



Seguridad y eficacia a largo plazo en registros del cierre de orejuela auricular izquierda

David R. Holmes, Jr, MD,^a Vivek Y. Reddy, MD,^b Nicole T. Gordon, BSEE,^c David Delurgio, MD,^d Shephal K. Doshi, MD,^e Amish J. Desai, MD,^f James E. Stone, JR, MD,^g Saibal Kar, MD^h

RESUMEN

ANTECEDENTES Los datos a largo plazo existentes sobre la seguridad y la eficacia del cierre de la orejuela auricular izquierda (OAI) para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular continúan siendo limitados.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue evaluar los datos de seguridad y eficacia a 4,5 a 5 años de 2 registros obligatorios del cierre de la OAI de la *Food and Drug Association* de Estados Unidos (CAP [*Continued Access to PROTECT-AF*] y CAP2 [*Continued Access to PREVAIL*]).

MÉTODOS Dos registros de pacientes a los que se han implantado dispositivos de cierre de la OAI constituyen la mayor fuente de datos de seguimiento. Los registros estaban asociados a sus respectivos ensayos clínicos aleatorizados, el ensayo PROTECT-AF (*Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients With Atrial Fibrillation*) y el ensayo PREVAIL (*Prospective Randomized Evaluation of the WATCHMAN LAA Closure Device In Patients with Atrial Fibrillation versus Long Term Warfarin Therapy*), en los que se utilizaron los mismos criterios de valoración (criterio principal de valoración de la eficacia consistente en la combinación de ictus, embolia sistémica, muerte de causa cardiovascular o inexplicada y seguridad).

RESULTADOS En el CAP se incluyó a 566 pacientes con una media de seguimiento de 50,1 meses (2293 pacientes-año), y en el CAP2 a 578 pacientes con una media de seguimiento de 50,3 meses (2227 pacientes-año). Los pacientes del CAP2 tenían una edad significativamente mayor y un valor más alto de la puntuación CHA₂DS₂-VASC (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥75 años, diabetes mellitus, ictus/accidente isquémico transitorio, enfermedad vascular, edad de 65 a 74 años, sexo) (4,51 frente a 3,88; p < 0,001). El éxito de la intervención fue similar en ambos registros (94%). La variable de valoración principal combinada se produjo con una frecuencia de 3,05 por 100 pacientes-año en el CAP y de 4,80 por 100 pacientes-año en el CAP2; los eventos que contribuyeron a este criterio de valoración fueron en su mayor parte de muerte de causa cardiovascular/inexplicada (1,69 por 100 pacientes-año en el CAP y 2,92 por 100 pacientes-año en el CAP2). El ictus hemorrágico fue significativamente menos frecuente que el ictus isquémico (0,17 por 100 pacientes-año en el CAP y 0,09 por 100 pacientes-año en el CAP2), y las tasas totales de ictus fueron significativamente inferiores a las predichas por la puntuación CHA₂DS₂-VASC (reducción del 78% en el CAP, reducción del 69% en el CAP2).

CONCLUSIONES Estos registros, que incluyen los datos de seguimiento más amplios y más prolongados de pacientes tratados con el dispositivo Watchman, respaldan el uso del cierre de la OAI como tratamiento seguro y eficaz para la anticoagulación a largo plazo en pacientes con fibrilación auricular no valvular, y documentan la tasa más baja de ictus hemorrágico identificada en esta población. (*J Am Coll Cardiol* 2019;74:2878-89) © 2019 Los autores. Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation. Este es un artículo de acceso abierto (open access) que se publica bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>).



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

Del ^aMayo Clinic, Rochester, Minnesota; ^bIcahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York; ^cBoston Scientific, St. Paul, Minnesota; ^dEmory University, Atlanta, Georgia; ^ePacific Heart Institute, Santa Monica, California; ^fLegacy Health Cardiology, Portland, Oregon; ^gNorth Mississippi Medical Center, Tupelo, Missouri; y el ^hCenter of Advanced Cardiac and

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****TRD** = trombo relacionado con el dispositivo**GI** = gastrointestinal**OAI** = orejuela auricular izquierda**FANV** = fibrilación auricular no valvular**ECA** = ensayo clínico aleatorizado**RRR** = reducción del riesgo relativo**ETE** = ecocardiografía transesofágica

El uso creciente del dispositivo de cierre de la orejuela auricular izquierda (OAI) para la prevención del ictus en la fibrilación auricular no valvular (FANV) aborda la necesidad clínica insatisfecha que tienen muchos pacientes con riesgo de ictus que o bien no son tratados con anticoagulación o bien no cumplen ese tratamiento (1-7). Es importante recopilar datos a más largo plazo sobre el uso de los dispositivos de cierre de la OAI para documentar la seguridad y la eficacia (2,8-10). Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) iniciales (11-14) del dispositivo de cierre de la OAI Watchman (Boston Scientific, Dublín, Irlanda) en comparación con la anticoagulación con warfarina-PROTECT-AF (*Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTion in Patients With Atrial Fibrillation*) y PREVAIL (*Prospective Randomized Evaluation of the WATCHMAN LAA Closure Device In Patients with Atrial Fibrillation versus Long Term Warfarin Therapy*)- se acompañaron de registros diseñados para continuar recogiendo datos sobre los resultados a más largo plazo y permitieron un acceso continuado a la tecnología antes de la aprobación por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos (12). Estos registros (CAP [*Continued Access to PROTECT-AF*] y CAP2 [*Continued Access to PREVAIL*]) contienen el número más amplio y el seguimiento más prolongado de pacientes a los que se ha implantado el único dispositivo autorizado por la FDA en el contexto de un ensayo clínico. En este artículo se documenta la experiencia total final de 5 años del CAP y el seguimiento de 4 años del CAP2.

MÉTODOS

Las características del dispositivo y la técnica de implante del dispositivo Watchman se han descrito ya con anterioridad (11). De forma resumida, el dispositivo autoexpandible, disponible en 5 tamaños, consta de un marco de nitinol con barbas de fijación y un tejido de po-

liéster permeable. Después de una punción transeptal estándar, el dispositivo se aplica de forma percutánea con el empleo de una vaina de calibre 12 F, habitualmente bajo guía de ecocardiografía transesofágica (ETE). Tras el implante, los pacientes fueron tratados con warfarina con un objetivo de Índice Normalizado Internacional (INR) de 2,0 a 3,0 y ácido acetilsalicílico (81 mg) durante 45 días, seguido de clopidogrel (75 mg) más ácido acetilsalicílico (81 a 325 mg) si no se observaba una fuga peridispositivo de >5 mm durante el seguimiento de 45 días tras la ETE, para continuar finalmente con ácido acetilsalicílico (325 mg) de forma indefinida a partir de los 6 meses después del implante.

REGISTRO CAP. El registro CAP no aleatorizado (NCT00129545) (12) complementa el ECA original PROTECT-AF; la inclusión se inició el 7 de agosto de 2008 y finalizó el 30 de junio de 2010, con la inclusión de un total de 566 pacientes que continuaron en el seguimiento hasta su visita de los 5 años o hasta la salida del estudio. Los pacientes cumplían unos criterios de inclusión/exclusión idénticos y fueron objeto de un seguimiento con validación de las variables de valoración utilizadas en el ensayo PROTECT-AF. Los pacientes incluidos tenían una FANV que requería prevención del ictus y la embolia sistémica; eran aptos para el uso de warfarina; y tenían una puntuación CHADS₂ (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad >75 años, diabetes mellitus e ictus/accidente isquémico transitorio previos) de estratificación del riesgo de ictus ≥1. La puntuación CHADS₂ utilizada inicialmente ha sido sustituida por la puntuación CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥75 años, diabetes mellitus, ictus/accidente isquémico transitorio, enfermedad vascular, edad de 65 a 74 años, sexo). Se calculó retrospectivamente la puntuación CHA₂DS₂-VASc con el empleo de los elementos que forman la puntuación, registrados de forma prospectiva. Los criterios de exclusión importantes incluyeron la contraindicación para el uso de warfarina y la presencia de un trombo intracardiaco o de un contraste ecográfico

Vascular Interventions, Los Angeles, California. El Dr. Holmes forma parte del consejo asesor (no remunerado) de Boston Scientific. El Dr. Reddy ha recibido apoyo de subvenciones para investigación y ha sido consultor de Boston Scientific, Abbott y Biosense Webster (significativo); y ha sido consultor y posee acciones de Surecor (significativo). La Sra. Gordon es empleada asalariada de Boston Scientific. El Dr. Delurgio ha recibido pagos por conferencias y apoyo para investigación y ha sido consultor de Abbott Medical y Boston Scientific. El Dr. Doshi ha recibido apoyo de subvenciones para investigación, ha sido consultor y ha actuado como Investigador Principal Nacional del CAP2 para Boston Scientific (significativo). El Dr. Desai ha formado parte de un consejo asesor y ha sido mentor para Boston Scientific. El Dr. Stone ha realizado labores de consultoría a través de formación de médicos y mentor de casos para Boston Scientific. El Dr. Kar ha recibido apoyo de subvenciones para investigación, ha formado parte del consejo asesor, ha sido Investigador Principal Nacional del CAP y el CAP2, y ha sido mentor respecto al cierre de la orejuela auricular izquierda para Boston Scientific (significativo); ha recibido apoyo de subvenciones para investigación y ha sido miembro del consejo asesor para cardiopatías estructurales de Abbott Vascular (significativo); y ha recibido pagos personales de Valcore, W.L. Gore y Medtronic. Lucas V. Boersma, MD, PhD, ha actuado como editor asociado invitado para este artículo.

Original recibido el 28 de junio de 2019; original revisado recibido el 29 de agosto de 2019, aceptado el 16 de septiembre de 2019.

espontáneo denso en la orejuela auricular izquierda (OAI). La exclusión de los pacientes con contraindicaciones para el uso de warfarina fue necesaria debido al requisito establecido para la aleatorización, así como por la necesidad de uso de warfarina a corto plazo tras el implante del dispositivo, con objeto de optimizar la endotelización de este.

Las variables principales de valoración, tanto de la eficacia como de la seguridad, fueron idénticas a las utilizadas en el ECA. La eficacia se evaluó con la combinación de ictus (isquémico y hemorrágico), muerte de causa cardiovascular (CV) (es decir, CV o inexplicada) y embolia sistémica. La variable de valoración de la seguridad fue la aparición de eventos con peligro para la vida (validados por el comité de eventos clínicos) a lo largo de todo el periodo de seguimiento, incluidos los de embolización del dispositivo con necesidad de recuperación, hemorragia como el derrame pericárdico con necesidad de drenaje, hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal con necesidad de transfusión y cualquier hemorragia asociada al dispositivo o a la intervención que requiriera una intervención quirúrgica. Con esta variable de valoración se pretendía captar todos los tipos de hemorragia grave, con independencia de la relación con la intervención, las medicaciones o eventos no relacionados, pero fue diferente de la variable de seguridad de la intervención ligada a un período de 7 días utilizada en estudios posteriores.

REGISTRO CAP2. De igual modo, el registro CAP2 (NCT01760291), aprobado por el comité de ética de investigación no aleatorizada, complementa el ensayo clínico PREVAIL. La inclusión de 578 sujetos de 48 centros se inició el 25 de setiembre de 2012 y finalizó el 21 de marzo de 2014, con datos de seguimiento disponibles para un periodo de 4 años en todos los pacientes que continuaron en el ensayo.

Al igual que en el CAP, en el CAP2 se utilizaron unos criterios de inclusión/exclusión idénticos a los del ensayo PREVAIL, y se aplicó una validación de las variables de valoración de la misma forma que se ha indicado en el texto previo para el CAP. Las diferencias en los criterios de inclusión/exclusión respecto al ensayo PROTECT-AF y el CAP fueron un periodo de blanqueo de medicación antiagregante plaquetaria ≥ 7 días antes del implante y el requisito de una puntuación CHADS₂ de 2 o inferior a menos que el paciente tuviera una puntuación de 1 y como mínimo 1 de las siguientes características: mujer; edad ≥ 75 años, fracción de eyección ventricular izquierda inicial $< 35\%$, diabetes o enfermedad arterial coronaria, edad ≥ 65 años o insuficiencia cardiaca congestiva documentada.

En el CAP2 se utilizaron 2 variables principales de valoración de la eficacia y 1 variable de valoración de la se-

guridad, coherentes con las del ensayo PREVAIL (14). La primera variable principal de valoración de la eficacia fue idéntica a la del CAP y se definió como la combinación de ictus, embolia sistémica y muerte de causa CV o inexplicada. Se incluyó una segunda variable principal de valoración de la eficacia para evaluar la tasa de ictus isquémico y embolia sistémica excluyendo los eventos aparecidos en los primeros 7 días después de la intervención. Por último, se modificó la variable principal de valoración de la seguridad para incluir tan solo los eventos relacionados con la intervención aparecidos en los primeros 7 días siguientes al implante.

Como se ha mencionado antes, se calculó retrospectivamente la puntuación CHA₂DS₂-VASC. De igual modo, la puntuación HAS-BLED no existía cuando se inició el estudio; sin embargo, con la excepción del INR lábil y la hepatopatía en el caso del CAP, se obtuvieron datos de todos los demás componentes de forma prospectiva. Se calculó retrospectivamente una puntuación HAS-BLED modificada (en el CAP) mediante la asignación de 0 puntos a los 2 elementos no disponibles. Se calculó esta estimación conservadora del riesgo de hemorragia del paciente con el tratamiento de warfarina, en el bien entendido de que este enfoque puede constituir una infravaloración del riesgo de sangrado.

En ambos registros se incluyó a pacientes de un subgrupo de los centros participantes en los ECA asociados, de tal manera que todos los operadores tenían experiencia tanto con el dispositivo como con la intervención. El éxito de la intervención se definió por la inserción y liberación del dispositivo en la OAI.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS. La comparación de cada registro con el ensayo clínico asociado a él se facilitó mediante la inclusión de pacientes con los mismos criterios de inclusión/exclusión (excepto el período de blanqueo de antiagregantes plaquetarios de 7 días antes del implante en el CAP2), la realización de la intervención por parte de operadores experimentados, y el empleo de la misma pauta de monitorización y de un seguimiento similar. Se utilizó una estadística descriptiva para presentar los resultados, ya que en los registros no se dispone de un control con tratamiento activo. Para las variables continuas se presenta la media \pm DE, la mediana, el rango y el intervalo de confianza (IC) del 95%. Se indica el número (%) de pacientes que presentaron eventos con las pruebas de X² para evaluar la diferencia entre estudios y las tendencias a lo largo del tiempo. Los valores iniciales de las variables en los diversos estudios se comparan con la prueba de X² o la prueba de t de Student, según proceda. Todos los valores de p son bilaterales y se considera estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$, sin aplicar ajustes por multiplicidad de comparaciones. Se llevaron a cabo análisis del tiempo transcurrido hasta el

evento, con una censura para el análisis de todos los sujetos que no presentaron un evento o en los que se perdió el seguimiento en el momento del último seguimiento documentado. Se presentan las curvas de Kaplan-Meier para la evaluación gráfica de los eventos dependientes del tiempo, y se aplicaron regresiones de Cox con riesgos proporcionales para introducir un ajuste para las diferencias de puntuación de riesgo entre los ensayos.

Con objeto de realizar comparaciones más uniformes de los ensayos, se utilizaron las definiciones más recientes de la variable de valoración de la seguridad del CAP2 para la presentación y el análisis de los datos, ya que eran más discretas y reflejaban las variables de valoración utilizadas en el posterior plan de análisis Watchman NES-Ted SAP (*New Enrollment PoST Approval Surveillance Analysis Plan*) (15), que se basa en un subgrupo del *American College of Cardiology NCDR LAAC Registry*. La mortalidad se identificó a partir de múltiples fuentes, como los certificados de defunción y la correspondencia con las familias. Debido al empleo de múltiples fuentes, con frecuencia no fue posible determinar la causa exacta de la muerte ni siquiera tras un examen de la información disponible. Se utilizó un análisis multivariante para evaluar las relaciones entre los factores iniciales y la mortalidad posterior con el empleo de un modelo de regresión de Cox y un valor de corte de p de 0,05.

Se realizaron varios análisis *post hoc* para caracterizar y contextualizar mejor los resultados.

1. Comparación de los resultados a largo plazo del CAP y el CAP2 con los de sus respectivos ECA previos.
2. Comparación de los eventos aparecidos en el seguimiento con la tasa de eventos esperada en función de los valores de la puntuación CHA₂DS₂-VAsC en la situación inicial.
3. Trombo relacionado con el dispositivo.
4. Cronología de las tasas de ictus en el seguimiento.
5. Comparación de las tasas de eventos periintervención en el CAP y el CAP2 con las de otro registro amplio contemporáneo: EWOLUTION (*Registry on WATCHMAN Outcomes in Real-Life Utilization*).
6. Comparación de las variables de valoración de la eficacia y la seguridad de la intervención en los grupos de tratamiento con el dispositivo del total de los ECA y los registros.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS INICIALES Y ÉXITO DE LA INTERVENCIÓN. Los pacientes del CAP2 tenían una edad significativamente superior, en especial por la presencia de más pacientes de edad ≥ 75 años ($p = 0,0083$), y tenían valores superiores de la puntuación CHA₂DS₂-VAsC (4,51 frente a 3,88; $p < 0,001$) (tabla 1). En el CAP, tan solo un

4,1% de los pacientes tenían una puntuación CHA₂DS₂-VAsC de 1, mientras que esto no ocurría en ningún paciente del CAP2. En cambio, los pacientes del CAP2 tenían valores inferiores de la puntuación HAS-BLED (2,0 frente a 2,30; $p < 0,001$). Hubo también diferencias significativas en el patrón de la fibrilación auricular y en la anatomía auricular, con presencia de lóbulos múltiples de modo menos frecuente en los pacientes del CAP2 (Las comparaciones de los pacientes de los registros con los de su correspondiente ECA se presentan en la tabla 1 *online*.)

Los porcentajes de éxito de la intervención fueron similares en los dos registros: 94,3% en el CAP y 94,3% en el CAP2. Con el empleo de la definición de seguridad de la intervención utilizada en el CAP2 tal como se detalla en el texto anterior, las tasas de eventos en 7 días fueron del 1,2% y 1,4% en el CAP el CAP2, respectivamente. En el CAP2, la perforación cardíaca, el ictus isquémico y la muerte en un plazo de 7 días tras la intervención índice se dieron en un 0,5%, 0,2% y 0,2% de los pacientes, respectivamente, y no hubo ningún caso de embolización del dispositivo, mientras que en el CAP la incidencia de la perforación cardíaca y de la embolización fue del 0,2% en ambos casos, pero no hubo ningún ictus isquémico ni muerte.

En el CAP, en el momento de finalización del estudio, el promedio de seguimiento era de 50,1 meses (C1, mediana, C3: 47,6, 59,9, 61,0 meses, respectivamente), con un seguimiento total de 2293 pacientes-año. El cumplimiento global de las visitas programadas en el protocolo fue del 98%, y completaron el seguimiento total de 5 años el 68% de los pacientes (384 de 566). La incapacidad de obtener un seguimiento completo de 5 años se debió a la mortalidad, que se dio en 101 pacientes (17,8%); el fallo inicial en el implante del dispositivo, que según lo establecido en el protocolo motivó la salida del estudio en el 5,7% de los sujetos (32 de 566); la pérdida del seguimiento en el 5,1% (29 de 566); u otras causas en el 3,5% (20 de 566), lo cual incluía a los pacientes que retiraron su permiso y consentimiento.

Se documentó que fue posible retirar el tratamiento de warfarina en un 95,8% de los pacientes a los 45 días tras haber realizado la ETE obligatoria y haber documentado un cierre de la OAI satisfactorio con el dispositivo. A los 60 meses, el 94,8% de los pacientes continuaban sin tratamiento de warfarina.

En el CAP2, el promedio de seguimiento en el momento de realizar este análisis fue de 50,3 meses (C1, mediana, C3; 37,9, 50,4, 59,7, meses, respectivamente) con un total de 2227 pacientes-año. A los 48 meses, se había completado el seguimiento en el 94,9% de los pacientes esperados, y se habían realizado un 87,4% de las visitas esperadas a los 60 meses. Las razones de la salida del estudio antes de haber completado todas las visitas de seguimiento fueron la muerte en el 21,8% (126 de 578), el fallo en el implante del dispositivo en el 4,8% (28 de

TABLA 1 Características iniciales

	CAP	CAP2	Valor de p (global, bilateral)
Edad, años	73,96 ± 8,27 (566) (44,00, 94,00)	75,28 ± 7,99 (576) (33,00, 94,00)	0,0065
Edad ≥75 años	51,8 (293/566)	59,5 (344/578)	0,0083
Edad >65 años	86,4 (489/566)	91,0 (526/578)	0,0138
Hombres	65,5 (371/566)	60,4 (349/578)	0,0704
Puntuación CHADS ₂ (variable continua)	2,5 ± 1,19 (566) (1,00, 6,00)	2,71 ± 1,07 (576) (1,00, 6,00)	<0,0001
Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc (variable continua)	3,88 ± 1,50 (565) (1,00, 9,00)	4,5 ± 1,32 (576) (2,00, 9,00)	<0,0001
ICC	19,1 (108/566)	27,1 (156/576)	0,0013
FEVI	56,51 ± 8,93 (565) (29,00, 82,00)	56,34 ± 9,31 (575) (30,00, 82,00)	0,7571
Hipertensión	89,0 (503/566)	92,5 (533/576)	0,0413
Diabetes	24,9 (141/566)	33,7 (194/576)	0,0011
Antecedentes de AIT/ictus	30,4 (172/566)	29,0 (167/576)	0,9315
Enfermedad vascular	45,1 (255/566)	45,8 (265/578)	0,7872
Antecedentes de EVP	10,4 (59/566)	8,5 (49/578)	0,2603
Antecedentes de EC	42,6 (241/566)	42,6 (246/578)	0,9948
Puntuación HAS-BLED* (variable continua)	2,30 ± 1,08 (564) (0,00, 6,00)	2,00 ± 0,94 (578) (0,00, 5,00)	<0,0001
Antecedentes de tabaquismo	53,2 (301/566)	53,1 (307/578)	0,9821
FA estimulada	0,0 (0/566)	6,2 (36/578)	<0,0001
FA paroxística	42,8 (242/566)	53,5 (309/578)	0,0003
FA permanente	24,0 (136/566)	14,4 (83/578)	<0,0001
FA persistente	30,2 (171/566)	25,6 (148/578)	0,0824
FA desconocida	3,0 (17/566)	0,0 (0/578)	<0,0001
Múltiples lóbulos	54,4 (308/566)	37,9 (218/575)	<0,0001
Longitud de la OAI, mm	29,04 ± 6,15 (551) (13,20, 51,00)	28,94 ± 8,59 (574) (1,70, 90,00)	0,8088
Diámetro de la OAI, mm	21,11 ± 3,40 (551) (10,00, 36,00)	21,02 ± 6,01 (573) (1,40, 81,50)	0,7499

Los valores corresponden a media ± DE, (n) (mínimo, máximo) o % (n/N). *La puntuación es una puntuación HAS-BLED modificada calculada retrospectivamente; 2 componentes (índice normalizado internacional lábil y función hepática) no se recogieron en los ensayos.

FA = fibrilación auricular; EC = enfermedad arterial coronaria; CAP = Continued Access to PROTECT-AF; CAP2 = Continued Access to PREVAIL; CHADS₂ = insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad >75 años, diabetes mellitus, e ictus/accidente isquémico transitorio previos; CHA₂DS₂-VASc = insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad >75 años, diabetes mellitus, ictus/accidente isquémico transitorio, enfermedad vascular, edad de 65 a 74 años, categoría de sexo; ICC = insuficiencia cardiaca congestiva; HAS-BLED = hipertensión, función renal o hepática anormal, ictus, hemorragia, índice normalizado internacional lábil, ancianos, drogas o alcohol; OAI = orejuela auricular izquierda; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; EVP = enfermedad vascular periférica; AIT = accidente isquémico transitorio.

578), la retirada del consentimiento o la retirada del estudio en el 4,2% (24 de 578), la pérdida del seguimiento en el 2,4% (14 de 578), y en el resto de los casos otras causas como la decisión del investigador, la resección quirúrgica de la OAI o los eventos adversos. De manera similar a lo observado en el CAP, el 92,6% de los pacientes del CAP2 pudieron dejar de tomar warfarina a los 45 días, mientras que el 96,9% dejaron de tomarla antes de llegar a los 12 meses.

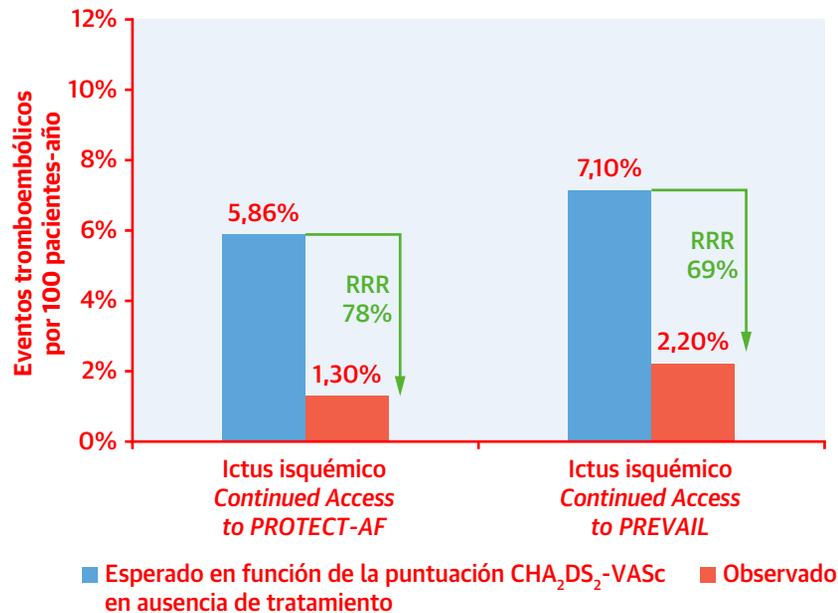
CRITERIO PRINCIPAL DE EFICACIA. Registro CAP. Se produjeron eventos de la variable principal combinada de valoración de la eficacia en 70 pacientes (12,4%), con una tasa de 3,05 por 100 pacientes-año (70 por 2292,5 pacientes-año; IC del 95%: 2,4 a 3,9 por 100 pacientes-año) (tabla 2). Los eventos que contribuyeron a producir estos resultados de la variable principal de eficacia fueron en su mayor parte de muerte de causa CV o inexplicada, con una tasa de 1,69 por 100 pacientes-año (40 por 2363,2 pacientes-año; IC del 95%: 1,2 a 2,3 por 100 pacientes-año), y el total de ictus con una tasa de 1,48 por 100 pacientes-año (34 por 2295,0 pacientes-año; IC del 95%: 1,1 a 2,1 por 100 pacientes-año). El tipo específico

de ictus validado fue diferente, de tal manera que el ictus hemorrágico se produjo con una tasa de 0,1 por 100 pacientes-año en comparación con el ictus isquémico que

TABLA 2 Variable combinada de valoración de la eficacia e información detallada de sus componentes

	CAP		CAP2	
	Tasa por 100 pacientes-año (n eventos/pacientes-año)	IC del 95%	Tasa por 100 pacientes-año (n eventos/pacientes-año)	IC del 95%
Criterio principal de eficacia	3,05 (70/2292,5)	2,4-3,9	4,80 (102/2125,8)	4,0-5,8
Total de ictus	1,48 (34/2296,0)	1,1-2,1	2,25 (48/2131,1)	1,7-2,9
Ictus isquémico	1,30 (30/2300,1)	0,9-1,9	2,20 (47/2135,4)	1,7-2,9
Ictus hemorrágico	0,17 (4/2359,9)	0,06-0,5	0,09 (2/2221,3)	0,0-0,3
Embolia sistémica	0,04 (1/2359,9)	0,01-0,3	0,09 (2/2221,9)	0,0-0,3
Muerte de causa CV o inexplicada	1,69 (40/2363,2)	1,2-2,3	2,92 (65/2227,2)	2,3-3,7
Variable principal de valoración de la seguridad	3,05 (66/2160,9)	2,4-3,9	n. d.	n. d.
Mortalidad por cualquier causa	4,27 (101/2363,0)	3,5-5,2	6,24 (139/2227,2)	5,3-7,3

IC = intervalo de confianza; CV = cardiovascular; otras abreviaturas como en la tabla 1.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Reducción relativa del ictus isquémico en comparación con las tasas esperadas en función de la puntuación CHA₂DS₂-VASc*

Holmes, Jr., D.R. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(23):2878-89.

En comparación con la tasa de ictus isquémico predicha en función de los valores de la puntuación CHA₂DS₂-VASc, (insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, ictus/accidente isquémico transitorio, enfermedad vascular, edad de 65 a 74 años, categoría de sexo), los pacientes tratados con un cierre de la OAI presentaron reducciones relativas del 78% (4,56 por 100 pacientes-año) y del 69% (4,7 por 100 pacientes-año) en el CAP (*Continued Access to PROTECT-AF*) y el CAP2 (*Continued Access to PREVAIL*), respectivamente. *Efectividad para la reducción del ictus en comparación con la estimada en ausencia de tratamiento para una puntuación CHA₂DS₂-VASc comparable, según los datos de Friberg et al. (24). PROTECT-AF = *Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTion in Patients With Atrial Fibrillation*; PREVAIL = *Prospective Randomized Evaluation of the WATCHMAN LAA Closure Device In Patients with Atrial Fibrillation versus Long Term Warfarin Therapy*; RRR = reducción del riesgo relativo.

tuvo una tasa de 1,30 por 100 pacientes-año. En comparación con las tasas predichas en pacientes no tratados con puntuaciones de riesgo CHA₂DS₂-VASc similares, la tasa observada de ictus isquémico fue de 1,30 en comparación con una tasa esperada de 5,86 por 100 pacientes-año, lo cual corresponde a una reducción relativa del 78% (reducción absoluta de 4,56 por 100 pacientes-año) (**Ilustración central**).

REGISTRO CAP2. Se produjeron eventos de la variable principal combinada de valoración de la eficacia en 102 pacientes (12,4%), con una tasa de 4,80 por 100 pacientes-año (102 por 2125,8 pacientes-año; IC del 95%: 4,0 a 5,8 por 100 pacientes-año). Como en el CAP, los eventos que contribuyeron a producir esta tasa de eventos fueron en su mayor parte de muerte de causa CV o inexplicada, con una tasa de 2,90 por 100 pacientes-año (65 por 2227,2 pacientes-año; IC del 95%: 2,3 a 3,7 por 100 pacientes-año), seguida del ictus isquémico con una tasa de 2,20 por 100 pacientes-año (47 por 2135,4 pacientes-año; IC del 95%: 1,7 a 2,9 por 100 pacientes-año) (**tabla 2**). La segunda variable principal de valoración de la eficacia consistente en el ictus isquémico y la embolia

sistémica tras la intervención fue de 2,20 por 100 pacientes-año. Al igual que en el CAP, el ictus hemorrágico validado fue notablemente inferior, con una tasa de 0,09 por 100 pacientes-año (2 por 2221,3 pacientes-año; IC del 95%: 0 a 0,3 por 100 pacientes-año) y según las puntuaciones de riesgo de la CHA₂DS₂-VASc, la tasa esperada del 7,1% fue superior a la tasa observada de ictus isquémico de 2,20 por 100 pacientes-año, con una reducción relativa del 69% (reducción absoluta de 4,70 por 100 pacientes-año) (**Ilustración central**).

En el análisis de regresión de Cox, los factores iniciales asociados a la mortalidad fueron la edad (variable continua), la edad (tanto ≥ 75 años como > 65 años), la puntuación CHA₂DS₂-VASc (variable continua), la concentración sérica inicial de creatinina, la fracción de eyección ventricular izquierda, la insuficiencia cardiaca congestiva, la enfermedad renal, los antecedentes de enfermedad vascular, la presión arterial diastólica, los antecedentes de enfermedad vascular periférica, los antecedentes de enfermedad arterial coronaria, los antecedentes de hemorragia gastrointestinal (GI), el índice de masa corporal, la puntuación HAS-BLED (variable continua), la diabetes, la hemorragia mayor previa o la predisposición a la hemo-

TABLA 3 Variable principal de valoración de la seguridad (registro CAP solamente)

Tipo de evento	Número de eventos (% de sujetos)
Hemorragia gastrointestinal	33 (5,8)
Derrame pericárdico con taponamiento cardíaco	7 (1,2)
Otros relacionados con el estudio	5 (0,9)
Hemorragia grave que requiere transfusión	4 (0,7)
Ictus-hemorrágico	4 (0,7)
Ictus-isquémico	2 (0,5)
Pseudoaneurisma	2 (0,4)
Taquiarritmia ventricular	2 (0,4)
Hemorragia prolongada debida a laceración	1 (0,2)
Sangrado rectal	1 (0,2)
Embolización del dispositivo	1 (0,2)
Perforación cardíaca	1 (0,2)
Hemorragia craneal	1 (0,2)
Anemia que requiere transfusión	1 (0,2)

CAP = Continued Access to PROTECT-AF.

rragia, la fibrilación auricular (FA) paroxística, los antecedentes de enfermedad vascular carotídea y la FA permanente (aplicando un modelo de Cox univariante y un valor de corte de p de 0,05).

EVENTOS DE LA VARIABLE PRINCIPAL DE VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD. Registro CAP. Se identificaron eventos de la variable principal de valoración de la seguridad en 66 sujetos, lo cual correspondía a una tasa de 3,05 por 100 pacientes-año (IC del 95%: 2,4 a 3,9 pacientes-año) (tabla 3). El evento más frecuente fue la hemorragia GI (46 de 578, 8,1%), que en 33 casos (5,8%) se consideró el evento principal de valoración de la seguridad. Aproximadamente la mitad de las 33 hemorragias GI se produjeron en los primeros 45 días (9) y en los primeros 6 meses (7), mientras los sujetos recibían tratamiento con warfarina o con un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble. Como se ha mencionado anteriormente, en el CAP2 no hubo una variable de valoración predefinida similar. Las tasas de trombos relacionados con el dispositivo (TRD) fueron similares (tabla 4). En el CAP, 14 sujetos presentaron 21 eventos de trombos en el dispositivo durante el ensayo, que en la mayoría de los casos se observaron en la ETE realizada a los 12 meses. De estos sujetos, 2 sufrieron eventos de ictus posteriores, en 1 caso con identificación del trombo en un plazo de 6 meses respecto al ictus. En el CAP2, 25 pacientes presentaron un TRD. Cuatro (4) de estos pacientes sufrieron 5 ictus isquémicos; 3 de los 4 TRD se produjeron en un plazo de 3 meses tras el implante, y en 1 paciente se identificó un TRD en 3 visitas distintas (1, 3 y 5 años después del implante).

RELACIÓN ENTRE LOS ECA DE ORIGEN Y LOS REGISTROS. Los datos del registro para la variable principal de

valoración de la eficacia y para la mortalidad de causa CV se presentaron gráficamente mediante curvas de Kaplan-Meier de los grupos tratados con el dispositivo y se presentan de forma superpuesta a las curvas del correspondiente ECA para facilitar la interpretación en su contexto (PREVAIL/CAP2: figura 1A y 1B; PROTECT-AF/CAP: figura 2A y 2B). Los valores de p de la prueba de orden logarítmico (log-rank) no muestran ninguna diferencia significativa en los eventos al considerar cada registro y su correspondiente ECA. Sin embargo, hubo diferencias significativas en las características demográficas iniciales de los pacientes de las poblaciones de los 2 estudios (PROTECT-AF/CAP y PREVAIL/CAP2) (tabla 1), aunque ello era previsible debido a los cambios en los criterios de inclusión/exclusión que se diseñaron para reclutar a pacientes de riesgo más alto. Se llevaron a cabo análisis adicionales para comparar la variable principal de valoración de la eficacia en los 4 estudios (figura 3). Las comparaciones sin ajustar de la variable principal de valoración de la eficacia mostraron diferencias significativas entre los ensayos (hazard ratio: 1,48; IC del 95%: 1,0 a 2,1; p = 0,036), pero tras el ajuste respecto a la puntuación CHA₂D₂-VASc, las diferencias de resultados dejaban de ser significativas (hazard ratio: 1,23; IC del 95%: 0,85 a 1,79, p = 0,27).

DISCUSIÓN

Después de cada ECA del dispositivo, se realizaron 2 registros secuenciales emparejados con esos ECA (CAP y CAP2) con el objetivo de obtener datos de seguridad y eficacia, mientras la autorización del dispositivo estaba siendo examinada por la FDA. En esos 2 registros se incluyó a 566 y 578 pacientes, respectivamente, lo cual representa un número de pacientes con el dispositivo superior en cada estudio al de los incluidos en los ECA, y el seguimiento realizado fue el más prolongado presentado hasta la fecha. Los principales resultados de estos 2 registros son los siguientes.

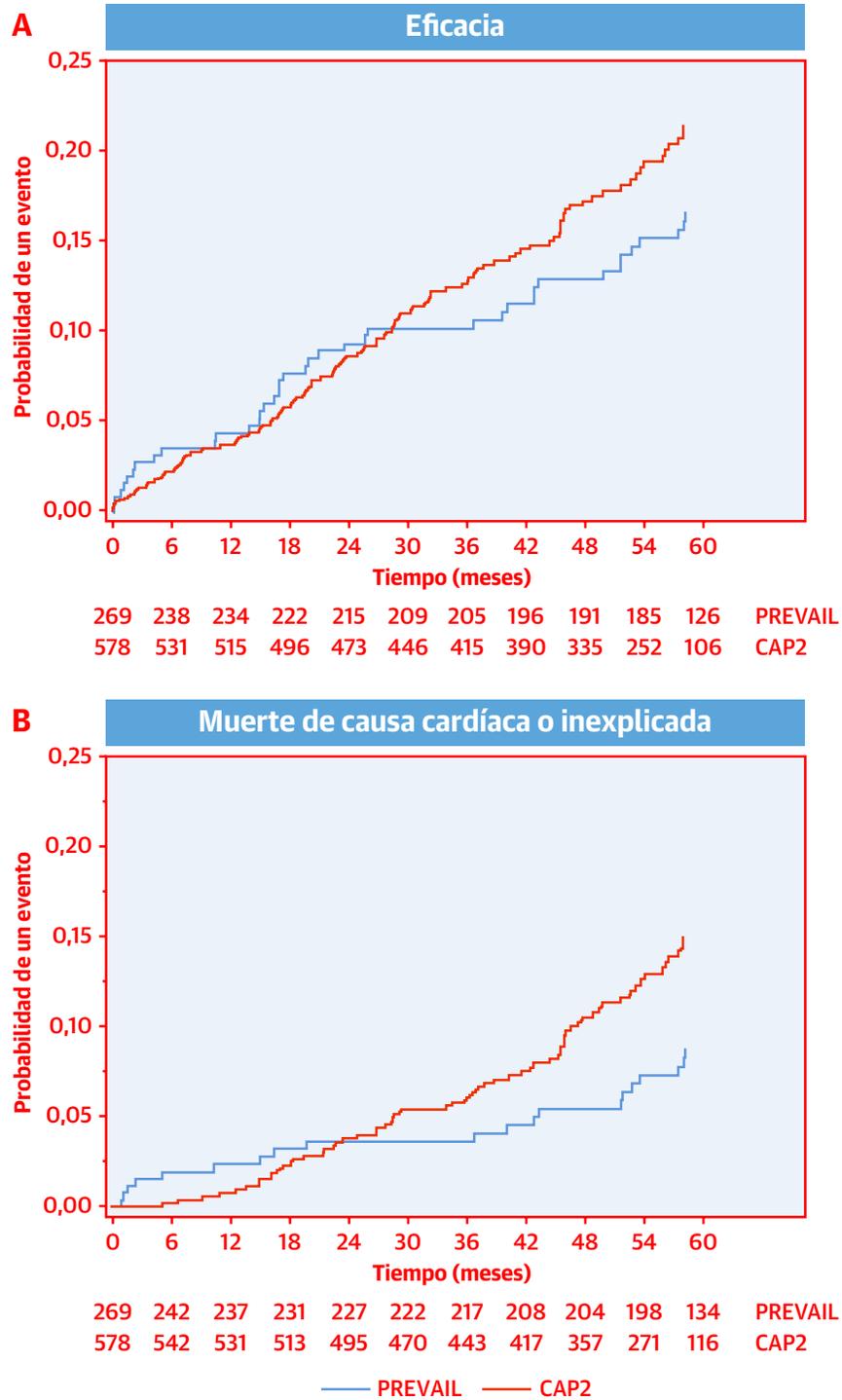
1. En comparación con la del ECA correspondiente, la población de pacientes del registro tenía un riesgo superior de eventos adversos, con comorbilidades más graves y amplias.

TABLA 4 Trombo en el dispositivo

	CAP (n = 534)	CAP2 (n = 545)
Sujetos con trombo	14 (2,6)	21 (3,9)
Eventos de trombo	21	25
Aparición de ictus isquémico	2	4
Aparición de evento adverso grave	10	6
Tasa de ictus relacionados con un trombo en el dispositivo (por 100 pacientes-año)	0,1	0,2

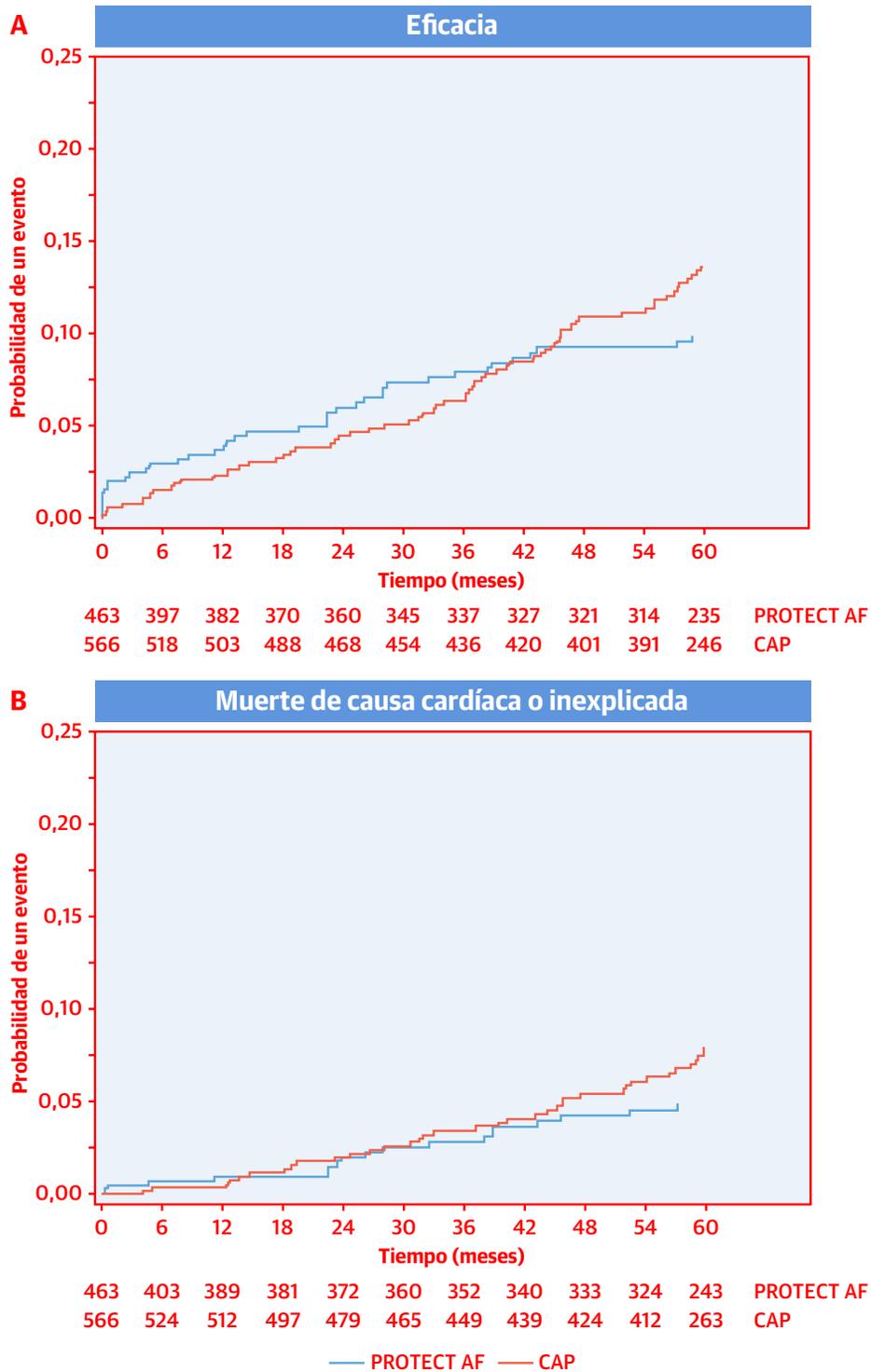
Los valores corresponden a n (%) o n, salvo que se indique lo contrario.
Abreviaturas como en la tabla 1.

FIGURA 1 Curvas de Kaplan-Meier para el criterio principal de valoración de la eficacia y la mortalidad cardiovascular en los estudios PREVAIL/CAP2



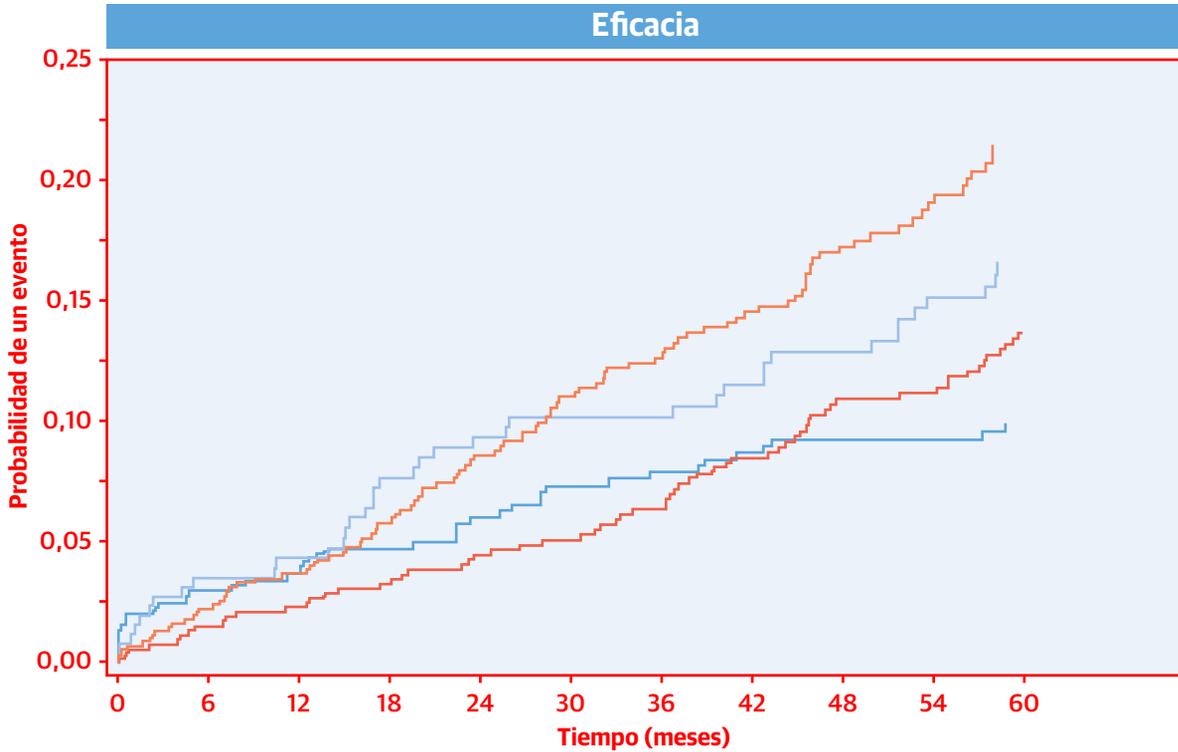
Las gráficas de Kaplan-Meier de los grupos de tratamiento con el dispositivo comparan los resultados del ensayo PREVAIL (*WATCHMAN LAA Closure Device In Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy*) con los del registro CAP2 (*Continued Access to PREVAIL*). No hay una diferencia estadísticamente significativa en la variable de valoración combinada de la eficacia (A) (valor de p en la prueba de orden logarítmico = 0,20). Las diferencias significativas en la mortalidad de causa cardíaca o inexplicada (B) (p = 0,032) pueden estar relacionadas con diferencias en las características iniciales.

FIGURA 2 Curvas de Kaplan-Meier para el criterio principal de valoración de la eficacia y la mortalidad cardiovascular en los estudios PROTECT-AF/CAP



Las gráficas de Kaplan-Meier de los grupos de tratamiento con el dispositivo comparan los resultados del ensayo PROTECT-AF (*Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation*) con las del registro CAP (*Continued Access to PROTECT-AF*) en cuanto a (A) la variable principal de valoración combinada de la eficacia o (B) la muerte de causa cardíaca o inexplicada. Ninguna de las dos variables de valoración mostró una diferencia significativa ($p = 0,19$ y $p = 0,12$, respectivamente) en cuanto a la eficacia en relación con la muerte de causa cardíaca o inexplicada.

FIGURA 3 Curvas de Kaplan-Meier de la variable principal de valoración de la eficacia en todos los estudios



463	397	382	370	360	345	337	327	321	314	235	PROTECT AF
566	518	503	488	468	454	436	420	401	391	246	CAP
269	238	234	222	215	209	205	196	191	185	126	PREVAIL
578	531	515	496	473	446	415	390	335	252	106	CAP2

— PROTECT AF — CAP — PREVAIL — CAP2

Las comparaciones sin ajustar de las curvas de Kaplan-Meier de la combinación de eventos de la variable principal de valoración de la eficacia en los grupos de tratamiento con el dispositivo de los dos ensayos controlados y aleatorizados y sus respectivos registros documentaron que el PREVAIL/CAP2 presentó peores resultados que los del PROTECT/CAP. Al introducir un ajuste para las diferencias en las características de los pacientes, las diferencias no fueron significativas ($p = 0,27$). Abreviaturas como en las figuras 1 y 2.

- Los porcentajes de éxito de la intervención fueron excelentes, y las complicaciones en este grupo de pacientes de mayor riesgo fueron inferiores a las observadas en los respectivos ECA.
- Durante el seguimiento de 1 año, hubo un porcentaje elevado de pacientes, aproximadamente un 95%, en los que se pudo retirar de forma segura la anticoagulación.
- La tasa de ictus hemorrágicos es la más baja publicada, con 0,17 por 100 pacientes-año en el CAP y 0,09 por 100 pacientes-año en el CAP2. La tasa de ictus isquémicos fue también muy baja, de 1,30 por 100 pacientes-año y 2,20 por 100 pacientes-año, respectivamente.
- En comparación con la tasa de ictus isquémico predicha en función de los valores de la puntuación CHA₂DS₂-VASc, los pacientes tratados con un cierre de

la OAI presentaron reducciones relativas del 78% (4,56 por 100 pacientes-año) y del 69% (4,90 por 100 pacientes-año) en el CAP y el CAP2, respectivamente.

- Tras una media de 48,8 meses en los 1144 pacientes, de los cuales un 57,2% tenía una edad ≥ 75 años en la situación inicial, la mortalidad (por cualquier causa) fue del 20,8% de los pacientes.

Cada vez se dispone de más información sobre la interrelación entre la FA, el aumento de la incidencia de ictus y el avance de la edad, de tal manera que la FA se asocia a un incremento de 5 veces en el riesgo de ictus (16-18). También hay una apreciación creciente de las complejidades de una prevención óptima del ictus. Teniendo en cuenta el hecho de que con la FANV, la fisiopatología del ictus ha sido la OAI como origen del trombo en aproxima-

damente un 90% de los casos, el interés se ha centrado en mitigar este aspecto (3). Si bien la anticoagulación ha constituido la asistencia estándar, dados sus problemas de aplicación en la práctica clínica, ya sea por diversas contraindicaciones relativas o absolutas o por las tasas de falta de cumplimiento de los pacientes de un 50% a 60% al llegar a los 1,5 a 2,0 años, se está utilizando de manera creciente un tratamiento local mediante el cierre de la OAI (6,17- 20). Aunque existen 2 ECA y múltiples registros (1), el cierre de la OAI continúa teniendo una indicación de clase IIb en la guía de 2016 de la Sociedad Europea de Cardiología, así como en la guía de 2019 del *American College of Cardiology* y la *Heart Rhythm Society*, lo cual indica que puede considerarse la conveniencia de su uso en pacientes con un aumento del riesgo de ictus y que presentan contraindicaciones para una anticoagulación a largo plazo (nivel de evidencia: B-NR) (18). Este campo continúa ampliándose, con múltiples dispositivos disponibles a nivel mundial, pero en los Estados Unidos tan solo se ha autorizado el dispositivo Watchman. Son necesarios datos a más largo plazo tanto sobre la seguridad como sobre la eficacia, basados en registros así como en los nuevos ECA actuales.

Al comparar los registros con los ECA de los que proceden, los pacientes tenían una edad ligeramente superior y un riesgo de ictus significativamente más alto. Aunque la diferencia no alcanzaba significación estadística, los pacientes de los registros tenían más ictus previos y un menor tratamiento previo con warfarina en comparación con los pacientes de los correspondientes estudios aleatorizados. Ello no es de extrañar, ya que el riesgo que supone la inclusión en la aleatorización puede haber disuadido a pacientes de participar en el estudio si se encontraban en la parte del espectro de riesgo que hacía que fueran malos candidatos para una anticoagulación a largo plazo. Además, dado que todos los operadores de los registros habían adquirido experiencia en la realización de los implantes en los ECA, las tasas de complicaciones graves fueron <1,5%, lo cual es coherente con las tasas de un 1,5% observadas tras la autorización. Estas bajas tasas de complicaciones relacionadas con la intervención respaldan en mayor medida la viabilidad del tratamiento, ya que los eventos adversos en la intervención se dan con una tasa inferior a la del riesgo de ictus subyacente, que es la cuestión en la que se centra el tratamiento. Las tasas de ictus comparables a las de los pacientes aleatorizados, a pesar del aumento de los riesgos subyacentes, subraya nuevamente el posible beneficio del tratamiento de cierre de la OAI en estos pacientes.

Aunque la información del producto de Estados Unidos exige que los pacientes sean aptos para un tratamiento de anticoagulación oral de corta duración para su aplicación durante la cicatrización tras la intervención, no deja de ser razonable la hipótesis de que los pacientes

de los registros puedan haber tenido contraindicaciones relativas para una anticoagulación a largo plazo. Tal vez podría encontrarse una población de sujetos más similar en el registro europeo EWOLUTION de 1020 pacientes tratados en la práctica clínica habitual, en el que la mediana de seguimiento es de 2 años (2). Se consideró que la mayoría de los pacientes tenían una contraindicación relativa o absoluta para la anticoagulación y los pacientes fueron tratados habitualmente con diversas pautas de medicación antiagregante plaquetaria. Sin embargo, al comparar las características iniciales de los registros con las del registro EWOLUTION, se apreciaron varias semejanzas. Los pacientes eran de edades similares, y también eran similares los perfiles de riesgo indicados por la puntuación CHA₂DS₂-VASc: los pacientes del EWOLUTION y del CAP2 tenían un valor de 4,5, pero los pacientes del registro CAP presentaban un valor ligeramente inferior de 3,88. Hubo diferencias de mortalidad entre los diversos estudios. A los 2 años, la tasa de mortalidad de Kaplan-Meier del registro EWOLUTION fue del 16,4%, mientras que en el CAP y el CAP2 se obtuvieron tasas de Kaplan-Meier en el mismo punto temporal de valoración del 7,2% y el 7,6%, respectivamente. La diferencia en las tasas de mortalidad puede estar relacionada en parte con diferencias en las características iniciales de los pacientes (por ejemplo, la puntuación CHA₂DS₂-VASc) y con diferencias fundamentales en otras características de los pacientes (por ejemplo, en un 73% de los pacientes del estudio EWOLUTION había contraindicaciones para la anticoagulación) y con el hecho de que en los registros de Estados Unidos se excluyera a los pacientes con una esperanza de vida <2 años. En el registro EWOLUTION, aunque no se presentan datos detallados específicos del proceso de determinación de la causa de la muerte, se indica que las causas de muerte más frecuentes fueron de carácter no cardiovascular. La diferencia entre el CAP y el CAP2 puede estar en relación con el mayor riesgo indicado por la puntuación CHA₂DS₂-VASc en la situación inicial.

En los registros CAP y CAP2, se utilizó una variable de valoración principal combinada de la eficacia, formada por el ictus, la embolia sistémica y la muerte de causa CV o inexplicada. Este criterio de valoración se observó en un 12,4% de los pacientes del CAP, con una tasa de 3,05 por 100 pacientes-año, que era superior a la observada en el grupo de tratamiento con el dispositivo del ensayo PROTECT-AF, que fue de 2,24 por 100 pacientes-año. El evento de valoración más frecuente fue la muerte de causa CV o inexplicada, con una tasa de 1,69 por 100 pacientes-año en el CAP, a diferencia del ensayo PROTECT, en el que el evento más frecuente fue el ictus, con una tasa de 1,46 por 100 pacientes-año. En el CAP2, la tasa de la variable principal de valoración combinada de la eficacia fue de 4,80 por 100 pacientes-año, en comparación

con la de 3,65 por 100 pacientes-año del ensayo PREVAIL, y el evento más frecuente fue la muerte de causa CV o inexplicada, con una tasa de 2,92 por 100 pacientes-año en el CAP2 en comparación con la observada para el mismo parámetro en el ensayo PREVAIL de 1,88 por 100 pacientes-año.

El ictus, como integrante de la variable combinada de valoración de la eficacia fue bajo en los dos registros. En el CAP, el total de ictus fue de 1,48 por 100 pacientes-año. El tipo específico de ictus validado fue diferente, de tal manera que el ictus hemorrágico se produjo con una tasa de 0,17 por 100 pacientes-año en comparación con el ictus isquémico que tuvo una tasa de 1,30 por 100 pacientes-año; ambas cifras fueron inferiores a las tasas observadas en el grupo de tratamiento con el dispositivo en el ensayo PROTECT-AF (0,16 y 1,34 por 100 pacientes-año, respectivamente). De forma análoga, en el CAP2, los ictus hemorrágicos validados fueron muy poco frecuentes, con una tasa de 0,090 por 100 pacientes-año, y los ictus isquémicos se dieron con una tasa de 2,20 por 100 pacientes-año. El ictus isquémico en el grupo de tratamiento con el dispositivo en el ensayo PREVAIL fue menos frecuente, con una tasa de 1,67 por 100 pacientes-año, y el ictus hemorrágico fue ligeramente superior, con una tasa de 0,18 por 100 pacientes-año. A pesar de las ligeras diferencias en las tasas, las reducciones del ictus fueron uniformes con el tratamiento con el dispositivo en los 4 ensayos, y mostraron mejoras significativas respecto a las tasas esperadas en pacientes de riesgo similar no tratados.

Dado que en los registros no hay grupos de control con tratamiento activo para realizar una comparación, se calcularon las tasas observadas frente a las esperadas con el empleo de tasas imputadas basadas en las puntuaciones de riesgo. Con una tasa de ictus isquémicos de 1,3 por 100 pacientes-año en el registro EWOLUTION, hubo una reducción del riesgo relativo (RRR) del 83% respecto al valor esperado (de 7,2% a 1,3%). Esta magnitud de la reducción es coherente con la de registro CAP, en el que un análisis similar documentó una RRR del 78% entre el riesgo esperado y el observado (de 5,86% a 1,30%), mientras que en el CAP2 se observó una RRR del 69% entre el riesgo esperado y el observado (de 7,10% a 2,20%). El resultado más notable ha sido la reducción de los ictus hemorrágicos hasta el nivel más bajo descrito, con una tasa de 0,17 por 100 pacientes-año en el CAP y de 0,09 en el CAP2.

El TRD ha sido un motivo de preocupación creciente (21-23). En la fase inicial del desarrollo de estos registros no se había resaltado el problema de la formación de trombos en el dispositivo. La etiología continúa sin estar clara, pero se cree que tiene relación o bien con el fallo de la endotelización de la superficie o bien con el

punto de la clavija del conector. Dadas las diferencias existentes en las estrategias antitrombóticas/anticoagulantes, no está claro si puede haber una diferencia entre los 3 estudios diferentes. En el EWOLUTION, la incidencia fue del 4,1%, mientras que en el CAP y el CAP2, fue del 2,6% y 3,9%, respectivamente. No se ha explorado por completo la importancia clínica de esta cuestión. Dadas las diferencias existentes en las pautas de tratamiento y las estrategias de vigilancia, el momento concreto de aparición y la frecuencia de los TRD continúan sin estar claras y requerirán un mayor estudio en ensayos clínicos prospectivos bien diseñados. Sin embargo, una vez identificado un TRD, está indicado el empleo de una vigilancia más frecuente con exploraciones de diagnóstico por la imagen.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Los registros con un solo grupo de tratamiento carecen de grupos de control con un emparejamiento preciso con los que pueda realizarse una comparación de los eventos evaluados como resultados. Hemos intentado encontrar ensayos similares para verificar la coherencia de los resultados en el CAP y el CAP2, pero los resultados deben interpretarse como propios de su contexto e indicativos de tendencias cuando se evalúa la eficacia del tratamiento. Además, hemos intentado controlar los sesgos entre los registros y sus correspondientes ECA, pero es posible que haya otros factores que contribuyan a producir las diferencias de resultados (como la muerte) aparte de las puntuaciones de riesgo que puedan ser más sutiles que las captadas en los datos iniciales. Por último, la falta de información sobre la causa de la muerte impide estudiar con mayor profundidad los resultados de mortalidad obtenidos.

CONCLUSIONES

Los datos finales a 5 y 4 años presentados por los registros CAP y CAP2 se suman a la creciente información que indica que el tratamiento local con el cierre de la OAI es una alternativa eficaz y segura a la anticoagulación a largo plazo en los pacientes con FANV que presenten un aumento del riesgo de ictus. Los datos actuales documentan la tasa de ictus hemorrágico más baja descrita en esta población.

AGRADECIMIENTOS Los autores dan las gracias a Erin Hynes de BSC por su verificación de calidad de todos los valores numéricos presentados en el manuscrito.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. David R. Holmes, Jr., Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, Minnesota 55905, Estados Unidos. Correo electrónico: holmes.david@mayo.edu. Twitter: @MayoClinicCV.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE

APLICACIÓN DE TÉCNICAS: El implante percutáneo del dispositivo de oclusión de la OAI puede aportar un beneficio en algunos pacientes con FA al eliminar la necesidad de una anticoagulación de por vida. Los resultados observados en los registros clínicos durante un seguimiento de 5 años después del implante del dispositivo documentan una eficacia sostenida, con tasas de ictus isquémico y hemorrágico muy bajas.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios otros estudios para definir estrategias antitrombóticas óptimas tras la intervención y para comparar los resultados de la oclusión de la OAI con el tratamiento anticoagulante oral con objetivos específicos en los pacientes con FA.

BIBLIOGRAFÍA

- Holmes DR Jr., Alkhouli M, Reddy V. Left atrial appendage occlusion for the unmet clinical needs of stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc* 2019;94: 864-74.
- Boersma LV, Ince H, Kische S, et al. Evaluating real-world clinical outcomes in atrial fibrillation patients receiving the Watchman left atrial appendage closure technology. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e006841.
- Alkhouli M, Noseworthy PA, Rihal CS, Holmes DR Jr. Stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a stakeholder perspective. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2790-801.
- Yao X, Abraham NS, Alexander GC, et al. Effect of adherence to oral anticoagulants on risk of stroke and major bleeding among patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003074.
- Vinereanu D, Lopes RD, Bahit MC, et al. A multifaceted intervention to improve treatment with oral anticoagulants in atrial fibrillation (IMPACT-AF): an international, cluster-randomised trial. *Lancet* 2017;390:1737-46.
- Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2779-90.
- Reddy VY, Mobius-Winkler S, Miller MA, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2551-6.
- 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;14:1302-8.
- Landmesser U, Tondo C, Camm J, et al. Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: one-year follow-up from the prospective global Amulet observational registry. *EuroIntervention* 2018;14:e590-7.
- Nielsen-Kudsk JE, Johnsen SP, Wester P, et al. Left atrial appendage occlusion versus standard medical care in patients with atrial fibrillation and intracerebral haemorrhage: a propensity score-matched follow-up study. *EuroIntervention* 2017;13:371-8.
- 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;374:534-42.
- 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;123:417-24.
- 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;70:2964-75.
- Holmes DR Jr., 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.
- Varosy P, Masoudi F, Reisman M, Shipley R, Stein K, Ellenbogen K. Procedural Safety of WATCHMAN implantation: The US Nested Post Approval Study. *J Am Coll Cardiol* 2018;11 Suppl: A320.
- Alkhouli M, Alqahtani F, Aljohani S, Alvi M, Holmes DR. Burden of Atrial Fibrillation-Associated Ischemic Stroke in the United States. *J Am Coll Cardiol Clin Electrophysiol* 2018;4:618-25.
- Hayden DT, Hannon N, Callaly E, et al. Rates and determinants of 5-year outcomes after atrial fibrillation-related stroke: a population study. *Stroke* 2015;46:3488-93.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Revista española de cardiología (English ed)* 2017;70:50.
- Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, et al. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation* 2014;129:1568-76.
- Hsu JC, Maddox TM, Kennedy KF, et al. Oral anticoagulant therapy prescription in patients with atrial fibrillation across the spectrum of stroke risk: insights from the NCDR PINNACLE Registry. *JAMA Cardiol* 2016;1:55-62.
- Pracon R, Bangalore S, Dzielska Z, et al. Device thrombosis after percutaneous left atrial appendage occlusion is related to patient and procedural characteristics but not to duration of postimplantation dual antiplatelet therapy. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:e005997.
- Kubo S, Mizutani Y, Meemook K, Nakajima Y, Hussaini A, Kar S. Incidence, characteristics, and clinical course of device-related thrombus after Watchman left atrial appendage occlusion device implantation in atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol EP* 2017;3:1380-6.
- 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;71:1528-36.
- Friberg L, Rosenqvist M, Lip G. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182,678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012;33:1500-10.

PALABRAS CLAVE orejuela auricular, fibrilación auricular, cierre de OAI, FANV, ictus, Watchman

APÉNDICE Puede consultarse una tabla complementaria en la versión de este artículo online.