auricular y sobre todo para aquellos que presenten contraindicaciones como sangrados mayores, tal es el caso de hemorragia intracraneal o digestiva, sangrados recidivantes o sin una causa tratable, por lo que se plantea en esta investigación conocer si el cierre percutáneo de orejuela izquierda es recomendada para este tipo de pacientes.

OBJETIVOS

- Determinar si el cierre percutáneo de orejuela izquierda es una alternativa frente a la anticoagulación oral para prevención de Accidente Cerebro Vascular Isquémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular con alto riesgo de sangrado.
- Valorar la eficacia y seguridad del cierre percutáneo de la orejuela izquierda.
- Identificar si el cierre percutáneo de la orejuela izquierda es una indicación de prevención de ACV en los pacientes con fibrilación auricular no valvular.

METODOLOGÍA

Material y Métodos

La presente monografía se realizó basándose en la orientación de los coordinadores del curso superior de Universidad Abierta Interamericana año 2020 respecto a aspectos metodológicos y prácticos.

La información se obtuvo en base a la lectura exhaustiva y crítica del tema en cuestión, en libros de Cardiología clínica como referencia y revisión de guías, artículos publicados en diferentes revistas de Sociedades de Cardiología.

Los artículos originales y demás bibliografía se obtuvieron de páginas de internet como principalmente PUBMED y MEDLINE; utilizando palabras claves como: Left atrial appendage closure, atrial fibrillation, stroke, WATCHMAN, AMPLATZER CARDIAC PLUG.

Además en guías, resúmenes, artículos y revistas como la de la Sociedad Argentina de Cardiología, Journal American of Cardiology, American Heart Association, Circulation, European Journal of cardiology.

La búsqueda bibliográfica se realizó en base a investigaciones realizadas delimitándose al campo de cierre percutáneo de orejuela izquierda en pacientes con fibrilación auricular.

1. FIBRILACIÓN AURICULAR

1.1 Definición

La Fibrilación Auricular (FA) es una arritmia supraventricular que tiene una duración mayor de 30 segundos, con reemplazo de las ondas P por ondas fibrilatorias que pueden variar en amplitud, tiempo de duración y que se asocia en general con intervalos RR irregulares. La longitud del ciclo auricular es variable y muy rápida.

La respuesta ventricular depende de las características electrofisiológicas del nodo auriculo - ventricular, la presencia de vías accesorias, el tono simpático y vagal y la acción de diferentes drogas. (5)

1.2 Prevalencia

La FA afecta a un 1-2% de la población general y está previsto un incremento en los próximos años. Así pues, las previsiones indican que la prevalencia por lo menos se doblará en los próximos 50 años. Esto dependerá fundamentalmente del aumento de

la longevidad y del grado de control de los factores de riesgo cardiovascular, especialmente hipertensión arterial y obesidad.

Se estimaba que hasta el año 2010, el número total de hombres y mujeres en el mundo con FA era de 20,9 millones y 12,6 millones respectivamente. (6)

Dado que la fibrilación auricular es común en pacientes ancianos, es probable que la prevalencia sea al menos el doble en las próximas 2 o 3 décadas. Si a ello sumamos que aumenta la prevalencia de los factores de riesgo relacionados con FA, esta predicción se hace más potente. (7)

1.3 Fisiopatología

Se atribuye a anormalidades estructurales y electrofisiológicas que alteran el tejido auricular y promueven la formación y propagación de un impulso anormal.

Existen dos tipos de mecanismos que desempeñan un papel importante en la génesis de la fibrilación auricular: la reentrada y el incremento del automatismo. (8)

1.3.1 Reentrada: ocurre por múltiples frentes de reentrada en diversas zonas de la aurícula, que al propagarse, generan nuevos frentes de reentrada que perpetúan la arritmia. A este mecanismo se le había atribuido la actividad auricular desorganizada e irregular en el electrocardiograma. No obstante, estudios recientes han demostrado la presencia de actividad organizada y regular en distintas zonas de las aurículas. (9)

1.3.2 Incremento del Automatismo: se ven implicados diversos focos automáticos que presentan frecuencias de disparo elevadas. Estudios experimentales, han demostrado la posibilidad de inducción de fibrilación auricular, mediante la estimulación focal rápida a través del uso de cristales de aconitina. Asimismo, se ha logrado demostrar la existencia de focos automáticos rápidos, los cuales producen fibrilación auricular paroxística. En cuanto a la ubicación de dichos focos automáticos, se los puede hallar primordialmente alrededor o dentro de las venas pulmonares. Esto sucede por extensiones musculares que muestran actividad eléctrica preservada dentro de las mismas. Pese a esto, dicho mecanismo no presenta una evolución adecuada con respecto a todos los diversos tipos de fibrilación auricular. Se presume que este mecanismo es el responsable de los casos de fibrilación auricular persistente o paroxística. (9)

1.4 Factores de riesgo

Existen dos grupos: los factores de riesgo modificables y los no modificables. (16)

1.4.1 Factores de riesgo no modificables

Genéticos: los antecedentes familiares de FA están asociados con un riesgo 40% mayor de parientes de primer grado que desarrollan FA.

Edad: a edades más avanzadas, es mayor el riesgo de desarrollar fibrilación auricular.

Sexo: predomina mayoritariamente en el sexo masculino

Raza: la ascendencia africana tiene un efecto protector contra la FA mientras que la ascendencia europea aumenta la susceptibilidad a la FA.

1.4.2 Factores de riesgo modificables

Actividad física y estilo de vida sedentario: Un metaanálisis de datos agrupados de siete estudios mostró que el estilo de vida sedentario se asoció con un mayor riesgo de FA. (17). Generalmente, se ha asociado al estilo de vida sedentario con el aumento del riesgo de padecer FA, aunque paradójicamente, se ha demostrado una asociación entre los niveles extremos de actividad física con un mayor riesgo de FA.

Tabaquismo: en la evaluación del Estudio de Riesgo de Aterosclerosis en las Comunidades (ARIC), la incidencia ajustada multivariable de FA fue de 1.58 veces mayor en los fumadores (ex y actuales) y dos veces mayor (HR 2.05) en los fumadores actuales en comparación con los no fumadores. (18). El hábito de fumar está relacionado con la aparición de fibrilación auricular.

Obesidad: confiere un 49% mayor para desarrollar fibrilación auricular.

Diabetes Mellitus: los hombres y las mujeres con diabetes tienen un riesgo 40% y 60% mayor de FA, respectivamente. Un metaanálisis de estudios de cohortes y de casos y controles encontró que los pacientes con diabetes o alteración de la homeostasis de la glucosa tenían un riesgo 34% mayor de FA que las personas sin diabetes. (19)

Apnea obstructiva del sueño: El impacto de la apnea obstructiva del sueño sobre la fibrilación se estudió en el registro ORBIT-AF. Los pacientes con apnea obstructiva del sueño tenían síntomas más graves y tenían un mayor riesgo de hospitalización (HR, 1.12; IC 95%, 1.03-1.22) que aquellos que no la tenían. (20)

Hipertensión arterial: En el estudio CHARGE-AF se observó que tanto la presión arterial sistólica como la diastólica elevada predecían el riesgo de desarrollar FA. Además, la presión arterial sistólica que se acerca al límite superior de la normalidad se asocia con un mayor riesgo de FA en hombres y mujeres sanos de mediana edad. (21)

1.5 Clasificación

Se distinguen cinco tipos de fibrilación auricular, basados en la forma de presentación y la duración de la arritmia.

Estos cinco tipos son: FA diagnosticada por primera vez, paroxística, persistente, persistente de larga duración y permanente. Esta clasificación es útil para el manejo clínico de la arritmia. (10)

FA de primer diagnóstico: Todo paciente que presenta una FA por primera vez independiente de la posible duración de la arritmia, o de la presencia o severidad de los síntomas derivados de la arritmia.

FA paroxística: por definición es autolimitada, usualmente dentro de las primeras 48 horas. Sin embargo, los episodios que se revierten en los primeros 7 días se consideran paroxísticos.

FA persistente: aquella en la que el episodio se prolonga más allá de 7 días. Se incluyen los episodios que se terminan mediante cardioversión, ya sea farmacológica o eléctrica, después de 7 días o más.

FA persistente de larga duración: es aquella de más de un año, tras adoptar la estrategia de control del ritmo cardíaco.

FA permanente: considerada cuando ya se acepta que no se intenta un control del ritmo. En caso de que se apliquen medidas para el control del ritmo, la FA se reclasificaría como FA persistente de larga duración.

Existen otras definiciones de FA que es importante mencionar, sobre todo porque tiene relevancia al momento de optar por la medida terapéutica para la prevención de eventos cardioembólicos, esta son:

FA solitaria: aquella que se desarrolla en pacientes < 60 años, sin enfermedad cardiopulmonar demostrable, sin factores de riesgo cardiovascular, sin historia familiar de FA y sin antecedentes de práctica deportiva de alto rendimiento.

FA no valvular: se presenta en pacientes sin valvulopatía moderada a grave ni antecedentes de cardiopatía reumática. (5)

1.6 Diagnóstico.-

El diagnóstico de FA requiere la documentación mediante un registro electrocardiográfico, de un patrón típico de esta arritmia, con intervalos absolutamente irregulares de los RR y sin distinción de las ondas P.

Se acepta por acuerdo que un episodio de al menos 30 segundos es diagnóstico. La FA puede ser, con frecuencia, silente, y por tanto que no ha sido detectada, y sin embargo, puede tener importantes consecuencias clínicas, como el desarrollo de un ACV.

1.7 Evaluación del riesgo embólico

Es de amplio conocimiento que la fibrilación auricular está en íntima relación con el riesgo de desarrollar un ACV isquémico o transitorio, sin embargo, este no es igualitario en todos los pacientes, por lo que se han identificado una serie de factores que se asocian con este riesgo. La combinación de estos factores se ha utilizado para generar escalas de estratificación de riesgo tromboembólico con el objetivo inicial de identificar aquellos pacientes candidatos a iniciar terapia anticoagulante. La escala de riesgo *CHADS2* es una de las más simples, y ha sido usada clásicamente de forma habitual para guiar la terapia antitrombótica desde que fuese propuesta y validada en 2001 en los estudios “AF Investigators” (AFI) y “Stroke Prevention in Atrial Fibrillation” (SPAF). (11)

La escala *CHADS2* clasifica bien a los pacientes de alto riesgo pero genera un gran grupo de riesgo intermedio (>60%) y la puntuación de 0 no identifica realmente a los pacientes que tienen verdadero bajo riesgo trombótico, ya que presentaban una tasa anual de riesgo trombótico > 3,2%, cifras alarmantes que se obtuvieron de la European Heart Journal (12)

Por este motivo en 2009 el grupo de Birmingham propone la nueva escala de riesgo CHA2DS2-VASc, derivada de la población de “Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation”. La escala CHA2DS2-VASc añade tres factores de riesgo con respecto a la anterior escala: la importancia de la edad, asignando 2 puntos a los pacientes con FA y edad $\geq$ 75 años y 1 punto si tiene entre 65 - 74 años; 1 punto a la presencia de enfermedad vascular (infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica o placa aórtica complicada), y otro punto si el sexo es femenino (no puntuando éste último si es el único factor de riesgo presente). (13) Véase *tabla 1*

La escala CHA2DS2-VASc es superior en la identificación de pacientes con verdadero bajo riesgo, identificando aquellos que no se beneficiarían de iniciar terapia anticoagulante.

Las guías europeas, las guías americanas de la AHA/ACC 2014 y las guías NICE recomiendan el empleo del esquema CHA2DS2-VASc para la evaluación del riesgo embólico en los pacientes con FA no valvular (Clase I B). Se recomienda la terapia anticoagulante oral en los pacientes con FA no valvular con CHA2DS2-VASc $\geq$ 2, con un nivel de recomendación Clase I. En el caso de los pacientes con puntuación CHA2DS2-VASc = 1, excluyendo únicamente la presencia de sexo femenino, se recomienda que la anticoagulación oral se debería considerar, con un balance riesgo-beneficio (recomendación clase IIa) y los pacientes con CHA2DS2-VASc = 0, que son los pacientes con verdadero bajo riesgo, la terapia anticoagulante no está recomendada. (10) (14) (15)

1.8 Evaluación del riesgo de sangrado

Se conoce que la incidencia anual de sangrado intracraneal asociada a la anticoagulación oral aumenta de un 0,8 a 44,4 por 100.000 habitantes, por ello es necesario valorar el riesgo hemorrágico de cada paciente, tratando de individualizarlo antes de iniciar el tratamiento.

Es de conocimiento que la escala que evalúa el riesgo hemorrágico es la de HAS – BLED, la misma que fue evaluada y validada por la Euro Heart Survey in Atrial Fibrillation Cohort, siendo superior a previas como la HEMORR2HAGES. (22)

El acrónimo HAS-BLED representa cada uno de los factores de riesgo de sangrado y asigna 1 punto por la presencia de hipertensión arterial (Tensión Arterial Sistólica $>$ 160 mm Hg), función renal y hepática alterada (creatinina $>$ 2 mg/L, diálisis o

trasplante renal y cifras de bilirrubina > 2 veces el límite de la normalidad o cifras superiores > 3 veces el límite mayor de la normalidad de enzimas hepáticas), Accidente Cerebro Vascular isquémico previo, historia de sangrado previo, INR lábil (Tiempo en Rango terapéutico: TRT menor del 60%, sólo aplicable a tratamiento con antagonistas de la vitamina K), edad > 65 años, y consumo concomitante de drogas y alcohol en exceso (incluye los fármacos que puedan interferir con la warfarina/acenocumarol en el riesgo de sangrado como AINES y antiplaquetarios). Véase tabla 2

Una puntuación de 0 -1 fue clasificada como bajo riesgo, 2 como riesgo moderado y una puntuación mayor o igual a 3 fue clasificada como de alto riesgo.

El esquema HAS-BLED es el que presenta mayor poder predictivo de hemorragia intracraneal en comparación con otros esquemas de riesgo hemorrágico y además ha sido validado para predecir riesgo de sangrado con anticoagulantes directos. (23)

1.9 Tratamiento

El enfoque terapéutico para esta arritmia dependerá del tiempo del inicio de los síntomas y su gravedad, así como también en modificaciones del estilo de vida, sin dejar de lado la prevención de eventos cardioembólicos.

Se puede optar por control de frecuencia o de ritmo, siendo la primera una buena opción en pacientes con fibrilación auricular en los que la frecuencia sea suficiente para mejorar los síntomas y decidir control de ritmo cuando la FA sea de reciente comienzo o persistente. (24)

1.10 Anticoagulación oral para prevención de eventos cardioembólicos en pacientes con fibrilación auricular

El tratamiento preventivo ante eventos cardioembólicos en pacientes con FA, aún tiene como pilar la indicación de los antagonistas de la vitamina K, con las desventajas ya conocidas, pero parece ser que aún están muy arraigados en el pensamiento médico al momento de indicar la anticoagulación.

No se puede dejar de lado a los anticoagulantes orales directos (apixabán, rivaroxabán y dabigatrán), pues fueron la alternativa más idónea ante los antagonistas de la vitamina K (warfarina y acenocumarol), demostrando no inferioridad en el estudio ROCKET (25) que comparó rivaroxabán frente a warfarina (reducción de ACV 2.12%

en comparación con 2.42% en el grupo con warfarina, RR 0.88; IC 95% 0.74 a 1.03), otro estudio fue el RE-LY (26) que demostró no inferioridad en la prevención del punto final primario ACV y embolia sistémica, con una significativa reducción del sangrado mayor 2,71% frente a 3,36% (P = 0,003), incluso a dosis máximas fue superior que warfarina con una reducción del punto final primario de 1,11% frente a 1,69% (P <0,001), con una tasa igual de sangrado mayor. Además de que apixabán en el estudio ARISTOTLE (27) demostró menor tasa de sangrado mayor (3.09% en el grupo de warfarina y 2.13% con apixabán, RR 0,69; IC 0.6 a 0.8).

En cifras es extraordinaria la implementación de los anticoagulantes orales directos, como alternativa a los antagonistas de la vitamina K, pero ¿qué ocurre con los pacientes portadores de fibrilación auricular no valvular en los que la anticoagulación oral en lugar de ser un beneficio ocasiona efectos indeseables como sangrado intracraneal o digestivo?

De ésta pregunta surge esta investigación, centrándose en estos pacientes, que por sus características individuales no son los idóneos para una terapia de anticoagulación oral permanente como prevención ante eventos cardioembólicos, derivando a otra importante interrogante ¿en qué lugar anatómico se desarrollan los trombos causantes de ACV?, buscando así nuevas estrategias para prevención de eventos cardioembólicos en este tipo de pacientes.

Llegando a una sola conclusión: en la orejuela izquierda.

2. OREJUELA IZQUIERDA

La orejuela izquierda (OI) es un remanente embriológico cuya principal función es el control de la volemia. Está muy próxima a la arteria circunfleja y limita a nivel superior con la vena pulmonar superior izquierda y a nivel inferior con la válvula mitral. La morfología de la OI es extraordinariamente heterogénea de un paciente a otro y es habitual que haya más de un lóbulo. Morfológicamente se reconocen cuatro tipos: cactus, coliflor, ala de pollo y "manga de viento" (windsock), y se ha demostrado que su forma es un marcador independiente de la velocidad sanguínea. (28) Véase *figura 1*

En ritmo sinusal la OI es una estructura contráctil que vacía todo su contenido en cada latido. En la fibrilación auricular la OI pierde su capacidad contráctil y va dilatándose lo que origina un enlentecimiento de la sangre con el consecuente aumento del riesgo de trombosis. En estudios anatomopatológicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular, se ha observado que el 91% de los trombos localizados en la aurícula izquierda se encuentran dentro de la OI. (29)

Este hallazgo ha permitido que se desarrollen procedimientos como el cierre percutáneo de la orejuela izquierda, pudiendo ser ésta una estrategia efectiva en la prevención del ACV en pacientes con FA, es así que surge la posibilidad de ocluir este remanente embriológico mediante un dispositivo (WATCHMAN o AMPLATZER) por vía percutánea.

WATCHMAN fue el dispositivo que se utilizó en un inicio para desarrollar diferentes estudios que avalen la posibilidad del cierre percutáneo de la IO motivo por el cual se detalla brevemente sus características basales y posteriormente se mencionará al dispositivo AMPLATZER.

3. DISPOSITIVO WATCHMAN

Consiste en una estructura autoexpansible de níquel y titanio (nitinol), con anclajes para su fijación y un tejido de tereftalato de polietileno que recubre la superficie del dispositivo que se coloca de cara a la aurícula. Presenta 10 anclajes de fijación activa diseñados para sujetar el tejido y permitir estabilidad. La fracción de nitinol alcanza su forma ideal dentro de la aurícula izquierda una vez expuesta a la temperatura corporal del paciente. Su expansión dentro de la aurícula izquierda reduce el riesgo de erosionar su pared e interferir con estructuras vecinas. Presenta una cubierta permeable de polietileno que consta de una membrana de 160 micras y cubre su superficie auricular, con el fin de evitar la salida de trombos y favorecer la endotelización.

El dispositivo consta del propio dispositivo implantable y de las herramientas para su implante. Se facilita precargado en el interior de un catéter para su colocación y está disponible en cinco tamaños distintos (21, 24, 27, 30 y 33 mm), que permiten adaptarse a las características anatómicas particulares de la OI de cada paciente y adecuar el tamaño del dispositivo al interior del ostium. (30)

Para el implante del dispositivo es necesario evaluar la anatomía de la orejuela izquierda, debido a que existen variaciones anatómicas de la misma, esto se consigue con el ecocardiograma transesofágico, el mismo que también permite al operador el monitoreo durante y posterior al procedimiento. Es escasa la información que existe en cuanto a otros métodos de imágenes que permitan evaluar la anatomía de la orejuela izquierda por lo que el ecocardiograma transesofágico parecer ser el ideal para la monitorización del procedimiento y evaluar complicaciones intra y poscierre de la OI.

En pacientes con FA permanente se debe considerar que el tamaño de la aurícula izquierda puede ser mayor, incluso hasta tres veces más. (31)

El implante del dispositivo se realiza por punción transeptal, accediendo por vía femoral venosa, de esta manera se canaliza la OI, se mide el diámetro máximo del ostium para seleccionar el tamaño del dispositivo y se lo despliega, comprobando su ubicación con ecocardiografía transesofágica y fluoroscopia, teniendo como flujo residual permitido un máximo de 3 mm.

Las complicaciones inmediatas al procedimiento pueden ocurrir y son variadas que también pueden ser evaluadas con ecocardiografía transesofágica, puede producirse derrame pericárdico, taponamiento cardiaco, comunicación interauricular residual tras la punción, lesiones sobre estructuras vecinas como la válvula mitral, vena pulmonar o arteria circunfleja. Además existen complicaciones propias del dispositivo como desprendimiento o embolización, esto ocurre más comúnmente cuando hubo una falla en la medición del dispositivo o liberación del mismo. (32)

El implante del dispositivo WATCHMAN es una alternativa al tratamiento anticoagulante como prevención de ACV isquémico para los pacientes con FA, tanto si tienen indicado como contraindicado un tratamiento anticoagulante, extendiendo así los beneficios de la terapia a una población más amplia y sobre todo a los que están en mayor riesgo que otros. Al parecer tiene pocas contraindicaciones en cuanto a su implante (trastornos esofágicos que impidan realizar el ecocardiograma transesofágico, evidencia de trombos en la orejuela o aurícula izquierda y obviamente que la anatomía de la orejuela izquierda no sea compatible con el tamaño del dispositivo WATCHMAN por lo que se realizaron varios estudios para demostrar su efectividad.

Sin duda la evidencia es amplia, se han desarrollado varios estudios los mismos que demostraron la no inferioridad del implante del dispositivo WATCHMAN frente a la

anticoagulación oral con warfarina. Los registros se reportan al año 2002 cuando aparece el estudio PILOT (33) que buscaba mostrar la seguridad y viabilidad del dispositivo. El punto fuerte de este estudio fue demostrar el éxito del implante del dispositivo, el mismo que fue conseguido siendo evaluado con ecocardiografía transesofágica a los 45 días del procedimiento. El cálculo de la tasa de implante con éxito fue el porcentaje de pacientes con el dispositivo correctamente colocado, el cierre completo de la orejuela izquierda y un flujo residual menor a 3 mm. (33)

Se incluyeron 75 pacientes de los cuales a 66 se les implanto correctamente el dispositivo, no lográndose el éxito en 9 pacientes, 7 de los cuales presentaron una anatomía de la aurícula izquierda no pasible de implante.

En el seguimiento a 24 meses promedio, se encontraron con un 93% de sellamiento completo de la orejuela izquierda sin flujo residual, sin embargo se requirió de warfarina y aspirina dentro de los primeros 45 días luego del procedimiento para la endotelización del dispositivo, observándose que la misma no se completaba luego de este periodo de tiempo por lo que se agregó clopidogrel a la aspirina luego de la suspensión de warfarina.

Las investigaciones no se quedaron ahí, pues en el estudio guía (PILOT) no se llegó a la conclusión de que era recomendable el implante del dispositivo WATCHMAN en la orejuela izquierda frente a la anticoagulación debido que a pesar del implante era necesario continuar con anticoagulación y con doble antiagregación plaquetaria, lo que significaba la persistencia del riesgo de sangrado, por lo que en el año 2005 surge el PROTECT AF (34) que finalizó en el 2012, el cual buscaba demostrar la no inferioridad del cierre mecánico de la orejuela izquierda frente a la warfarina, enrolándose 707 pacientes portadores de FA no valvular paroxística, permanente o persistente y al menos un factor de riesgo de ACV (CHADS2 ≥ 1). Fue el principal ensayo en el que se evaluó esta hipótesis.

El punto final primario se definió como ACV de todas las causas, muerte cardiovascular (cualquier muerte cardiovascular o muerte inexplicable), embolia sistémica y accidente isquémico transitorio (definido como foco neurológico agudo de duración de al menos 5 minutos), mientras que el punto final de seguridad se definió como cualquier sangrado potencialmente mortal según el Comité de Eventos Clínicos, incluyendo derrame pericárdico que requiera drenaje, sangrado intracraneal o hemorragia gastrointestinal que requiera transfusión. Las tasas de eventos se definieron como el número de eventos por 100 años-paciente de seguimiento. (34)

Al igual que en el estudio PILOT, se utilizó como guía para el seguimiento del sellado de la orejuela izquierda la ecografía transesofágica, realizándose a los 45 días, a los 6 y 12 meses; y a diferencia del estudio previo se suspendió la warfarina cuando no se evidenciaba flujo residual < 5 mm (PILOT < 3 mm) y ausencia de trombos. Se optó por continuar con clopidogrel a dosis de 75 mg al día por el lapso de seis meses, y luego de ésta sólo con aspirina.

El éxito del implante del dispositivo WATCHMAN fue en un 88% y al evaluar el punto final primario la tasa de ACV de todas las causas fue de 1.5 para el dispositivo y 2.2 para warfarina, la embolización sistémica fue de 0.2 en el grupo del dispositivo frente a 0 para el grupo de warfarina. Referente a la muerte cardiovascular o muerte de causa no aclarada la tasa fue de 1.0 para el primer grupo y de 2.4 para el grupo con anticoagulación. En un análisis con intención de tratar todos los puntos anteriores descriptos alcanzaron una probabilidad de no inferioridad $> 99\%$.

La evaluación del punto primario de seguridad alcanzó un criterio de probabilidad de no inferioridad del 98%, superando al valor establecido de $> 97.5\%$, esto a pesar de que en el grupo del dispositivo se presentaron eventos como derrame pericárdico severo (22 pacientes) y una elevada tasa de sangrado mayor (22 pacientes) en comparación del grupo de warfarina, registrándose 18 pacientes con sangrado mayor. (34) (35)

El estudio PROTECT AF alcanzó grandes cifras en cuanto al punto de no inferioridad, sin embargo el resultado negativo en cuanto al número de complicaciones relacionadas al procedimiento restó puntos para que el implante del dispositivo se haya extendido en la práctica clínica. Las críticas fueron claras al mencionar que las complicaciones estuvieron relacionadas con la curva de aprendizaje en cuanto al implante del dispositivo, pues las complicaciones se produjeron en los primeros pacientes tratados. Es por esto que con la finalidad obtener un seguimiento de los pacientes incluidos en este estudio y obtener más evidencia sobre la seguridad y porque no la eficacia del dispositivo se diseñó el registro CAP. (35)

Lo que buscó este registro fue evaluar los puntos finales de seguridad relacionados con el dispositivo, previamente evaluados en el estudio PROTECT AF (derrame pericárdico, taponamiento, ACV relacionado con el procedimiento o embolización del dispositivo y eventos hemorrágicos graves como sangrado intracraneal o gastrointestinal con requerimiento de transfusión), además permitió el acceso continuo

al dispositivo WATCHMAN para un subconjunto de los investigadores del estudio PROTECT AF. Los pacientes que se incluyeron fueron un número de 460 en 26 centros siendo adjudicados por el Comité de Eventos Clínicos entre los meses de agosto de 2008 y abril de 2010, además se dio seguimiento a 542 pacientes del estudio PROTECT AF.

Los operadores para este registro fueron seleccionados por presentar experiencia en punción transeptal y fueron capacitados utilizando un modelo de simulación antes de la primera implantación. Además todos los investigadores habían participado previamente en PROTECT AF.

Los resultados arrojaron un total de 38 pacientes con derrame pericárdico grave, con una incidencia de 5.2% (28 de 542) en PROTECT AF y 2.2% (10 de 460) en CAP, una reducción relativa de 58% (p 0.014), el ACV relacionado con el procedimiento tuvo una prevalencia de 5 pacientes para PROTECT AF, sin observarse en el grupo CAP. De los 542 pacientes con PROTECT AF el dispositivo embolizó en tres pacientes (0.6%) sin haber embolizaciones en el Registro CAP, en cuanto al sangrado se presentó en 4 pacientes para PROTECT AF y 3 para Registro CAP. (35)

Una interpretación precisa del perfil de riesgo de implantación del dispositivo WATCHMAN precisa una comprensión matizada de los datos, incluida una evaluación detallada de la distribución temporal de eventos, la tasa de eventos adversos con mayor experiencia y la importancia de eficacia y seguridad. Los eventos de seguridad en el grupo WATCHMAN frente a warfarina son en gran medida eventos relacionados con el procedimiento y que estos eventos de seguridad disminuyen en frecuencia con una mayor experiencia del operador.

Con los alentadores resultados del registro CAP, parecía ser que la indicación del cierre de la orejuela izquierda (OI) por vía percutánea en pacientes con FA podía llegar a ser un hecho y sobre todo en pacientes en los cuales la anticoagulación oral estaba contraindicada, por lo que se desarrolla el estudio ASAP (36), que consiste en el cierre de la OI en pacientes portadores de fibrilación auricular no valvular con alguna contraindicación para la anticoagulación oral, tema en el que se enfoca la presente investigación y a diferencia de los estudios antes mencionados se detallarán más a fondo las características de este estudio (ASAP).

El registro ASAP consistió en un estudio multicéntrico, prospectivo, no aleatorizado de cierre de la OI con el dispositivo WATCHMAN en 150 pacientes con FA no valvular y

CHADS2 $\geq$ 1 que fueron considerados no elegibles para warfarina. Los pacientes se inscribieron en 4 centros entre enero 2009 y noviembre 2011.

Los criterios de inclusión fueron: edad > 18 años. FA no valvular (paroxística, persistente o permanente), puntaje CHADS2 ≥ 1 y alguna contraindicación para anticoagulación oral con warfarina tanto a corto como a largo plazo y sin contraindicaciones para tratamiento con un agente antiplaquetario tienopiridínico (clopidogrel o ticlopidina) y aspirina de por vida.

Las contraindicaciones para el uso de warfarina se clasificaron como:

- 1) Tendencia a la hemorragia, definidas como úlcera péptica o antecedentes de hemorragia manifiesta del tracto gastrointestinal, genitourinario o respiratorio, hemorragia del sistema nervioso central, aneurismas cerebrales, disección aórtica, derrame pericárdico.
- 2) Discrasias sanguíneas
- 3) Pacientes no supervisados con senilidad y/o alto riesgo de caída
- 4) Otra razón documentada para su contraindicación, incluida la hipersensibilidad a la warfarina.

Los criterios de exclusión se centraron en fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor al 30%, trombo intracavitario, contraste espontáneo evidenciado por ecocardiografía transesofágica, aneurisma del tabique auricular, ateroma complejo con placa móvil en la aorta ascendente o arco aórtico, estenosis mitral significativa y derrame pericárdico existente > 3 mm. (36)

El criterio de valoración principal de eficacia fueron los eventos combinados de ACV isquémico, ACV hemorrágico, embolia sistémica y muerte cardiovascular o inexplicable.

El seguimiento del implante del dispositivo se lo realizó con ecocardiografía transesofágica a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses.

Los pacientes en su mayoría fueron hombres y la edad media fue de 72.5 años. La puntuación media de CHADS2 fue de 2.8 ± 1.2 y el 40% tenían previamente ACV isquémico/transitorio.

La duración media de seguimiento fue de 14.4 ± 8.6 meses. Dos pacientes se perdieron durante el seguimiento y otros dos retiraron su consentimiento.

Se produjeron eventos de seguridad graves relacionados con el procedimiento o el dispositivo en el 8.7% de los accidentes (13 de 150), reportados en 2 casos de derrame pericárdico con taponamiento que requirió drenaje percutáneo, otros tres casos de derrame pericárdico leve. La embolización del dispositivo ocurrió en dos pacientes, ambos inmediatamente dentro del procedimiento, éstos ocurrieron a la aorta descendente y se recuperaron con éxito. Hubo 6 casos de trombo relacionado con el dispositivo; solo uno fue juzgado como evento adverso grave debido a que se asoció a ACV 341 días después del implante. Los 5 casos restantes fueron descubiertos por ecocardiografía transesofágica de vigilancia sin secuela clínica.

Los resultados primarios de eficacia después de 176.9 paciente – años de seguimiento revelaron ACV o embolia sistémica en 4 pacientes, ACV isquémico en 3 pacientes y ACV hemorrágico en 1 paciente. Un total de 9 pacientes fallecieron durante el periodo de seguimiento (causa cardiovascular 3, cáncer 2 y otras causas 4), ninguno relacionado con el dispositivo o procedimiento.

La puntuación media de CHADS2 en la población del estudio ASAP fue de 2.8 lo que equivale a una tasa de ACV isquémico predicha del 7.4% por año, utilizando datos de una cohorte de pacientes con FA hospitalizados y suponiendo que no se usa aspirina. Si esta tasa de accidente cerebrovascular esperada de 7.4% por año se promedia con datos en los que se usó aspirina, el ACV isquémico observado del 1.7% por año representa 77% menos eventos de lo esperado. (37) (38)

Si bien los ensayos que se realizaron tuvieron como resultado la no inferioridad del implante del dispositivo WATCHMAN frente a la anticoagulación con warfarina; el registro ASAP pudo demostrar que el implante del dispositivo no precisaba anticoagulación posterior al procedimiento, estando más a favor de poder ser implantado en pacientes que tuvieran contraindicaciones claras para terapia de anticoagulación oral; sin embargo todos estos ensayos tuvieron como criterios de inclusión CHADS2 ≥ 1 , excluyendo así a pacientes de alto riesgo, además el cuestionamiento en cuanto a las complicaciones relacionadas con el procedimiento del implante no eran menores, lo que generó que continuaran las investigaciones, desarrollándose el ensayo multicéntrico aleatorizado PREVAIL (39), que se fijó como metas evaluar la seguridad y eficacia del cierre percutáneo de la orejuela izquierda frente a la anticoagulación oral con warfarina.

Pero este estudio fue un poco más allá de sus predecesores en cuanto a los criterios de inclusión que fueron criticados y motivo por el cual la indicación del cierre percutáneo de la orejuela izquierda no generaba seguridad debido a las complicaciones expresadas anteriormente. PREVAIL incluyó a pacientes con FA paroxística, permanente o persistente que tengan un puntaje de CHADS2 ≥ 2 y también pudieron ser incluidos pacientes que tuvieran un CHADS2 de 1 asociado a otro factor de riesgo trombótico como por ejemplo edad en mujeres mayor o igual a 75 años, fracción de eyección mayor o igual a 30%, que no supere los 35%, pacientes con edades entre 65 y 74 años con diabetes o enfermedad coronaria y edad ≥ 65 años con insuficiencia cardíaca congestiva. Pacientes básicamente excluidos de los estudios previos, con esto pretendían acercarse más a la realidad de las comorbilidades de un paciente portador de FA.

Los puntos fuertes fueron evaluar la eficacia primaria en la combinación de ACV isquémico o hemorrágico, embolia sistémica y muerte cardiovascular o muerte sistémica. Otro punto fue la eficacia tardía isquémica con punto final compuesto de ACV isquémico o embolia sistémica excluyendo los siete días luego de la aleatorización. Y por último punto el compuesto de todas las causas de muerte, ACV isquémico, embolia sistémica o eventos relacionados con el procedimiento que requieran cirugía cardiovascular abierta o intervención endovascular importante dentro de los 7 días del procedimiento o durante la hospitalización.

Sin diferencia a los anteriores estudios el control del implante del dispositivo se realizó con ecocardiograma transesofágico a los 45 días, 6 y 12 meses, y se indicó warfarina y aspirina por 45 días posteriores al procedimiento, continuando con clopidogrel y aspirina por al menos seis meses si en el primer control el flujo residual era < 5 mm de ancho, no se observaban trombos y la oclusión total de la orejuela izquierda.

El dispositivo se implantó con éxito en el 95% de los pacientes con un seguimiento mínimo de 6 meses y máximo de 18 meses, para el análisis estadístico se utilizó como criterio de riesgo un valor dispositivo/control de 1.75 para determinar la no inferioridad obteniéndose como resultados del análisis de 475 pacientes que en el primer objetivo el dispositivo no logró la no inferioridad en cuanto al ACV hemorrágico o isquémico, embolia sistémica, y muerte cardiovascular o inexplicable puesto que se observó una razón de tasa media de 18 meses de 1,07 por 100 pacientes-año lo que representó el límite superior de 1,89, por encima del valor previamente determinado como punto de corte.

A diferencia del punto anterior el punto que planteó demostrar eficacia primaria tardía de ACV o embolia sistémica luego de los 7 días del procedimiento logró la no inferioridad con un p estadísticamente significativa ($p = 0.0053$). El tercer objetivo también tuvo éxito, siendo el compuesto de todas las causas de muerte, ACV isquémico, embolia sistémica o eventos relacionados con el procedimiento que requieran cirugía cardiovascular abierta o intervención endovascular importante dentro de los 7 días del procedimiento o durante la hospitalización, habiendo un 2.2% de eventos para un límite superior esperado de 2.6%.

Sin duda alguna este ensayo demostró que el implante del dispositivo puede ser eficaz y seguro a corto y largo plazo, si bien es cierto no logró la no inferioridad frente a la warfarina en un punto fuerte para la disminución del ACV y muerte, pero con esto se buscaba introducirlo más a la práctica clínica, siendo una opción valedera para pacientes que precisan de anticoagulación y por comorbilidades asociadas son excluidos de esta terapia preventiva, o lo que es peor el médico opta por el riesgo – beneficio de la misma, considerando que existe un gran número de pacientes que por riesgo hemorrágico alto, hemorragia durante el tratamiento anticoagulante se quedan sin protección.

Esto fue demostrado en el estudio GARFIELD-AF (40) debido que en las poblaciones participantes presentaban una puntuación media de 1 en la escala de HAS-BLED al menos un 30% de los pacientes que debían tener terapia anticoagulante no los recibieron. Estos porcentajes se incrementaban a medida que la puntuación de la escala aumentaba, lo que probablemente refleje la reticencia tanto de los médicos como de los pacientes a usar estos medicamentos, sobre todo en aquellos con antecedentes de hemorragia o puntuaciones de riesgo hemorrágico altas. Además el riesgo de sangrado mayor en pacientes con anticoagulación oral es de aproximadamente 3% por año y el riesgo menor de sangrado es de 13 a 15% por año. (41), por eso se cree que es útil el cierre percutáneo de la orejuela izquierda en este tipo de pacientes tanto es así que la industria ha desarrollado otro dispositivo conocido como AMPLATZER con dos variaciones el AMPLATZER Cardiac Plug y el AMPLATZER Amulet, siendo este último el más reciente.

La diferencia entre el dispositivo WATCHMAN y AMPLATZER radica en su forma. Mientras el sistema WATCHMAN se implanta a 10 mm del ostium de la orejuela izquierda el dispositivo Amplatzer contiene un lóbulo que se implanta a 10 – 15 mm del

ostium y un disco que cubre por completo el ostium de la orejuela izquierda. A continuación se describe brevemente el dispositivo. Véase *figura 2 y 3*

4. DISPOSITIVO AMPLATZER CARDIAC PLUG

Amplatzer Cardiac Plug (ACP) (St Jude Medical, Minneapolis, MN, USA) es un dispositivo que fue diseñado específicamente para el cierre percutáneo de la orejuela izquierda. El ACP está constituido por una malla de nitinol autoexpandible, identificándose tres componentes: un lóbulo distal y un disco proximal, conectados por una cintura articulada. Una tela de poliéster suturada en el interior del lóbulo y del disco, incrementa el poder ocluidor del dispositivo.

El lóbulo distal presenta 6 pares de alambres estabilizadores, semejantes a pequeños ganchos que ayudan al anclaje adecuado de la prótesis dentro de la orejuela. El ACP está disponible en tamaños de 16 a 30 milímetros con incrementos de 2 mm en relación con el diámetro del lóbulo. El diámetro del disco proximal es 4 mm mayor que el lóbulo distal para los dispositivos de 16 a 22 mm y 6 mm mayor para los de 24 a 30 mm.

El lóbulo distal tiene una longitud fija de 6,5 mm independientemente de su diámetro. El dispositivo es reposicionable y parcialmente recapturable. Se recomienda para su reposicionamiento que el lóbulo sea recapturado hasta inmediatamente proximal a la salida de los alambres estabilizadores (identificados con una marca radiopaca) para no dañar el extremo distal de la vaina de entrega, o el dispositivo. Si hubiera necesidad de recapturar totalmente la prótesis, se recomienda el uso de una nueva vaina y dispositivo.

El lóbulo del dispositivo se posiciona en el interior de la orejuela, a nivel del cuello de esta, y el disco sella el orificio de entrada, asumiendo de esta forma una configuración similar a un “chupete”. Se recomienda la selección de un tamaño de prótesis cuyo lóbulo sea 2 a 4 mm mayor que el diámetro medido a nivel del cuello de la orejuela distal a la arteria circunfleja en el ecocardiograma transesofágico, la profundidad mínima del cuello de la orejuela para una adecuada configuración del lóbulo es de 10 mm.

Existen marcas radiopacas en los tornillos proximal y distal del dispositivo y en los ganchos estabilizadores, para facilitar la visualización radiológica de la prótesis

durante el implante. El dispositivo es conectado a un cable de liberación a través del tornillo del disco proximal. Este cable presenta un extremo distal flexible para minimizar la tensión sobre la prótesis en el momento de su liberación final.

La vaina de liberación (TorqVue delivery sheath, St Jude Medical, Minneapolis, MN) posee dos curvas distales para facilitar su entrada en la orejuela y adecuada coaxialización. Posee una marca radioopaca distal para optimizar su visibilidad. El tamaño de las vainas de liberación es de 9 a 13 F, según el diámetro del dispositivo seleccionado.

Se considera el implante exitoso cuando la liberación del dispositivo en la orejuela izquierda logra su cierre efectivo, expresado por ausencia de flujo a su interior evaluado por ecocardiograma transesofágico y angiografía.

Los efectos adversos mayores secundarios al implante del dispositivo pueden ser muerte, ACV, embolización del dispositivo, derrame pericárdico que requiera intervención, o cualquier sangrado mayor que requiera intervención o transfusión.

Pero ¿existen diferencias notables entre estos dos dispositivos: WATCHMAN Y AMPLATZER?

En una extensa revisión bibliográfica se encontró al Registro Ibérico II: Reducción de eventos a largo plazo tras el cierre de la orejuela izquierda (42) que analizó prospectivamente a 598 pacientes de 13 hospitales de la península Ibérica que recibieron un cierre de la orejuela izquierda entre el 2 de marzo del 2009 y el 18 de diciembre del 2015 y además el dispositivo utilizado no fue sólo el WATCHMAN sino que también incorporaron el Amplatzer Cardiac Plug y Amplatzer Amulet.

Las complicaciones hemorrágicas y tromboembólicas se compararon con las esperadas a partir de las escalas de CHADS2-VASc y HAS-BLED. Mientras que el tratamiento antitrombótico posterior consistió en una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel tras el implante y ácido acetilsalicílico en una dosis inicial de 300 mg el primer día seguida de 100 mg diarios. Se mantuvieron el clopidogrel de 3 a 6 meses, salvo que presentaran complicaciones hemorrágicas y el ácido acetilsalicílico de 6 a 12 meses como mínimo.

El seguimiento se hizo al igual que en estudios antes descritos en esta monografía, con ecocardiografía transesofágica, en dos momentos, entre 1 – 3 meses y entre 3 y 6

meses. En caso de evidenciarse trombo se indicó enoxaparina subcutánea a dosis terapéuticas durante dos semanas, a cuyo término se repitió una imagen de control para comprobar su desaparición. Ante un trombo persistente, se valoró si era necesario prolongar el tratamiento una semana más o se hospitalizaba al paciente para tratamiento con heparina endovenosa.

La mediana de edad de los pacientes era 75,4 años. Se observó fibrilación auricular permanente en el 62% de los pacientes y fibrilación auricular paroxística en el 38%; el 31,4% de ellos tenían antecedentes de ictus y el 73,7%, de hemorragia mayor. Las puntuaciones de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED fueron de 4,4±1,5 y 3,4±1,2 respectivamente. Véase *tabla 3 y 4*

Este estudio es importante porque incluyó a pacientes con contraindicaciones para el tratamiento con anticoagulantes orales y la mayoría de ellos, además, con antecedentes de hemorragia mayor, con una media de seguimiento de 22.9 meses. De los pacientes estudiados 176 tuvieron incluso un seguimiento mayor a 24 meses con una media de 46.6 meses (683 pacientes año de seguimiento). Con esto, se contribuyó con el seguimiento a corto y largo plazo de las complicaciones propias del procedimiento para el implante del dispositivo, tanto tromboembólicas como hemorrágicas, siendo esto valioso pues la mayoría de los registros cuentan con seguimiento medios de casi un año.

En el análisis multivariable como factores de pronóstico de mortalidad a largo plazo fueron la hemorragia, el ictus y la edad. Es importante mencionar esto pues los pacientes que se incluyeron en este estudio precisaban un cierre de orejuela izquierda debido a que tenían puntuaciones altas en la escala HAS-BLED sumado a la contraindicación de anticoagulación oral en particular por presentar tasas de hemorragia mayor del 3.9% cada 100 pacientes-año, lo que se debió en gran medida a las hemorragias gastrointestinales, cabe destacar que la puntuación de la escala de HAS – BLED se basa en el riesgo hemorrágico de los pacientes que usan anticoagulación.

Los resultados, expresados en pacientes-año, del conjunto de la muestra y del subgrupo de pacientes con seguimiento > 24 meses fueron, respectivamente: muertes, el 7,0 y el 4,6% ($p < 0,001$); ictus isquémico, el 1,6 y el 1,5% (esperado conforme a la puntuación de la escala, el 8,5%); hemorragia intracraneal, el 0,8 y el 0,4% ($p = 0,297$); hemorragia gastrointestinal, el 3,2 y el 1,2% ($p < 0,030$), y hemorragia mayor, el 3,9 y el 2,6% ($p < 0,006$) (esperada, el 6,3%). Véase *tabla 5 y figura 4*

El efecto del cierre de la orejuela izquierda en la reducción de las hemorragias es especialmente significativo a medida que se disponen de seguimientos más largos, de modo que solo el 2.6% de los pacientes de este registro con seguimiento mayor a 24 meses tuvieron una hemorragia mayor a pesar del alto riesgo de esta población. Las puntuaciones de la escala de HAS – BLED se redujeron aún más de lo esperado, en un 59% en el caso del subgrupo de pacientes con seguimiento mayor a 24 meses y en 39% en la serie completa, esto resulta interesante pues la tasa de hemorragia por pacientes – año de los estudios que han evaluado los antagonistas de la vitamina K frente a los anticoagulantes orales directos han permanecido constantes durante años, hecho demostrado en el estudio RELY, (43) ocurriendo lo mismo al analizar el estudio RELY-ABLE que fue una ampliación del RELY (44), en el que sólo se incluyó al 48% de los pacientes que recibieron dabigatrán en el estudio original, que fueron precisamente pacientes que tenían menos hemorragias previas y un riesgo hemorrágico menor. A pesar de estos factores de bajo riesgo, la tasa de hemorragia mayor del grupo de seguimiento mayor a dos años fue del 3.74%. (44)

Los resultados de este registro Ibérico concuerdan con los del estudio RELY – ABLE con la diferencia que el seguimiento fue más largo y sobre todo que el punto a favor parece ser que se descartó la hemorragia relacionada con el procedimiento en los 7 primeros días, las tasas de hemorragias fueron de 1.8 frente a 3.6 eventos por cada 100 pacientes-año a favor del cierre de la orejuela izquierda ($p < 0.001$), con una notable diferencia que se mantuvo sobre todo a partir de los 6 meses siguientes a la reducción del tratamiento antitrombótico. Esto ocurrió en todos los subgrupos de pacientes en riesgo, con independencia de la puntuación en la escala HAS – BLED.

Por otro lado las reducciones del ACV isquémico también fueron favorables, desde el primer año inclusive a más largo plazo, lo que cobra mayor importancia, obteniéndose reducciones entre el 1.6 y 1.5% entre ambas poblaciones (seguimiento menor a dos años y mayor a dos años) frente al 8.4% esperado, lo que representa reducciones del 81 y 82% en la serie completa y en las poblaciones con seguimiento a dos años.

La hemorragia intracraneal ($p < 0.001$) durante el seguimiento fue identificada junto con la edad ($p < 0.001$) y obviamente el ACV isquémico ($p < 0.009$) como factores asociados con mayor mortalidad, siendo el principal predictor de hemorragia intracraneal y ACV ajustado por la edad y por haber presentado un evento antes del procedimiento.

Las tasas de hemorragia intracraneal fueron de 0.87 por cada 100 pacientes – año en la población total frente a un 0.4 por cada 100 pacientes – año con seguimiento a 24 meses, lo que representa en este subgrupo una reducción 4 veces superior y una disminución del 56% según lo esperado para la escala.

Está por demás aclarar que este registro obtuvo resultados alentadores para pacientes con contraindicaciones para recibir terapia anticoagulante preventiva de ACV isquémico, sobre todo porque fueron tomados en cuenta pacientes que por sus riesgos y comorbilidades habían sido descartados de estudios previos, ofreciéndoles terapias alternativas, menos riesgosas y más beneficiosas.

Volcándonos a la realidad de Latinoamérica, se encuentra un registro retrospectivo en la Revista Argentina de Cardiología Intervencionista, de tipo observacional, voluntario, desarrollado en 19 centros que habían iniciado un programa de cierre percutáneo de la orejuela izquierda como estrategia de prevención de eventos cardioembólicos en pacientes con FA no valvular con el dispositivo Amplatzer Cardiac Plug que buscó demostrar resultados intrahospitalarios y a 30 días; además se comprometían a incluir todos los pacientes consecutivos tratados durante la curva de aprendizaje del procedimiento. (45)

Se tomaron en cuenta 91 pacientes desde diciembre de 2009 hasta mayo de 2015. Los primeros 3 a 5 casos de cada centro fueron realizados bajo la supervisión de un operador experimentado con el procedimiento y con la prótesis. Los procedimientos fueron controlados mediante ecocardiografía transesofágica, fluoroscopia y angiografía y se premedicó a los pacientes con dosis de carga de clopidogrel 300 mg y AAS 100 mg.

Al día siguiente de la intervención se realizó control con ecocardiograma transesofágico, para descartar la presencia de derrame pericárdico tardío.

Los pacientes fueron seguidos clínicamente hasta el alta hospitalaria y se realizó seguimiento clínico y mediante ecografía transesofágica a los 30 días, luego de lo cual, si no se encontraban hallazgos anormales tales como trombo en el disco del dispositivo o cierre incompleto de la orejuela izquierda, se suspendía el clopidogrel y se continúa con AAS hasta el sexto mes de seguimiento; a partir de ese momento se podía suspender completamente la antiagregación plaquetaria, de no precisar otra indicación para continuar su uso.

Los pacientes incluidos fueron aquellos portadores de FA no valvular permanente o paroxística con CHDS2 > 1 o CHA2DS2 VASc > 2 y que tengan contraindicación o limitaciones para terapia de anticoagulación oral. Los criterios de exclusión fueron básicamente dos: hallazgo de trombo en alguna de las cavidades cardíacas o derrame pericárdico, evaluado por ecocardiografía transesofágica

La edad era de 72 ± 9 años, el 71% de los pacientes era de sexo masculino, el 34% tenía antecedentes de ACV o AIT, el CHADS₂ $2,74 \pm 1,1$ y el CHA₂DS₂VASc $3,64 \pm 1,25$; ello configuró una muestra de alto riesgo de sufrir un ACV cardioembólico. Por otro lado el 72,5% de los pacientes incluidos presentaba contraindicaciones para la anticoagulación crónica, con un score HASBLED $3,34 \pm 1$, objetivándose el alto riesgo de sangrado de los participantes.

Se reportaron eventos adversos serios en 5 pacientes (5,5%). Un paciente presentó embolización del dispositivo hacia la aurícula izquierda 12 horas posintervención, el cual por su tamaño (30 mm) no logró recuperarse por vía percutánea debiendo derivarse al paciente a cirugía para extracción del dispositivo y extirpación quirúrgica de la OAI, cursando luego una internación más prolongada por los cuidados posoperatorios y externado posteriormente sin secuelas.

Cuatro pacientes presentaron derrame pericárdico severo, que requirió pericardiocentesis, sin necesidad de otras intervenciones. El mecanismo de estos 4 casos de taponamiento no pudo identificarse con claridad. Tres de ellos ocurrieron intraprocedimiento y uno dentro de las tres primeras horas de finalizado.

No se reportaron muerte, ACV, ni episodios de isquemia miocárdica en el período intrahospitalario. Todos los pacientes fueron seguidos clínicamente a los 30 días, no reportándose nuevos eventos.

En 74 pacientes (81%) se realizó control con ecocardiografía transesofágica a los 30 días, evidenciándose normoposicionamiento del dispositivo, sin flujo a la orejuela izquierda y sin imágenes de trombo intracavitario ni derrame pericárdico tardío.

Con este estudio nuevamente se demostró la factibilidad del cierre percutáneo de la orejuela izquierda, teniendo mayor relevancia pues los números obtenidos fueron aún durante la curva de aprendizaje de los operadores y sin dejar de lado que los pacientes intervenidos presentaban alto riesgo de eventos tromboembólicos y de sangrado.

DISCUSIÓN

El objetivo principal de este trabajo fue encontrar alternativas frente a la anticoagulación oral para la prevención de ACV en pacientes con fibrilación auricular no valvular que tienen alto riesgo de sangrado, sobre todo intracraneal y digestivo obteniéndose información acerca del cierre percutáneo de la orejuela izquierda como alternativa.

Es un campo que se ha ido desarrollando a lo largo de los años y que según los estudios mencionados podría ser una alternativa factible y valedera para estos pacientes, pues los metaanálisis de los estudios de anticoagulación en la FA mostraron que el tratamiento preventivo con antagonistas de la vitamina K se asocia a un riesgo mayor de hemorragia digestiva siendo de 2 a 3 veces superior en esta población en comparación con pacientes que no reciben anticoagulación y los resultados de los estudios con los anticoagulantes directos indican una asociación modesta pero significativa de riesgo de hemorragia digestiva comparado con el tratamiento convencional (46), visto de esta manera no todos los pacientes serían candidatos a recibir anticoagulación oral por sus múltiples comorbilidades, sobre todo aquellos de edades avanzadas, siendo estas edades en las que la prevalencia de FA aumenta, tanto es así que en pacientes mayores de 80 años el porcentaje de padecerla se acerca al 10%. (47)

Parecería ser que no estamos alejados de que el cierre percutáneo de la orejuela izquierda se convierta en una práctica diaria en los próximos años, son varios los estudios que avalan el empleo de este dispositivo, partiendo del estudio PILOT que si bien tuvo varias críticas, abrió un nuevo mundo de investigación acerca de la orejuela izquierda como fuente desarrolladora de trombos causantes de ACV en paciente con fibrilación auricular.

La mayoría de los ensayos mostraron la no inferioridad del dispositivo WATCHMAN frente a la warfarina, pero fueron ampliamente cuestionados en cuanto a los criterios de inclusión, pues no se tomaron en cuenta a pacientes con CHADS2 > a 2, con

fracción de eyección disminuida y sobre todo a pacientes que había presentado eventos de ACV o sangrado mayor previos al enrolamiento, restando en parte el protagonismo del dispositivo. Sin embargo parecía que el cierre percutáneo de la orejuela izquierda era prometedor por lo que los investigadores del Registro Ibérico II: Reducción de eventos a largo plazo tras el cierre de la orejuela izquierda (42), fueron más allá y de una manera osada, por así decirlo, hicieron lo que no se había hecho en otros estudios: incluir pacientes con puntajes mayores de CHADS2 y sobre todo pacientes con alto riesgo de sangrado mayor, principalmente gastrointestinal, obteniéndose resultados bastante satisfactorios, con una disminución de muerte, ACV isquémico, hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal y hemorragia mayor, sin dejar de lado que el seguimiento fue mayor a los 24 meses.

Al analizar los estudios detallados, otra crítica no menos importante fue los efectos adversos relacionados al implante del dispositivo, iniciando con el derrame pericárdico severo con requerimiento de intervención, ACV isquémico secundario a embolización y muerte, esto estuvo en relación a la inexperiencia de los operadores, lo que fue mejorando según el entrenamiento, tanto fue así que en el registro latinoamericano de cierre percutáneo de orejuela izquierda publicado en la Revista Argentina de Cardiología Intervencionista, los resultados fueron totalmente beneficiosos para el cierre de la orejuela izquierda con una tasa de complicaciones relativamente baja, lo que comprueba que la experiencia es un punto a favor del implante del dispositivo.

Se encontró que los dispositivos disponibles son el WATCHMAN, AMPLATZER CARDIAC PLUG y AMPLATZER AMULET, sin diferencias mayores entre ellos, tal vez la única y sustancial fue que los estudios que investigaron el cierre percutáneo de la orejuela izquierda se desarrollaron en casi su totalidad con WATCHMAN, pero AMPLATZER no mostró ser inferior en el registro Ibérico II, con un total de éxito de implantes del 93% para Amplatzer Cardiac Plug, 98.1% para Amplatzer Amulet y un 96.4% con WATCHMAN, lo que denota que no existen grandes diferencias al momento de elegir el dispositivo a implantarse.

Los estudios evolucionaron drásticamente, pues en el estudio precursor (PILOT) y en los siguientes a éste (PROTECT AF, Registro CAP y PREVAIL) requirieron de anticoagulación en un inicio, posterior al implante del dispositivo, lo que no recomendaba su utilización en pacientes con riesgo elevado de sangrado, valorados por la escala de HAS – BLED, y sobre todo porque la eficacia y seguridad no estaba del todo demostrada, siendo motivo de cuestionamiento por la Administración de Drogas y alimentos – FDA (abreviatura en inglés), a partir de este cuestionamiento

aparece el estudio ASAP que fue el primero en no administrar anticoagulación luego del procedimiento, se administró doble antiagregación, lo que en teoría mostró menos riesgo de complicaciones en cuanto a la tasa de sangrado.

CONCLUSIONES

Al revisar las guías de cardiología en cuanto a la recomendación del cierre percutáneo de la orejuela izquierda en pacientes con FA no valvular como método de prevención ante ACV isquémico, se encuentra que la ESC (6) y EHRA (48) le dan un grado de recomendación IIB, nivel de evidencia B y la SAC (5) como recomendación IIA, nivel de evidencia B.

A título personal y luego de realizar esta investigación concluyó diciendo que el cierre percutáneo de la orejuela izquierda es una alternativa real y ampliamente estudiada, que podría mejorar la calidad de vida de los pacientes, disminuyendo eventos catastróficos como invalidez, sangrado y muerte.

Las investigaciones realizadas a favor de los dispositivos son muchas y la experiencia continúa forjándose, por lo que no estaría muy alejado que en los próximos años el cierre de la orejuela izquierda sea la primera opción, no sólo en pacientes con contraindicaciones claras de anticoagulación oral, si no en todos los pacientes con fibrilación auricular no valvular, expuestos a desarrollar un evento neurológico fatal (ACV isquémico) secundario a migración de trombos.

La medicina no descansa en este tema, los ensayos seguirán apareciendo para poder en cierta medida cambiar el pensamiento del médico, en ir más allá del temor de las complicaciones relacionadas al dispositivo, permitiendo un mejor control de los eventos embólicos.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) DAVID C. PERITZ, MD, EUGENE H. CHUNG, MD, FACC, FHRS, FAHA. Left atrial appendage closure: An emerging option in atrial fibrillation when oral anticoagulants are not tolerated. CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE VOLUME 82 • NUMBER 3 MARCH 2015, Pág 167 – 76.
- (2) Halperin JL, Executive Steering Committee, SPORTIF III and V Study Investigators. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V). Am Heart J. 2003 Sep; 146 (3):431-8
- (3) Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2005; 26; pág 2422 – 34.
- (4) Kirley K, Qato DM, Kornfield R, Stanford RS, Alexander GC. National trends in oral anticoagulant use in the United States, 2007 to 2011. Circ. Cardiovasc. Qual Outcomes. 2012; pág 615 – 21.
- (5) Sociedad Argentina de Cardiología Área de Consensos y Normas. Consenso de fibrilación auricular. Revista Argentina de Cardiología. Marzo 2015; 83 (01): 2-28.
- (6) Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, y col. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. España. Elsevier, 2016.
- (7) Juan José Gómez-Doblasa, Miguel Antonio López-Garridoa, Iris Esteve-Ruizb y Gonzalo Barón-Esquivias. Epidemiología de la fibrilación auricular. Revista Española de Cardiología Supl. 2016; 16 (A), pág. 2-7.
- (8) Juan David Ramírez-Barrera, Juan Fernando Agudelo-Urbe, Rafael Correa-Velásquez y Edgardo González-Rivera. Fisiopatología de la fibrilación auricular. Revista Colombiana de Cardiología. 2016; 23 (S5): págs., 9 – 14.
- (9) Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de la Fibrilación Auricular, México; Febrero 2011.
- (10) Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. Guías ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. Revista Española Cardiología 2017; 70 (1):43. e1-e84.

- (11) 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 Jun 13;285 (22): 2864–70.
- (12) Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GYH, Olsson SB, Prins MH, Nieman FH, et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2006 Dec;27 (24): 3018–26.
- (13) Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. 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 Feb;137 (2):263–72.
- (14) January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: 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 Dec 2;64 (21): 2246–80.
- (15) Senoo K, Lau YC, Lip GY. Updated NICE guideline: management of atrial fibrillation (2014). *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014 Sep;12(9):1037–40.
- (16) Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017 April 28; 120(9): 1501–1517.
- (17) Mohanty S, Mohanty P, Tamaki M, Natale V, Gianni C, Trivedi C, Gokoglan Y, L DIB, Natale A. Asociación diferencial de intensidad de ejercicio con riesgo de fibrilación auricular en hombres y mujeres: evidencia de un metanálisis . *Revista de electrofisiología cardiovascular*. 2016; 27 : 1021-10.
- (18) Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Duval S, Soliman EZ, Ambrose M, Eberly LE, Alonso A. Tabaquismo e incidencia de fibrilación auricular: resultados del estudio Riesgo de aterosclerosis en las comunidades (ARIC). *Ritmo cardíaco: el diario oficial de la Heart Rhythm Society*. 2011; 8: 1160–6.
- (19) Huxley RR, Fillion KB, Konety S, Alonso A. Metaanálisis de estudios de cohortes y casos y controles de diabetes mellitus tipo 2 y riesgo de fibrilación auricular. *Soy J Cardiol*. 2011; 108: 56-62.

- (20) Holmqvist F, Guan N, Zhu Z, et al. Impacto de la apnea obstructiva del sueño y la terapia de presión positiva continua en las vías respiratorias en los resultados en pacientes con fibrilación auricular: resultados del Registro de resultados para un mejor tratamiento informado de la fibrilación auricular (ORBIT-AF) Am Heart J. 2015; 169: 647–654 e2.
- (21) Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, et al. El modelo de riesgo simple predice la incidencia de fibrilación auricular en una población racial y geográficamente diversa: el consorcio CHARGE-AF. J Am Heart Assoc. 2013; 2: e000102.
- (22) Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HASBLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest. 2010 Nov; 138 (5):1093–100.
- (23) Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GYH. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. J Am Coll Cardiol. 2012 Aug 28; 60 (9):861–7.
- (24) Comité Científico de la Sociedad Española de Cardiología. Fibrilación Auricular Estándar de Calidad SEC: Proceso. Proceso FA. 2014; 1-74.
- (25) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al, and ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365:883–91.
- (26) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. and RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009; 361: 1139–51.
- (27) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al, and the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365:981–92.
- (28) Fukushima K, Fukushima N, Kato K, Ejima K, Sato H, Fukushima K et al. Correlation between left atrial appendage morphology and flow velocity in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016; 17:59-66.
- (29) Freixa Javier y Martin - Yuste Victoria, Cierre percutáneo de la orejuela izquierda, Revista Española de Cardiología, Vol 66, Número 12, Diciembre 2013, pág 919 – 22.
- (30)https://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/Newsrooms/Newsroom_ES/Press_Kits/fa_y_ictus/WATCHMAN_Hoja%20informativa_ES.pdf

- (31) Rodriguez Fernandez A, Bethencourt Gonzalez A. Técnicas de imagen en el intervencionismo percutaneo estructural: cierre de comunicacion interauricular y oclusion de la orejuela izquierda. *Rev Esp Cardiol*. 2016; 69:766–777.
- (32) Gonzalez Gomez A, Hernandez-Antolin R, Zamorano JL. Fusion eco-escopia, una ayuda durante la puncion transeptal. *Rev Esp Cardiol*. 2015; 68: 714.
- (33) Sick P, Schuler G, Hauptmann K, Grube E, Yakubov S, G. Turi Z, et al. Initial Worldwide Experience With the WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *JACC*. 2007; 49: 1490-95
- (34) Reddy V, Sievert H, Halperin J, Doshi S, Buchbinder S, Neuzil P, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure vs Warfarin for Atrial Fibrillation A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014; 312(19):pág 1988-98.
- (35) Reddy Vivek Y., MD; Holmes David, MD; Doshi Shephal K., MD et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure – Results from the WATCHMAN left atrial appendage system for embolic protection in patients with AF (PROTECT AF) Clinical Trial and the continued access registry. *Circulation* 2011. Vol 123. No. 4, pág 417 – 424.
- (36) Vivek Y. Reddy, Möbius-Winkler S, Miller M, 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: 2551–6.
- (37) BF Gage, AD Waterman, W. Shannon, M. Boechler, MW Rixh, MJ Radford. Validación de esquemas de clasificación clínica para predecir accidente cerebrovascular: resultados del registro nacional de fibrilación auricular. *JAMA*, 285 (2001), págs., 2864 – 70
- (38) BF Gage, C. van Walraven, L. Pearce, y col. Selección de pacientes con fibrilación auricular para la anticoagulación: estratificación del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes que toman aspirina. *Circulation*, 110 (2004), págs., 2287 92.
- (39) Holmes JR D, Kar S, Price M, Whisenant B, Sievert H, Doshi S, MD, 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. *Jacc* 2014; 64: 1-12.
- (40) Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, et al. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart*. 2017; 103; págs., 3017 – 314.
- (41) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.

- (42) López- Minguez J., Nogales-Ascencio J., Infante de Oliveira E. y col., Reducción de eventos a largo plazo tras el cierre de la orejuela izquierda: Registro Ibérico II, Rev Esp Cardiol 2019, 72 (6), pág., 449 – 455.
- (43) 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, págs., 955 – 962.
- (44) Conolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, et al, The Long-Term multicenter observational study of Dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study. Circulation 2013; 128, págs., 237 – 243.
- (45) Damonte A, Lasave L, Fernández AD, y col. Cierre percutáneo de la orejuela auricular izquierda con Amplatzer Cardiac Plug: resultados hospitalarios y a 30 días. Revista Argentina de Cardiología Intervencionista, 2016 (4), págs., 236 – 241.
- (46) Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Metaanalysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2007;146:857---67.
- (47) Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. JAMA 2001;285: 2370-5.
- (48) Meier B, Blaauw Y, Khattab AA, et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. EuroIntervention 2015; 10: 1109–25.

FIGURAS

Figura 1.- Morfología de orejuela izquierda

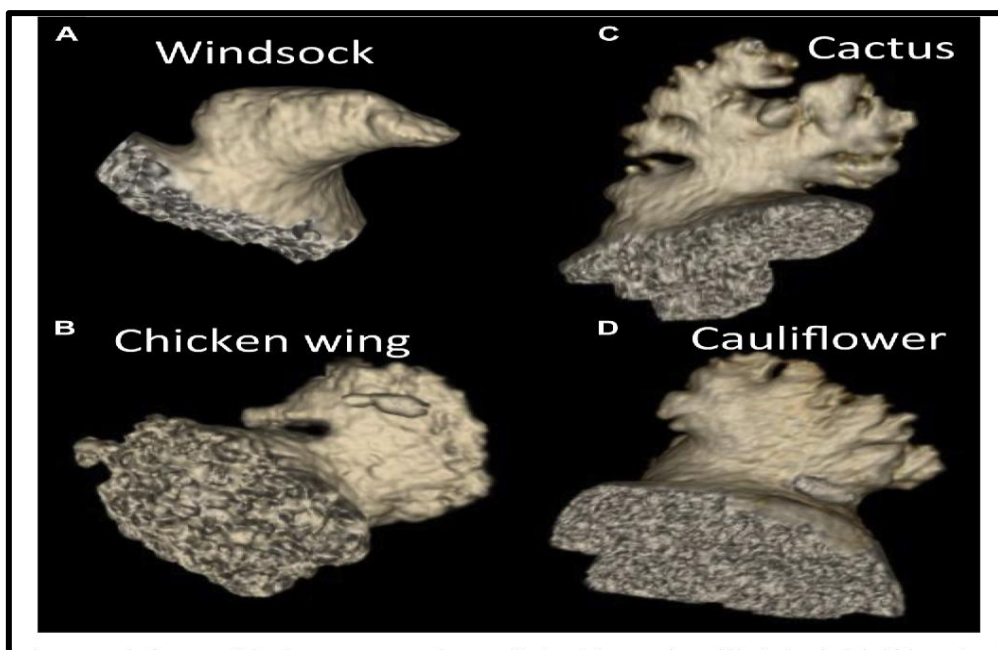


Figura 2.- Dispositivos de cierre percutáneo de la orejuela izquierda

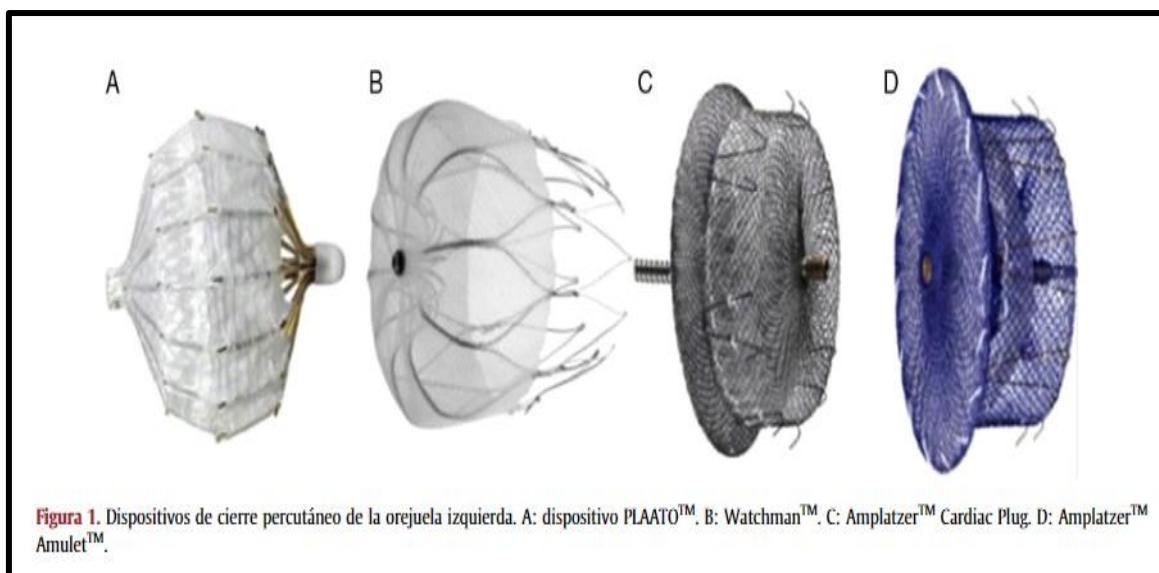


Figura 3.- Posición de los dispositivos percutáneos en la orejuela izquierda

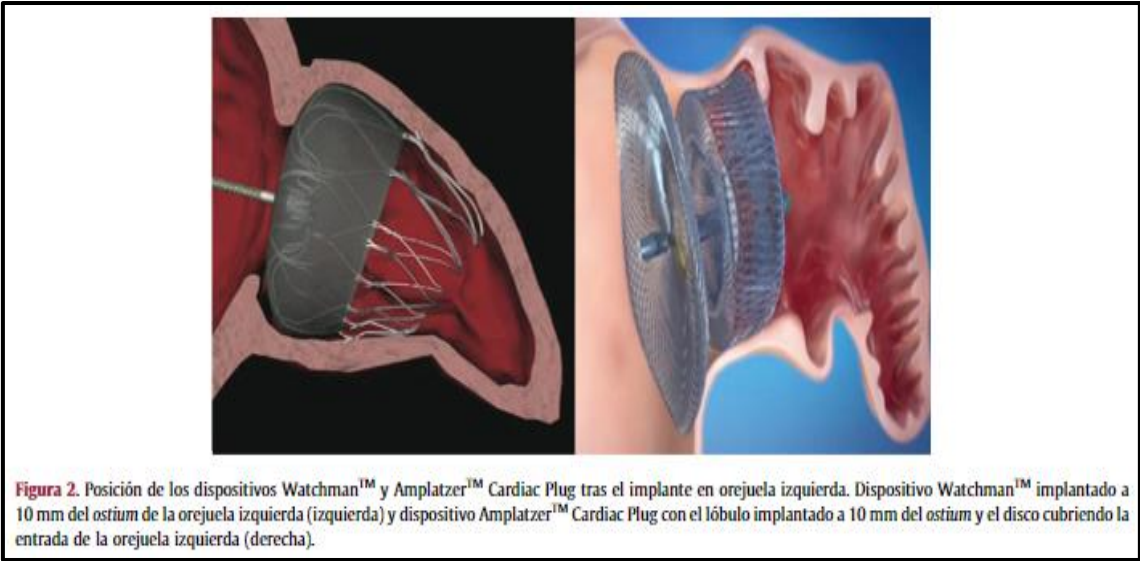
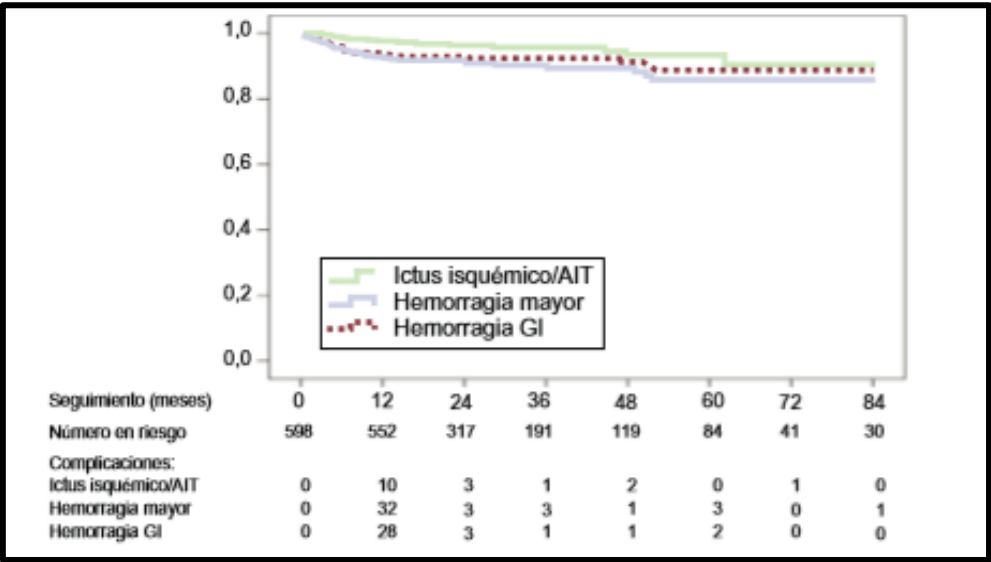


Figura 4.- Supervivencia libre de complicaciones durante el seguimiento del registro Ibérico II. Se enumeran al final las complicaciones ocurridas en cada punto de la secuencia temporal. AIT: accidente isquémico transitorio; GI gastrointestinal.



TABLAS

Tabla 1.- Puntuación de riesgo embólico CHA2 DS2 -VASc

Letra	Característica clínica	Puntaje
C	Insuficiencia cardíaca / Disfunción Ventricular	1
H	Hipertensión Arterial	1
A	Edad ≥ 75 años	2
D	Diabetes	1
S	Stroke ACV previo	2
V	Enfermedad Vascular	1
A	Edad 65-74 años	1
Sc	Sexo femenino	1

Tabla 2.- Puntuación de riesgo de sangrado HAS-BLED

Letra	Característica clínica	Puntaje
H	Hipertensión sistólica > 160	1
A	Anormal función renal y/o hepática	1 o 2 si ambas
S	Stroke ACV	1
B	Sangrado previo	1
L	Labilidad en el RIN	1
E	Edad > 65	1
D	Drogas (AINEs) y/o alcohol	1 o 2 si ambas

Tabla 3.- Variables basales de la población del registro Ibérico II

Variables clínicas	Cohorte (n=598)	Subgrupo con seguimiento > 24 meses (n=176)	p [*]
Edad (años)	75,40 [68,53-80,14]	73,1 [68,01-78,68]	0,036
Escala CHADS ₂	3 [2-4] 2,8±1,6	2,8±1,3	0,490
Escala CHA ₂ DS ₂ -VASC	4 [3-5] 4,4±1,5	4,3±1,5	0,464
Escala HAS-BLED	3 [3-4] 3,4±1,2	3,4±0,9	0,798
Antecedentes			
Fibrilación auricular permanente	370 (62,0)	101 (57,4)	0,232
Hipertensión	468 (78,3)	146 (83,0)	0,518
Diabetes mellitus	204 (34,1)	56 (31,8)	0,276
Coronariopatía	112 (18,7)	33 (18,8)	0,732
Infarto agudo de miocardio previo	46 (7,7)	10 (5,7)	0,213
Intervención percutánea previa	63 (10,5)	19 (10,8)	0,728
Insuficiencia cardíaca congestiva	117 (19,6)	44 (25)	0,068
Arteriopatía periférica	64 (10,7)	22 (12,5)	0,350
Ictus	188 (31,4)	69 (39,2)	0,015
Embolia sistémica	16 (2,7)	5 (2,8)	0,763
INR lábil	83 (13,9)	52 (29,5)	< 0,001
Hemorragia previa	441 (73,7)	107 (60,8)	0,208
Hemorragia intracraneal	160 (26,8)	56 (31,8)	0,040
Hemorragia gastrointestinal	238 (39,8)	60 (34,0)	0,120
Otros	43 (7,2)	19 (10,8)	0,877

Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

^{*} Comparación con los pacientes con seguimiento < 24 meses.

Tabla 4.- Indicaciones para el implante del dispositivo oclisor de la orejuela izquierda en pacientes del registro Ibérico II

Variable	Población (n=598)	Pacientes con seguimiento > 24 meses (n=176)	p [*]
Ictus en tratamiento con anticoagulantes orales	37 (6,2)	14 (8,0)	0,184
Hemorragia previa	421 (70,4)	123 (69,9)	0,938
Hemorragia previa + ictus/embolia	20 (3,3)	2 (1,1)	0,077
Riesgo hemorrágico alto	85 (14,2)	23 (13,1)	0,420
Otras variables (control deficiente de INR, decisión del paciente, etc.)	35 (5,9)	13 (7,4)	0,211
Hemorragia previa	441 pacientes	125 pacientes	
Hemorragia gastrointestinal	238 (54,0)	63 (50,4)	0,820
Hemorragia intracraneal	160 (36,3)	45 (36,0)	0,950
Otras hemorragias	43 (9,7)	17 (13,6)	0,110

Salvo otra indicación, los valores expresan n (%).

^{*} Comparación con los pacientes con seguimiento < 24 meses.

Tabla 5.- Eventos ocurridos a los pacientes con éxito del implante en general y a los pacientes con seguimiento mayor a 24 meses.

	Seguimiento general: media, 22,9 meses (1.093 pacientes-año)			Pacientes con seguimiento > 24 meses (683 pacientes-año)		
	Observado ^a	Esperado ^{a,b}	p	Observado ^a	Esperado ^{a,b}	p
Muertes	76 (7,0)			31 (4,6)		
Ictus isquémico	17 (1,6)	8,5% (CHA ₂ DS ₂ -VASC)RRR, 81%	< 0,001	10 (1,5)	8,4% (CHA ₂ DS ₂ -VASC)RRR, 82%	< 0,001
Hemorragia intracraneal	9 (0,8)	0,9% (HAS-BLED)RRR, 11%	0,689	3 (0,4)	0,9% (HAS-BLED)RRR, 56%	0,192
Hemorragia gastrointestinal	35 (3,2)			8 (1,2)		
Hemorragia mayor	43 (3,9)	6,4% (HAS-BLED)RRR, 39%	0,013	17 (2,6)	6,3% (HAS-BLED)RRR, 59%	0,033

RRR: reducción del riesgo relativo.
Salvo otra indicación, los valores expresan n (%).

^a Tasas de complicaciones observadas y esperadas cada 100 pacientes-año de seguimiento.

^b Tasa anual esperada de ictus/accidente isquémico transitorio sin ajustar por la variable de uso de ácido acetilsalicílico (reducción del riesgo estimada del 20% debido al uso de ácido acetilsalicílico); tasa anual de complicaciones hemorrágicas esperada en el caso de pacientes que reciben anticoagulantes orales.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por permitirme culminar con éxito mi tan anhelada carrera, darme buena salud y fortaleza en cada momento.

A mi madre mi pilar fundamental y familia por su apoyo incondicional e impulsarme siempre a crecer como persona y profesional.

A mi tutor Dr. Rubén Mayer por la confianza que deposito en mí, su constante apoyo y orientación indispensables para el desarrollo de este trabajo.

A mis maestros formadores de la prestigiosa Universidad Abierta Interamericana, por compartir sus conocimientos.