

CIERRE PERCUTÁNEO DE LA OREJUELA DE LA AURÍCULA IZQUIERDA EN LA PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS ASOCIADAS A FIBRILACIÓN AURICULAR: UTILIDAD E INDICACIÓN ACTUAL

VALENTÍN C. ROEL

RESUMEN

Los pacientes portadores de fibrilación auricular presentan un elevado riesgo de accidente cerebrovascular de origen cardioembólico. La orejuela de la aurícula izquierda representa la fuente de trombosis en más del 90% de los pacientes portadores de fibrilación auricular no valvular. El siguiente trabajo tiene por objetivo desarrollar una revisión de la evidencia disponible acerca del cierre percutáneo de la orejuela de la aurícula izquierda en la prevención de eventos tromboembólicos asociados a fibrilación auricular no valvular exponiendo su utilidad en pacientes con contraindicación para el uso crónico de anticoagulantes orales y en comparación al tratamiento estándar con warfarina.

Palabras clave: orejuela de aurícula izquierda, cierre, oclusión, fibrilación auricular no valvular, dispositivos.

REVISTA CONAREC 2013 MAY-JUN;29(119):79-91 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente en el adulto.¹ Presenta una prevalencia del 1-2% a nivel mundial, afecta principalmente a sujetos de la tercera edad, en quienes alcanza el 15%.² El número de individuos que la padecen muestra un ascenso paralelo al crecimiento de la expectativa de vida. Se estima que el riesgo de desarrollar FA a lo largo de la vida es del 25% en mayores de 40 años. Según las proyecciones calculadas para el año 2050, 15,9 millones de personas serán portadoras de esta afección.³

Distintas enfermedades cardiovasculares, como la valvulopatía mitral, la hipertensión arterial y la enfermedad coronaria, se encuentran asociadas a la FA, siendo la causa no valvular la de mayor prevalencia. Aun luego del ajuste multivariado por otras enfermedades, la FA se asocia a un considerable aumento de la morbimorta-

lidad en la población afectada. El accidente cerebrovascular (ACV) constituye la complicación más devastadora, se ubica como la tercera causa de muerte y es la principal causa de discapacidad en países desarrollados.^{4,5}

Diversas estrategias terapéuticas como utilización de drogas antiarrítmicas y la ablación por radiofrecuencia han demostrado disminuir la carga sintomática, pero no han alcanzado a reducir significativamente la tasa de eventos tromboembólicos.^{6,7} Grandes ensayos clínicos han dado cuenta de la utilidad de la warfarina en la prevención del accidente cerebrovascular, así como de la superioridad frente al uso de aspirina (AAS) y de la combinación AAS-clopidogrel.⁸⁻¹⁰ A pesar de la probada eficacia de este anticoagulante, sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas la convierten en una droga de complicado manejo en la práctica clínica cotidiana. Dentro de estas dificultades se enumeran la interacción con alimentos y medicamentos, el estrecho rango terapéutico, la necesidad de monitoreo frecuente, y un elevado riesgo de sangrado. Estas limitaciones conducen inexorablemente a dos resultados diametralmente opuestos en su génesis, pero igualmente perjudiciales: la ausencia de protección ante eventos isquémicos y el elevado riesgo de sangrado.^{11,12} Por estas razones, solamente la mitad de los pacientes con alto riesgo de eventos cardioembólicos recibe tratamiento con warfarina.¹³

Nuevos anticoagulantes orales con distintos mecanismos de acción han sido evaluados en la prevención de eventos tromboem-

1. Jefe de residentes de Cardiología, Hospital General de Agudos "Dr. C. Durand". CABA, Rep. Argentina.

Correspondencia: valsis@hotmail.com

Conflictos de intereses: no existen.

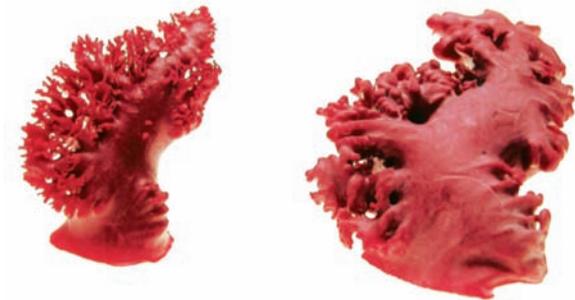


Figura 1. Cavidades de orejuelas auriculares izquierdas posmortem. A la izquierda observamos la cavidad de la OAI de un hombre de 52 años con ritmo sinusal premortem. Presenta un volumen de 5.880 cm³. A la derecha observamos la cavidad de una mujer de 76 años con ritmo fibrilación auricular premortem, con un volumen de 18.670 cm³. Presenta más de cinco lóbulos y ausencia de estructuras delgadas. Adaptado de Stöllberger C, Schneider B, Finsterer J. Elimination of the left atrial appendage to prevent stroke or embolism? Anatomic, physiologic, and pathophysiologic considerations. *Chest* 2003;124:2356-2362.

bólicos asociados a FA. Ilustran este grupo los inhibidores directos de la trombina y los inhibidores del factor Xa. Si bien estos fármacos han exhibido un mejor perfil de seguridad y una eficacia no inferior a la warfarina, no resuelven por completo las dificultades relacionadas con el sangrado y perpetúan la necesidad de tratamiento anticoagulante de por vida, por lo que numerosos pacientes encuentran aún condicionado su uso.¹⁴

Sustentada en una revisión de 23 estudios, pudo determinarse a la orejuela de la aurícula izquierda (OAI) como fuente de trombosis en el 90% de los pacientes portadores de FA no valvular.¹⁵ A la luz de estos resultados, distintos dispositivos de acceso percutáneo han sido diseñados específicamente para su cierre.¹⁶

La siguiente monografía tiene por objetivo realizar una revisión de la evidencia científica disponible acerca de cierre percutáneo de la orejuela de la aurícula izquierda como estrategia preventiva de ACV cardioembólico asociado a FA no valvular, exponiendo su utilidad en pacientes que presentan contraindicación para el uso de anticoagulantes y analizando su comportamiento frente al tratamiento estándar con warfarina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos médicos de internet: Medline para publicaciones incluidas en el Index Medicus y LILACS en referencia a publicaciones de revistas latinoamericanas.

La búsqueda se inició a partir de palabras clave como orejuela de aurícula izquierda, asociándole términos como cierre, oclusión, fibrilación auricular no valvular, dispositivos, accidente cerebrovascular, anticoagulación y las respectivas traducciones al idioma in-

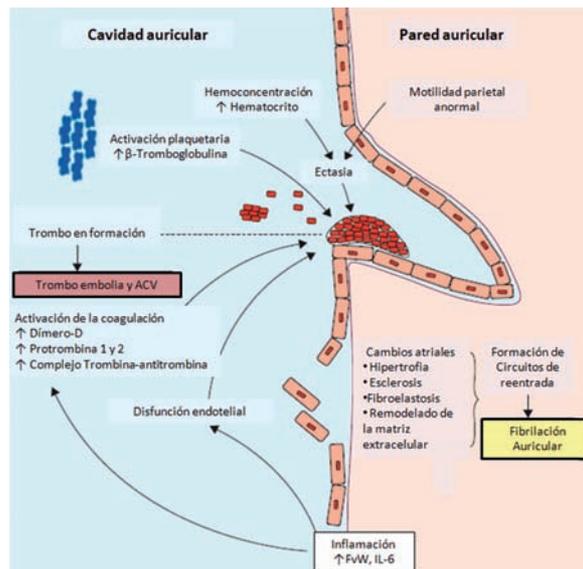


Figura 2. Componentes de la tríada de Virchow en la fibrilación auricular. Adaptado de: Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009;373:155-166.

glés. Se incluyeron artículos publicados en los últimos cuatro años con la excepción de trabajos referentes de publicación previa.

La búsqueda se completó en base a referencias cruzadas a partir de la bibliografía inicialmente consultada. Asimismo se utilizaron los recursos bibliográficos de la biblioteca de la Sociedad Argentina de Cardiología.

DESARROLLO

ROL DE LA OREJUELA DE LA AURÍCULA IZQUIERDA COMO FUENTE DETERMINANTE DE TROMBOSIS EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

La orejuela de la aurícula izquierda (OAI) es un remanente embrionario de la aurícula primitiva que se desarrolla durante la tercera semana de gestación. A diferencia de esta, el cuerpo de la aurícula izquierda proviene de las venas pulmonares. Presenta un orificio llamado *ostium* de conformación elíptica y 10-40 mm de diámetro que une la OAI con el cuerpo de la aurícula. El mismo se ubica entre la vena pulmonar superior izquierda y el ventrículo izquierdo. Por debajo de este cruza la arteria circunfleja en busca del surco auriculoventricular izquierdo. La OAI presenta una morfología tubular, con un tamaño que oscila entre los 0,77 y los 19,27 mm de longitud. En su interior se encuentra tapizada por un entramado trabecular constituido por los músculos pectíneos, y en contacto directo con ellos se desarrollan formaciones llamadas lobulaciones. Los análisis posmortem de la OAI revelaron el incremento de su tamaño en pacientes portadores de FA (**Figura 1**).

En la cara lateral y anterolateral de la OAI podemos encontrar depresiones o surcos, de unos 3,6 mm de diámetro y un rango de 0,5 a 10,3 mm. El promedio del espesor de la pared de la OAI fue de solo 1 mm (0,4 a 1,5 mm).⁵⁰ Las células endoteliales que recubren el interior son las encargadas de sintetizar el péptido natriurético auricular (PNA), el cual presenta un valor 40 veces superior respec-



Figura 3. Angiografía selectiva de orejuela de aurícula izquierda desde proyección oblicua anterior derecha. Adaptado de: Martínez A, Winter JW, Heusser F, et al. *Rev Chil Cardiol* 2010;29:146-154.

to al remanente auricular y ventricular. De esta manera la OAI actúa como reservorio y mediador adaptativo ante condiciones de sobrecarga de volumen en virtud de las propiedades natriuréticas y vasodilatadoras del PNA.^{51,52}

A su vez, este apéndice auricular contribuye al mantenimiento del gasto cardíaco. En una experiencia realizada en porcinos se observó que aquellos corazones que presentaban ligadura de la OAI el gasto cardíaco disminuía a la mitad de aquellos con OAI intacta. Esta diferencia en la función ventricular fue atribuida a la conservación de la contracción de la OAI. A diferencia de la orejuela de la aurícula derecha, presenta una disposición alargada, tubular e íntima unión con el cuerpo auricular. Esta conformación la convierte en una estructura anatómicamente predispuesta a la ectasia sanguínea.^{52,53}

El estudio de la trombogénesis ha despertado históricamente el interés en la comunidad médica. En el siglo XIX el anatomopatólogo alemán Rudolf Virchow describió la tríada que lleva su nombre, donde el flujo sanguíneo anormal, la lesión endotelial y la hipercoagulabilidad son identificados como los principales determinantes. Estos factores fueron identificados en la OAI. El flujo sanguíneo anormal se evidenciaba por la presencia de ectasia sanguínea y se visualizada como contraste espontáneo en el ecocardiograma. Los cambios anormales en la pared incluyeron dilatación auricular progresiva, denudación endocárdica e infiltración fibroblástica de la matriz extracelular, mientras que la activación de plaquetas y el aumento del factor de crecimiento y del factor de Von Willebrand predisponen a hipercoagulabilidad⁵⁴ (Figura 2).

En una revisión de 23 estudios desarrollada por Blackshear y Odell, la OAI fue examinada por autopsia, ecocardiograma transesofágico (ETE), o mediante la inspección directa intraoperatoria. Incluyeron un total 3726 pacientes portadores y no portado-



Figura 4. Visualización de la orejuela de la aurícula izquierda por ecocardiografía transesofágica. Se realiza medición del diámetro del ostium. Adaptado de: Martínez A, Winter JW, Heusser F, et al. *Rev Chil Cardiol* 2010;29:146-154.

res de cardiopatía reumática asociada a FA. Dentro de los hallazgos, la distribución de trombos resultó heterogénea en cuanto a frecuencia y distribución (Tabla 1). El trombo intracardiaco fue identificado en el 13% de los casos independientemente de la asociación con enfermedad valvular, el 57% de los trombos ubicados en la aurícula izquierda de pacientes portadores de FA reumática se encontraron en la OAI, mientras que en los pacientes con FA y ausencia de cardiopatía reumática este porcentaje ascendió al 91% de los casos.¹⁵

Tabla 1. Revisión de los resultados publicados, detallando la frecuencia y la ubicación de los trombos hallados en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Estudios	N° de Pacientes	Ubicación del trombo		
		OAI	Cavidad auricular	Sin referencia
ETE	317	66	1	40
ETE	223	34	1	25
Autopsia	506	35	12	39
ETE	52	2	2	28
ETE	48	12	1	41
ETE y cirugía	171	8	3	24
ETE Estudio SPAF III	359	19	1	42
ETE	272	19	0	26
ETE	60	6	0	43
Total	1288	201	21	

Adaptado de: Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996; 61:755-759.

Desde el punto de vista reológico, un tipo específico de flujo definido como TIPO III indicaba ausencia de ondas de flujo y mayor incidencia de trombos. Este fue identificado mediante Doppler cardíaco en la OAI en pacientes portadores de FA.⁵⁵

Por estas razones, en contraste con pacientes portadores de valvulopatía mitral, surge la hipótesis de la OAI como principal fuente de embolias en pacientes portadores de FA no valvular, la cual se en-

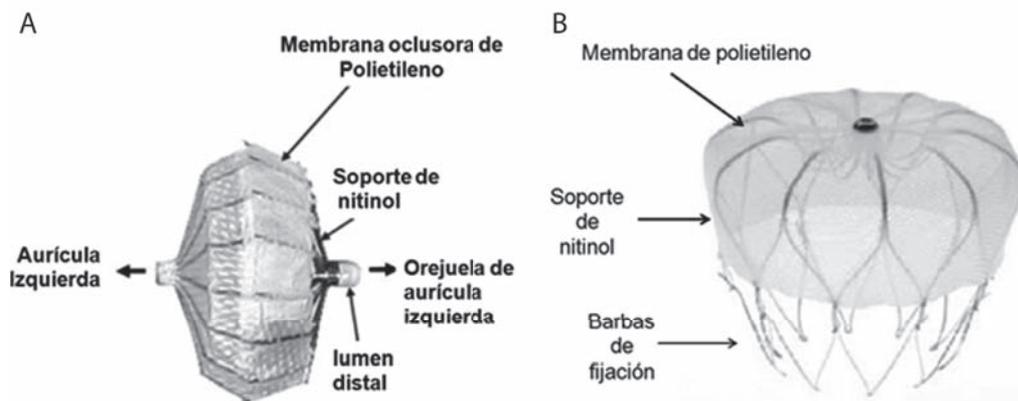


Figura 5. Dispositivos: **A.** PLAATO. **B.** Watchman. Adaptado de: Nakai T, Lesh MD, Gerstenfeld EP, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion (PLAATO) for preventing cardioembolism: first experience in canine model. *Circulation* 2002;105:2217-2222; y de: Bayard YL, et al. Percutaneous devices for stroke prevention. *Cardiovasc Revasc Med* 2007;8:216-225.



Figura 6. Vistas anatómicas del ostium de la orejuela de la aurícula izquierda, el cual se encuentra ocluido por el PLAATO al mes y a los tres meses. Se observa el ensamble del dispositivo al ostium. Adaptado de: Nakai T, Lesh MD, Gerstenfeld EP, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion (PLAATO) for preventing cardioembolism: first experience in canine model. *Circulation* 2002;105:2217-2222.

cuenta sustentada en una amplia evidencia que surge de la observación ecocardiográfica, intraoperatoria y de necropsias de pacientes con FA.¹⁵

CIERRE PERCUTÁNEO DE OREJUELA DE AURÍCULA IZQUIERDA

A partir de la evidencia que sustenta que la OAI es la fuente principal de trombosis en pacientes portadores de FA no valvular y de su recomendación de cierre en pacientes con alto riesgo de trombosis sometidos a cirugía valvular mitral, nuevos dispositivos de cierre percutáneos mínimamente invasivos han sido desarrollados.¹⁶ La técnica percutánea requiere la cateterización de la vena femoral, a partir de la cual se arriba a la circulación sistémica. Una vez ubicada la punta del catéter en la aurícula derecha, se accede a la aurícula izquierda mediante una punción transeptal, donde por medio de una vaina se avanza hasta la orejuela. Dicha punción puede utilizar guía por angiografía, ecocardiografía intracardiaca o transesofágica. De esta manera se realiza una angiografía selecti-

va de la OAI que requiere al menos dos proyecciones, una caudal y otra craneal, las cuales permiten visualizar la anatomía, angulación, longitud, número de lóbulos y particularmente la medición del diámetro del ostium de la OAI (**Figuras 3 y 4**).

Este último parámetro será el determinante primordial para la selección del dispositivo, el cual a través de un sistema de *delivery* se recubre el ostium, excluyendo así la OAI de la circulación sistémica. Es importante destacar que la disponibilidad de guía ecocardiográfica resulta especialmente útil en esta instancia. Una vez colocado el dispositivo, se corrobora la posición y se realiza una leve tracción del catéter que aún contiene el dispositivo anclado (maniobra de Minnesota) para confirmar la adecuada estabilidad; luego se procede a retirar el sistema de catéteres remanente. Se debe tener especial atención durante la entrada y el posicionamiento del dispositivo a fin de evitar dañar la delgada pared de la OAI, que podría originar un derrame pericárdico. De acuerdo con los estándares de cateterismo intracardiaco, se utilizan entre 5000-10000 UI intravenosas de heparina sódica durante el procedimiento.⁶⁵⁻⁶⁷

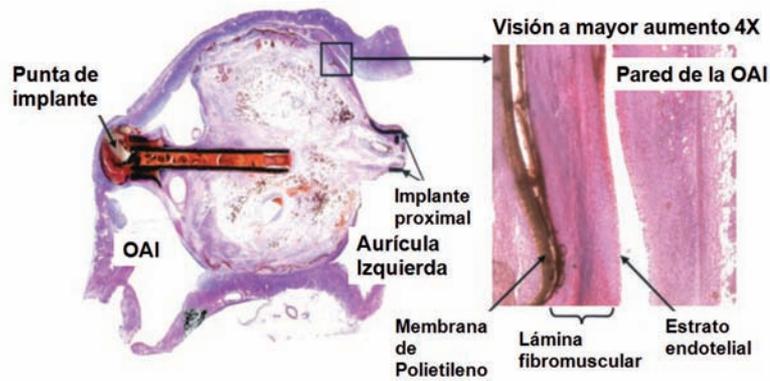


Figura 7. Corte longitudinal microscópico a los 3 meses del implante. El dispositivo se encuentra adherido a la superficie endocárdica. No se observa solución de continuidad entre la membrana y la pared de la OAI. En la vista con mayor aumento se aprecia una adecuada interfase entre la OAI/dispositivo cubierta por una lámina fibromuscular organizada. Adaptado de: Nakai T, Lesh MD, Gerstenfeld EP, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion (PLAATO) for preventing cardioembolism: first experience in canine model. *Circulation* 2002;105:2217-2222.

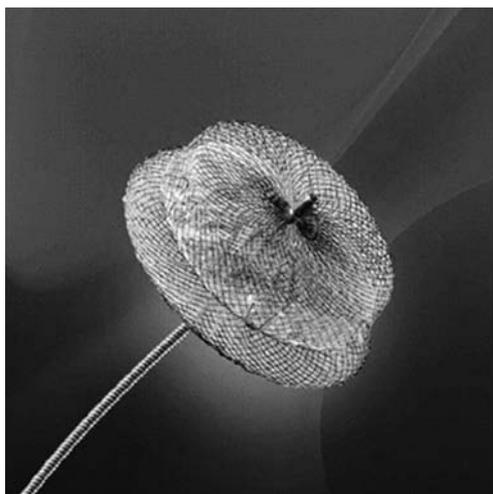
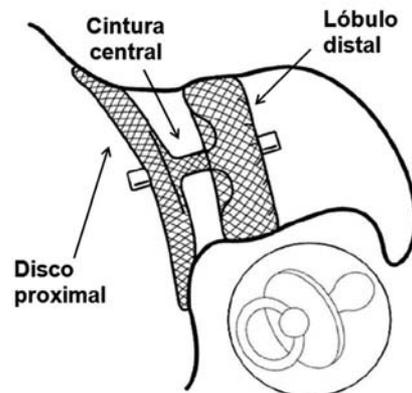


Figura 8. Amplatzer Cardiac Plug (ACP). A la derecha se observa la posición ideal, donde el lóbulo distal se sitúa a 1-2 cm del ostium a manera de "chupete". Adaptado de: Park JW, Bethencourt A, Sievert H, et al. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77:700-706.



DISPOSITIVOS

PLAATO (Apriva Medical Inc)

El sistema PLAATO fue el primer dispositivo diseñado específicamente para el cierre percutáneo de la OAI, en el año 2002. Este consiste en un soporte autoexpandible de níquel-titanio (nitinol) cubierto por una membrana de polietileno, la cual ocluye el orificio de la OAI y además permite la endotelización del dispositivo (Figuras 5, 6 y 7)..

Un pequeño sistema de anclaje a lo largo del contorno contribuye como soporte y favorece el sellado. Este dispositivo permite el colapso, reposicionamiento o la remoción completa del implante en caso de resultados subóptimos. El adecuado cierre de la OAI puede ser evaluado mediante instilaciones de contraste a través de sus dos lúmenes, uno de ubicación proximal y otro distal, así como mediante la visualización directa por ETE. Distintos tamaños de dispositivos se encuentran disponibles a fin de adecuarse correctamente a las variantes anatómicas del tamaño de la OAI

(de 15 a 32 mm). Se prefiere que el tamaño del dispositivo sea 20-40% superior al de la OAI, con el propósito de asegurar un correcto sellado.⁶⁶⁻⁶⁸

Watchman (Atritech, Inc)

El sistema Watchman es el segundo dispositivo percutáneo diseñado para la oclusión de OAI. Está compuesto por una membrana de polietileno de 160-µm en el extremo proximal, a la cual se une un soporte de nitinol, e incorpora una hilera de lengüetas alrededor del perímetro central. Se encuentra disponible en cinco tamaños (de 21 a 33 mm), los cuales se adecuarán dependiendo de las características anatómicas del paciente. Se utiliza preferentemente un tamaño de dispositivo superior en 10-20% al diámetro del cuerpo de la OAI, lo que permite desarrollar la suficiente compresión para estabilizarlo. Este tipo de dispositivo ha sido implantado desde el año 2002 en Europa y desde el 2003 en los Estados Unidos.⁶⁸ En concordancia con la evidencia disponible, se mantiene tratamiento con anticoagulantes orales hasta los 45 días posteriores al implante a fin de lograr una adecuada endotelización del

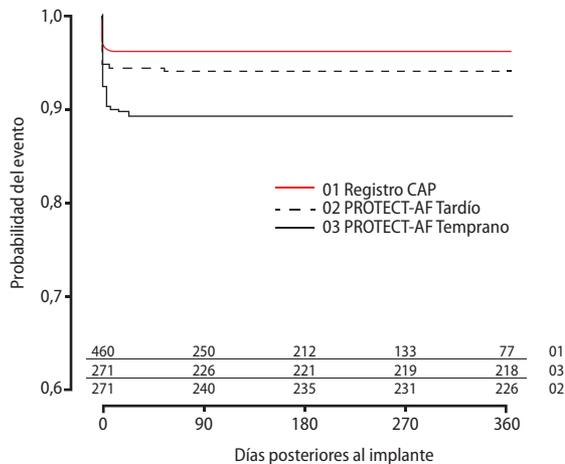


Figura 9. Curva de Kaplan-Meier de incidencia de eventos en los días posteriores al implante. Adaptado de: Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman left atrial appendage system for embolic protection in patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation* 2011;123:417-424.

dispositivo. El uso de Watchman ha sido aprobado de manera preliminar por el panel de la administración federal de drogas de los Estados Unidos (FDA). Actualmente no se encuentra disponible en nuestro país, pero se aguarda su llegada para el año entrante.^{70,71}

Amplatzer (AGA, Inc)

Las primeras experiencias utilizaron los modelos de Amplatzer ASD, VSD y PFO diseñados para la oclusión de defectos en el tabique interauricular y no para la oclusión de la OAI. Sin embargo, los modelos se adaptaban correctamente a su morfología. En el año 2008 se creó un modelo de Amplatzer específicamente diseñado para el cierre de la OAI, el ACP (*Amplatzer Cardiac Plug*). Este se encuentra formado por una malla de nitinol autoexpandible compuesta por tres partes: un lóbulo distal y un disco plano proximal conectados por una fina cintura central articulada, la cual brinda movilidad al dispositivo (**Figura 8**).

El lóbulo distal se fija a la OAI a través de ganchos que le brindan estabilidad, mientras que el disco proximal ocluye el ostium a manera de "chupete". El Amplatzer ACP se encuentra en varias medidas que varían de 16 a 30 mm, con incrementos de 2 mm relativos al diámetro del lóbulo distal. Se utilizan dispositivos con un lóbulo de diámetro de 2 a 4 mm mayor que el diámetro de la OAI. La OAI debe tener diámetros máximo y mínimo en la zona de liberación del dispositivo de 28 y 12 mm, respectivamente. La longitud mínima de la OAI para utilizar el dispositivo debe ser de 10 mm. Esta prótesis se caracteriza por ser totalmente recapturable y reposicionable. Los siguientes parámetros deben ser observados para asegurar el correcto implante: alineamiento del dispositivo al trayecto de la OAI, aspecto de neumático del lóbulo distal, separación entre el lóbulo distal y el proximal, concavidad del disco proximal con oclusión del ostium de la orejuela sin protrusión hacia el interior de la cavidad apendicular, la válvula mitral o la vena pulmonar superior izquierda. Actualmente es el único dispositivo disponible en la Argentina.⁶⁷⁻⁷²

Tabla 2. Tasas del evento de seguridad en el PROTECT-AF y en el Registro CAP.

	PROTECT AF	CAP	p
Tiempo (promedio) ± DE, min	56±27	50±21	<0,001
Implante exitoso, n/total (%)	335/367 (91,3)	437/460 (95,0)	0,033
Eventos adversos relacionados al procedimiento/dispositivo en los 7 días iniciales, n/total (%)	24/367 (6,5)	17/460 (3,7)	0,061
Derrame pericárdico severo en los procedimientos, n/total (%)	15/367 (4,1)	10/460 (2,2)	0,110
ACV relacionado con el procedimiento, n/total (%)	2/367 (0,5)	0/460 (0,0)	0,113

Adaptado de: Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, 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;123:417-424.

CIERRE DE OREJUELA DE LA AURÍCULA IZQUIERDA ANTE LA CONTRAINDICACIÓN DE ANTICOAGULANTES ORALES

Dos dispositivos fueron utilizados en pacientes con contraindicación de tratamiento con anticoagulantes orales, el PLAATO y el Amplatzer ACP.⁶⁷⁻⁷³

La primera experiencia percutánea de cierre de OAI utilizando un dispositivo específicamente diseñado fue publicada en el año 2002 en un modelo canino por Toshiko Nakai et al. utilizando el PLAATO. Mediante la visualización por ecocardiografía intracardiaca, fluoroscopia, anatomía patológica e histopatología, los autores señalaron la presencia de oclusión de la OAI en todos los casos, así como ausencia de trombosis o migración del dispositivo. De esta manera enuncian que el cierre de la OAI vía percutánea es un método viable y sencillo.⁶⁸

En vista de estos resultados, Ostermayer publicó en el año 2005 el primer estudio de cierre percutáneo de la orejuela de la aurícula izquierda utilizando el sistema PLAATO para prevención de ACV en pacientes de alto riesgo portadores de fibrilación auricular no valvular. Presentó un diseño prospectivo, multicéntrico (Europa y Norteamérica), no aleatorizado, en el que se incluyeron 111 pacientes con contraindicación de anticoagulación con warfarina y alto riesgo de ACV según criterios clínicos y ecocardiográficos. En cuanto a las características basales, tenían un promedio de puntaje de CHADS₂ de 2,5 y el 38% presentaba antecedentes de ACV/AIT. El punto final primario combinado se encontraba compuesto por eventos adversos mayores e incluía ACV, muerte de causa cardíaca o neurológica, infarto agudo de miocardio y/o la necesidad de cirugía cardiovascular relacionada con el dispositivo PLAATO en los 30 días posteriores al procedimiento.

Como punto final secundario se evaluó la capacidad del dispositivo para ocluir la OAI y evitar eventos adversos mayores. Todos los pacientes recibieron antiagregación con AAS y clopidogrel durante las 48 horas previas a la colocación del dispositivo. Con posterioridad, el 92,6% y el 75,9% continuaron con AAS y clopidogrel, respectivamente. El implante fue exitoso en 108 pacientes (97,3%). Se utilizó anestesia local en el 48,7% y general en el 51,3%. Tres pacientes no recibieron el dispositivo a causa de trombo en la OAI intraprocedimiento, sangrado en el sitio de punción y taponamien-

to cardíaco durante la punción transeptal. La remoción y recolocación del dispositivo se realizó tanta veces como fue necesaria y no presentó dificultad alguna. Con respecto a los eventos adversos, se presentaron un taponamiento cardíaco y dos ACV en los 6 meses posteriores al implante. La evaluación mediante ETE informó estabilidad del dispositivo, superficie libre de trombos y ausencia de *leak* por Doppler color en los primeros 6 meses. La tasa anual de ACV fue del 2,2% (2 eventos durante 90,7 implantes/año). Se produjeron 4 defunciones de causa cardíaca o neurológica, de las cuales ninguna se relacionó con el dispositivo o su implante.⁷³

El segundo estudio que incluyó pacientes con contraindicación para recibir anticoagulación oral se publicó en marzo del 2011; en el se utilizó el Amplatzer ACP. Presentó un diseño retrospectivo que incluyó a 143 pacientes, con promedio de edad de 74 años, con el objetivo de evaluar la factibilidad del dispositivo. La presencia de *situs inversus*, ausencia de vena cava inferior, trombosis y variante anatómica dificultosa de la OAI motivó la exclusión de 6 de los pacientes incluidos. Los 137 pacientes restantes recibieron el dispositivo, con resultado exitoso en el 96%. De este porcentaje el 83% se adaptó sin dificultades al primer dispositivo seleccionado, mientras que el 13 y 5% remanentes requirieron un segundo y tercer implante, respectivamente. La causas de fracaso en el implante comprendieron dificultades anatómicas intraprocedimiento (n=3) y embolización del dispositivo (n=2). Los eventos adversos graves se presentaron en el 7% de los pacientes, donde el derrame pericárdico con requerimiento de pericardiocentesis fue el más frecuente (n=5), seguido del ACV (n=3) y embolización del dispositivo (n=2). Estos últimos fueron recapturados por vía percutánea sin mayores percances.⁶⁷

CIERRE PERCUTÁNEO FRENTE TRATAMIENTO CON WARFARINA

David Holmes publicó en el año 2009 el estudio PROTECT AF de diseño controlado, prospectivo y aleatorizado. Se incluyeron pacientes portadores de fibrilación auricular no valvular con puntaje de CHADS₂ ≥ 1, y se aleatorizaron a cierre percutáneo de la orejuela izquierda con anticoagulación con warfarina por 45 días frente a anticoagulación oral mantenida. El punto primario de eficacia fue combinado, compuesto por ACV isquémico o hemorrágico, muerte cardiovascular o embolia sistémica, mientras que el punto primario de seguridad se encontraba compuesto por embolización del dispositivo, derrame pericárdico con necesidad de intervención y sangrado intracraneal, gastrointestinal o de cualquier tipo con necesidad de transfusión.

Se aleatorizaron (2:1) 707 pacientes, 463 a cierre de la orejuela izquierda con un dispositivo Watchman, frente a 244 dirigidos a tratamiento mantenido con warfarina. Las características basales presentaban una distribución homogénea. La media de edad fue 72 años; el 30% eran mujeres, y la fracción de eyección del 57% en promedio.

Dos tercios de los pacientes tenían una puntuación de 1 o 2 en el índice CHADS₂. En el grupo de dispositivos, se suspendió el tratamiento con warfarina a los 45 días en el 87% de los pacientes. La incidencia del punto primario de eficacia fue de 3,4 even-

tos/100 pacientes-año en el grupo de dispositivos frente a 5 eventos/100 pacientes-años en el grupo control (p<0,05 para no inferioridad). El total de ACV fue de 3,4 eventos/100 pacientes-año frente a 3,6/100 pacientes-año (p<0,05 para no inferioridad), respectivamente. El ACV hemorrágico se presentó en un paciente para el grupo con Watchman frente a seis en el grupo warfarina (p<0,05 para superioridad). El punto primario de seguridad fue de 8,7 eventos/100 pacientes-año en el grupo con Watchman frente a 4,2/100 pacientes-año en el grupo con warfarina (p<0,05 para superioridad). La diferencia se debió a complicaciones, principalmente derrame pericárdico en el momento del implante del dispositivo. En pacientes con fibrilación auricular no valvular, el dispositivo Watchman de cierre de la orejuela izquierda ha demostrado ser no inferior a la warfarina en cuanto a tasas de muerte cardiovascular, ACV o embolia sistémica. La tasa total de ACV (isquémicos o hemorrágicos) fue similar en ambos grupos, y hubo un número menor de ACV hemorrágicos en el grupo de dispositivos. La tasa de complicaciones fue mayor en el grupo del dispositivo debido a la alta incidencia de derrame pericárdico.⁷⁰

EXPERIENCIAS EN ARGENTINA

En mayo de 2011 Valdivieso L, Cerdá M y Méndiz O, del Hospital Universitario Fundación Favaloro, publicaron por primera vez en la *Revista Argentina de Cardiología* el reporte de un caso de cierre de OAI por vía percutánea. Se trató de una paciente de 74 años con antecedentes de FA, ACV y tratamiento crónico con warfarina, el cual debió ser suspendido por dos episodios de sangrado digestivo mayor secundario a úlcera duodenal sangrante. Se utilizó el dispositivo ACP bajo guía angiográfica y ecocardiográfica por vía transesofágica.⁷⁴

En el congreso de la Sociedad Latinoamericana de Cardiología Intervencionista (SOLACI) llevado a cabo en Santiago de Chile en agosto del 2011, se presentaron los datos iniciales del primer registro Latinoamericano de cierre de OAI utilizando el dispositivo ACP de Amplatzer. El registro se desarrolló entre agosto de 2009 y abril de 2011. Presentó un diseño retrospectivo, multicéntrico, en el cual participaron 6 centros argentinos. Se incluyeron 40 pacientes consecutivos de los cuales el 64% presentaba contraindicación para recibir tratamiento anticoagulante. Los procedimientos fueron realizados bajo anestesia general y control con ETE, angiografía y fluoroscopia. Con respecto a las características basales de los pacientes, presentaban una edad media de 72 años, con predominio del sexo masculino (70%) y alto riesgo tromboembólico, con un puntaje promedio de CHADS₂ de 3,15. El implante fue exitoso en el 100% y en cuanto a las complicaciones intrahospitalarias se presentaron una embolización de dispositivo recuperada de forma quirúrgica y dos derrames pericárdicos que requirieron evacuación por pericardiocentesis. No ocurrieron óbitos, ACV, ni isquemia miocárdica. Esta experiencia inicial con el dispositivo ACP en pacientes con FA y alto riesgo de ACV resultó un procedimiento factible, con elevado éxito técnico y una tasa de complicaciones similares a las reportadas en otras series, con este u otros dispositivos, en la fase inicial de la curva de aprendizaje.⁷⁵

DISCUSIÓN

La fibrilación auricular es la arritmia más frecuente en la población adulta. Se asocia a una elevada tasa de mortalidad, ACV, insuficiencia cardíaca, internaciones, deterioro de la calidad de vida y de la función ventricular izquierda. Se estima que su incidencia aumentará ligada al progresivo crecimiento en la expectativa de vida y al incremento factores de riesgo cardiovasculares.⁵⁻¹⁷

Por más de 50 años la warfarina ha sido el fármaco de elección en la prevención de eventos tromboembólicos asociados a FA. Si bien su eficacia clínica ha sido demostrada, la misma presenta limitaciones. Son frecuentes las interacciones con otras drogas y la necesidad de monitoreo regular con ajustes de dosis, lo que conduce al aumento del riesgo de eventos adversos y la convierten en una droga de difícil manejo en la práctica clínica.

Al igual que los dicumarínicos, los nuevos anticoagulantes orales como el dabigatrán y rivaroxabán se encuentran contraindicados en pacientes con hemorragia activa clínicamente significativa, lesiones orgánicas con riesgo de hemorragia y alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.^{13,31,34,37,38-40,44}

En vista de las recomendaciones propuestas por las guías de manejo de FA, parecería no disponerse de una opción terapéutica en pacientes con FA y contraindicación para recibir antitrombóticos como tratamiento preventivo de eventos tromboembólicos. Es aquí cuando el cierre de la orejuela de la aurícula izquierda alcanza un nivel de mayor jerarquía.

La OAI no es un mero residuo embrionario. Se encuentra anatómicamente relacionada con la aurícula izquierda, la vena pulmonar izquierda superior, la válvula mitral y la arteria circunfleja, y fisiológicamente integrada al sistema contráctil y la regulación del balance hidrosalino mediante la síntesis de PNA. Así, resulta importante preguntarse qué consecuencia acaecerán con su exclusión de la circulación sistémica. La repercusión del cierre de la OAI sobre las estructuras anatómicas ha sido vastamente documentada mediante ETE. Pese a que el dispositivo es un cuerpo extraño, no se ha documentado la presencia de trombos en su superficie ni en la de la aurícula izquierda, así como tampoco modificaciones en el flujo mitral o en el diámetro de la vena pulmonar superior izquierda.⁷⁶ Por otra parte, existe una íntima relación con la arteria circunfleja, la cual recorre el surco auriculoventricular izquierdo, y se encuentra separada de la OAI por tejido fibroso. Si bien hipotéticamente el uso de dispositivos de mayor tamaño podría comprimir la arteria, este no fue un evento adverso reportado y solo queda encuadrado en el marco de una conjetura.⁵⁰

La evidencia disponible respecto del comportamiento de los péptidos natriuréticos en pacientes con eliminación de OAI resulta muy limitada. Fumiki Yoshihara ha demostrado que la exéresis de las orejuelas en pacientes con FA sometidos a cirugía de *maze* provoca un descenso de los niveles de PNA. Sin embargo, la preservación de la orejuela de la aurícula derecha evitará su descenso abrupto modulando así la respuesta hidrosalina adaptativa. Esta exéresis no es extrapolable a la oclusión endoluminal de la OAI dado que el PNA puede ser secretado sin dificultades debido a que no se excluye su circulación.⁷⁷

La evidencia que sustenta el cierre percutáneo de la OAI proviene de dos registros multicéntricos que utilizaron el PLAATO y el Amplatzer ACP en pacientes portadores de FA con contraindicación para el uso de anticoagulantes y del estudio multicéntrico aleatorizado PROTECT AF, que comparó el Watchman frente a la warfarina. Este último estudio anticoaguló a los pacientes por 45 días con intención de favorecer la endotelización del dispositivo, motivo por el cual los pacientes incluidos no presentaban contraindicación formal para el uso de anticoagulantes orales.⁶⁷

Al comparar los distintos procedimientos entre sí, se aprecia similitud en cuanto al acceso venoso utilizado por medio de la vena femoral, el arribo a la OAI a través de una punción transeptal y la utilización de guía ecocardiográfica y angiográfica con el objetivo de minimizar las frecuentes complicaciones asociadas a esta técnica, así como poder demostrar la factibilidad de los dispositivos. Estos últimos se encuentran manufacturados con componentes similares: nitinol como estructura soporte-anclaje y polietileno en mayor o menor proporción en el resto de sus componentes. Una utilidad propia del PLAATO es la presencia de dos lúmenes (distal y proximal), lo que permite la instilación de contraste y su consecuente visualización directa de las estructuras una vez implantado. A su vez, el PLAATO y el Amplatzer pueden ser removidos y/o reposicionados una vez colocados. El Amplatzer ACP tiene 2 grandes ventajas. La primera es que al contar con una cintura central articulada, el eje del disco puede angularse en varias direcciones, lo que permitiría la oclusión del ostium de manera independiente de las distintas variantes anatómicas, y la segunda es que el sistema de catéteres se encuentra preparado para incorporar un nuevo Amplatzer en caso de evidenciarse una comunicación interauricular preexistente.^{67,70,73}

Una observación no menor es el tipo de anestesia que requiere el procedimiento. Esta información solo pudo recogerse del estudio PLAATO, en el cual se utilizó anestesia local en el 48,7%. Esto representaría una situación ventajosa en pacientes con contraindicación o alto riesgo para el uso de anestesia general.⁷³

Los estudios incorporaron gran proporción de pacientes con edad avanzada, que presentan mayor riesgo de eventos isquémicos, hemorrágicos y complicaciones asociadas al uso de anticoagulantes. En el estudio PLAATO, el 35% eran mayores de 75 años y el 84% mayor de 65; en el registro con Amplatzer ACP la edad promedio fue de 73 años, y en el estudio PROTECT AF, de 71 años.^{67,70,73}

El riesgo de ACV de los pacientes incluidos fue heterogéneo entre los estudios. Mientras que en el PLAATO todos los pacientes incluidos fueron de alto riesgo determinado por criterios clínicos y ecocardiográficos, en el PROTECT AF se utilizaron criterios clínicos por lo que solamente el 66% alcanzaba un puntaje de CHADS₂ ≥ 2. No se publicaron los datos de riesgo tromboembólico con Amplatzer ACP.^{70,73}

El intento de colocación del dispositivo fue frustrado en 5% de los pacientes en promedio. Entre las limitaciones acontecidas se encuentran: las relacionadas propiamente con la OAI, como la ocupación de trombo intracavitario; las variantes anatómicas no pa-

sibles de implante; y las vinculadas con el procedimiento, como sangrado del sitio de punción, taponamiento cardíaco y embolización del dispositivo. A pesar de ello, el implante fue exitoso en el 97,3% con PLAATO, en el 91% con Watchman y en el 93,7% de los pacientes con Amplatzer ACP, lo que refleja la factibilidad del procedimiento.^{67,70,73}

Durante el seguimiento se realizó control con ETE a los 6 meses del implante, que informó cierre exitoso en el 92% de los pacientes con PLAATO y 98% de los pacientes con Watchman.^{65,76} Dentro de las graves complicaciones que desarrollaron los pacientes que recibieron el implante se encuentran el taponamiento cardíaco, el ACV y la embolización del dispositivo. El taponamiento cardíaco fue la complicación más frecuentemente reportada e involucró a 1 paciente con el PLAATO (0,9%), a 5 pacientes con Amplatzer ACP (3,5%) y a 22 pacientes con Watchman (4,8%). Exceptuando a los 7 pacientes con Watchman que requirieron intervención quirúrgica, los demás casos se resolvieron con pericardiocentesis evacuadora. El ACV isquémico fue la segunda complicación en frecuencia con una incidencia anual similar en los tres grupos, 2% con Amplatzer, 2,2% con PLAATO y 2,3% con Watchman. Existe acuerdo entre los autores en que la principal causa de la complicación se halló íntimamente ligada a la embolia aérea producida como consecuencia de la manipulación de catéteres en la circulación sistémica. Si se tiene en cuenta que la tasa anual de ACV estimada para pacientes con FA sin tratamiento anticoagulante y puntaje de CHADS₂ de 1, 2 y 3 es de 2,8, 4 y 5,9%, respectivamente, y que la evidencia disponible refleja una incidencia anual cercana al 2% en los grupos intervención, estos grupos de pacientes se verían beneficiados con el cierre percutáneo de OAI.^{17,67,78}

De acuerdo con las recomendaciones de las guías de FA en pacientes con puntaje de CHADS₂=1, podría optarse entre tratamiento con AAS o warfarina.¹⁷ Sin embargo, cuando se analizan las complicaciones terapéuticas asociadas al sangrado, se observa un aumento del riesgo de manera independiente de la terapéutica antitrombótica instituida, similar en ambos grupos: 2%/año con AAS y 1,9%/año con warfarina. A diferencia del tratamiento antitrombótico, los eventos adversos asociados al cierre percutáneo de la OAI se limitan en el tiempo, concentrándose principalmente peri-procedimiento. De esta manera, en el estudio PROTECT AF el punto final primario de seguridad ocurrió el día del procedimiento en el 55% de los pacientes con implante del dispositivo, mientras que en el grupo con warfarina ocurrió con posterioridad, el 50% entre 45 días y el año. Por último, la embolización del dispositivo se presentó en el 1,4% de los pacientes con Amplatzer, el 0,65% de los pacientes con Watchman, mientras que ninguna se produjo con el PLAATO.^{67,70,73}

En el seguimiento alejado a 5 años con el dispositivo PLAATO, se disponen datos de 61 (95,3%) pacientes que recibieron el implante del dispositivo en Estados Unidos. El único evento clínico adjudicado por el comité científico fue el taponamiento cardíaco (1,57%). Resulta trascendente señalar que no se evidenciaron disfunciones relacionadas con el dispositivo, y un 98% demostró una oclusión satisfactoria. Se produjeron en total 8 ACV, todos posteriores a los 6 meses del implante. Dentro de las limitaciones de la evidencia con

este dispositivo podemos mencionar la ausencia de estudios aleatorizados y el bajo número de pacientes incluidos. A pesar de haber demostrado seguridad y efectividad, en el año 2006 los proyectos de financiación fueron suspendidos y el dispositivo PLAATO retirado del mercado.⁷⁹

El estudio PROTECT AF fue el más ambicioso, puesto que no solo evaluó la eficacia y seguridad del dispositivo Watchman sino que además lo comparó con la warfarina, el tratamiento de elección en pacientes con moderado/alto riesgo de ACV.

Los autores sostienen que el cierre percutáneo de la OAI utilizando el dispositivo Watchman no es inferior a la terapia con warfarina en términos del punto primario combinado de eficacia, a pesar de que el punto combinado de seguridad resultó elevado en este grupo. Destacan que los eventos adversos se presentaron sin secuelas a largo plazo en la mayoría de los pacientes, con lo cual el cierre de la OAI podría proporcionar una estrategia alternativa a la terapia crónica con warfarina para profilaxis de ACV en pacientes portadores de fibrilación auricular no valvular.

La interpretación de estos resultados resulta compleja ya que, durante los 45 días posteriores al implante del dispositivo, los dos grupos recibieron tratamiento anticoagulante y uno de ellos recibió además el implante del Watchman, lo que le confiere "doble protección".

Como es sabido, no todos los trombos se originan en la OAI. Las placas de ateroma complejas aórticas y carótideas, al igual que trombos intracardíacos, son fuentes embólicas de ACV. Los pacientes portadores de estas patologías fueron excluidos del estudio, lo cual resulta oportuno para evaluar los ACV por alteración de la coagulación en la OAI, pero a expensas de una subvaloración en el riesgo global de ACV. Demostrar la no inferioridad de Watchman respecto a la warfarina en el contexto de este estudio no lo hace extrapolable a todas las situaciones clínicas pausibles.⁸⁰ Por otra parte, el número de eventos tromboembólicos fue bajo en el grupo con Watchman como en el de warfarina, lo cual se correlaciona con el bajo riesgo de los pacientes incluidos, 44% CHADS₂=1. El promedio de edad de los pacientes fue de 70 años y el 57% de ellos presentaba una función ventricular izquierda preservada, lo cual probablemente no reflejaría la diversidad de pacientes de la práctica diaria.^{21,70}

Pese a que el punto primario de seguridad fue de 8,7 eventos/100 pacientes-año en el grupo con Watchman, el equipo de investigadores ha logrado demostrar su reducción de manera feaciente. Además de los pacientes incluidos en el estudio PROTECT AF, se continuaron asentando todos los pacientes sometidos al implante con Watchman en el registro CAP (*Continued Access Registry*) lo cual alcanza un total de 1002 pacientes. Según los resultados publicados, los pacientes incluidos en el PROTECT AF (n=542) y en el registro CAP (n=460) presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, 72 y 74 respectivamente (p<0,001) y riesgo tromboembólico con un puntaje de CHADS₂ de 2,2 y 2,4, respectivamente (p<0,001). El punto final combinado de seguridad ocurrió en el 7,7% en el PROTECT AF y 3,7% en el registro CAP, alcanzando una reducción del riesgo relativo del 56% (p=0,007). Al graficar la curva de Kaplan-

Meier de incidencia de eventos en relación a los días ulteriores al implante, se observa que la mayoría de las complicaciones ocurrieron en el período perioperatorio (94% en los primeros 7 días) con un descenso de incidencia en los eventos tardíos (**Figura 9**). El aumento de la experiencia del equipo terapéutico se relacionó con una mejoría de los resultados alcanzados. La duración del procedimiento disminuyó un 33% ($p < 0,001$) y las tasas de éxito en el implante y de seguridad aumentaron un 52% ($p < 0,001$) tanto en el PROTECT AF como en el registro CAP.

En cuanto a las complicaciones de mayor relevancia clínica se reportaron, el derrame pericárdico, el ACV periprocedimiento, la embolización del dispositivo y la trombosis del mismo. El derrame pericárdico grave presentó una tasa de 5.2% PROTECT AF (28/542) y 2.2% CAP (10/460) lo que equivale a una reducción del riesgo relativo del 58% ($p < 0,0014$). Esta complicación fue diagnosticada en un 81% en las primeras 24hs, de las cuales 8 requirieron cirugía en el PROTECT AF mientras que solo 1 en el CAP. Las intervenciones resultaron exitosas y sin complicaciones, con un promedio de 6 días de internación (**Tabla 2**).

El ACV periprocedimiento se presentó en 0,9% en el PROTECT AF (5 pacientes) mientras que ninguno fue reportado en el CAP ($p = 0,039$). Tres pacientes evolucionaron sin secuelas, mientras que los dos restantes presentaron déficits neurológicos severos.

La embolización del dispositivo se presentó en el 0,6% (3/542) de los pacientes del PROTECT AF, mientras que ninguno en el CAP ($p = 0,11$). En un paciente fue detectada durante el procedimiento y requirió cirugía, ya que quedó retenida en el tracto de salida del ventrículo izquierdo. De los dos restantes, uno fue un hallazgo durante la consulta y se extrajo por vía percutánea, mientras que el otro requirió cirugía. Todos los pacientes evolucionaron sin complicaciones.

Por último, la trombosis del dispositivo ocurrió solamente en el PROTECT AF en el 4,2% (20/478). De total de estos, 17 evolucionaron asintomáticos con endotelización adecuada y resolución mediante el uso de anticoagulación, y 3 evolucionaron con ACV isquémico.⁸¹

En función de lo previamente mencionado, resulta evidente que, al igual que en otros procedimientos intervencionistas, las complicaciones asociadas al Watchman se encuentran concentradas en el período perioperatorio, las cuales decrecen significativamente con la experiencia del operador.

Según la evidencia disponible, la eficacia y seguridad del cierre de la OAI utilizando el dispositivo Watchman en pacientes sin tratamiento anticoagulante inicial es desconocida. Con el propósito de dar respuesta a este interrogante, se encuentra actualmente en desarrollo el registro ASAP (*Asa Plavix Registry*). Los datos iniciales obtenidos de 90 pacientes con FA y contraindicación para el uso de anticoagulantes orales sugieren que el implante del dispositivo Watchman sin tratamiento concomitante con warfarina sería seguro y factible, lo cual constituiría una alternativa terapéutica oportuna en este grupo de pacientes.⁸²

En nuestro país, el Amplatzer ACP ha logrado la aceptación por los cardiólogos intervencionistas. Los equipos médicos del Instituto Cardiovascular de Rosario, Instituto Cardiovascular de

Buenos Aires, FLENI, Fundación Favalaro, Hospital Privado de Córdoba y el Hospital Italiano han llevado a cabo el cierre de la OAI utilizando este dispositivo en pacientes con contraindicación para el uso de anticoagulantes orales. A juicio de los profesionales, esta experiencia inicial resultó un procedimiento factible, con elevado éxito técnico y una tasa de complicaciones similar a las informadas en otras series en la fase inicial de la curva de aprendizaje. La incorporación continua de pacientes y su seguimiento alejado es un compromiso ineludible para aportar información de los resultados a largo plazo de esta nueva alternativa terapéutica.⁷⁵

CONCLUSIONES

El cierre percutáneo de OAI es un método recientemente descrito, mínimamente invasivo, que ha demostrado factibilidad y seguridad en manos de personal capacitado. Actualmente se encuentran disponibles los dispositivos Amplatzer ACP y Watchman. Su principal indicación se encuentra confinada a pacientes que presentan fibrilación auricular no valvular con puntaje de CHADS₂ ≥ 1 , alto riesgo de eventos tromboembólicos y contraindicación para tratamiento con anticoagulantes orales. Las complicaciones se presentan de manera temprana, por lo que requiere internación hospitalaria. Dentro de estas se encuentran el derrame pericárdico y la embolia aérea, las cuales son infrecuentes en manos de personal capacitado.

La evidencia disponible resulta limitada para aseverar la no inferioridad del cierre percutáneo de la OAI frente al tratamiento anticoagulante, por lo cual la evolución alejada y el aumento de la experiencia con esta técnica será crucial en un futuro próximo en el marco de las nuevas estrategias de prevención de eventos cardioembólicos en pacientes portadores de FA no valvular.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Soricetti J., el Prof. Dr. De Urquiza I., el Dr. Lopardo C. y la Dra. Morley M. por su continuo asesoramiento y supervisión. Al Dr. Cura F. por colaborar cordialmente emitiendo su opinión en calidad de experto.

ABSTRACT

Patients with atrial fibrillation are at an increased risk of having a cardioembolic stroke. The left atrial appendage (LAA) is the source of thrombi in more than 90% of patients with non-valvular atrial fibrillation. The purpose of this study is to review the feasibility of percutaneous closure of the LAA used to prevent strokes in patients with non valvular atrial fibrillation, focus on contraindication to long-term oral anticoagulant therapy and compared with warfarin standart treatment.

Key words: left atrial appendage, closure, occlusion, non valvular atrial fibrillation, devices.

BIBLIOGRAFÍA

- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh GJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980–2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114:119–125.
- 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.
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the RenfrewPaisley study. *Heart* 2001;86:516–21.
- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics - 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009;119:e21-181.
- Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Fibrilación auricular. *Revista Argentina de Cardiología*. Volumen 73 número 6 Noviembre - Diciembre 2005,469 - 485.
- Sherman DG, Kim SG, Boop BS, et al. Occurrence and characteristics of stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1185–91.
- Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825–33.
- Green CJ, Hardon DC, Basset K et al. Anticoagulation in chronic non-valvular atrial fibrillation: a critical appraisal and meta-analysis. *Can J Cardiol* 1997;13:811-815.
- Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1: 175–79.
- Connelly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG et al. ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118:2029–2037.
- Gage BF, Boechler M, Doggette AL, et al. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in Medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke* 2000; 31: 822–27.
- Walker AM, Bennett D. Epidemiology and outcomes in patients with atrial fibrillation in the United States. *Heart Rhythm* 2008; 5: 1365–72.
- Waldo AL, Becker RC, Tapson VF, Colgan KJ, for the NABOR Steering Committee. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1729–1736
- Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract*. 2010; 64: 956–967
- Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:755–759.
- Bayard YL, et al. Percutaneous devices for stroke prevention. *Cardiovasc Revasc Med*. 2007;8:216–225.
- European Society of Cardiology, European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–2429.
- González Zuelgaray J. Tratamiento de la fibrilación auricular. 1ª. Ed. Buenos Aires: Inter-Médica, 2009.
- Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949–53.
- Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104:1534–9.
- Labadet C, Liniado G, Ferreirós ER, Molina Viamonte V, Di Toro D, Cragno-lino R y col. Resultados del Primer Estudio Nacional, Multicéntrico y Prospectivo de Fibrilación Auricular Crónica en la República Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2001;69:49-67.
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/ Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359–64.
- Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2003;290:1049-56.
- Labadet C, Ferreirós ER, Di Toro D, Cragno-lino R y col. Análisis de supervivencia a los dos años de seguimiento del Primer Estudio Nacional, Multicéntrico, y Prospectivo de Fibrilación Auricular Crónica en la República Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2005;73:192-200.
- Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019–26.
- Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003; 290:2685–92.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–70.
- Lip GY, Nieuwlaet 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;137:263–72.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; March 18 [Epub ahead of print].
- Deykin D. Warfarin therapy. *N Engl J Med* 1970; 283: 691–4.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857–867.

32. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.
33. Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903-1912.
34. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007;115:2689-2696.
35. Fang MC, Go AS, Hylek EM, Chang Y, Henault LE, Jensvold NG, et al. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:1231-1236.
36. Flaherty M, Haverbusch M, Sekar P, Kissela BM, Kleindorfer D, Moomaw CJ, et al. Location and outcome of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2006; 5:197-201.
37. Levine MN, Raskob G, Landefeld, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest*. 2001;119:108S-121S.
38. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet*. 1996;348:423-428.
39. Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, and Gage BF. "Use and effectiveness of warfarin in medicare beneficiaries with atrial fibrillation", *Stroke*. 2006;37:1070-1074.
40. Parker CS, Chen Z, Price M, Gross R, Metlay JP, Christie JD, et al. Adherence to warfarin assessed by electronic pill caps, clinician assessment, and patient reports: results from the IN-RANGE study. *J Gen Intern Med*. 2007;22:1254-1259.
41. Ordoñez Baines JP, Climent Grana E y col. Farmacocinética y farmacodinamia de los nuevos anticoagulantes orales. *Farm Hosp*. 2009;33:125-33
42. Gross PL, Weitz JI. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:380-6.
43. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
44. Pradaxa (dabigatran etexilate). Summary of product characteristics. Boehringer Ingelheim International http://www.pradaxa.com/Include/media/pdf/Pradaxa_SPC_EMEA.pdf (accessed August 2011).
45. American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, Inc., and the Heart Rhythm Society. 2011 Focused Update Dabigatran. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1330-1337.
46. Ministerio de Salud de la Nación Argentina, A.N.M.A.T. Disposición 2792. [Fecha de acceso: 23 de Agosto de 2011] URL disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/abril_2011/Dispo_2792-11.pdf
47. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
48. 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;365:883-91.
49. Piccini JP, Lopes RD, Mahaffey KW. Oral factor Xa inhibitors for the prevention of stroke in atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. 2010;25:312-20.
50. Ernst G, Stöllberger C, Abzieher F, et al. Morphology of the left atrial appendage. *Anat Rec* 1995;242:553-561.
51. Al-Saady NM, Obel OA, and Camm AJ. "Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism," *Heart* 1999;82:547-554.
52. Stöllberger C, Schneider B, Finsterer J. Elimination of the left atrial appendage to prevent stroke or embolism? Anatomic, physiologic, and pathophysiologic considerations. *Chest* 2003;124:2356-62.
53. Sadler TW. "Cardiovascular system," in Langman's Medical Embryology, J. Langman, Ed., pp. 179-227, Williams and Wilkins, Baltimore, Md, USA, 6th edition, 1990.
54. Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009;373:155-166.
55. M. A. García-Fernandez, E. G. Torrecilla, D. S. Román et al., "Left atrial appendage Doppler flow patterns: implications on thrombus formation." *Am Heart J* 1992;124:955-961.
56. Hellerstein HK, Sinaiko E, Dolgin M. Amputation of the canine atrial appendages. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1947;66:337.
57. Madden JL. Resection of the left auricular appendix—a prophylaxis for recurrent arterial emboli. *JAMA*. 1949;140:769-772.
58. Beal JM, Longmire WP, Leake WH. Resection of the auricular appendages. *Ann Surg*. 1950;132:517-530.
59. Johnson WD, Ganjoo AK, Stone CD, Srivivas RC, Howard M. The left atrial appendage: our most lethal human attachment! Surgical implications. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;17:718-722.
60. Garcia-Fernandez MA, Perez-David E, Quiles J, Peralta J, Garcia-Rojas I, Bermejo J, Moreno M, Silva J. Role of left atrial appendage obliteration in stroke reduction in patients with mitral valve prosthesis: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1253-1258
61. Crystal E, Lamy A, Connolly SJ, Kleine P, Hohnloser SH, Semelhago L et al. Left atrial appendage occlusion study (LAAOS): a randomized clinical trial of left atrial appendage occlusion during routine coronary artery bypass graft surgery for long-term stroke prevention. *Am Heart J*. 2003;145:174-178.
62. Healey JS, Crystal E, Lamy A, Teoh K, Semelhago L, Hohnloser SH, et al. Left atrial appendage occlusion study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J*. 2005;150:288-293.
63. Bando K, Kobayashi J, Hirata M, Satoh T, Niwaya K, Tagusari O, et al. Early and late stroke after mitral valve replacement with a mechanical prosthesis: risk factor analysis of a 24-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:358-364.
64. Bonow RO, Carabello B, De Leon AC Jr, Edmunds LH Jr, Fedderly BJ, Freed MD, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). *Circulation*. 1998;98:1949-1984.
65. Holmes DR Jr, Schwartz RS. Left atrial appendage occlusion eliminates the need for warfarin. *Circulation* 2009;120:1919-1926.
66. Sievert H, Lesh MD, Trepels T, Omran H, Bartorelli A, Della Bella P, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation*. 2002;105:1887-1889.

67. Park JW, Bethencourt A, Sievert H, Santoro G, Meier B, Walsh K, et al. Left Atrial Appendage Closure With Amplatzer CardiacPlug in Atrial Fibrillation: Initial European Experience. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;77:700–706.
68. Nakai T, Lesh MD, Gerstenfeld EP, Virmani R, Jones R, Lee RJ. Percutaneous left atrial appendage occlusion (PLAATO) for preventing cardioembolism: first experience in canine model. *Circulation.* 2002;105:2217–2222.
69. Sick PB, Ulrich M, Hauptmann KE, Grube E, Holmes D, Turi Z, et al. Stroke prevention technology for patients with non-valvular AF worldwide experience with the new watchman LAA system. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:36A.
70. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG et al. Percutaneous Closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2009;374:534–542.
71. Holmes DR, Fountain R. Stroke prevention in atrial fibrillation: WATCHMAN versus warfarin. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:727-729.
72. Meier B, Palacios I, Windecker S, Rotter M, Cao QL, Keane D, et al., Transcatheter left atrial appendage occlusion with Amplatzer devices to obviate anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;60:417–422.
73. Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH et al., "Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with nonrheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials," *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 9–14.
74. Valdivieso L, Cerdá M, Méndiz O. Cierre percutáneo de orejuela izquierda. *Rev Argent Cardiol* 2011;79:266
75. Zanuttini DA, Costantini CO, Denk M, Tarbine SG, Santos MF, Costantini CR. Oclusión percutánea de la orejuela de la aurícula izquierda con prótesis Amplatzer Cardiac Plug. Abstract boletín SOLACI 2011;7:11-14
76. Hanna IR, Kolm P, Martin R, Reisman M, Gray W, Block PC. Left atrial structure and function after percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO): six-month echocardiographic follow-up *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1868–72
77. Yoshihara F, Nishikimi T, Sasako Y, et al. Preservation of the right atrial appendage improves reduced plasma atrial natriuretic peptide levels after the Maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:790–4
78. Whitlock RP, Healey JS, Connolly SJ. Left atrial appendage occlusion does not eliminate the need for warfarin. *Circulation* 2009;120:1927–1932.
79. Block PC, Burstein S, Casale P et al., "Percutaneous left atrial appendage occlusion for patients in atrial fibrillation suboptimal for warfarin therapy: 5-year results of the PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) Study," *J Am Coll Cardiol* 2009;7:594–600.
80. Lip GYH, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet Neurol* 2007; 6: 981–93.
81. Reddy VY; Holmes D; Doshi SK; Neuzil P; Kar S. 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;123:417-424