

Editorial

Evidencia e indicaciones del cierre percutáneo de la orejuela izquierda

Evidence and Indications for Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage



Vincent F.M. Segers^{a,b} y Hein Heidbuchel^{a,c,*}

^a Department of Cardiology, University Hospital Antwerp, Edegem, Bélgica

^b Laboratory of Physiopharmacology, University of Antwerp, Antwerp, Bélgica

^c Cardiovascular Research Group, University of Antwerp, Antwerp, Bélgica

Historia del artículo:

On-line el 30 de junio de 2018

El tratamiento habitual para los pacientes con fibrilación auricular (FA) en la prevención de eventos tromboembólicos es la administración de anticoagulantes orales (ACO). Sin embargo, los ACO se asocian con riesgo de hemorragias mayores o menores, lo cual adquiere, en el caso de algunos pacientes, mayor relevancia que la propia prevención de las complicaciones tromboembólicas. Una estrategia terapéutica alternativa para la prevención de accidentes cerebrovasculares en los pacientes con FA es el cierre percutáneo de la orejuela izquierda (OI). Este procedimiento se fundamenta en que la mayoría de los coágulos se forman en la OI, de modo que mediante la obliteración se previene la formación de coágulos. Los dispositivos utilizados con mayor frecuencia en el cierre percutáneo de la OI (cierre u oclusión de la OI) son el sistema Watchman (Boston Scientific Corporation; Marlborough, Massachusetts, Estados Unidos) y el ocluidor de Amplatz Amulet (St. Jude Medical, Inc. [Grupo Abbott]; St. Paul, Minnesota, Estados Unidos). Sin embargo, los datos actuales sobre el pronóstico a corto y largo plazo del uso de estos dispositivos son todavía incompletos, lo cual dificulta la elección del tratamiento.

Solo se ha evaluado el cierre percutáneo de la OI comparado con ACO en 2 ensayos clínicos controlados y aleatorizados. Tanto el estudio PROTECT AF¹ como el PREVAIL² evaluaron el implante del dispositivo Watchman comparado con los antagonistas de la vitamina K (AVK) (warfarina). Todos los pacientes con FA incluidos en el estudio debían ser aptos para el tratamiento con AVK³. Durante los últimos años, han aparecido numerosos análisis de estos ensayos en las publicaciones médicas. Se ha publicado recientemente un metanálisis y seguimiento a 5 años de los 2 ensayos combinados⁴. Aunque en el ensayo PREVAIL no se consiguió el objetivo de no inferioridad, la variable combinada de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte cardiovascular fue similar entre los grupos asignados a implante del dispositivo Watchman y los asignados a tratamiento con AVK en ambos ensayos combinados (*hazard ratio* [HR] = 0,82; *p* = 0,27). Además, las tasas del conjunto de accidentes cerebrovasculares y embolias sistémicas fueron también similares (HR = 0,96; *p* = 0,87).

Es importante destacar que las tasas de accidentes cerebrovasculares isquémicos y de embolias sistémicas fueron superiores con el implante del dispositivo Watchman, pero esta diferencia no alcanzó significación estadística en el análisis a 5 años (HR = 1,71; *p* = 0,08), puesto que se realizó tras un seguimiento de 2,7 años (HR = 1,95; *p* = 0,05)⁵. Por lo tanto, la hipótesis original de que la oclusión de la OI es suficiente para prevenir los accidentes cerebrovasculares isquémicos presenta algunos fallos en su planteamiento. La razón estriba en que una proporción significativa de los coágulos se forman en el interior de la aurícula izquierda y que dichos coágulos resultarían de un estado procoagulante y vascular sistémico que conduciría tanto a la formación de coágulos en la aurícula como a la oclusión trombótica primaria de los vasos cerebrales. Por el contrario, los estudios PROTECT AF y PREVAIL demostraron la asociación del cierre de la OI con una reducción del 80% de los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos, del 59% de los accidentes cerebrovasculares invalidantes, del 52% de las hemorragias posteriores al procedimiento, del 41% de las muertes cardiovasculares y del 27% de las muertes por cualquier causa^{3,4}. La reducción de accidentes cerebrovasculares invalidantes tras el implante del dispositivo Watchman se justifica por el hecho de que los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos implican un efecto funcional invalidante superior a los isquémicos. Esto condujo a un nuevo enfoque en el cierre de la OI: su posible ventaja sobre las hemorragias le confiere una idoneidad particular para los pacientes con FA expuestos a un alto riesgo de hemorragias o con contraindicaciones al tratamiento con ACO, ya que se obtiene un beneficio clínico neto en comparación con los AVK.

Los estudios PROTECT AF y PREVAIL se diseñaron y se realizaron en un momento en que los AVK eran todavía el tratamiento de elección para los pacientes con FA. Sin embargo, numerosos ensayos clínicos controlados y aleatorizados han demostrado en los últimos años que los nuevos ACO no antagonistas de la vitamina K (NACO) muestran un claro beneficio clínico neto comparados con la warfarina^{6,7}. Esto ha dado lugar a una evidente preferencia en la guía ESC 2016 por los NACO frente a los AVK para pacientes con FA candidatos al tratamiento. Comparados con los AVK, los NACO obtienen tasas de hemorragia significativamente menores, sin producirse un aumento de los accidentes cerebrovasculares isquémicos y las embolias sistémicas⁷, al contrario que lo observado en los ensayos que comparan el cierre de la OI con la

* Autor para correspondencia: Department of Cardiology, University Hospital Antwerp, Wilrijkstraat 10, 2650 Edegem, Bélgica

Correo electrónico: hein.heidbuchel@uza.be (H. Heidbuchel).

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

warfarina. Además, los datos reales sobre los NACO confirman su beneficio clínico neto comparados con la warfarina también en grupos de mayor riesgo, como son los ancianos o demás pacientes expuestos a un riesgo hemorrágico creciente^{8,9}. Por otro lado, la estrategia terapéutica de antiagregación plaquetaria doble combinada con anticoagulantes, que formaba parte del protocolo original para el cierre de la OI, se ha sustituido en la práctica actual por tratamientos combinados menos agresivos y de menor duración. Por lo tanto, la cuestión de mayor calado aún sin resolver reside actualmente en si hay un beneficio clínico neto en el cierre de la OI comparado con el tratamiento con NACO. Es evidente que con objetivos contrapuestos inclinando la balanza, no resulta clara la manera de poder compararlos. El resultado en conjunto es que no hay datos fiables en que basar la elección entre cierre de la OI o NACO.

Están en curso un número considerable de registros de pacientes que han recibido un cierre de la OI. Aunque los registros no facilitan tanta información como los ensayos clínicos controlados y aleatorizados en lo que respecta a las indicaciones y el beneficio clínico neto, sí que ofrecen información valiosa sobre las tasas de complicaciones y los resultados a largo plazo¹⁰. El éxito del procedimiento y las tasas de complicaciones son relevantes, puesto que pueden neutralizar cualquier beneficio vitalicio del cierre de la OI comparado con el tratamiento con AVK. Se han publicado recientemente los datos sobre los pacientes a los que se implantó el dispositivo Watchman en Estados Unidos (cohorte incluida tras la aprobación del dispositivo en ese país), con la advertencia de que se trata de un registro organizado y gestionado por un patrocinador¹¹. De una serie consecutiva de 3.822 pacientes, el implante tuvo éxito en el 95,6% de los casos. Las tasas de complicaciones durante el procedimiento incluían el 1,02% de taponamientos pericardiacos, el 0,24% de embolizaciones del dispositivo, el 0,078% de accidentes cerebrovasculares asociados con el procedimiento y el 0,078% de muertes asociadas con el procedimiento. En su conjunto, las tasas de complicaciones fueron menores en esta cohorte participante tras la aprobación del dispositivo que en las de los ensayos PROTECT AF y PREVAIL, aunque un 71% de los cardiólogos intervencionistas eran nuevos y no tuvieron implicación en los ensayos clínicos¹¹. El ensayo EWOLUTION es un registro europeo que incluye a 1.025 pacientes. Aunque su cohorte es de menor tamaño que la estadounidense, se han publicado los datos que cubren tanto la fase en torno al implante como el seguimiento al año¹². El hallazgo más interesante de este registro es la tasa de accidentes cerebrovasculares del 1,1%, que representa una reducción del 84% del riesgo relativo (comparado con la ausencia de anticoagulantes) respecto a lo esperable según la escala CHADS₂ (una tasa de accidentes cerebrovasculares del 7,2%)¹². A la mayoría de los pacientes del registro EWOLUTION no se les administraron AVK/NACO tras el implante, sino únicamente tratamiento antiagregante plaquetario o incluso ningún tratamiento, lo cual no parece que influyera en la incidencia de accidentes cerebrovasculares o de cualquier otro evento tromboembólico¹². En el registro belga recientemente publicado de cierre de la OI de una serie consecutiva de 457 pacientes¹³, el implante tuvo éxito en el 97,1% de los casos. Las tasas de complicaciones durante el procedimiento incluían el 1,9% de taponamientos pericárdicos, el 0,4% de embolizaciones del dispositivo y el 0,6% de muertes asociadas con el procedimiento. La tasa anual de accidentes cerebrovasculares fue del 1,2%, pareja a la del registro EWOLUTION.

La seguridad y la eficacia del implante de dispositivos distintos del sistema Watchman no se ha determinado mediante ensayos clínicos controlados y aleatorizados. Las diferencias en el diseño del dispositivo, el pronóstico del implante, la fuga residual del dispositivo y las trombosis asociadas con el dispositivo pueden influir en el beneficio clínico neto. Se echan en falta comparaciones directas vis a vis entre los distintos dispositivos, aunque en el

registro belga no se observaron diferencias al comparar el sistema Watchman con el ocluser Amplatz Cardiac Plug (ACP) (St. Jude Medical, Inc. [Grupo Abbott]; St. Paul, Minnesota, Estados Unidos) o el Amulet¹³. Asimismo, están en curso o en fase de diseño algunos ensayos de no inferioridad de nuevos dispositivos comparados con el sistema Watchman. Por ejemplo, el ensayo *AMPLATZER Amulet LAA Occluder Trial* (Amulet IDE) (NCT02879448), que comenzó a incluir a pacientes en 2016, es un ensayo clínico controlado y aleatorizado que compara el dispositivo Amulet con el sistema Watchman en 1.600 pacientes y cuya finalización está prevista para 2023.

Otra preocupación importante para los médicos es saber identificar qué pacientes son candidatos al cierre de la OI y qué factores se debe tener en cuenta. El primer tratamiento de elección para la prevención de las complicaciones tromboembólicas en los pacientes con FA sigue siendo la anticoagulación oral, preferiblemente con NACO, salvo contraindicación¹⁴. Según los ensayos aleatorizados mencionados^{3,4}, el cierre de la OI es menos eficaz en la prevención de los accidentes cerebrovasculares isquémicos y las embolias sistémicas que la anticoagulación oral y debe presumirse una eficacia incluso menor en el caso de los NACO. La anticoagulación tiene la ventaja añadida de prevenir los accidentes cerebrovasculares causados por trombos formados fuera de la OI. Por lo tanto, el cierre de la OI no se presenta en la guía de la ESC como un tratamiento sustitutivo de los ACO para los pacientes con FA⁶. Por otro lado, y a pesar de que el riesgo hemorrágico si se trata a los pacientes con NACO sea menor que con AVK, algunos todavía sufren hemorragias que ponen en peligro su vida. Teniendo en cuenta el beneficio a largo plazo en cuanto a hemorragias con el cierre de la OI frente a los AVK, en el caso concreto de las hemorragias no relacionadas con procedimientos, se puede anticipar un beneficio clínico neto del cierre de la OI para los pacientes con alto riesgo hemorrágico. Así pues, la guía ESC menciona que el cierre de la OI está indicado para la prevención de accidentes cerebrovasculares en los pacientes con AF y contraindicación para el tratamiento anticoagulante a largo plazo (clase IIb, nivel de evidencia B), mientras que reconoce que no hay ensayos prospectivos oficiales que hayan evaluado el cierre de la OI frente a los NACO en tales pacientes con FA⁶. La monoterapia con ácido acetilsalicílico no es la alternativa: mientras que la prevención de accidentes cerebrovasculares supone, en el mejor de los casos, un 30%, los registros del cierre de la OI muestran una reducción más acentuada de la tasa de accidentes cerebrovasculares, al menos cuando respecto a los controles históricos¹². Es preciso que el equipo de cardiólogos expertos en FA contraste opiniones sobre la elección de dichos pacientes, puesto que muchos no considerados aptos para el tratamiento con ACO pueden ser candidatos al tratamiento con NACO (es decir, después de ajustar las alteraciones del riesgo hemorrágico)^{6,14}.

Todavía quedan muchas incógnitas por resolver. Según lo mencionado previamente, se precisa una comparación directa entre el cierre de la OI y los NACO. Ha comenzado en la *Charles University* de la República Checa un estudio académico en el que se ha aleatorizado a 400 pacientes a tratamiento con NACO o cierre de la OI (PRAGUE-17: *Left Atrial Appendage Closure vs Novel Anti-coagulation Agents in Atrial Fibrillation*; NCT02426944). Otro estudio en marcha es el *STROKECLOSE (Prevention of Stroke by Left Atrial Appendage Closure in Atrial Fibrillation Patients After Intracerebral Hemorrhage*; NCT02830152) en el que se compara el cierre de la OI mediante el ocluser Amplatz Amulet con el tratamiento anticoagulante (AVK y NACO). Una segunda preocupación es cómo se comportan otros dispositivos, incluidos el Amulet y el Coherex WaveCrest (Coherex Medical, Inc. [Grupo Biosense Webster, Inc.]; Salt Lake City, Utah, Estados Unidos). Se obtendrá información en el futuro de una serie de ensayos de no inferioridad en los que se comparan dichos dispositivos con el

sistema Watchman. Todos los estudios sobre el cierre de la OI exigen un seguimiento a largo plazo para poder evaluar correctamente la eficacia y la seguridad de estos diferentes dispositivos entre grupos de pacientes diversos. Finalmente, se precisan algunos ensayos para evaluar prospectivamente tratamientos menos estrictos que combinan anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios tras un implante, utilizados a menudo en la práctica diaria. Están en marcha muchos registros en distintos países que aportarán datos complementarios a largo plazo sobre la mortalidad, las tasas de accidentes cerebrovasculares y de hemorragias, aunque evidentemente su valor científico será menor.

En conclusión, los estudios aleatorizados apuntan a que el cierre de la OI muestra menor efectividad en la reducción de los accidentes cerebrovasculares isquémicos que los AVK (y, probablemente, que los NACO). Sin embargo, puede demostrarse un efecto favorable a largo plazo en las hemorragias, que podría traducirse en un beneficio clínico neto, aunque se precisa confirmación frente a los NACO y tratamientos menos estrictos tras un implante. En lo que respecta a las guías, los NACO siguen siendo el tratamiento estándar para la prevención de los accidentes cerebrovasculares en la FA, puesto que el cierre de la OI no es una alternativa suficientemente probada. No obstante, puede considerarse el cierre de la OI para pacientes con contraindicación al tratamiento con ACO tras sopesar las opciones viables a la luz de los datos disponibles. En el mejor de los casos, todos estos pacientes deberían recibir un implante en el contexto de un ensayo clínico o registro prospectivo, ya que nuestros pacientes se merecen resultados de mayor rigor científico.

CONFLICTO DE INTERESES

H. Heidbuchel recibió honorarios por conferencias o ayudas de investigación de Daiichi-Sankyo, Pfizer, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Cardiome, Bracco Imaging Europe, Abbott, Medtronic y St. Jude Medical.

BIBLIOGRAFÍA

- Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, 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;127:720–729.
- Holmes DR, Kar S, Price MJ, 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;64:1–12.
- Saw J. Long-Term Results With Left Atrial Appendage Closure: Watching the Watchman. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2976–2978.
- 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.
- Holmes DR, Doshi SK, Kar S, 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;65:2614–2623.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18:1609–1678.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955–962.
- Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003725.
- Lamberts M, Staerk L, Olesen JB, et al. Major Bleeding Complications and Persistence With Oral Anticoagulation in Non-Valvular Atrial Fibrillation: Contemporary Findings in Real-Life Danish Patients. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e004517.
- de la Torre Hernandez JM, Edelman ER. From Nonclinical Research to Clinical Trials and Patient-registries: Challenges and Opportunities in Biomedical Research. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:1121–1133.
- Reddy VY, Gibson DN, Kar S, et al. Post-Approval US. Experience With Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:253–261.
- Boersma LV, Ince H, Kische S, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-Year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm*. 2017;14:1302–1308.
- Kefer J, Aminian A, Vermeersch P, et al. Transcatheter Left Atrial Appendage Occlusion for Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation: Results from the Belgian Registry. *EuroIntervention*. 2018;13:1603–1611.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J*. 2017;38:2137–2149.