

Prevención del accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular no valvular. ¿Anticoagulantes directos o dispositivo ocluidor de la orejuela izquierda?

Viñeta clínica

Mujer de 75 años, diabética, con diagnóstico de hipertensión arterial grado III de más de 20 años de evolución, sin control óptimo de cifras tensionales; en tratamiento actual con amlodipina 10 mg, telmisartán 80 mg, metoprolol 100 mg, hidroclorotiazida 25 mg y amiloride 2,5 mg.

Hace cinco años se detecta fibrilación auricular, adoptándose estrategia de control de frecuencia cardíaca y anticoagulación con warfarina, CHA₂DS₂-VASc de 5. El número de determinaciones de INR dentro del rango, respecto al número total de determinaciones en la tarjeta de control de la paciente, permite estimar un tiempo en rango terapéutico adecuado, superior a 65%.

En la evolución debe intervenir de cataratas, por lo que se suspende la warfarina durante cinco días. Se reinicia a dosis de 5 mg/día, mayor a la habitual, comprobándose INR de 4,5 a los siete días.

A las 48 horas presenta cuadro de cefalea holocraneana, sensación de vértigos y trastornos en la marcha, con cifras tensionales de 180/100. La resonancia nuclear magnética evidencia sangrado cerebral intraventricular (IV ventrículo). La sintomatología remite en forma paulatina, evolucionando favorablemente y sin secuelas al cabo de 30 días.

De la paraclínica se destaca: HbA1c 8,5%, filtrado glomerular 50 ml/min, resto normal.

La paciente solicita no usar nuevamente anticoagulantes por temor al sangrado, permaneciendo sin tratamiento en el último año, sin incidentes clínicos.

La elección es rotar a anticoagulantes directos

Dr. Juan Pablo Costabel

Los pacientes con fibrilación auricular aumentarán a medida que la población mundial siga creciendo y envejeciendo, y frente a cada paciente se nos presentará el dilema de los beneficios de la anticoagulación para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico frente al miedo de provocar hemorragias. En términos generales podríamos estimar que el riesgo de un evento cerebrovascular isquémico puede ser tan alto como 12% anual, frente a la que es, sin dudas, la más severa de las hemorragias como lo es la intracraneana, que puede resultar de entre 0,25% y 1,1 % anual. Cuando un paciente sufre un evento hemorrágico de este tipo la pregunta que surge es si la anticoagulación puede y debe ser reiniciada sabiendo que la mortalidad de una hemorragia es cercana a 40%.

Los anticoagulantes directos han cambiado la visión del tratamiento de la fibrilación auricular fundamentalmente por su seguridad y comodidad. La seguridad de dichas moléculas está basada en la baja tasa de eventos hemorrágicos que poseen, manteniendo o mejorando la protección contra eventos isquémicos. El estudio RE-LY comparó el tratamiento con dabigatrán versus warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular y presentó una tasa de hemorragias intracraneanas de 0,23% anual para el grupo dabigatrán 110 mg cada 12 h, 0,30% anual para el grupo dabigatrán 150 mg cada 12 h y 0,74% para warfarina, lo que significa una reducción significativa de entre 69% y 60% ($p < 0,001$)⁽¹⁾. En el estudio ROCKET, rivaroxabán presentó una tasa de hemorragias intracraneanas

de 0,5% anual contra 0,7% anual de warfarina ($p=0,02$), significando una reducción de 33%⁽²⁾; mientras que en ARISTOTLE, apixabán presentó una tasa de dicho evento de 0,33% contra 0,80%, con una reducción de 58% ($p<0,001$)⁽³⁾. Esta reducción se justificaría por la mayor estabilidad anticoagulante de estas moléculas sumadas al mecanismo selectivo de inhibición. Los antagonistas de la vitamina K inhiben los factores II, VII, IX, XI, proteína C y proteína S, y se supone que en el cerebro el proceso de coagulación es iniciado por la generación del complejo factor tisular y el factor VII, hecho que es inhibido por los antagonistas de la vitamina K y no por los anticoagulantes directos y esto influiría en el riesgo de las hemorragias^(4,5). El otro mecanismo postulado pasaría por el hecho de que las concentraciones intracerebrales de los anticoagulantes directos son menores que las esperadas, producto del bajo pasaje a través de la barrera hematoencefálica y la expulsión de estas moléculas a través del transportador de membrana Pgp⁽⁶⁾.

La disponibilidad de agentes reversores directos como idarucizumab para el caso de dabigatrán y andexanet para rivaroxabán y apixabán también es una ventaja, ya que los mismos no evitan la hemorragia, pero la reducen rápidamente al bloquear en minutos el efecto del fármaco. En el caso de idarucizumab ya se encuentra disponible en varios mercados, no así en el caso de andexanet, que todavía requiere más estudios para lograr la aprobación de las agencias regulatorias⁽⁷⁾.

Valorar los riesgos hemorrágico y embólico

Es importante la comprensión del proceso que llevó a la hemorragia, valorando potenciales factores reversibles para evitar un nuevo evento. En este sentido el control de la presión arterial ha demostrado ser un factor clave en la evolución, así como la necesidad del uso concomitante de antiplaquetarios u otras drogas que puedan generar una interacción con el anticoagulante elegido⁽⁸⁾. Evaluar la situación en la que ocurrió el primer evento también es importante, considerando si hubo un trauma que podría haber sido evitado, el nivel de anticoagulación que manejaba el paciente, la adherencia al tratamiento indicado. La localización de la hemorragia es un conocido factor predictor de recurrencias, siendo las hemorragias lobares más recurrentes que las profundas, entendiendo que las primeras estarían asociadas a un mecanismo de microangiopatía amiloidótica versus la vasculopatía hipertensiva que sería la causa de las profundas.

Por otro lado, es clave valorar el riesgo embólico del paciente, fundamentalmente con la utilización

del score CHA₂DS₂-VASc, comprendiendo también que no es lo mismo la indicación por fibrilación auricular, prótesis mecánica, o trombo intracardiaco.

Momento de reinicio

El momento del reinicio no tiene una fecha exacta. Existen grupos que proponen que sea tan pronto como a los 3-10 días del evento y otros que hablan de 10 a 30 semanas luego del mismo. Esta decisión está influenciada por el riesgo de nuevo sangrado versus el riesgo de un evento embólico por no estar protegido⁽⁹⁾.

En los registros publicados la tasa de reinicio de warfarina va de 20% a 40% con un riesgo de recurrencia del evento al año publicado de 2,5% anual en aquellos pacientes que reiniciaron warfarina. El seguimiento con imágenes que muestren ausencia del crecimiento del hematoma puede colaborar en la decisión, así como la estabilidad hemodinámica, clínica y la normalización de la función renal o hepática^(9,10).

En síntesis y luego de lo expresado anteriormente, la estrategia que recomiendo para la paciente es el reinicio de la anticoagulación con anticoagulantes directos, ya que ofrecen una anticoagulación más segura, con mucho menor riesgo de eventos hemorrágicos, sin interacción con drogas, con posibilidad de contar con agente reversor en algún caso, en una paciente con factores pro hemorrágicos que pueden ser mejor controlados.

Bibliografía

1. **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 Sep 17;361(12):1139-51.
2. **Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al.** Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883-91.
3. **Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al.** Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981-92.
4. **Hankey GJ.** Intracranial Hemorrhage and Novel Anticoagulants for Atrial Fibrillation: What Have We Learned? *Curr Cardiol Rep.* 2014 May 20;16(5):480.
5. **Arbit B, Hsu JC.** Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Patients With Atrial Fibrillation and Associated Intracranial Hemorrhage: A Focused Review. *Clin Cardiol.* 2015 Nov;38(11):684-91.
6. **Caldeira D, Barra M, Pinto FJ, Ferreira JJ, Costa J.** Intracranial hemorrhage risk with the new

- oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2015 Mar 14;262(3):516–22.
7. **Pollack C V., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al.** Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015 Aug 6;373(6):511–20.
 8. **Grysiewicz R, Gorelick PB.** Incidence, Mortality, and Risk Factors for Oral Anticoagulant-associated Intracranial Hemorrhage in Patients with Atrial Fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(10): 2479–88.
 9. **Marsh EB, Gottesman RF.** Brain hemorrhage: Restarting anticoagulation after intracranial hemorrhage. *Nat Rev Neurol*. 2011 Mar 8;7(3):130–2.
 10. **Yung D, Kapral MK, Asllani E, Fang J, Lee DS.** Reinitiation of Anticoagulation After Warfarin-Associated Intracranial Hemorrhage and Mortality Risk: The Best Practice for Reinitiating Anticoagulation Therapy After Intracranial Bleeding (BRAIN) Study. *Can J Cardiol*. 2012 Jan;28(1):33–9.

El cierre de la orejuela izquierda es la mejor opción

Dr. Diego Freire

Nuestra paciente presenta una hipertensión arterial (HTA) severa, grado III, con inadecuado control de cifras tensionales. Además, es una diabética con irregular control metabólico dado que tiene una HbA1c de 8,5% (elevada). Estos importantes factores de riesgo han determinado una insuficiencia renal leve a moderada con un clearance de 50 ml/min. A nivel cardiovascular la paciente presenta una fibrilación auricular (FA) permanente, de larga data, muy probablemente como expresión de una cardiopatía hipertensiva. Se trata de una FA no valvular con alto riesgo embólico dado que tiene un score CHA₂DS₂-VASc⁽¹⁾ de 5, el cual traduce un riesgo anual de accidente cerebrovascular (ACV) vinculado a la FA cercano a 7%. Previo a la hemorragia intracraneana la paciente presentaba también alto riesgo de sangrado mayor: score HASBLED⁽²⁾ por lo menos de 3, lo que se traduce en un riesgo de sangrado entre 4% y 6% por año. El alto riesgo de sangrado no contraindica el uso de anticoagulantes orales (ACO), pero obliga a corregir los factores que determinan ese alto riesgo. En este caso se realizó adecuada anticoagulación con warfarina dado que el tiempo en rango terapéutico (TRT) (INR entre 2 y 3) fue mayor de 65% (considerado valor aceptable).

En la evolución la paciente debió operarse de cataratas, por lo que suspendió la anticoagulación, pese a que se recomienda no suspender la warfarina por el bajo riesgo de sangrado en ese tipo de cirugía. También se recomienda no realizar puente con he-

parinas ya que el riesgo de sangrado es mayor. Luego de reiniciar warfarina, con un INR por encima del rango terapéutico, la paciente presentó un ictus, siendo su causa un sangrado cerebral que afortunadamente evolucionó en forma favorable y sin secuelas. Los factores que favorecieron este ictus hemorrágico fueron el INR elevado determinado por el manejo inadecuado de la anticoagulación pericirugía de cataratas y el mal control de las cifras tensionales en una paciente que tenía un riesgo elevado de sangrado mayor, previamente conocido. El score HASBLED es ahora de 4, lo que determina un riesgo de sangrado mayor, cercano a 8,5%.

Por lo tanto, si bien hay factores de riesgo de sangrado corregibles como el control de la HTA y el adecuado manejo de los ACO, la paciente tiene tres hechos clínicos que la hacen una mala candidata para recibir ACO a largo plazo:

- el riesgo elevado de sangrados mayores,
- el haber ya presentado un sangrado grave (intracraneano, el más temible, potencialmente letal o incapacitante),
- la voluntad de la paciente, cuyo rechazo a recibir anticoagulantes es entendible.

De acuerdo a este análisis, la paciente es una candidata ideal para realizar un tratamiento no farmacológico para prevenir el ACV vinculado a la FA. En este sentido, el cierre de la orejuela izquierda (OAI) ha surgido en los últimos años como un tratamiento válido para la prevención del ACV en la FA no valvular, si

Cardiólogo. Electrofisiólogo

Centro Cardiovascular Universitario. Hospital de Clínicas.

Facultad de Medicina. Universidad de la República.

Correspondencia: Dr. Diego Freire. Correo electrónico: dfreire@hotmail.com

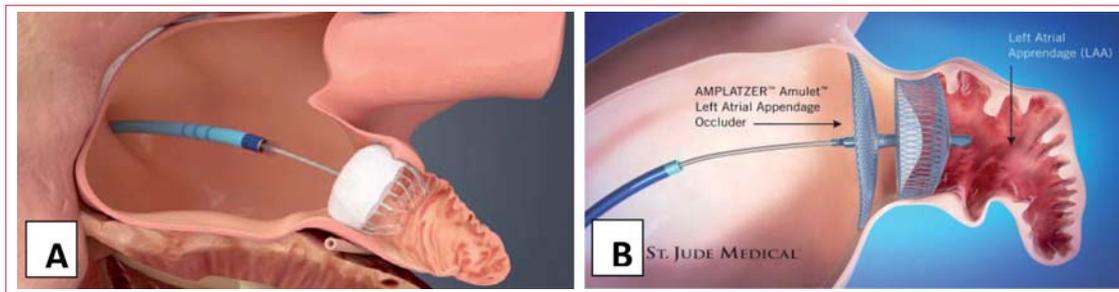


Figura 1. Esquemas: dispositivo Watchman (A) y dispositivo Amplatzer ACP Amulet (B)

bien es un procedimiento invasivo y la evidencia no es tan importante como para los ACO. Por supuesto que además del tratamiento de prevención del ACV vinculado a la FA se deberá realizar un adecuado tratamiento y control de la HTA y de la diabetes, y también recibir estatinas (aspectos que son tanto o más importantes que la prevención de la cardioembolia para disminuir la morbimortalidad y el riesgo de ACV de cualquier mecanismo en esta paciente).

Cierre de la orejuela izquierda

Como es sabido, la FA es la arritmia más frecuente. La FA no valvular es por lejos la variedad más frecuente y a la que nos referiremos de aquí en más. Entre 1% a 2% de la población presenta FA y su prevalencia aumenta con la edad, por lo que se prevé que cada vez haya más casos a medida que aumenta la expectativa de vida⁽³⁾. El efecto deletéreo más importante vinculado a la FA es el ACV. A su vez, la FA es una de las causas más importantes de ACV (20% a 40% está vinculado a FA). Se estima que un 20% de los pacientes con FA tendrá un ACV en el transcurso de su vida. Además, el ACV de mecanismo cardioembólico es más grave y genera mayor discapacidad⁽⁴⁾. Por lo tanto uno de los pilares terapéuticos frente a un paciente con FA es la reducción del riesgo embólico y de ACV. El tratamiento más establecido para lograr este objetivo es el uso de ACO. Estos fármacos reducen el riesgo de ACV y la mortalidad global. La warfarina reduce la incidencia de ACV en 65% comparada con placebo⁽⁵⁾. Los nuevos ACO han demostrado ser por lo menos no inferiores a warfarina y tener un mejor perfil de seguridad fundamentalmente en lo que respecta a la hemorragia intracranéica⁽⁶⁾. Sin embargo, aproximadamente 10% de los pacientes con FA tiene contraindicaciones para recibir ACO. En la práctica clínica cerca de 40% de los pacientes con FA no reciben ACO y la tasa anual de suspensión, tanto de warfarina como de nuevos ACO, es de 20% en estudios randomizados (y probablemente mayor en la práctica clínica), por múltiples motivos: sangrados, intolerancia,

decisión médica, entre otros^(7,8). Dado que estos fármacos (tanto la warfarina como los nuevos ACO) determinan un riesgo de sangrados no despreciable, se han desarrollado scores de estratificación de riesgo de ACV y de riesgo de sangrado para determinar quiénes se benefician más de esta estrategia terapéutica y en quiénes el riesgo iguala o supera a los beneficios. Los más utilizados actualmente son los scores CHA₂DS₂-VASc y HASBLED, respectivamente, los que hemos calculado en el análisis de la historia clínica.

Todos estos hechos han conducido a la búsqueda de otros métodos para disminuir el riesgo de ACV en la FA. Estudios en autopsias, cirugía cardíaca y con ecocardiografía transesofágica (ETE) sugieren que la OAI es el lugar principal de la formación de trombos en pacientes con FA (90% de los casos), si bien son reconocidos otros mecanismos mediante los cuales la FA favorece que se produzca un ACV (hipertrombicidad, fenómenos inflamatorios) o la FA puede ser un marcador asociado al ACV^(9,10). Por lo tanto, el cierre de la OAI ha surgido como una alternativa terapéutica que ha merecido desarrollo tecnológico y estudios clínicos. Varios métodos se han presentado para el cierre de la OAI, pero los más utilizados se refieren al cierre percutáneo endocavitario con un dispositivo ocluidor, una especie de tapón que ocluye el ostium de la OAI. Los más utilizados son el dispositivo Watchman de Boston Scientific, de preferencia en Estados Unidos, y el Amplatzer, modelos ACP y Amulet de Saint Jude-Abbott, preferidos en Europa (figura 1). Ambos se implantan en la OAI mediante acceso transeptal desde la vena femoral, guiado por fluoroscopia y ETE intraprocedimiento. Estos dispositivos han sido evaluados en diferentes estudios. Otros dispositivos similares –pero aún en desarrollo– son el WaveCrest, el Lambre, el Occlutech LAA Occluder y el Watchman FLX⁽¹¹⁾. Existen otros métodos para cerrar la OAI, como el Lariat y el Aegis Sentinel, que utilizan técnicas endocárdica y epicárdica toracoscópicas simultáneas, pero la información es escasa y reciente. Analizaremos específicamente la evi-

dencia más importante vinculada al uso de los dispositivos Watchman y Amplatzer.

El ocluser de la OAI Watchman es el dispositivo con más casos publicados en registros y estudios multicéntricos. Por ahora no está disponible en Uruguay. Se usó en el estudio randomizado PROTECT AF⁽¹²⁾, donde se comparó en 707 pacientes con FA no valvular, en una relación 2:1 con el uso de warfarina en dosis ajustada a INR entre 2 y 3. Los pacientes del grupo Watchman recibieron posimplante warfarina más ácido acetilsalicílico (AAS) por 45 días, clopidogrel más AAS hasta seis meses y luego AAS indefinidamente, salvo que se comprobara por ETE un defecto residual mayor a 5 mm, en cuyo caso se mantenía la warfarina indefinidamente. Los pacientes eran de relativamente bajo riesgo embólico con un score CHADS₂ de 2,3 y CHA₂DS₂-VASC de 3,5 promedio. El dispositivo fue implantado con éxito en 88% de los casos. A su vez, 86% de estos pacientes presentó un defecto residual menor a 5 mm a los 45 días, lo que determinó la suspensión de warfarina. En el grupo control el objetivo de INR en rango terapéutico (entre 2 y 3) se objetivó en 66% de los tests.

Luego de un seguimiento de 18 meses, el endpoint primario (ACV, embolia sistémica o muerte cardiovascular o inexplicada) ocurrió en 3% por año del grupo Watchman y en 4,9% por año en el grupo warfarina, aunque la reducción fue fundamentalmente de ACV hemorrágico (0,1% vs 1,6%). Además, muchos ACV estuvieron directamente vinculados al procedimiento y hubo otras complicaciones graves (como era esperable por tratarse de un procedimiento invasivo) más frecuentemente en el grupo Watchman, como 4,3% de taponamientos cardíacos y 0,6% de embolización del dispositivo. Fueron publicados por el mismo grupo en los años posteriores seguimientos a 2,3⁽¹³⁾ y 3,8⁽¹⁴⁾ años. Este último mostró una tasa anual del endpoint primario combinado para Watchman y warfarina, respectivamente, de 2,3% y 3,8%, así como una tasa anual de endpoints secundarios: 1) ACV isquémico 1,4% vs 1,1%; 2) ACV hemorrágico 0,2% vs 1,1%; 3) muerte cardíaca o inexplicada 1,0% vs 2,4%. Por lo tanto se demostró la no inferioridad (y la superioridad) del implante del dispositivo Watchman con respecto a warfarina, pero no se logró el objetivo de seguridad del procedimiento dada la tasa de complicaciones serias.

A raíz de las complicaciones periprocedimiento y que se habían enrolado pacientes de relativamente bajo riesgo embólico, se realizó el estudio PREVAIL⁽¹⁵⁾. Se incluyeron 407 pacientes con un diseño similar al PROTECT AF. Dos características fueron diferentes: el score CHADS₂ promedio fue de

2,6 y el score CHA₂DS₂-VASC promedio fue de 4,0 (pacientes de mayor riesgo embólico) y el 25%, por lo menos, de los implantadores debía ser un operador nuevo no familiarizado con la técnica (con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia del procedimiento). El endpoint de seguridad fue alcanzado con solo 2,2% de eventos adversos periprocedimiento. Sin embargo no se logró la no inferioridad con respecto a warfarina para el endpoint primario (ACV, embolia sistémica o muerte). A estos estudios le siguió un metaanálisis que incluyó los estudios PROTECT AF y PREVAIL más pacientes de registros, analizándose en total 2.406 pacientes⁽¹⁶⁾. Esta consecución de estudios traduce la presión de la industria de dispositivos para lograr el objetivo de demostrar eficacia y seguridad del tratamiento. Es de destacar que todos estos estudios son auspiciados y financiados por los fabricantes. Sin quitarle valor a los datos que estamos analizando, también debemos tener en cuenta estos aspectos. Los resultados de este metaanálisis mostraron a favor del implante Watchman: menor mortalidad anual (1,1% vs 2,3%) y menor tasa anual de ACV hemorrágico (0,15% vs 0,96%). Por otro lado, la warfarina fue superior al dispositivo Watchman en la tasa anual de ACV isquémico (0,9% vs 1,6%), siendo la tasa anual de ACV, indistintamente de su mecanismo, similar para ambos grupos (aunque los ACV fueron significativamente más graves y con mayores secuelas en el grupo warfarina).

El pequeño estudio ASAP no randomizado es el único que analizó pacientes con contraindicaciones absolutas para recibir warfarina⁽¹⁷⁾. Fueron tratados con el dispositivo Watchman 150 pacientes con FA no valvular, CHADS₂ promedio de 2,8 y CHA₂DS₂-VASC de 4,4. Se los trató posprocedimiento con AAS y clopidogrel en forma indefinida. El 8,7% presentó efectos adversos que incluyeron dos taponamientos cardíacos (1,3%) y dos embolizaciones del dispositivo (1,3%). La tasa de ACV fue de 2,3% por 100 pacientes por año (1,7% isquémicos y 0,6% hemorrágicos). Este estudio mostró que se puede obviar la anticoagulación inicial posprocedimiento (en pacientes con contraindicaciones) e indicar doble antiagregación con aceptable nivel de seguridad.

En 2016 se publicó el estudio EWOLUTION⁽¹⁸⁾. Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo, de cohortes, no randomizado, que evaluó el resultado del implante del dispositivo Watchman en 1.021 pacientes con FA no valvular y un score CHADS₂ promedio de 2,8 y score CHA₂DS₂-VASC de 4,5. El 50% aproximadamente había tenido un ACV o un AIT (alto riesgo de ACV). El score HASBLED promedio fue de 2,3 (moderado riesgo de sangrado). El 62% de los pacientes fue considerado por sus médi-

Tabla 1

	<i>Protect AF Lancet 2009 JAMA 2014</i>	<i>Prevail JACC 2014</i>	<i>ASAP JACC 2013</i>	<i>EWOLUTION Eur Heart J 2016</i>	<i>Registro EEUU JACC 2017</i>	<i>Registro Europeo Eurointervention 2016</i>
Dispositivo	Watchman	Watchman	Watchman	Watchman	Watchman	Amplatzer ACP
Pacientes	463	269	150	1.021	3.822	1.047
Grupo control	Warfarina	Warfarina				
Pacientes	264	138	NO	NO	NO	NO
CHADS ₂ / CHA ₂ DS ₂ -VASc	2,2/3,5	2,6/4,0	2,8/4,4	2,8/4,5	—	2,8/4,5
Implante exitoso	88%	95,1%	94,7%	95,6%	98,5%	97%
Sin fugas o <5 mm	86%	—	—	99,3%	99,3%	98,1%
Complicaciones	8,7%	4,1%	8,7%	2,7%	1,4%	5%
ACV periprocedimiento	1,2%	0,4%		0,1%	0,08%	1,2%
Embolización del dispositivo	0,6%	0,7%	1,3%	0,2%	0,2%	0,8%
Taponamiento	4,3%	0,8%	1,3%	0,3%	1%	1,2%
ACV isquémico anual	1,4/1,1%	1,7%	1,7%	—	—	2,3%
ACV hemorrágico anual	0,20/1,1%	0,6%	0,6%	—	—	0%
Mortalidad CV anual	1,0/2,4%	—	1,7%	—	—	—

cos tratantes como inadecuado para recibir ACO. Todos los médicos implantadores fueron incluidos en un programa de entrenamiento y certificación para poder hacer los procedimientos. El implante fue realizado con éxito en 98,5% de los pacientes y en 99,3% de estos no se demostró defecto residual o fue menor a 5 mm; 28 pacientes (2,8%) presentaron un efecto adverso serio vinculado al implante. La mortalidad a los 30 días fue de 0,7%.

Finalmente, a principios de 2017 se publicó un registro de casos tratados en Estados Unidos luego de la aprobación por parte de la FDA del dispositivo Watchman y se analizó la eficacia y seguridad del implante en 3.822 pacientes con FA no valvular⁽¹⁹⁾. El implante fue exitoso en el 96% de los casos. La duración promedio del procedimiento fue de 50 minutos (rango 10 a 210 minutos). El 50% de los implantes fue realizado por médicos novatos en esta técnica. Las complicaciones periprocedimiento fueron: taponamiento 1%, ACV 0,08%, desprendimiento del dispositivo 0,24%, muerte 0,08%.

El dispositivo Amplatzer (modelos ACP y Amulet) se utiliza preferentemente en Europa y en América Latina. No hay estudios randomizados finalizados versus warfarina ni versus antiagregantes con este dispositivo. El estudio publicado más importante es un registro multicéntrico europeo que in-

cluyó a 1.047 pacientes con FA no valvular y scores CHADS₂ de 2,8 y CHA₂DS₂-VASc de 4,5 (alto riesgo de ACV) y un score HASBLED de 3,1 (alto riesgo de sangrado) en que se usó el Amplatzer ACP y que fueron seguidos por 12 meses promedio⁽²⁰⁾. Nótese los valores promedio de los scores, muy similares a los del caso analizado. El dispositivo fue implantado exitosamente en 97% de los casos. Hubo complicaciones serias vinculadas al procedimiento en 5% (fundamentalmente derrame pericárdico y embolización del dispositivo). No se utilizó anticoagulación posprocedimiento, sino doble antiagregación. La tasa anual de ACV fue de 2,3%, 59% menor que la esperada para el riesgo de ACV de los pacientes. Dadas las complicaciones con el ACP se diseñó el modelo Amplatzer Amulet, que en registros con un número pequeño de pacientes parece tener una menor tasa de desprendimiento que su predecesor.

En la tabla 1 se resumen los principales estudios y sus resultados.

Otros hechos que merecen mención en este análisis son:

- En 2015, la FDA aprobó la oclusión de la OAI mediante el dispositivo Watchman para disminuir el riesgo de ACV en pacientes con FA no valvular⁽²¹⁾.

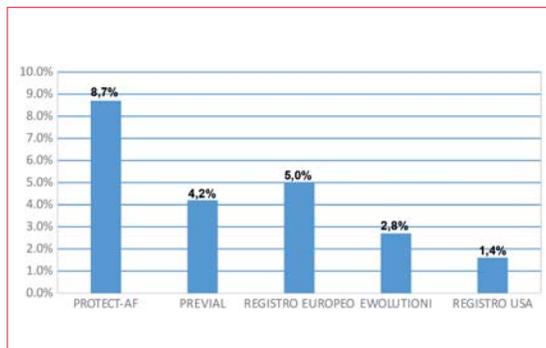


Figura 2. Evolución temporal de las complicaciones periprocedimiento en los sucesivos estudios que evalúan la oclusión de la orejuela auricular izquierda. Nótese una disminución progresiva de las mismas, muy probablemente vinculada a la curva de aprendizaje y al desarrollo tecnológico de los dispositivos e implementos usados en el implante. Este hecho es habitual en las técnicas invasivas.

- Las guías de práctica clínica para el manejo de la FA de la Sociedad Europea de Cardiología de 2016 ubican el tratamiento mediante cierre de OAI en la FA no valvular como una indicación de tipo IIb, nivel de evidencia B⁽²²⁾.

De acuerdo a los datos presentados y a la bibliografía analizada concluimos que existen estudios randomizados, metaanálisis (Watchman) y registro de casos extensos (Watchman y Amplatzer ACP-Amulet) que muestran perfiles de eficacia (similar o mejor que warfarina) y de seguridad (alta tasa de implantes efectivos y baja tasa de complicaciones periprocedimiento) en la oclusión de la OAI para la prevención del ACV en la FA no valvular. En la figura 2 se observa la evolución temporal de la tasa de complicaciones en los estudios publicados. Como se puede ver, ha habido una disminución progresiva de las mismas, hecho habitual en el desarrollo de los procedimientos invasivos y debido fundamentalmente a la curva de aprendizaje y a las mejoras tecnológicas en los dispositivos e implementos usados (catéteres, guías, etcétera).

El beneficio del cierre de la OAI se debe fundamentalmente a una disminución de los ACV hemorrágicos (dado que los pacientes no reciben ACO o lo hacen por un tiempo limitado).

Sin embargo, no hay estudios concluyentes que comparen la oclusión de la OAI con los nuevos ACO. Sabido es el menor riesgo de ACV hemorrágico con los nuevos ACO comparados con warfarina. Es esta precisamente una de las fortalezas de los dispositivos oclusores, por lo que una comparación con nuevos ACO se impone en el futuro.

Tampoco hay estudios importantes de oclusión de la OAI en pacientes con contraindicaciones abso-

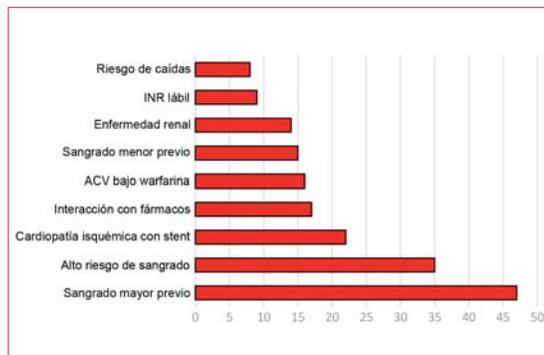


Figura 3. Motivos de la indicación del cierre de la OAI en el Registro Europeo⁽²⁰⁾. En muchos casos hay más de un motivo, por lo que la suma es superior a 100%.

lutas para recibir anticoagulación. La recomendación es administrar anticoagulantes (warfarina) por tres meses posprocedimiento y luego AAS indefinidamente. En casos aislados se ha utilizado doble antiagregación, o nada, en vez de ACO posprocedimiento con resultados aceptables.

Los candidatos ideales para recibir tratamiento de oclusión de la OAI en la FA no valvular son entonces aquellos pacientes con alto riesgo embólico y muy alto riesgo de sangrado grave o que ya han tenido un sangrado mayor pero no tienen contraindicaciones absolutas para recibir anticoagulantes⁽²³⁾.

Otras situaciones clínicas en las que razonablemente se puede plantear este tratamiento, aunque la evidencia es mucho más débil son:

- Pacientes con contraindicación absoluta para recibir ACO.
- Pacientes que presentan un ACV isquémico pese a recibir ACO (nuevos ACO o warfarina en rango terapéutico). El tratamiento de oclusión de la OAI constituiría en estos casos una protección adicional a los ACO.
- Pacientes que no se adhieren adecuadamente al tratamiento anticoagulante oral, tanto a warfarina con TRT persistentemente menor a 65%, como a nuevos ACO. Es sabido que el cumplimiento estricto y los controles son fundamentales para ambos ACO, warfarina y nuevos ACO (el primero por el estrecho margen terapéutico y de seguridad y los segundos por su corta vida media).
- Pacientes que prefieren este tratamiento y evitar tomar ACO a largo plazo.

En la figura 3 se muestran las distintas indicaciones del implante del Amplatzer ACP en el Registro Europeo⁽²⁰⁾. El gráfico destaca que en 83% de los casos el cierre de la OAI fue realizado porque el paciente tenía antecedentes de sangrado mayor (48%)

o porque tenía alto riesgo de sangrado (35%), existiendo muchos pacientes con más de una causa. Son precisamente estas dos características las que presenta nuestra paciente. Por lo tanto, consideramos que esta paciente se va a beneficiar del cierre de la OAI con dispositivo oclisor percutáneo, lo que permitirá el uso de anticoagulación por un tiempo limitado (45 días) y luego indicar solo antiagregación, para lograr disminuir el riesgo de ACV de cualquier causa en base a disminuir fundamentalmente el riesgo de nueva hemorragia intracraneana, como hemos analizado.

Nuestra experiencia clínica personal en el manejo y prevención del ACV vinculado a la FA no valvular es importante, pero limitada con respecto a indicación y realización de procedimientos de cierre con dispositivos de la OAI. En el Centro Cardiovascular Universitario del Hospital de Clínicas hemos implantado cuatro dispositivos Amplatzer (en todos los casos el modelo ACP): dos pacientes similares al caso en discusión (historia de ACV hemorrágico), un paciente con alto riesgo de sangrado y un paciente con ACV a pesar de adecuada anticoagulación con warfarina. No hubo incidentes en los implantes, que fueron todos exitosos, y no quedó fuga significativa. Un paciente falleció súbitamente a los cinco días del implante de causa no clara, pero en el que se sospechó migración del dispositivo oclisor como causa principal. Dos pacientes tienen seguimiento mayor a dos años sin eventos focales neurológicos. El restante paciente tiene un seguimiento menor a tres meses. Los dos primeros casos fueron motivo de publicación⁽²³⁾.

Declaración de conflictos de intereses

El autor declara haber recibido apoyo para concurrir a congresos por parte de laboratorios que comercializan nuevos anticoagulantes orales y de representantes locales de empresas fabricantes de dispositivos oclisores de la aurícula izquierda.

Bibliografía

1. **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. doi: 10.1378/chest.09-1584
2. **Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat 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. doi: 10.1378/chest.10-0134
3. **Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al.** World wide epidemiology of atrial fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129 (8):837-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119
4. **Tu HT, Campbell BC, Christensen S, Collins M, De Silva DA, Butcher KS, et al.** Pathophysiological determinants of worse stroke outcome in atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 2010;30 (4):389-95. doi: 10.1159/000316886.
5. **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.
6. **Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al.** Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2014;383 (9921): 955-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
7. **Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT.** Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med* 2000;160 (1):41-6.
8. **Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY.** Under use of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2010;123 (7):638-45. e4. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.11.025.
9. **Blackshear JL, Odell JA.** Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996;61(2): 755-9.
10. **Manning WJ, Silverman DI, Waksmonski CA, Oettgen P, Douglas PS.** Prevalence of residual left atrial thrombi among patients with acute thromboembolism and newly recognized atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1995;155 (20):2193-8.
11. **Pison L, Potpara TS, Chen J, Larsen TB, Bongiorni MG, Blomström-Lundqvist C, et al.** Left atrial appendage closure—indications, techniques, and outcomes: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace* 2015; 17(4): 642-6. doi: 10.1093/europace/euv069.
12. **Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al.** PROTECT AF. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374 (9689):534-42. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61343-X.
13. **Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, et al.** Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-year follow-up of the PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation)

- trial. *Circulation* 2013;127 (6):720-9.
doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114389.
14. **Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, et al.** Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312 (19):1988-98. doi: 10.1001/jama.2014.15192.
 15. **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. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.029
 16. **Holmes DR Jr., Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, et al.** Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: A patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(24): 2614-23. doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.025
 17. **Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe Jet, 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. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.035.
 18. **Boersma LV, Schmidt B, Betts TR, Sievert H, Tamburino C, Teiger E, et al.** Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION Registry. *Eur Heart J* 2016;37 (31):2465-74. doi: 10.1093/eurheartj/ehv730
 19. **Reddy VY, Gibson DN, Kar S, O'Neill W, Doshi SK, Horton RP, et al.** Post-Approval U.S. Experience With Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;69 (3):253-61. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.010
 20. **Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, Omran H, Berti S, Santoro G, et al.** Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *Euro Intervention* 2016;11 (10):1170-9. U.S. doi: 10.4244/EIJY15M01_06
 21. **Food and Drug Administration.** WATCHMAN LAA ClosureTechnology-P130013. Maryland: FDA, 2015 (consulta 21 Jun 2017). Disponible en: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm440621.htm>
 22. **Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al.** 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37 (38): 2893-962.
 23. **Piccini JP, Sievert H, Patel MR.** Left atrial appendage occlusion: rationale, evidence, devices, and patients election. *Eur Heart J*. 2017;38(12):869-76. doi: 10.1093/eurheartj/ehw330.
 24. **Trujillo P, Batista I, Vignolo G, Rivara A, Durán A, Lluberás R, et al.** Cierre percutáneo del apéndice auricular izquierdo. Reporte de dos casos. *Rev Urug Cardiol* 2015; 30 (2): 199-203.

Respuesta al Dr. Diego Freire

Luego de leer detenidamente la excelente descripción del Dr. Freire, debo decir que comparto muchas de sus palabras. Como otros colegas me alegro de que la tecnología haya avanzado para ofrecernos estrategias de prevención de una situación tan trágica como lo es el accidente cerebrovascular. Los dispositivos de oclusión de la orejuela han venido para quedarse y no solo han demostrado que el principal foco de formación de trombos en los pacientes con fibrilación auricular es la orejuela, sino también que su exclusión de la circulación reduce el riesgo de embolias. Sin embargo, es importante recordar algunas situaciones que hacen que este dispositivo no se encuentre como primera elección en las guías de la práctica clínica a nivel mundial.

- Los estudios pivotaes de donde obtenemos la mayor información al respecto, como el PROTECT AF y el PREVAIL, son estudios con diseño de no inferioridad. Esto significa que fueron creados con una potencia para demostrar que una estrategia se encuentra dentro de un rango “permitido” de inferioridad o superioridad definido por los autores con respecto al estándar de tratamiento.
- En ambos estudios el estándar de tratamiento fue warfarina y en ninguno de ellos se probaron los anticoagulantes directos (ACOD). Es sabido que la warfarina presenta una mayor tasa de eventos hemorrágicos que los ACOD, con igual o menor capacidad de prevención de los eventos cardioembólicos.

- Los pacientes incluidos en los estudios de oclusión debían poder recibir warfarina al menos por 45 días y posteriormente aspirina y clopidogrel. En ninguno de los casos se incluyeron pacientes con contraindicación absoluta para anticoagulación.
- Luego de la oclusión en muchas experiencias se describen distintos grados de permeabilidad de la orejuela por falta de exclusión completa. El impacto de estos *leaks* desde el punto de vista clínico no es conocido, como tampoco se sabe si su presencia obliga a continuar con la anticoagulación.
- Los pacientes incluidos en los estudios tuvieron un score de entre 2,2 y 2,8, por lo que muchos investigadores cuestionan que el riesgo embólico no fue lo suficientemente alto como para asegurar la protección cardioembólica. Al diseñarse los estudios con un punto final combinado de

eventos isquémicos y hemorrágicos en pacientes de por sí con bajo riesgo isquémico, el grupo con menos tiempo de exposición a anticoagulación será favorecido.

- Se postulan otras fuentes tromboembólicas más allá de la orejuela, de las cuales los pacientes se protegerían con ACOD y no así con los dispositivos de cierre de orejuela.
- La tasa de complicaciones en el implante de dispositivos no es despreciable, sobre todo para operadores con bajo volumen de práctica en dicha materia.

En conclusión, creo que con la evidencia al día de hoy los ACOD deberían ser la primera opción para el tratamiento de la fibrilación auricular y cuando estos no puedan ser administrados debemos considerar la atractiva opción de los dispositivos de oclusión.

Dr. Juan Pablo Costabel

Respuesta al Dr. Juan Pablo Costabel

La fibrilación auricular (FA) no valvular aumenta en prevalencia a medida que aumenta la expectativa de vida al igual que las enfermedades comórbidas, por lo que el dilema acerca de cómo prevenir o disminuir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico (y sus consecuencias devastadoras) sin aumentar la tasa de sangrados graves es un hecho que se va a presentar cada vez más frecuentemente en nuestra práctica clínica.

En los casos con alto riesgo de ACV y alto riesgo de sangrado o contraindicación para la anticoagulación es donde se debe ser más preciso a la hora de decidir un tratamiento. Específicamente en el paciente analizado, reinstalar anticoagulación, incluso con nuevos anticoagulantes orales (ACO), determina un riesgo significativo de sangrado mayor dado el elevado score HASBLED. Y un nuevo sangrado cerebral puede ser mortal o incapacitante.

El tratamiento “patrón oro” para la prevención del ACV en la FA no valvular es la anticoagulación con antivitaminas K o nuevos ACO. Sin embargo, por múltiples motivos, pero fundamentalmente por el alto riesgo de sangrado, por presencia de sangrado grave o por mala adherencia, muchos pacientes suspenden estos fármacos, por lo que deben buscarse otras alternativas terapéuticas.

En este sentido, la evidencia de los estudios clínicos y de series de casos de la vida real (cada vez más abundantes en la literatura) le han dado un lu-

gar al cierre de la orejuela izquierda (OAI) en este escenario.

Las mayores carencias en la evidencia científica son:

- La falta de estudios randomizados que comparen el cierre de la OAI con los nuevos ACO o con placebo en pacientes con las características mencionadas (como fue comentado, todos los estudios randomizados publicados comparan cierre de orejuela con warfarina).
- La falta de seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con cierre de la OAI.

En este sentido recientemente se publicó la evolución a un año de 1.021 pacientes del estudio inicial EWOLUTION⁽¹⁾, en el que se usó el dispositivo Watchman. En el seguimiento se hizo ecocardiograma transesofágico luego de dos meses promedio desde el procedimiento, que mostró presencia de fuga de más de 5 mm en solo 1% y presencia de trombo vinculado al dispositivo en 3,7% (hecho este que determina la necesidad de una mayor información). En un año promedio de seguimiento presentó ACV isquémico o embolia sistémica el 1,5%, para un riesgo anual de 7,2% de acuerdo al CHA₂DS₂-VASc (reducción del riesgo de 84%). No hubo ACV hemorrágicos. Consideramos que son necesarios datos de seguimientos más prolongados.

Otro aspecto importante a la hora de decidir el tratamiento, como en el caso que hemos comentado, es la adecuada selección de los pacientes para cierre de OAI. Debe destacarse que este tratamiento no es una alternativa a los anticoagulantes, sino que debe plantearse cuando hay un muy alto riesgo de sangrado o contraindicación para la anticoagulación.

Podemos concluir que a pesar de la falta de estudios randomizados y que se trata de una técnica re-

ciente y, por lo tanto, con relativamente escaso número de casos y poco tiempo de seguimiento, el cierre de la OAI se está ganando un lugar en la prevención del ACV en la FA no valvular para un grupo seleccionado de pacientes. Deberá, sin embargo, sobreponerse a “la prueba del tiempo”.

Dr. Diego Freire

1. **Boersma LV, Ince H, Kische S, Pokushalov E, Schmitz T, Schmidt B, et al.** Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral an-

ticoagulation: 1-year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm*.
pii: S1547-5271(17)30715-4.
doi: 10.1016/j.hrthm.2017.05.038.