



Cierre de la orejuela.

Una alternativa a la anticoagulación

Dr Juan Miguel Ruiz Nodar

**Hemodinámica y cardiología intervencionista
Servicio de Cardiología
Hospital General Universitario de Alicante**

Alicante, 9 de mayo de 2014



ESQUEMA

1- Justificación de la técnica.

- infrautilización de la ACO
- hemorragias
- abandono de la ACO

2- Qué nos aporta el cierre de la orejuela.

- la técnica
- evidencia científica

3- Conclusiones.



ESQUEMA

1- Justificación de la técnica.

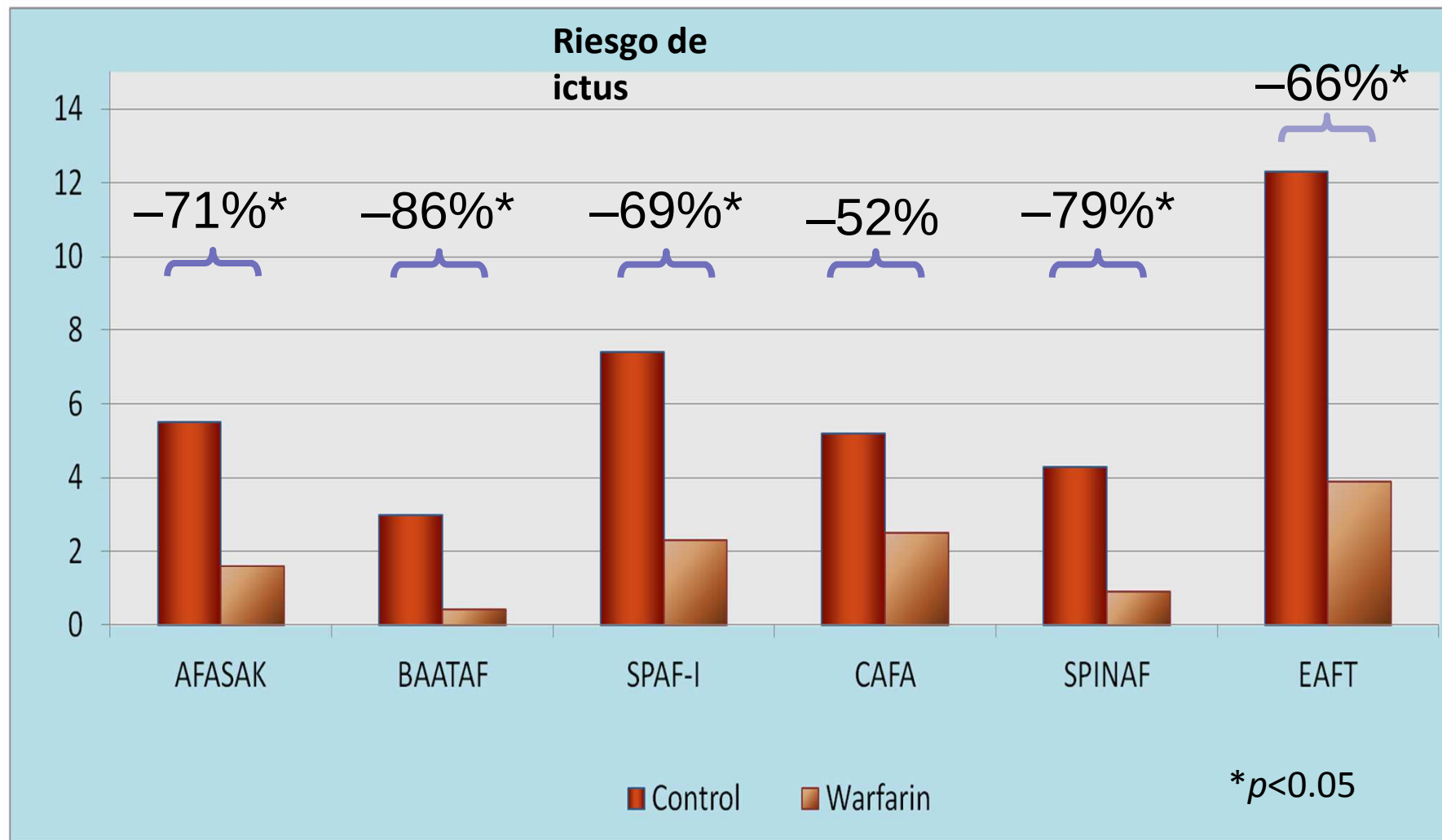
- infrautilización de la ACO
- hemorragias
- abandono de la ACO

2- Qué nos aporta el cierre de la orejuela.

- la técnica
- evidencia científica

3- Conclusiones.

DICUMARÍNICOS: BENEFICIOS



Hart et al. Ann Intern Med. 1999;131:492-501.

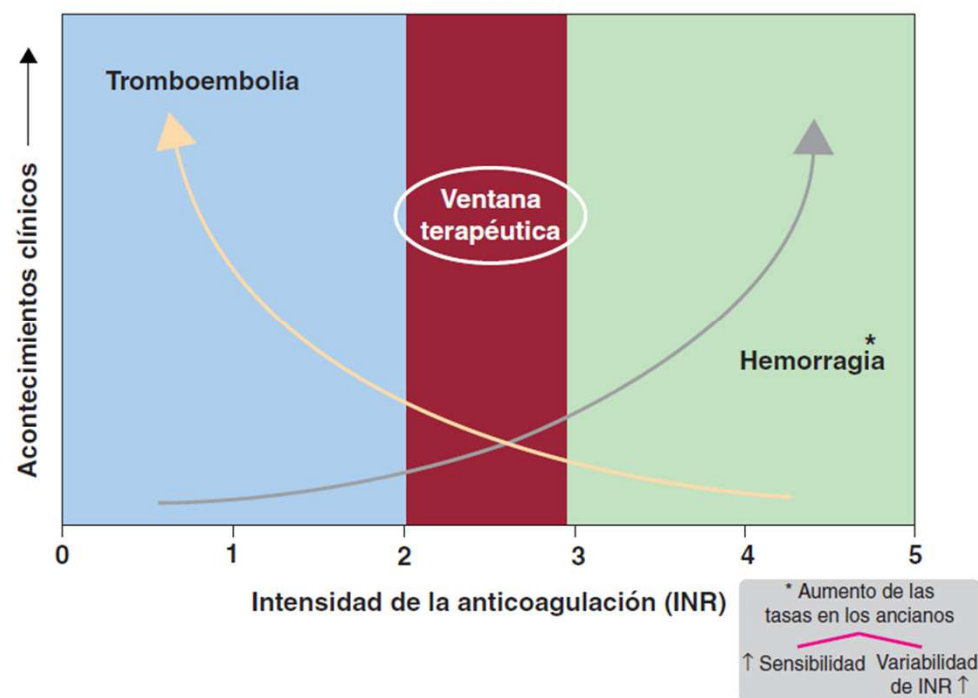
Limitaciones

- Farmacología poco predecible
- Variabilidad intra/inter-individuo
 - Necesidad de monitorización
 - Inicio difícil
- Interacciones múltiples.
 - Fármacos y dieta
- Margen terapéutico estrecho
 - Manejo difícil
 - necesidad de mantener rango
- Vida media larga
 - Terapias puente
- Riesgo de hemorragia
- Altas tasas de abandono
- Infrautilización

48% de los eventos tromboembólicos ocurren por debajo del rango terapéutico¹

44% de los sangrados ocurren por encima del rango terapéutico¹

B.J. Gersh et al/Rev Esp Cardiol. 2011;64(4):260-268





Problemas de la ACO

Infrautilización

Hemorragias

Altas tasas de abandono



Problemas de la ACO

Infrautilización

Hemorragias

Altas tasas de abandono

INFRAUTILIZACIÓN

In patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 2 , OAC therapy with: • adjusted-dose VKA (INR 2–3); or • a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban)^d ... is recommended, unless contraindicated.	I	A
In patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 1, OAC therapy with • adjusted-dose VKA (INR 2–3); or • a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban)^d should be considered, based upon an assessment of the risk of bleeding complications and patient preferences.	IIa	A



European Heart Journal (2012) 33, 2719–2747
doi:10.1093/eurheartj/ehs253

ESC GUIDELINES

**2012 focused update of the ESC Guidelines
for the management of atrial fibrillation**

INFRAUTILIZACIÓN

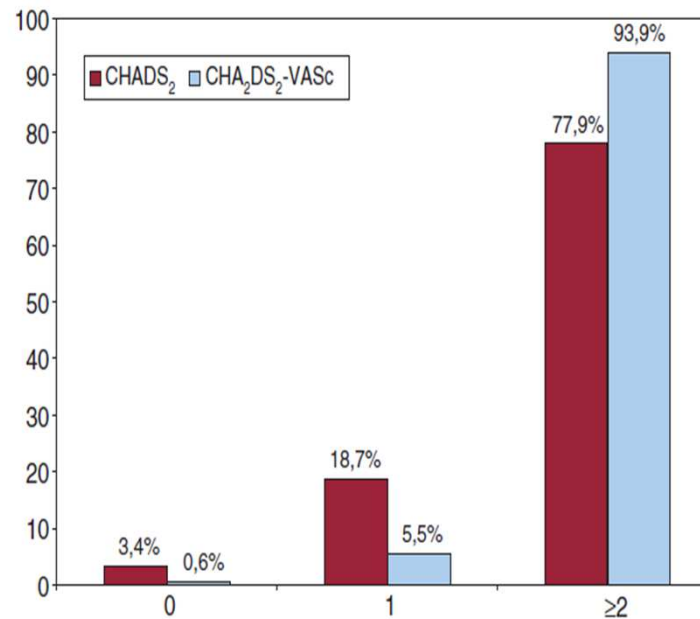
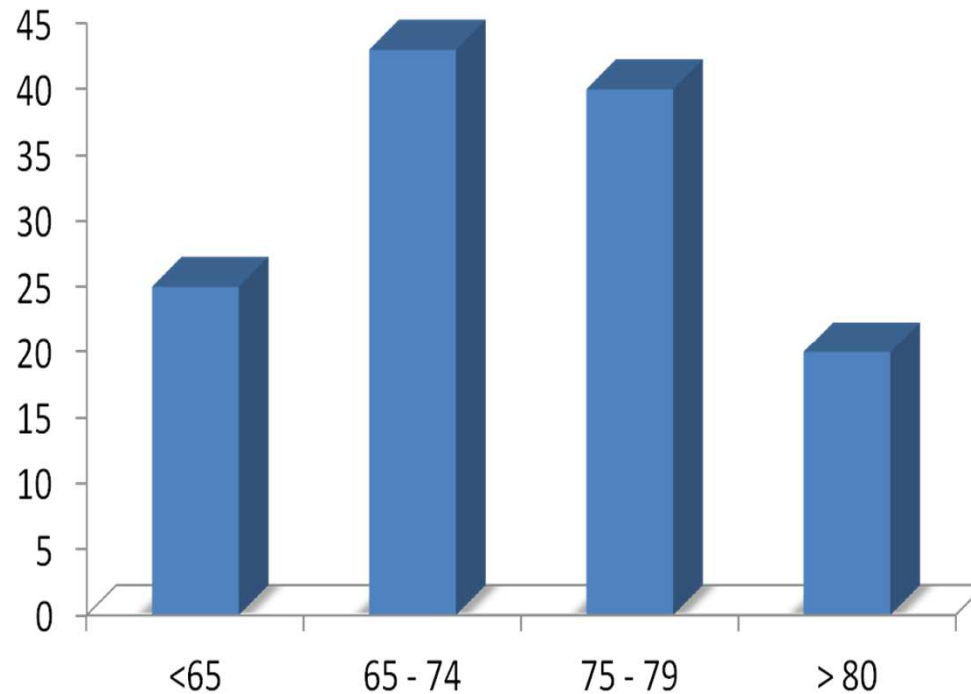


Figura 3. Resultado final tras la categorización de los pacientes según la escala CHA₂DS₂-VASc comparándola con la escala CHADS₂.

> **95%** de pacientes en FA tienen indicación de anticoagulación

INFRAUTILIZACIÓN

Sólo son anticoagulados entre el 50 y 55% de los pacientes con FA



¹Go AS et al, Ann Intern Med. 1999 Dec 21;131(12):927-34.

²Darkow T, et al, Curr Med Res Opin. 2005 Oct;21(10):1583-94.

³ Stafford and Singer, Arch Int Med, 1996



Infrautilización

Hemorragias

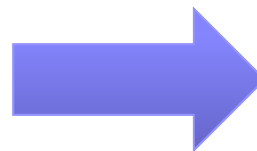
Altas tasas de abandono

HAS-BLED score

- Frecuentemente, CHADS alto se correlaciona con un HAS-BLED alto

HASBLED

	Condition	Points
H	Hypertension	1
A	Abnormal liver and renal function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INR	1
E	Elderly (age >65)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2



Risk of major bleeding within 1 year in patients with AF in the Euro Heart Survey

Score	Bleeds Per 100 Patient Years
0	1.13
1	1.02
2	1.88
3	3.74
4	8.7

Hipertensión, stroke y edad son variables de los CHADS scores

RIESGO HEMORRÁGICO / RIESGO TROMBÓTICO

HASBLED		
H	Hypertension	1
A	Abnormal liver and renal function	1
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INR	1
E	Elderly (age > 65)	1
D	Drugs or alcohol	1

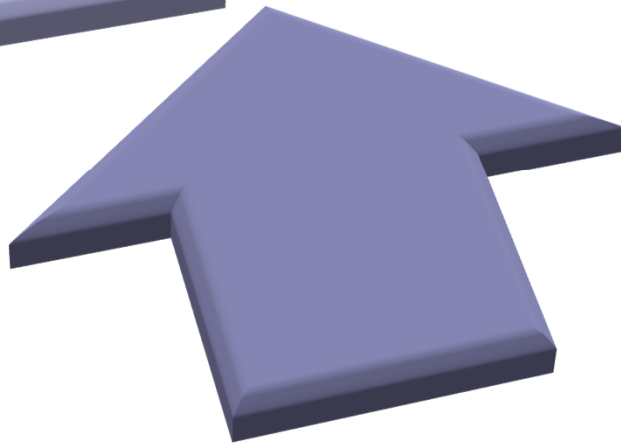
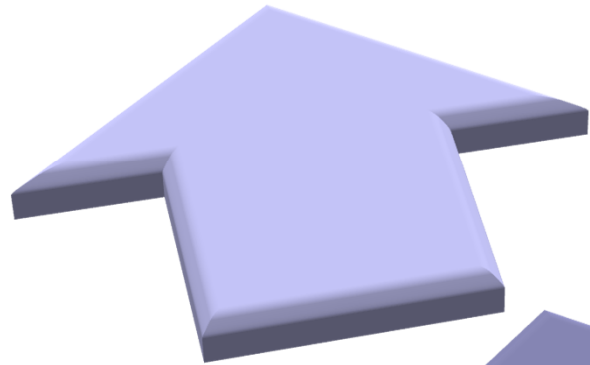
CHA ₂ DS ₂ VASC		
C	Congestive Heart Failure	1
H	Hypertension	1
A	Age ≥ 75	1
D	Diabetes Mellitus	1
S	Prior TIA or stroke	2
V	Vascular disease	1
A	Age 65 – 74	1
S c	Sex category (female)	1



RIESGO HEMORRÁGICO / RIESGO TROMBÓTICO

HASBLED		
H	Hypertension	1
A	Abnormal liver and renal function	1
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INR	1
E	Elderly (age > 65)	1
D	Drugs or alcohol	1

CHA ₂ DS ₂ VASC		
C	Congestive Heart Failure	1
H	Hypertension	1
A	Age ≥ 75	1
D	Diabetes Mellitus	1
S	Prior TIA or stroke	2
V	Vascular disease	1
A	Age 65 – 74	1
S c	Sex category (female)	1



**RIESGO
HEMORRÁ
GICO**

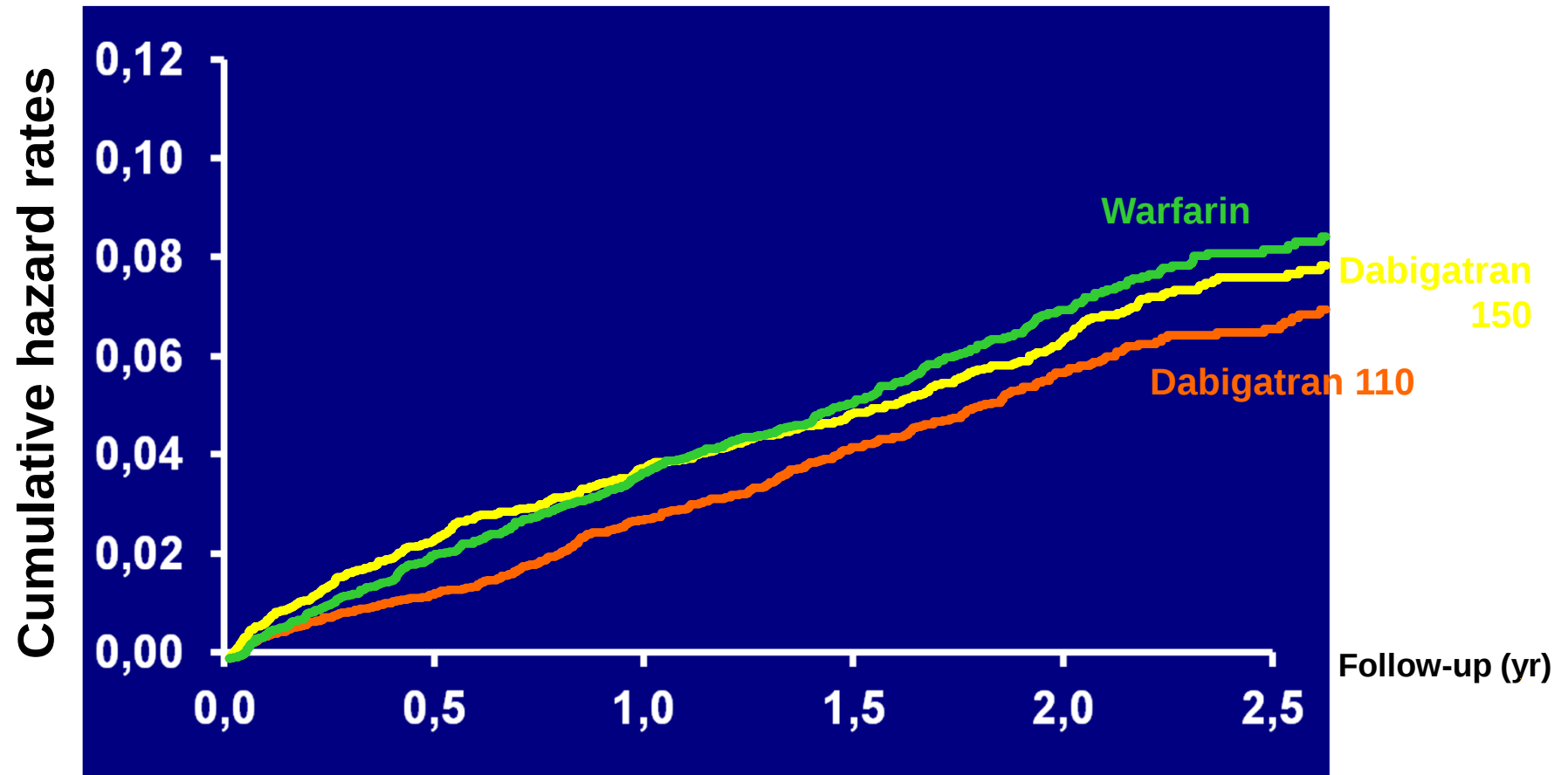
**RIESGO
TROMBÓTI
CO**

Sangrados mayores

Study	Treatment	Major Bleeding	Hemorrhagic Stroke
RE-LY ¹	Dabigatran (110 mg)	2.71%	0.12%
	Dabigatran (150 mg)	3.11%	0.10%
	Warfarin	3.36%	0.38%
ROCKET-AF ²	Rivaroxaban	3.6%	0.5%
	Warfarin	3.4%	0.7%
ARISTOTLE ³	Apixaban	2.13%	0.24%
	Warfarin	3.09%	0.47%

1. Connelly SJ et al, *NEJM* 2009; 361:1139-51
2. Patel MR et al, *NEJM* 2012; 365:883-91
3. Granger, J MD. *NEJM* 2012;365:981-92

Dabigatran – Sangrados mayores



No. at risk

	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
Dabigatran 110	6,015	5,835	5,640	4,510	2,872	1,349
Dabigatran 150	6,076	5,839	5,638	4,557	2,928	1,366
Warfarin	6,022	5,801	5,600	4,474	2,797	1,269



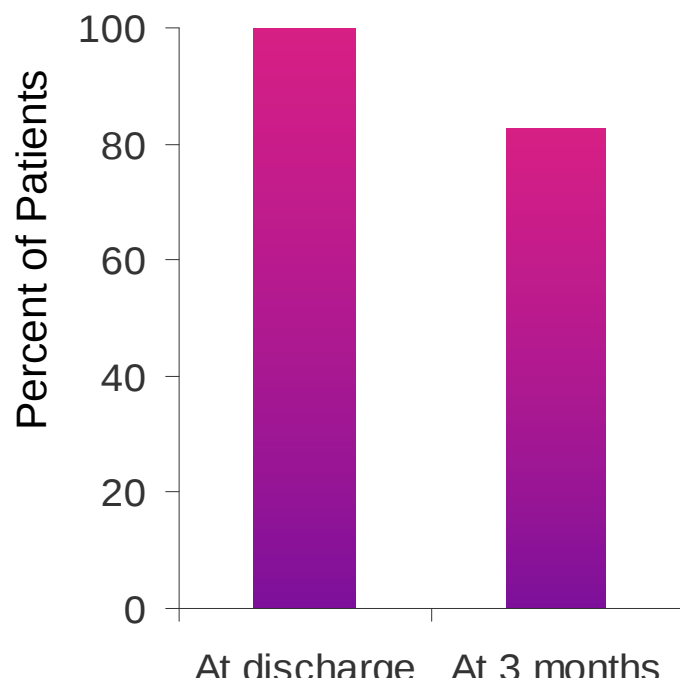
Infrautilización

Hemorragias

Altas tasas de abandono

Warfarina tiene un alto índice de discontinuación y no adherencia al tratamiento.

% de pacientes que toman dicumarínicos tras un ictus¹



17.4% de los pacientes discontinúan los dicumarínicos en los 3 meses después de un ictus¹

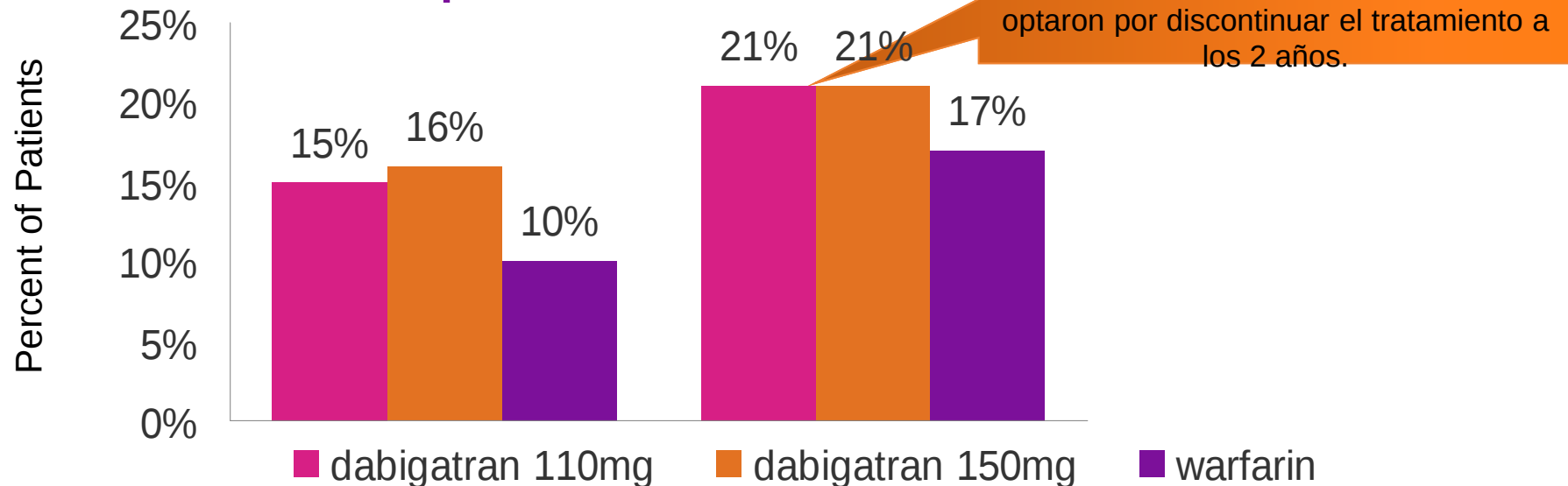
- Además el 92% de los tomadores de warfarina tomaron más pastillas o menos que las que les correspondía²

Pacientes con falta de adherencia al tratamiento con dicumarínicos tienen un alto riesgo de ictus isquémico y hemorrágico

Como los dicumarínicos, dabigatran ha demostrado altos índices de no-adherencia al tratamiento

- En el RE-LY, dabigatran demostró tasas más altas de abandono que la warfarina
- Dispepsia, un efecto adverso frecuente, contribuyó a estas altas tasas de discontinuación

% de pacientes que discontinuaron la terapia¹





Discontinuación de los NACOs a los 3 años

Rivaroxaban

24%

Warfarin

22%

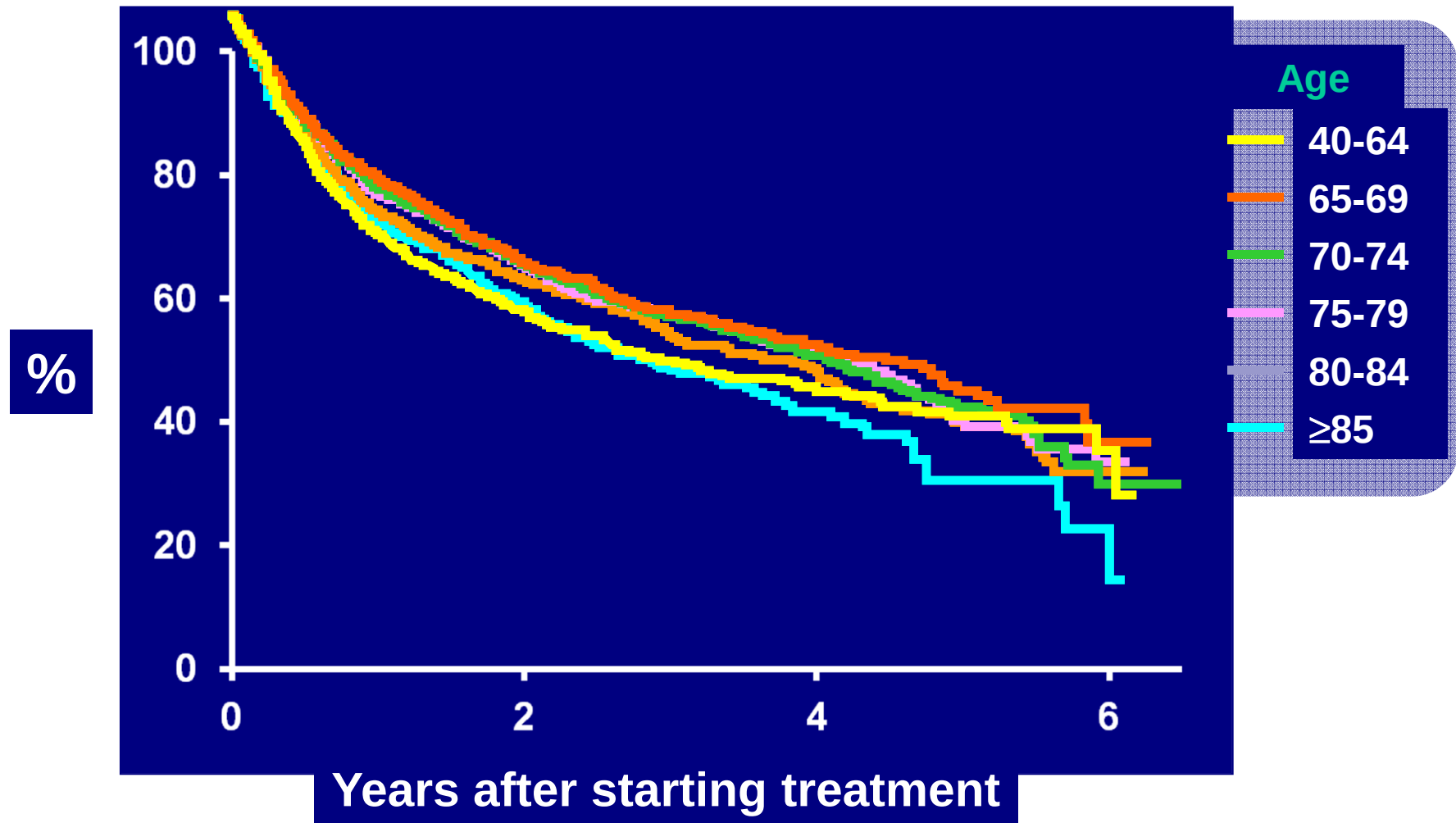
Apixaban

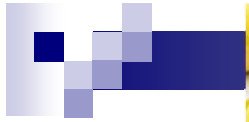
25%

Warfarin

28%

Anticoagulación en la práctica clínica: Discontinuación





NACOS COMO ALTERNATIVA A DICUMARÍNICOS.....

- Los NACOs, han demostrado seguridad y eficacia en ensayos clínicos.
- **No disponemos de información** sobre eficacia, seguridad e interacción con otros fármacos en la **práctica clínica** y en **seguimientos a largo plazo**.
- NACOs evitan los controles de INR, pero el riesgo de **sangrado** y los altos % de **no adherencia** al tratamiento siguen siendo un problema.



ESQUEMA

1- Justificación de la técnica.

- infrautilización de la ACO
- hemorragias
- abandono de la ACO

2- Qué nos aporta el cierre de la orejuela.

- la técnica
- evidencia científica

3- Conclusiones.

CIERRE PERCUTÁNEO DE LA OREJUELA IZQUIERDA



Watchman

(Boston Scientific)



- Estructura de nitinol
- PET membrana
- Fila de pequeños anclajes para la fijación
- 21, 24, 27, 30, 33 mm
- Marca CE en 2005

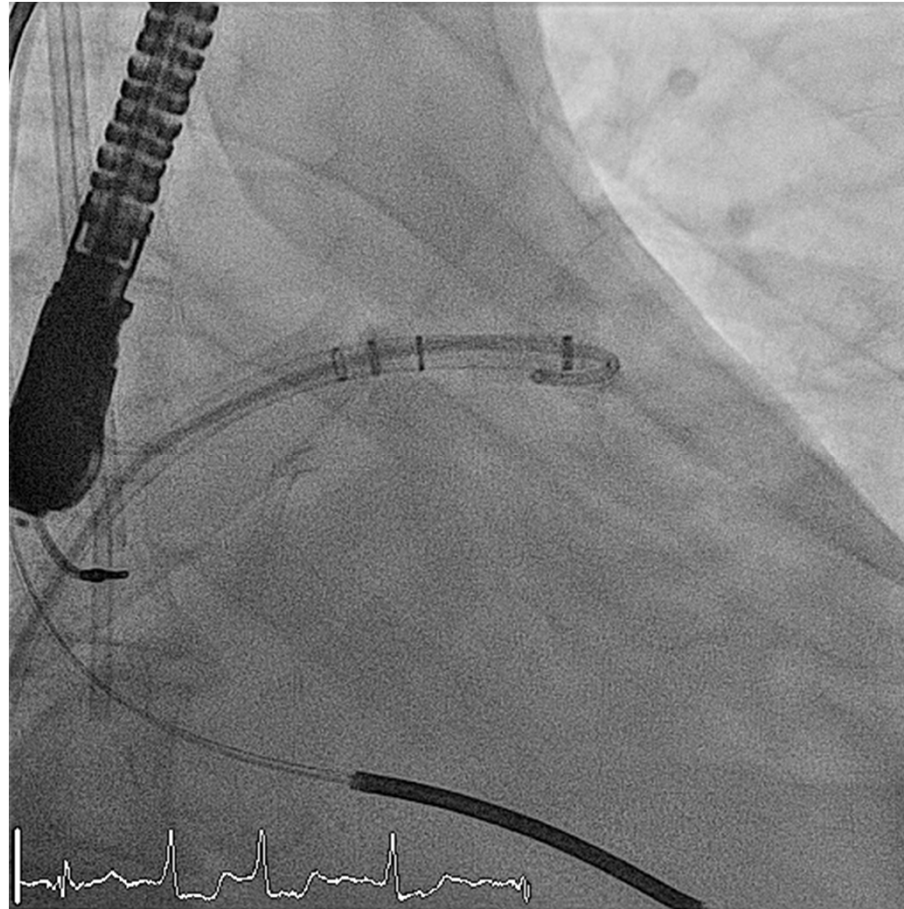
Amplatzer Cardiac Plug

(St Jude)

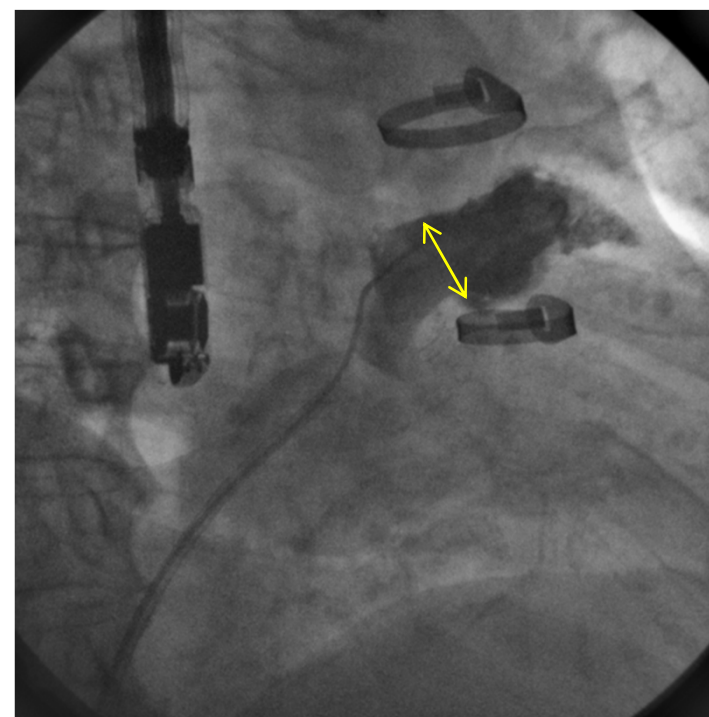
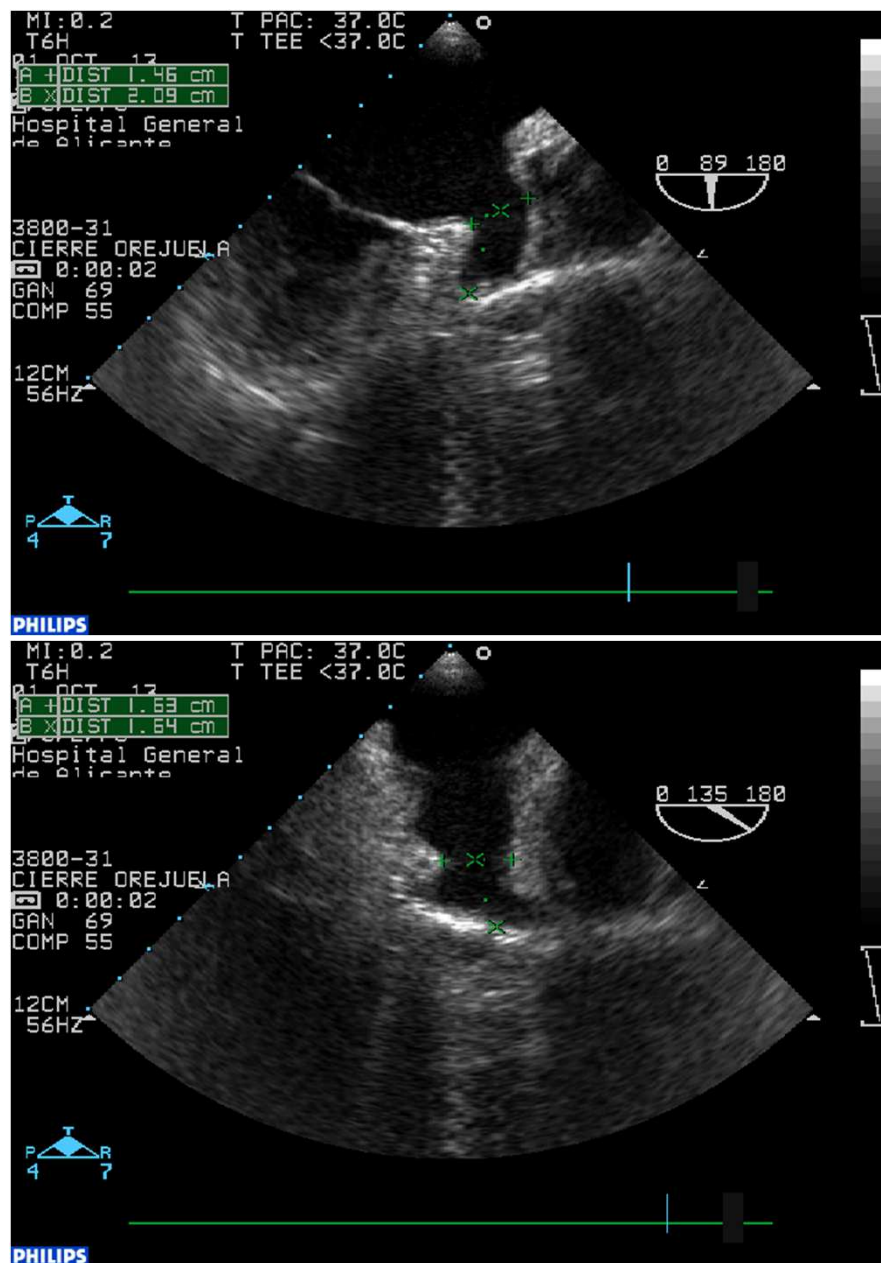


- Estructura de nitinol
- Fila de pequeños anclajes para la fijación
- 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30 mm
- Marca CE en 2008

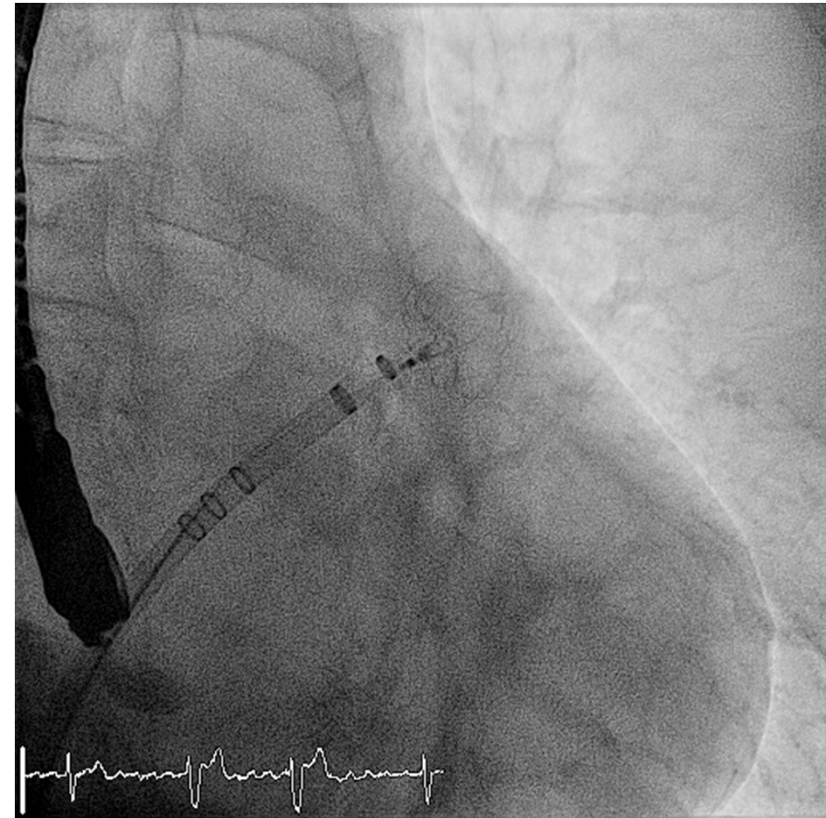
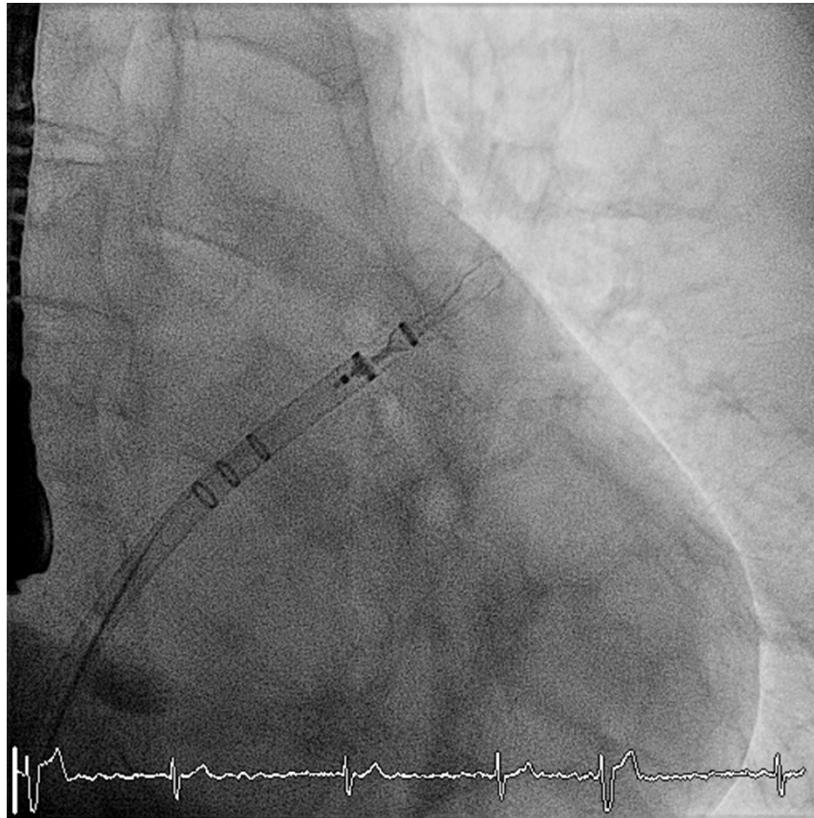
Avance hacia la orejuela



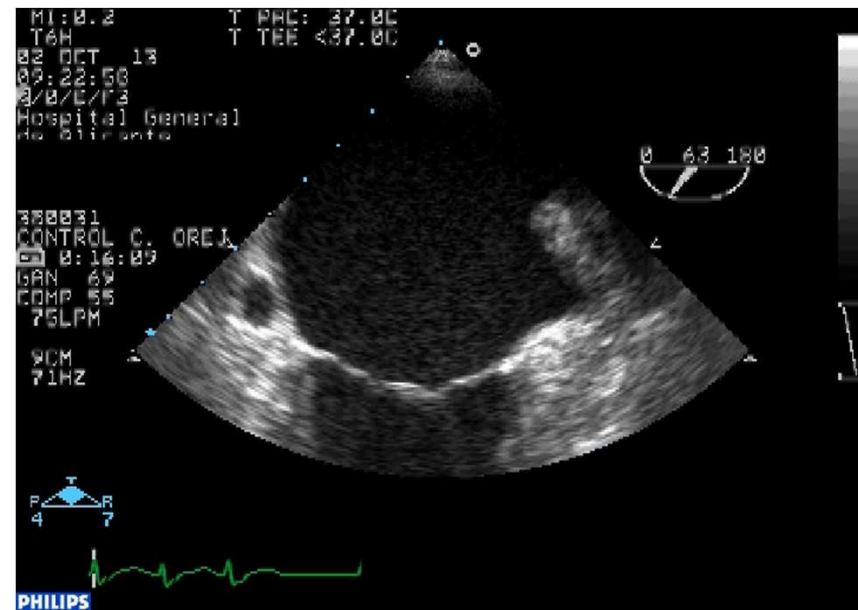
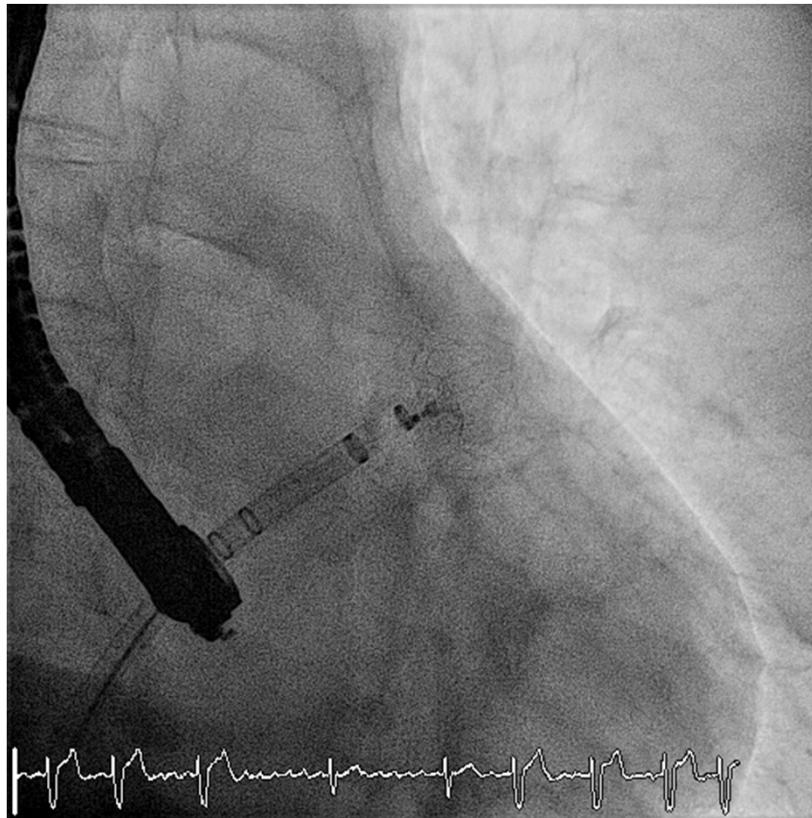
Medición de la orejuela



Libерación del dispositivo



Comprobación



WATCHMAN®: endotelización



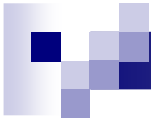
Modelo canino – 30 días



Modelo canino – 45 días



Autopsia humana – 9 meses postimplante
(muerte no relacionada con el dispositivo)



Características del procedimiento

- Procedimiento realizado bajo **anestesia general** o sedación profunda.
- Implante del dispositivo guiado por **fluoroscopia y ETE**.
- Acceso a la aurícula izquierda por vena femoral y **punción transeptal**.
- Duración media del procedimiento sobre **60-120'**.
- Monitorización hospitalaria al menos **24 horas** tras el procedimiento.



ESQUEMA

1- Justificación de la técnica.

- infrautilización de la ACO
- hemorragias
- abandono de la ACO

2- Qué nos aporta el cierre de la orejuela.

- la técnica
- evidencia científica

3- Conclusiones.

Estudios clínicos del cierre de la orejuela

	PROTECT AF ^{1,2}	CAP ²	ASAP ^{3,4}	PREVAIL
Control	Patients able to take warfarin		Warfarin contraindicated patients	Patients able to take warfarin
Primary Endpoint	All stroke, systemic embolism and cardiovascular death	All stroke, systemic embolism and cardiovascular death	All stroke, systemic embolism, and cardiovascular death	All stroke, systemic embolism and cardiovascular death
Mean age /CHADS	72/2.2	74/2.4	72.4/2.8	ongoing
Total Enrolled Subjects	707 randomized	460	150	461
Total Patients Implanted	542 ²	437	142	
Implantation Success	89.5% ²	95.0%	94.7%	
Warfarin discontinuation at 45 days	86.6%	94.9%	No warfarin used	
Stroke	Rate ratio 0.71 (0.35–1.64) [Hemorrhagic Stroke: 0.09 (0.00–0.45)]	Reduction in procedure related stroke vs PROTECT AF ($P=0.04$)	Decreased rate of stroke by 77% vs. expected rate per CHADS ₂ Score	
Bleeding	HR 1.69 (1.01–3.19)	Reduction in pericardial effusions vs PROTECT AF ($P=0.02$)	Pericardial effusion with tamponade=2.0% Major bleeding=2.7%	

1. Holmes DR et al. *Lancet* 2009;374:534–42
3. Sievert H. TCT 2011

2. Reddy VY et al. *Circulation*. 2011;123:417–424
4. Reddy, ASAP WATCHMAN, HRS 2012



➤ Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial

*David R Holmes, Vivek Y Reddy, Zoltan G Turi, Shephal K Doshi, Horst Sievert, Maurice Buchbinder, Christopher M Mullin, Peter Sick, for the PROTECT AF Investigators**

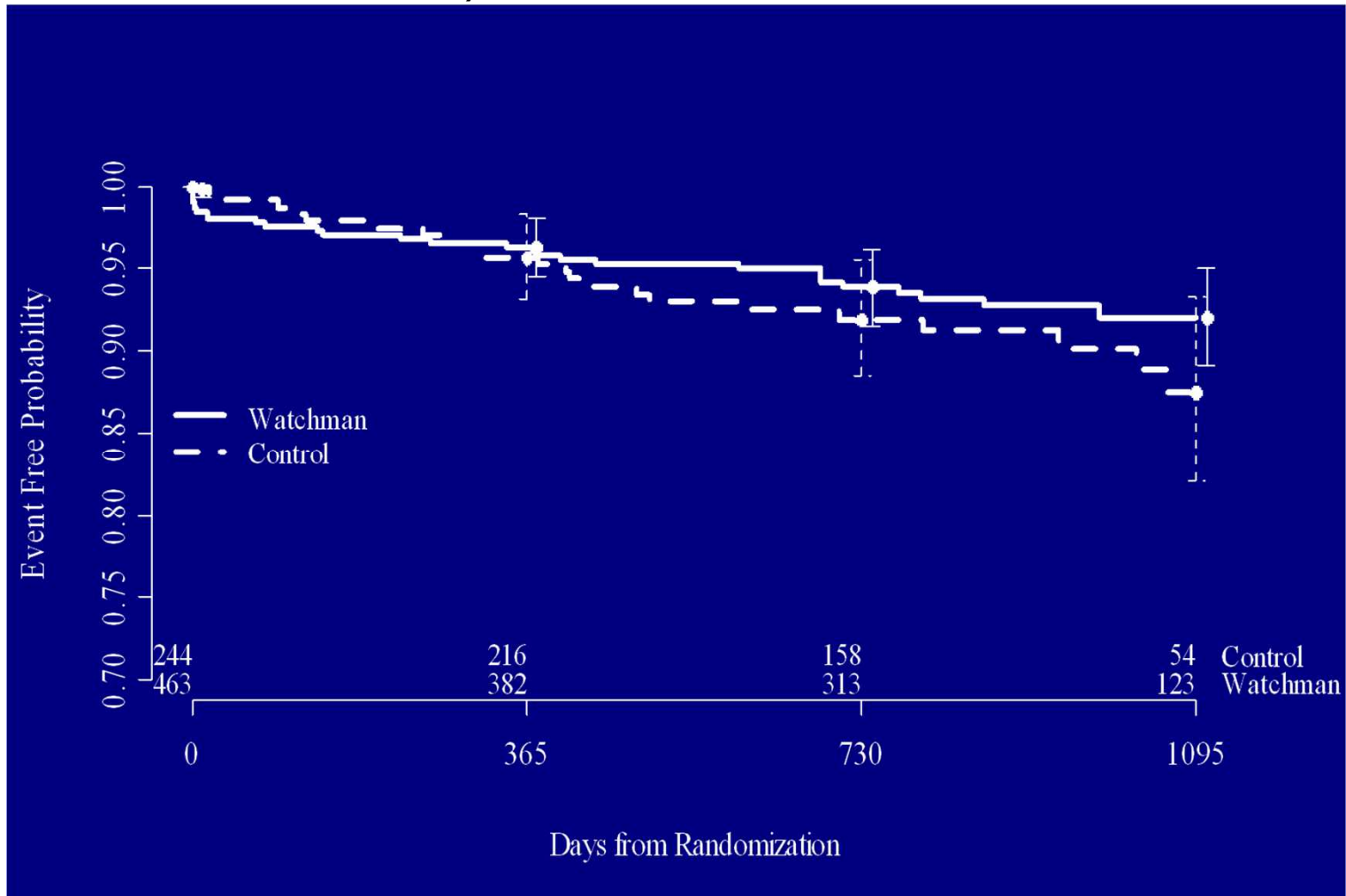
Protect AF

(System for Embolic PROTECTion in Patients with Atrial Eibrillation)

- Multicéntrico, randomizado
- Controlado por la FDA
- WATCHMAN vs cumarínicos 2:1
- Criterios de no-inferioridad
- 800 pacientes
- 1500 pacientes-año

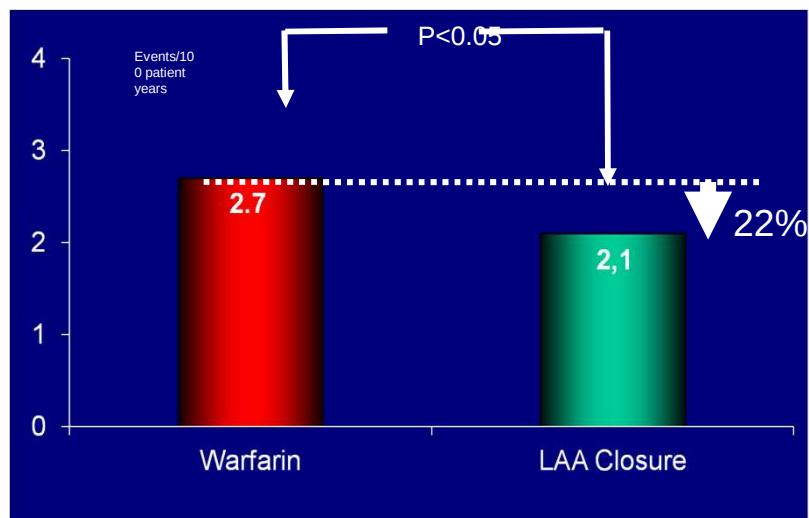
End-point primario de eficacia:

libre de ictus, muerte o embolización sistémica

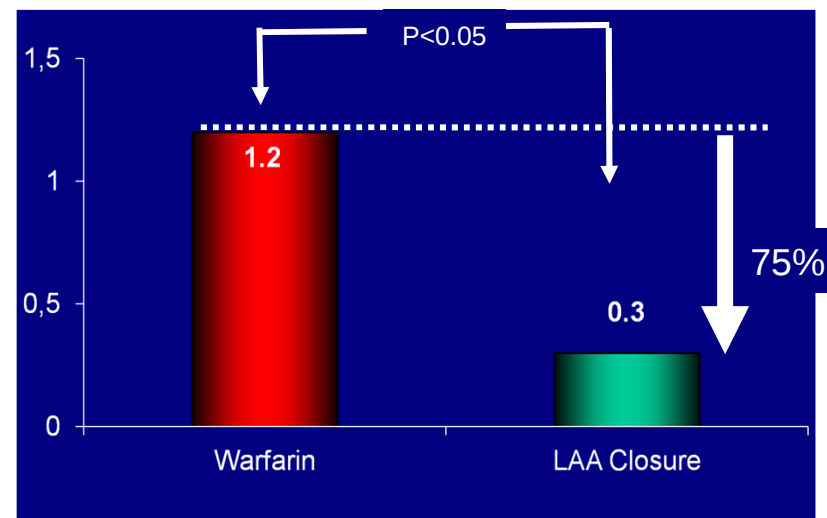


- 29% riesgo relativo más bajo con el WATCHMAN
- WATCHMAN no es inferior a dicumarínicos

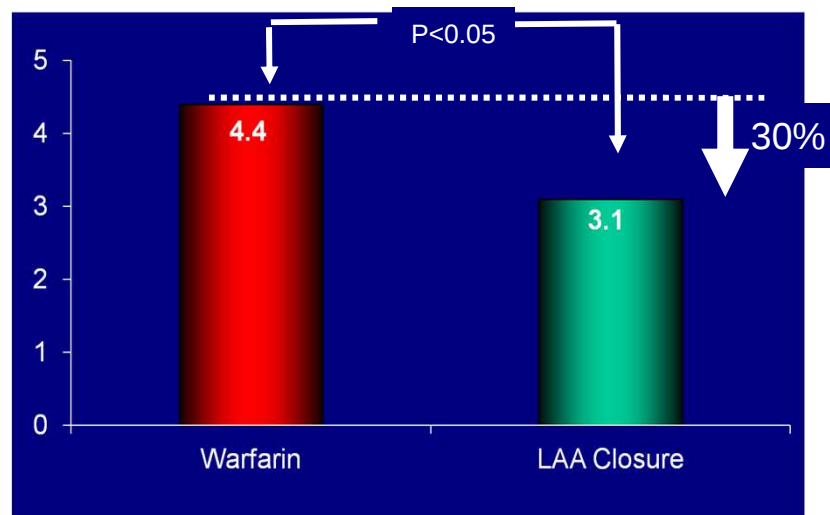
Ictus de cualquier origen



Ictus hemorrágico

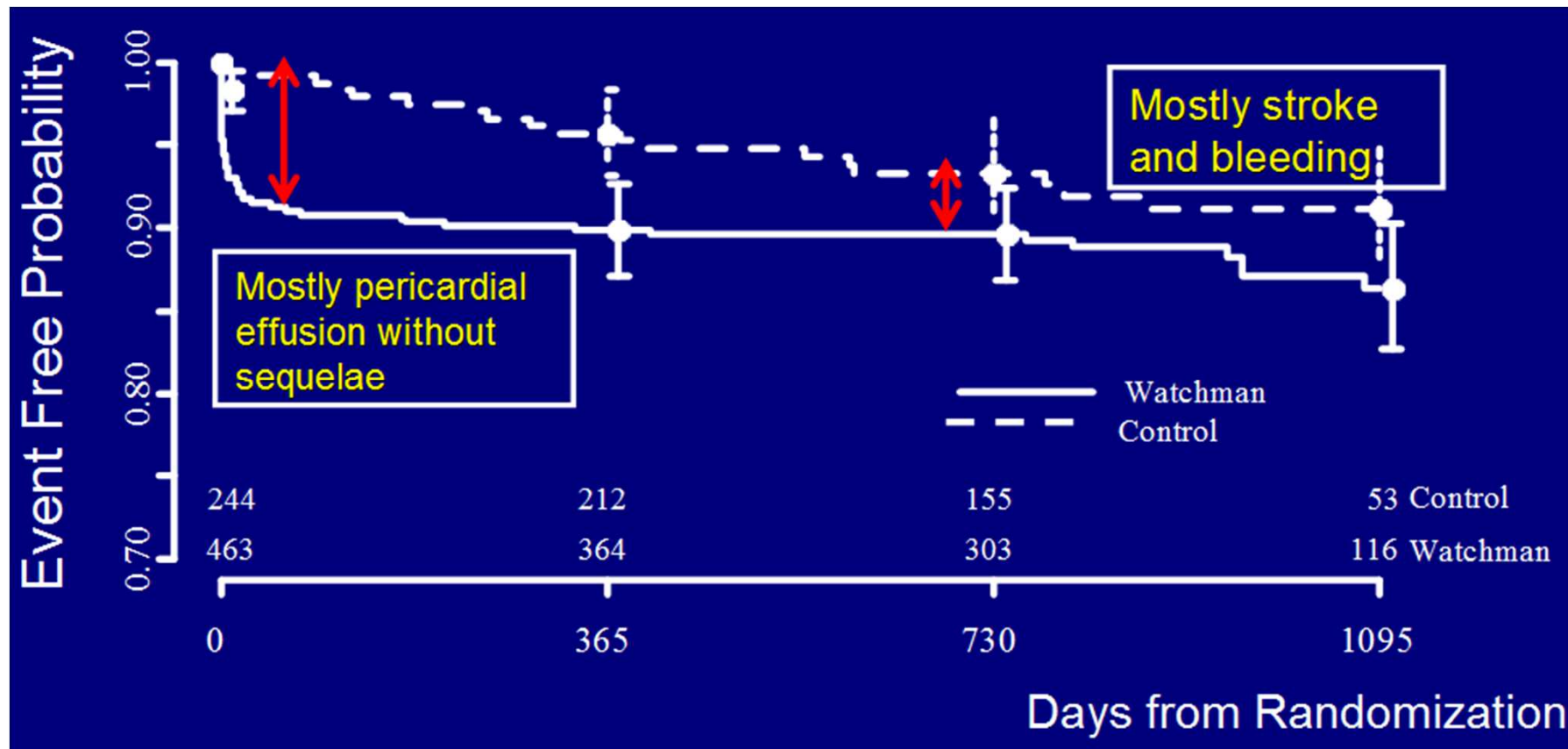


Mortalidad

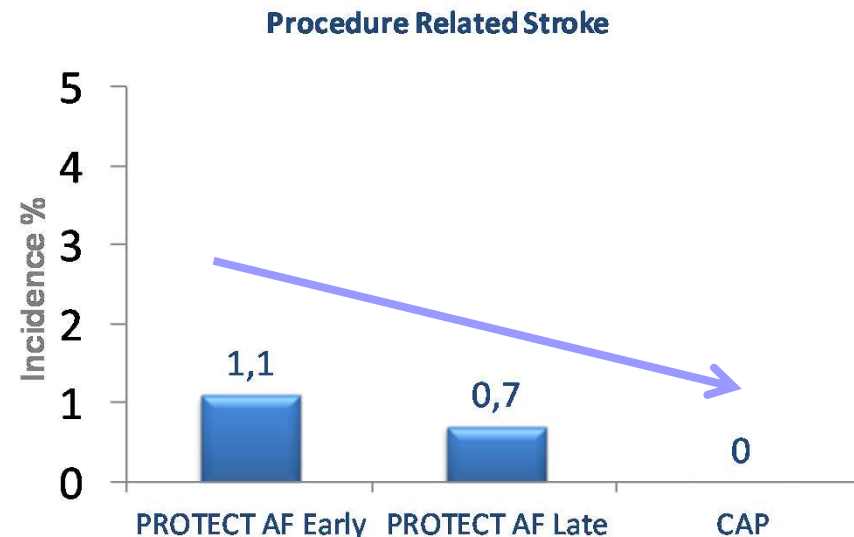
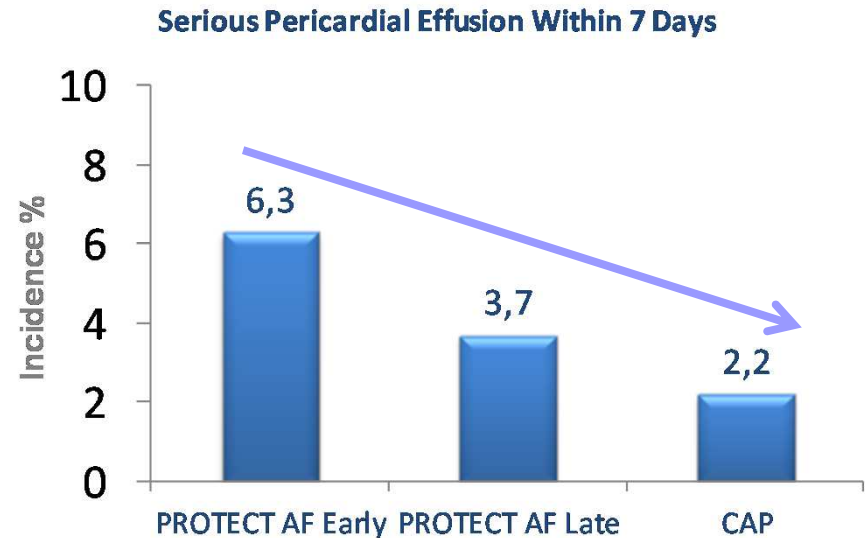
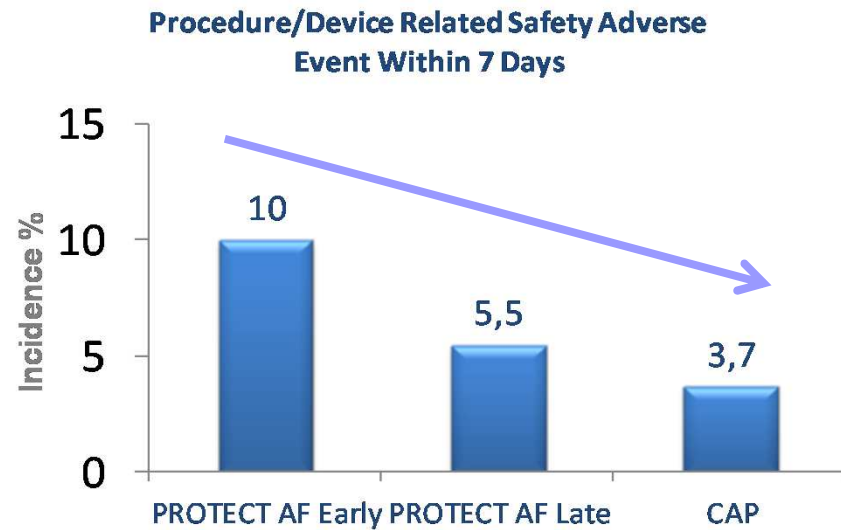


Seguridad

Libre de embolización del dispositivo, derrame pericárdico o sangrado severo.



Importancia de la curva de aprendizaje



Con el aumento de la experiencia de los operadores, los eventos adversos relacionados con el procedimiento y los derrames pericárdicos severos disminuyeron significativamente. Los ictus peri-procedimiento desaparecieron.



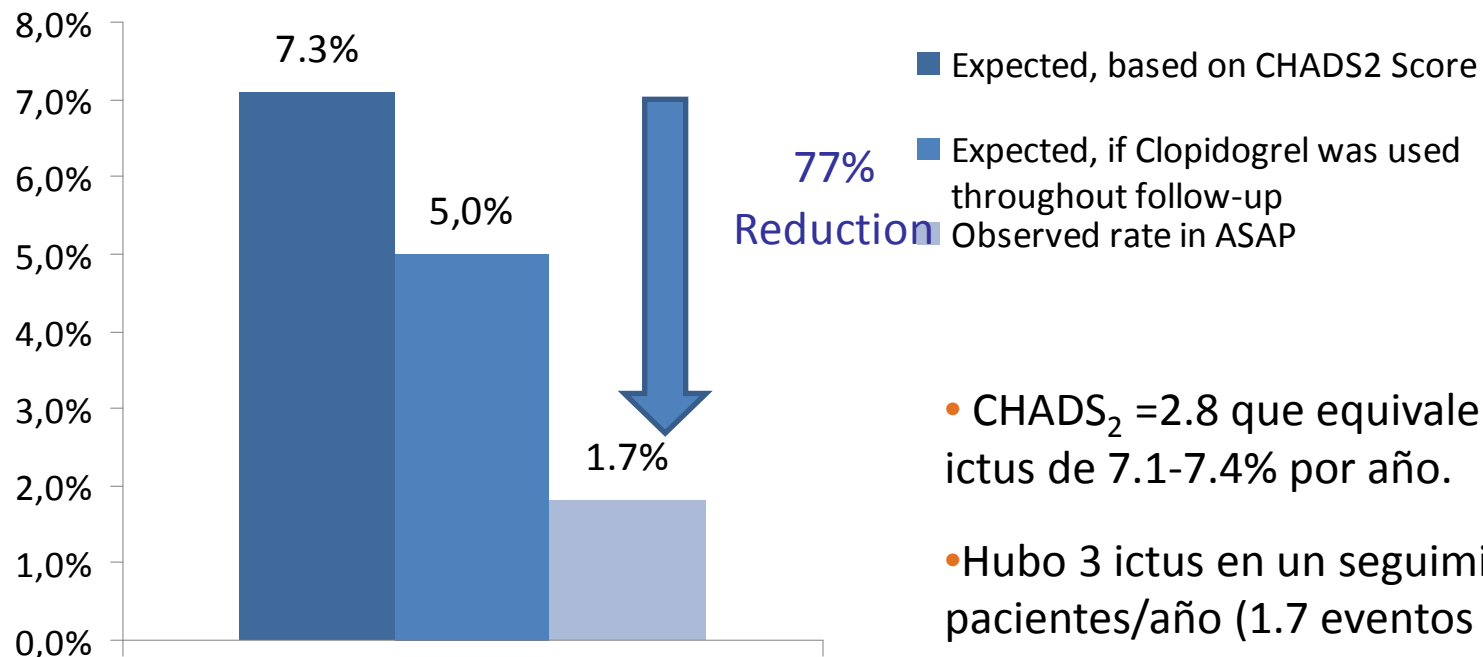
The ASAP Trial

(ASA Plavix Feasibility Study)

- Pacientes con contraindicación a la ACO. Esta población tiene muy pocas opciones de profilaxis tromboembólica.
- Multicéntrico
- Identicos criterios de inclusión y exclusión que el Protect-AF.
- 150 pacientes

ASAP Study Results

Indice de ictus esperados y observados (por 100 pacientes-año)



- CHADS₂ =2.8 que equivale a un riesgo de ictus de 7.1-7.4% por año.
- Hubo 3 ictus en un seguimiento de 176.9 pacientes/año (1.7 eventos por 100 pacientes año)

Event Rate	Events/Pt-Yrs (Rate / 100 Pt-Yrs)
Death	9/180.0 (5.0)
Stroke	4/176.0 (2.3)
Ischemic Stroke	3/176.9 (1.7)
Hemorrhagic Stroke	1/179.1 (0.6)
Device Thrombus	6/173.8 (3.5)



PREVAIL

(Prospective, multi-center, randomized (2:1) study comparing WATCHMAN to warfarin therapy)

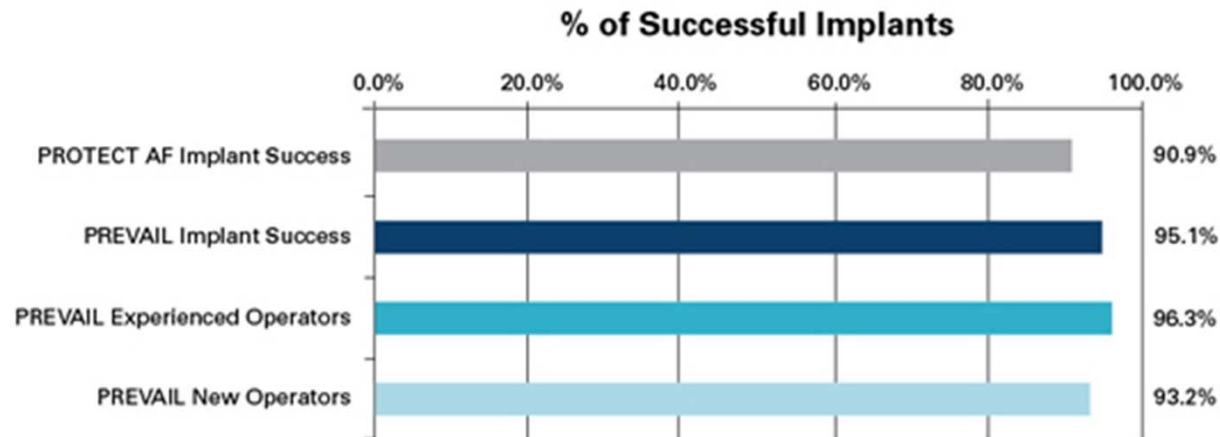
- Más de 50 hospitales americanos.
- 400 pacientes
 - Al menos 25% pacientes por nuevos operadores
 - Al menos 20% en hospitales no participantes en otros EC
- **Endpoint Primarios:**
 1. Ictus isquémico, hemorragia cerebral, embolismo sistémico y complicaciones graves del procedimiento (7 días).
 2. Ictus isquémico, hemorragia cerebral, embolismo sistémico y muerte cardiovascular o no explicada, a los 18 meses.
 3. Ictus isquémico y embolismo sistémico >7 días post-randomización.

PREVAIL

(Prospective, multi-center, randomized (2:1) study comparing WATCHMAN to warfarin therapy)

- **1º Endpoint Primario (seguridad):**

Ictus isquémico, hemorragia cerebral, embolismo sistémico y complicaciones graves del procedimiento (7 días).





PREVAIL

(Prospective, multi-center, randomized (2:1) study comparing WATCHMAN to warfarin therapy)

■ **2º Endpoint Primario (eficacia):**

Ictus isquémico, hemorragia cerebral, embolismo sistémico y muerte cardiovascular o no explicada, a los 18 meses.

Trial	Control (Warfarin) Group Stroke, Systemic Embolism Rate (Per 100 PY)
PROTECT AF ¹	1.6
RE-LY (Dabigatran) ²	1.7
ARISTOTLE (Apixaban) ³	1.6
ROCKET AF (Rivaroxaban) ⁴	2.2
PREVAIL	0.7

A los 18 meses similar índice de eventos en ambos grupos



PREVAIL

(Prospective, multi-center, randomized (2:1) study comparing WATCHMAN to warfarin therapy)

- **3º Endpoint Primario (eficacia):**

Ictus isquémico y embolismo sistémico >7 días post-randomización.

Device 18-Month Rate	Control 18-Month Rate	18-Month Rate Difference (95% CI)
0.0253	0.0201	0.0051 (-0.0191, 0.0268)



ESQUEMA

1- Justificación de la técnica.

- infrautilización de la ACO
- hemorragias
- abandono de la ACO

2- Qué nos aporta el cierre de la orejuela.

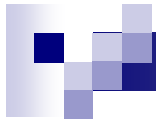
- la técnica
- evidencia científica

3- Conclusiones.



CONCLUSIONES

- La **ACO** es efectiva pero **difícil**:
 - alto % de abandonos
 - pacientes con hemorragias y contraindicaciones
- Los **nuevos anticoagulantes** probablemente son mejores pero sigue habiendo un **riesgo de sangrado similar** y no son mejor **tolerados** que los dicumarínicos.
- El **cierre percutáneo** de la orejuela es factible, relativamente seguro y equivalente a la ACO.
- Considerarse en pacientes con **contraindicación a la anticoagulación y alto riesgo de ictus**.



Gracias