

Editorial

Resultados a largo plazo tras el cierre de la orejuela izquierda: ampliando la perspectiva en la prevención no farmacológica del ictus en pacientes con fibrilación auricular



Long-term Outcomes Following Left Atrial Appendage Closure: Gaining Perspective on Non-pharmacological Stroke Prevention in Atrial Fibrillation

Lluís Asmarats y Josep Rodés-Cabau*

Quebec Heart & Lung Institute, Laval University, Quebec City, Québec, Canadá

Historia del artículo:

On-line el 1 de marzo de 2019

El interés por el potencial trombogénico de la orejuela izquierda (OI) se remonta a 1949, cuando Madden llevó a cabo la primera escisión quirúrgica de esta estructura anatómica¹. Un conjunto creciente de publicaciones en la última mitad de siglo, junto con el desarrollo durante las 2 últimas décadas de estrategias percutáneas para el cierre de la OI han contribuido a un uso extendido de esta técnica para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular, en particular en aquellos con alto riesgo hemorrágico². A pesar de las continuas mejoras en los resultados de las intervenciones fruto de una mayor experiencia de los operadores e innovaciones tecnológicas³, existen muy pocos datos sobre los resultados a largo plazo tras el cierre percutáneo de la OI^{4,5}.

En un reciente artículo publicado en *Revista Española de Cardiología*, López-Mínguez et al.⁶ analizan los resultados a largo plazo del Registro Ibérico II en pacientes con contraindicación para la anticoagulación sometidos a cierre de OI. El estudio incluyó 167 pacientes del Registro Ibérico I⁷ y otros 431 pacientes incluidos posteriormente, con una población final a estudio de 598 pacientes (mediana de edad: 75 años, mediana de la escala CHA₂DS₂-VASc: 4, mediana de la escala HAS-BLED: 3). De estos, 487 (81%) se sometieron a cierre de OI con el dispositivo Amplatzer Cardiac Plug/Amulet (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, Estados Unidos) y 111 (19%) recibieron el dispositivo WATCHMAN (Boston Scientific, Natick, MA, Estados Unidos). Las tasas de éxito de cierre de OI y de complicaciones mayores fueron del 95,8 y del 5,0%, respectivamente. Tras un seguimiento medio de ~2 años, las tasas de muerte, ictus isquémico y hemorragia grave fueron de 7,0, 1,6 y 3,9% pacientes-año, respectivamente; lo que representó una reducción del 81% y del 39% con respecto a la incidencia esperada de ictus isquémico y hemorragia grave, según las escalas de riesgo tromboembólico y hemorrágico, respectivamente. Cabe destacar que 29% de los pacientes tuvieron seguimiento a muy largo plazo (> 2 años, media de ~ 4 años), con resultados similares respecto a la reducción de ictus, aunque con una reducción considerablemente mayor (de hasta ~ el 60%) de los eventos hemorrágicos graves. La incidencia de trombosis asociada a dispositivo evaluada

por ecocardiografía transesofágica (ETE) durante los 6 meses posteriores a la intervención, fue del 4,7%, asociándose a un mayor riesgo de ictus durante el seguimiento. La edad, la hemorragia intracraneal y el ictus se asociaron con una mayor mortalidad durante el seguimiento.

La naturaleza prospectiva y de «vida real» de este amplio registro, con un seguimiento medio de ~4 años en más de una cuarta parte de los pacientes, representa sin lugar a dudas la principal fortaleza del trabajo de López-Mínguez. Sin embargo, existen algunas limitaciones que merecen ser mencionadas. En primer lugar, aunque los estudios observacionales multicéntricos en la práctica cotidiana se hallan generalmente sujetos a variabilidad entre centros, se desconoce el número y periodicidad de visitas durante el seguimiento, así como el porcentaje de datos perdidos o las pérdidas de seguimiento. Segundo, se carece de información detallada sobre el tratamiento antitrombótico posterior a la intervención, asumiéndose doble antiagregación durante 3 a 6 meses en todos los pacientes seguido de ácido acetilsalicílico durante un 6 a 12 meses. No obstante, los mismos autores informaron de que > 10% de los pacientes incluidos en el Registro Ibérico I habían recibido un tratamiento antitrombótico distinto de la doble antiagregación (lo que representó el 28% de los pacientes incluidos en el presente estudio). Tercero, aunque se describe un riguroso (a la vez que admirable) seguimiento por imagen durante los 6 meses poscierre de OI, una vigilancia mediante ETE del 100% es poco probable y no se especificó el porcentaje real de pacientes a los que se practicó un ETE en los meses posteriores a la intervención. Además, no se documentaron las fugas residuales y no pudo realizarse una evaluación centralizada de las imágenes de ETE. Por último, la ausencia de monitorización y adjudicación independiente de eventos, si bien representan limitaciones inherentes a este tipo de registros, pueden conllevar una infraestimación de la incidencia real de los eventos clínicos.

Varios estudios han evaluado la seguridad y eficacia a largo plazo de los dispositivos de cierre de OI más comúnmente utilizados (tabla 1)⁴⁻¹³. Sin embargo, los estudios con más de 4 o 5 años de seguimiento han sido muy escasos^{4,5}. La mortalidad a largo plazo tras el cierre de OI ha oscilado entre el 3,8% y el 33,7%, con una amplia variabilidad en función de la duración del seguimiento (entre 20 y 50 meses)⁴⁻¹³. La mayoría de los pacientes que se someten actualmente a cierre de OI son de edad avanzada, con contraindicación a los anticoagulantes y múltiples comorbilidades, estando por ello expuestos a un alto riesgo de mortalidad.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.03.020>

* Autor para correspondencia: Quebec Heart & Lung Institute, Laval University, 2725 chemin Ste-Foy, G1 V 4G5 Quebec City, Québec, Canadá.

Correo electrónico: josep.rodés@criucpq.ulaval.ca (J. Rodés-Cabau).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.11.024>

0300-8932/© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tabla 1

Estudios sobre el seguimiento a largo plazo tras el cierre percutáneo de orejuela izquierda

Primer autor, año	N	Dispositivo, %	CHA ₂ DS ₂ -VAS _c	HAS-BLED	Seguimiento, meses ^a	Ictus isquémico, %	Hemorragia mayor, %	TID, %	Mortalidad, %
Nietlispach et al. ⁸ , 2013	152	DND (21), ACP (79)	3,4 ± 1,7	2,4 ± 1,2	32 [1-120]	1,3	2,6	16,0	10,5
López-Mínguez et al. ⁷ , 2015	167	ACP	4 [3-6]	3 [3-4]	22 ± 8	4,4	5,7	8,2	10,8
Wiebe et al. ⁹ , 2015	102	WM	4,3 ± 1,7	2,9 ± 1,2	36 ± 19	2,0	5,9	2,1	9,8
Santoro et al. ¹⁰ , 2016	134	ACP	4 [3-5]	3 [2-4]	22 ± 12	1,5	2,2	1,4	6,0
Reddy et al. ⁴ , 2017	1.114	WM	3,9 ± 1,5	ND	48 ± 21	6,1 ^b	11,6	ND	14,5
Betts et al. ¹¹ , 2017	371	WM (63), ACP (34,7), Lariat (1,7), WC (0,6)	4,2 ± 1,6	3,3 ± 1,2	25 ± 16	1,2	0,9	ND	3,8
Berti et al. ¹² , 2017	613	ACP/Amulet	4,2 ± 1,5	3,2 ± 1,1	20 ± 17	2,6	3,7	1,8	7,4
Korsholm et al. ¹³ , 2017	107	ACP (67), Amulet (33)	4,4 ± 1,6	4,1 ± 1,1	28 (19-38)	5,6	9,3	1,9	18,7
Regueiro et al. ⁵ , 2018	101	ACP (82), Amulet (3), WM (15)	5 ± 2	4 ± 1	50 ± 16	6,9	19,8	2,5	33,7
López-Mínguez et al. ⁶ , 2018	598/176 ^c	ACP (46), Amulet (35), WM (19)	4,4 ± 1,5/4,3 ± 1,5 ^c	3,4 ± 1,2/3,4 ± 0,9 ^c	23/47 ^c	3,0/5,7 ^c	7,5/9,7 ^c	4,7	13,3/17,6 ^c

ACP, Amplatzer Cardiac Plug; CHA₂DS₂-VAS_c, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad, diabetes, antecedentes de ictus, enfermedad vascular, sexo; TAD, tromboembolia asociada al dispositivo; HAS-BLED, hipertensión, función hepática/renal alterada, antecedentes de ictus, antecedentes de hemorragia o predisposición a la misma, INR lábil, edad avanzada, fármacos/alcohol de manera concomitante; ND, no disponible; DND, dispositivos no dedicados; WC, WaveCrest; WM, WATCHMAN.

^a El seguimiento se expresa como media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

^b Ictus o embolia sistémica.

^c Subgrupo con seguimiento > 24 meses.

La mortalidad global observada en el Registro Ibérico II es ligeramente superior a la observada en la mayor parte de los estudios observacionales con un seguimiento similar^{4,7-12}, pero inferior a la proporcionada por Korsholm et al.¹³ y Regueiro et al.⁵. Es preciso mencionar que el trabajo de Regueiro incluyó a la población con mayor perfil de riesgo y seguimiento (hasta 8 años) hasta la fecha⁵, lo que explicaría en parte estas diferencias. Sin embargo, se requieren estudios que incluyan mayor número de pacientes para evaluar adecuadamente los factores de riesgo asociados con una mayor mortalidad tras el cierre de OI e identificar a los pacientes a los que un tratamiento preventivo como el cierre de OI pueda resultar útil.

Uno de los hallazgos más notables del Registro Ibérico II fue el beneficio sostenido en la prevención tromboembólica (comparado con el riesgo estimado según las puntuaciones de riesgo tromboembólico de cohortes históricas), que constituye la razón de ser del cierre de OI. La baja incidencia de ictus observada en este registro se compara favorablemente con la observada en la mayor parte de estudios previos^{4,5,7,12,13}. Asimismo, la incidencia anual de ictus del 1,5% (incidencia acumulada, 5,7%) en el subgrupo de pacientes con más de 2 años de seguimiento fue similar a la observada en el análisis combinado a 5 años de los estudios PROTECT AF (*Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation*) y PREVAIL (*Prospective Randomized Evaluation of the WATCHMAN LAAC Device in Patients With AF Versus Long-Term Warfarin Therapy*)⁴ y en el trabajo de Regueiro, también con un seguimiento medio de ~ 4 años⁵. El estudio en curso ASAP-TOO (NCT02928497) aleatorizará a unos 900 pacientes con FA no valvular no aptos para la anticoagulación, a cierre de OI con el dispositivo WATCHMAN o a tratamiento médico (antiagregación simple o nada) en un diseño 2:1, y proporcionará evidencia definitiva sobre la eficacia a largo plazo del cierre de OI en esta población.

La tasa de hemorragia mayor fue del 7,5% en el conjunto de la población, frente a 9,7% en aquellos pacientes con un seguimiento > 2 años (incidencia anual de sangrado del 3,9 y el 2,6%, respectivamente), con una clara tendencia a la reducción de

los episodios hemorrágicos en aquellos pacientes con un seguimiento más largo. No obstante, esto representa una incidencia mucho mayor que la del ictus isquémico, y la mayor parte de sangrados son de origen gastrointestinal. Cabe destacar que la incidencia de hemorragia intracraneal a los 2 años del cierre de OI fue similar a la esperada según las escalas de riesgo hemorrágico (0,8 frente a 0,9 por 100 pacientes-año, respectivamente), lo que sugiere un posible efecto deletéreo de la doble antiagregación administrada en los meses posteriores a la intervención. De hecho, la hemorragia intracraneal se asoció con una mayor mortalidad durante el seguimiento. La incidencia de eventos hemorrágicos observada entre los pacientes con un seguimiento medio de 4 años fue similar a la observada en el análisis a 5 años de los estudios PROTECT AF y PREVAIL, si bien dichos estudios incluyeron a una población de menor riesgo (apta para la anticoagulación). La reducción progresiva del riesgo hemorrágico a lo largo del tiempo observada en el Registro Ibérico II es de gran importancia, particularmente si se considera el alto perfil de riesgo de la población a estudio (mediana de la escala HAS-BLED de 3, con un 70% de los pacientes con antecedentes de hemorragia), lo que sugiere que el incremento del riesgo de complicaciones hemorrágicas precoces podría estar en parte en relación con el tratamiento antiagregante recibido tras el cierre de OI. Se precisan más estudios aleatorizados para esclarecer cuál es el tratamiento antitrombótico óptimo para reducir el riesgo isquémico sin aumentar significativamente el riesgo de hemorragia tras el cierre de OI.

La tromboembolia asociada al dispositivo de cierre de OI sigue siendo una preocupación mayor, con incidencias que varían entre el 1 y el 17%³. La incidencia de tromboembolia de dispositivo en el estudio de López-Mínguez et al.⁶ fue del 4,7%, según evaluación mediante ETE entre 3 y 6 meses tras el implante, siendo más frecuente con el dispositivo Amplatzer Cardiac Plug (7,6%) que con los dispositivos Amulet (2,4%) o WATCHMAN (0,9%). Estos hallazgos concuerdan con observaciones anteriores que sugieren mayores tasas de tromboembolia con el dispositivo Amplatzer Cardiac Plug debido a una mayor trombogenicidad de su tornillo proximal más prominente¹⁴.

No obstante, lo contrario fue observado en un registro reciente que mostró una incidencia de trombosis mucho mayor en aquellos pacientes tratados con el dispositivo Amulet¹⁵. Hay que destacar que la trombosis asociada al dispositivo se asoció con un mayor riesgo de ictus isquémico durante el seguimiento (11,1 y frente a 2,6%; $p = 0,041$), resultados similares a los obtenidos en dos recientes estudios a gran escala^{15,16}. No obstante, en el trabajo de López-Mínguez et al. no se especificó el tratamiento antitrombótico en el momento de la trombosis de dispositivo, y la heterogeneidad en el seguimiento mediante ETE tras la intervención junto con la ausencia de una adjudicación independiente para las trombosis atenúa parcialmente el valor de dichas observaciones. Así, mientras que hay varios estudios evaluando el tratamiento antitrombótico óptimo tras el cierre de OI, son precisos estudios prospectivos que evalúen la asociación entre la trombosis asociada a dispositivo y el ictus posterior, así como la eficacia y la duración de la anticoagulación oral para la resolución de dichas trombosis.

El objetivo final del cierre de OI en pacientes con FA no valvular no aptos para el tratamiento anticoagulante es prevenir las complicaciones tromboembólicas, minimizando al mismo tiempo el riesgo hemorrágico. Los resultados presentados por López-Mínguez et al. añaden información valiosa en relación con la eficacia y seguridad del cierre de OI a largo plazo, a la evidencia previamente disponible en pacientes del mundo real. No obstante, hacen falta nuevos estudios con mayor número de pacientes y seguimientos más largos, además de estudios aleatorizados comparando los distintos dispositivos comercializados y emergentes, así como una mejor comprensión del impacto clínico a largo plazo de la trombosis asociada a dispositivo y de las fugas residuales. También será importante obtener datos basados en la evidencia en relación al tratamiento antitrombótico posterior al cierre de OI. Por último, los resultados de los estudios en marcha proporcionarán en los próximos años una respuesta definitiva sobre el papel del cierre de OI como alternativa no farmacológica para la prevención tromboembólica en pacientes de alto riesgo.

AGRADECIMIENTOS

L. Asmarats contó con una subvención de la Fundación Alfonso Martín Escudero, Madrid, España. J. Rodés-Cabau ocupa la cátedra de investigación canadiense *Fondation Famille Jacques Larivière* para el desarrollo de intervenciones para cardiopatías estructurales.

CONFLICTO DE INTERESES

J. Rodés-Cabau ha recibido subvenciones institucionales para proyectos de investigación de Boston Scientific. L. Asmarats no ha notificado ningún posible conflicto de interés con respecto al contenido de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- Madden JL. Resection of the left auricular appendix; a prophylaxis for recurrent arterial emboli. *J Am Med Assoc.* 1949;140:769-772.
- Segers VFM. *Heidbuchel Evidence and Indications for Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Rev Esp Cardiol.* 2018;71:700-702.
- Asmarats L, Rodés-Cabau J. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure: Current Devices and Clinical Outcomes. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10:e005359 <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005359>
- Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2964-2975.
- Regueiro A, Cruz-Gonzalez I, Bethencourt A, et al. Long-term outcomes following percutaneous left atrial appendage closure in patients with atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2018;52:53-59.
- López-Mínguez JR, Nogales-Asensio JM, Infante De Oliveira E, et al. Long-term Event Reduction After Left Atrial Appendage Closure. Results of the Iberian Registry II. *Rev Esp Cardiol.* 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2018.03.017>.
- López Mínguez JR, Asensio JM, Gragera JE, et al. Two-year clinical outcome from the Iberian registry patients after left atrial appendage closure. *Heart.* 2015;101:877-883.
- Nietlispach F, Gloekler S, Krause R, et al. Amplatzer left atrial appendage occlusion: single center 10-year experience. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;82:283-289.
- Wiebe J, Franke J, Lehn K, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure With the Watchman Device: Long-Term Results Up to 5 Years. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:1915-1921.
- Santoro G, Meucci F, Stolcova M, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion in patients with non-valvular atrial fibrillation: implantation and up to four years follow-up of the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention.* 2016;11:1188-1194.
- Betts TR, Leo M, Panikker S, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion using different technologies in the United Kingdom: A multicenter registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;89:484-492.
- Berti S, Santoro G, Brscic E, et al. Left atrial appendage closure using AMPLATZER devices: A large, multicenter, Italian registry. *Int J Cardiol.* 2017;248:103-107.
- Korsholm K, Nielsen KM, Jensen JM, Jensen HK, Andersen G, Nielsen-Kudsk JE. Transcatheter left atrial appendage occlusion in patients with atrial fibrillation and a high bleeding risk using aspirin alone for post-implant antithrombotic therapy. *EuroIntervention.* 2017;12:2075-2082.
- Lempereur M, Aminian A, Freixa X, et al. Device-associated thrombus formation after left atrial appendage occlusion: A systematic review of events reported with the Watchman, the Amplatzer Cardiac Plug and the Amulet. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;90:E111-E121.
- Fauchier L, Cinaud A, Brigadeau F, et al. Device-Related Thrombosis After Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1528-1536.
- Dukkipati SR, Kar S, Holmes DR, et al. Device-Related Thrombus After Left Atrial Appendage Closure. *Circulation.* 2018;138:874-885.