Factores de riesgo para la formación de trombos sobre el dispositivo ULTRASEPT®, en pacientes con fibrilación auricular sometidos a cierre percutáneo de orejuela izquierda

Martín Valdebenito, Manuel Méndez, Dante Lindefeld, Nicolás Veas, José Luis Winter, Alberto Fuensalida, Gonzalo Martínez, Osvaldo Pérez, Samuel Córdova, Alejandro Martínez

Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Centro de Terapia Endovascular del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido 18 de Abril 2016 / Aceptado 11 de Julio 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35:109-117

Introducción: El cierre percutáneo de orejuela izquierda con dispositivos percutáneos (CPOI) ha demostrado ser útil en la prevención de embolia arterial como alternativa al tratamiento anticoagulante (TACO) en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV). Sin embargo, en las primeras semanas post implante, existe el riesgo de formación de trombos sobre el dispositivo.

Objetivos: Describir e Identificar los factores de riesgo para la formación de trombos sobre el dispositivo posterior al cierre de orejuela izquierda.

Métodos: Se incluyeron 15 pacientes con FANV y alto riesgo hemorrágico, sometidos a CPOI con dispositivo Ultrasept (Cardia Inc., Eagan, MN), en el Hospital Clínico de la Universidad Católica, entre Abril 2013 y Junio 2014. A todos se les realizó ecocardiograma transesofágico (ETE) al primer, tercer y sexto mes post implante. Todos los pacientes recibieron aspirina en forma permanente y TACO por 45 días el que se reemplazó por clopidogrel hasta el sexto mes post implante. Se analizaron parámetros clínicos y ecocardiográficos en forma retrospectiva para identificar los factores de riesgo asociados a la formación de trombos sobre el dispositivo.

Resultados: La edad promedio de los pacientes fue 77 ± 8 años, 73% de sexo masculino. El 80% tenía FA permanente y 20% FA paroxística. EL Score de CHA2DS2VASc promedio fue de 5 (mínimo 3, máximo 8 puntos). En 4 pacientes (26.6%), encontramos

trombos en el dispositivo en el seguimiento con ETE (1 paciente al primer mes y 3 al tercer mes), sin consecuencias clínicas. Al comparar los pacientes que formaron trombos con el resto, no hubo diferencias en las variables clínicas (edad, sexo, Hipertensión arterial (HTA), Diabetes Mellitus (DM), Dislipidemia, Tabaquismo, Insuficiencia Renal, AVE previos), ni en las variables ecocardiográficas estudiadas, como el área de la aurícula izquierda (AI), contraste espontáneo en la AI, insuficiencia mitral ni cierre incompleto de orejuela (medida por la existencia de flujo peridispositivo). Sin embargo, los pacientes con trombos presentaron CHA2DS2VASc score más alto (7.1 vs 4.7; $p=0.001$) y fracción de eyección (FE) más baja (43% vs 55%; $p=0.001$). En la curva ROC de CHA2DS2VASc para predecir una mayor probabilidad de formación de trombos, un valor >6 obtiene una sensibilidad de un 100% y una especificidad de un 80%. En nuestro seguimiento clínico de 2 años ± 5.7 meses posterior al implante, 1 paciente tuvo un AVE isquémico identificando como fuente enfermedad carotídea (no tenía trombos en el dispositivo). El resto de los pacientes se mantienen asintomáticos.

Conclusiones: En nuestra experiencia, el CHA2DS2VASc score (>6) y la fracción de eyección baja, fueron factores de riesgo para la formación de trombos sobre el dispositivo de cierre de orejuela. Este hallazgo debería confirmarse en series más grandes dado que podría cambiar la estrategia de anticoagulación post implante.

Correspondencia:

Manuel Méndez L
División de Enfermedades Cardiovasculares -
Pontificia Universidad Católica de Chile.
mamendez@uc.cl

Risk factors for thrombus formation on the ULTRASEPT® device in patients with atrial fibrillation being submitted to left atrial appendage closure

Background: Percutaneous closure of the left atrial appendage (LAA) has been shown to be useful in the prevention of arterial embolism as an alternative to oral anticoagulants in patients with non valvular atrial fibrillation. However, thrombus formation may develop in the first weeks following device implantation/

Aim: to identify risk factors for thrombus development on devices used for LAA closure.

Methods: 15 patients with non valvular AF and high risk for anticoagulant treatment were included. Patients received an Ultrasept (Cardia Inc., Eagan, MN) between April 2013 and June 2014. Transesophageal echocardiography was performed in all patients 1, 3 and 6 months post implant. All patients received aspirin permanently and acenocumarol for 45 days, followed by clopidogrel until 6 months post implant.

Results: Mean age was 77 years old (SD 8). 73% were males. AF was permanent in 80% and paroxysmal in 20%. Mean CHA2DS2VASc was 8 (range 3 to 8). Thrombus were revealed by TEE in 4 patients (26.6%), at 1 month (1 patient) and at 3 months post implant (3 patients). No complications occurred in

these patients. Clinical variables (age, sex, hypertension, diabetes, dyslipidemia, smoking habit, renal failure and prior strokes) were no different in patients with or without thrombus. The same was true for left atrial size, mitral insufficiency or incomplete closure of LAA. In contrast, patients with thrombus formation had a higher CHA2DS2VASc score (7.1 vs 4.7, $p=0.001$ and a lower LV ejection fraction (43% vs 55%, $p=0.001$). A CHA2DS2VASc score ≥ 6 was 100% sensible and 80% specific for thrombus formation (ROC curve). After a follow-up of 24 ± 5 months only 1 patient had an ischemic cerebro-vascular event which was attributed to carotid artery disease (the patient had no evidence of device thrombus). All other patients remain asymptomatic.

Conclusion: A CHA2DS2VASc score > 6 and a low ejection fraction were risk factors for thrombus formation on LAA closing device. Confirmation of these findings in a larger series of patients could lead to a change in anticoagulant strategy following the implantation of devices to close the LAA

Keywords: Atrial fibrillation, Device, Thrombus, Left Atrial Appendage, Occlusion

Introducción: El accidente vascular encefálico (AVE) es la complicación más grave en los pacientes con fibrilación auricular, con un riesgo anual entre 1.9 y 18.2%¹. El tratamiento anticoagulante oral (TACO) con antagonistas de vitamina K (VKA) o los llamados nuevos antiacoagulantes orales están recomendado en pacientes con CHA2DS2VASc > 1 reduciendo así el riesgo de embolía². Sin embargo, el rango terapéutico de los VKA es estrecho y las hemorragias son un efecto colateral eventualmente grave, que no se ha reducido sustancialmente con el uso de los nuevos antiacoagulantes orales. Esto es especialmente relevante en pacientes con alto riesgo hemorrágico reconocidos, entre otras formas, por el score HAS-BLED (> 3) y que evalúa la presencia de hipertensión, enfermedad renal crónica, función hepática alterada, antecedentes de AVE, antecedentes de hemorragias, INR lábil, edad > 65 años, consumo de alcohol, uso de antiplaquetarios o de antiinflamatorios no esteroideos.³

Por otra parte, alrededor del 90% de las embolias generadas durante fibrilación auricular no valvular (FANV) provienen de la orejuela izquierda (OI),⁴ por lo que la exclusión ya sea quirúrgica o percutánea de este apéndice tiene un sustrato fisiopatológico obvio. En el caso de este último procedimiento, el uso de un periodo de anticoagulación o de doble terapia antiagregante plaquetaria ha sido recomendado por los fabricantes y avalado por los estudios iniciales de estos dispositivos, aun cuando la presencia de trombos sobre el dispositivo no se ha asociado claramente a más eventos embólicos. Dado lo anterior, parece necesario determinar factores de riesgo de embolia evitando así exponer al paciente, ya sea a un riesgo hemorrágico innecesario o embólico inaceptable.

Pacientes y métodos

a) Procedimiento

Se incluyeron 15 pacientes con FANV, de relativo alto riesgo embólico (CHA2DS2VASc > 1) y hemorrágico (HAS-BLED > 3), sometidos a cierre percutáneo de orejuela izquierda (CPOI) entre Abril del 2013 y Junio del 2014 con el dispositivo Ultrasept (Cardia Inc., Eagan, MN) en el Hospital Clínico de la Universidad Católica (HCUC). Esta serie corresponde a la primera experiencia en humanos con este dispositivo. El protocolo fue aprobado por el comité de ética del HCUC y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado donde se les explicó el tipo de procedimiento y los riesgos asociados.

El dispositivo Ultrasept (Cardia Inc., Eagan, MN) es un dispositivo de bulbo y platillo, con un sistema de articulación dual en el centro que permite un fácil despliegue y

completa recuperabilidad, asegurando una adecuada posición y cierre de la OI. También permite que el dispositivo sea posicionado y re-posicionado cuantas veces sea necesario para asegurar su adecuada instalación (Figura 1).

Figura 1. Dispositivo Ultrasept® (Cardia Inc., Eagan, MN)

Los procedimientos se realizaron bajo sedación profunda, intubación y conexión a ventilación mecánica, guiados por fluoroscopia y ecocardiografía transesofágica (ETE) 2D y 3D en tiempo real. La vía de acceso fue la vena femoral derecha a través de una vaina 10F o 13 F, (dependiendo del tamaño del dispositivo). Se accedió la aurícula izquierda por punción transeptal con técnica habitual y heparinización completa posterior. Una vez canulada la orejuela izquierda, se realizó una inyección de contraste yodado mediante un catéter para identificar la anatomía, tamaño y precisar la zona de anclaje (landing zone). El dispositivo se liberó según la recomendación del fabricante para cubrir y excluir completamente el ostium de la orejuela izquierda (Figuras 2, 3 y 4).

Todos los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico (AAS) en forma permanente y TACO por 45 días, que se reemplazó por clopidogrel hasta 6 meses de acuerdo a las recomendaciones de la empresa.

b) Recolección de Datos:

Desde las fichas clínicas electrónicas, exámenes de laboratorio realizados y contacto con médicos tratantes, obtuvimos los datos clínicos de los pacientes. Se calculó los scores de CHADS², CHA2DS2VASc y HAS-BLED en todos los pacientes de forma retrospectiva.

Previo al procedimiento, se realizaron ecocardiogramas de superficie y ETE 2D y 3D, para excluir trombos intracardíacos y obtener características basales que pudieran estar relacionadas con la formación de trombos: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), tamaño de la aurícula izquierda (AI), insuficiencia mitral y presencia de “contraste espontáneo” intraauricular.

Figura 2. Inyección de contraste en la Orejuela Izquierda. Medición del Ostium y el "Landing Zone" bajo radioscopia (izquierda) y en ecocardiograma transesofágico (derecha)

Figura 3. Liberación de dispositivo en OI (izquierda) e inyección de contraste para verificar posición y cierre adecuado de ésta (derecha)

Durante el procedimiento, el ecocardiograma transesofágico (ETE) 2D y 3D ayudó para la liberación y posicionamiento seguro del dispositivo (Figura 2 y 4). El seguimiento con ETE fue realizado al primer, tercer y sexto mes para documentar la posición del dispositivo, el flujo residual de la OI a la AI, la ausencia de derrame pericárdico y la presencia de trombos en el dispositivo.

c) Estadística:

Los datos estudiados en nuestra serie de pacientes se presentan como media $\pm$ desviación standard para las variables continuas con distribución normal, como mediana y valor mínimo y máximo para aquellas con distribución no

normal, y con porcentajes para las variables categóricas. Se realizaron comparaciones entre el grupo con presencia de trombos versus aquellos que no formaron trombos en el seguimiento, empleando la prueba t de Student-Fisher para variables continuas con distribución normal y test U. Mann Whitney para aquellas con distribución no paramétrica, la prueba de X2 para comparar las variables categóricas, y la curva ROC para determinar el mejor valor de predicción (sensibilidad y especificidad) con los score de CHADS2, CHA2DS2VASc y HAS-BLED para la presencia de trombos. El valor de $p < 0.05$ fue considerado como significativo. Los datos fueron analizados con el software SPSS (versión 19, IBM Corp., Somers, New York).

Figura 4. Procedimiento guiado bajo Ecocardiograma Transesofágico con imágenes en 2D y 3D

Resultados

La media de edad fue $77 \text{ años} \pm 8$ y 73% eran de sexo masculino. Un 80% tenía FA permanente (12 pacientes) y 20% FA paroxística (3 pacientes). El score de CHA₂DS₂-VASc promedio fue de 5 (mínimo 3, máximo 8 puntos). Todos los pacientes tenían FA de origen no valvular (Tabla 1). No hubo complicaciones asociadas al procedimiento.

En todos los pacientes se obtuvo seguimiento ecocardiográfico con ETE 2D y 3D al primer, tercer y sexto mes, y clínico (promedio $2 \text{ años} \pm 5,7$ meses). En este seguimiento se evaluó la presencia del dispositivo en la OI, derrame pericárdico, formación de trombos y flujo peridispositivo. Un paciente presentó embolia de dispositivo, pesquisada en el control del día 30 (arteria iliaca derecha, recuperación con lazo). En un paciente se observó derrame pericárdico severo al mes de seguimiento, el cual se interpretó como secundario a insuficiencia renal y de causa urémica, resolviéndose completamente posterior a la mejoría de ésta. En 4 pacientes (26.6%), encontramos trombos sobre el dispositivo (1 paciente al mes y 3 a los 3 meses). En 1 paciente hubo un AVE en el seguimiento, identificando una enfermedad carotídea como su causa y no teniendo trombos en el dispositivo ni flujo periprotésico. En 10 pacientes (66%) hubo flujo residual peridispositivo, sin embargo, en sólo 1 paciente fue $> 5 \text{ mm}$.

Cuando se compararon las características de los pacientes con trombos en el dispositivo versus los que no lo presentaban, no se registraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las variables clínicas estudiadas: edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, tabaquismo, insuficiencia renal, cardiopatía

Figura 5. Imágenes de Trombos (Flechas blancas) sobre el dispositivo de cierre de OI durante el seguimiento con ETE 2D (a izquierda) y 3D (a derecha)

Tabla 1. Características de los Pacientes

	Todos (N= 15)	Sin Trombos en Dispositivo (N = 11)	Con Trombos en Dispositivo (N = 4)	p
Edad	77 ± 3.1	75.6 ± 2.5	78.8 ± 4.2	0.1
Edad > 75 años	8 (53%)	4	4	0.47
Sexo Masculino	11 (73%)	7	4	0.38
CHADS2 Score	3.5 +/- 0.5	3.25 +/- 0.5	4.1 +/- 0.5	0.6
CHA2DS2VASc Score	5 +/- 0.5	4.7 +/- 0.45	7.1 +/- 0.3	0.001 *
CHA2DS2VASc Score> 6	8 ± 0.7	2 ± 0.6	4 ± 0.8	0.009 *
Recuento Plaquetario	207642 ± 112663	224000 ± 67029	195375 ± 22124	0.7
HTA	11 (73%)	7	4	0.15
Diabetes Mellitus	3 (20%)	1	2	0.38
Dislipidemia	5 (33%)	2	3	0.34
AVE y/o TIA previos	9 (60%)	5	4	0.6
Cardiopatía Coronaria	7 (46.6%)	3	4	0.29
Tamaño de la Aurícula Izquierda (cm ²)	34.8 ± 7.1	34.88 ± 3.2	34.83 ± 1.5	0.9
Presencia de "contraste espontáneo" Auricular	3 (20%)	1	2	0.38
Presencia de Insuficiencia Mitral	5 (33%)	3	2	0.12
Presencia de Flujo Residual Peridispositivo	10 (1.5%)	8	2	0.4
Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo	51.2% ± 7.9	55%	43.8%	0.001*

coronaria, AVE, enfermedad arterial oclusiva de extremidades inferiores, ni tipo de FA (permanente vs paroxística), como tampoco en variables ecocardiográficas como la presencia de flujo residual peridispositivo, tamaño de la AI, presencia de "contraste espontáneo" en la AI, presencia y severidad de insuficiencia mitral; Tabla 1.

Sin embargo, en los pacientes con formación de trombos en el dispositivo (Figura 5), encontramos un CHA2DS2VASc score más alto (7.1 vs 4.7; $p=0.001$) y una fracción de eyección (FE) más baja (43% vs 55%; $p=0.001$).

En la curva ROC de CHA2DS2VASc para predecir una mayor probabilidad de formación de trombos, un valor > 6 obtiene una sensibilidad de un 100% y una especificidad de un 80%; (Figura 6).

Discusión

La eficacia del cierre de orejuela izquierda en pacientes con FANV ha sido demostrada en el seguimiento a mediano plazo de estudios aleatorizados como el PROTECT-AF5 (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation) y el PREVAIL trial,²³ ambos usando el dispositivo Watchman (Atritech, Inc., Plymouth, Minnesota). En ambos estudios se indicó warfarina por los primeros 45 días post implante. En esta primera experiencia en humanos con el dispositivo Ultrasept (Cardia Inc., Eagan, MN) para el cierre de OI, observamos, durante el seguimiento la formación de trombos sobre el dispositivo, lo que conlleva cierta

Figura 6. Curva ROC en relación a CHA2DS2VASc Score y predicción de formación de trombos en el dispositivo.

Con un valor de CHA2DS2VASc Score de 6 (línea azul), se observa una sensibilidad de 100% y una especificidad de 80% en poder predecir una formación de formación de trombos en el dispositivo en el seguimiento.

preocupación por el eventual riesgo embólico asociado a este hallazgo. Si bien este dispositivo es experimental, este hecho también se ha descrito en dispositivos que cuentan con aprobación de la FDA como el Watchman y de la CE Mark como el Amulet (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota), llegando a observarse trombos en el dispositivo de cierre de OI en hasta un 17%.¹⁰⁻¹¹⁻¹²⁻¹⁴ En el estudio PROTECT-AF,⁵ los pacientes recibieron warfarina por 45 días después del cierre de OI con el dispositivo WATCHMAN, con el fin de realizar un “puente” hasta la endotelización completa del dispositivo, realizando un cambio por antiagregación dual (AAS + clopidogrel) hasta 6 meses post-implante. Los trombos asociados al dispositivo se observaron en 20 de 478 implantaciones exitosas (4.2%), y la tasa de AVE asociado a trombos fue de 0.3% por 100 pacientes año¹¹. Existen datos preliminares del registro ASAP (AAS + plavix), donde 4 de 116 (3.4%) pacientes que tuvieron alto riesgo de sangrado y recibieron sólo antiagregación plaquetaria dual se observaron trombos sobre el dispositivo Watchman¹².

En un meta-análisis de 54 casos publicados con trombos sobre dispositivos (5 pacientes con FANV), se observaron trombos con todos los tipos de dispositivos de cierre de defectos del tabique interauricular (Comunicación interauricular (CIA)/Foramen Oval Permeable (FOP)), preferencialmente sobre el lado izquierdo¹³. En otro estudio, 20 (2%, 4 de ellos en fibrilación auricular) de 1000 pacientes después de un cierre de CIA/FOP con diferentes dispositivos se encontraron trombos, nuevamente de preferencia sobre el lado izquierdo. No se encontraron diferencias significativas en régimen de anticoagulación/antiagregación plaquetaria entre pacientes con o sin trombos; y se logró la resolución de trombos con anticoagulación en 17 casos¹⁴.

La incidencia de trombos sobre el dispositivo en nuestra cohorte (26.6%), excede a la previamente reportada (2% - 17.6%).¹¹⁻¹²⁻¹⁴ Las posibles explicaciones podrían incluir el régimen de anticoagulación/antiagregación plaquetaria post intervención, técnica de implante o que en nuestra cohorte los pacientes tenían más comorbilidades y eran más añosos que el resto de las series, como se puede deducir de un score de CHADS basalmente alto. Entre ellos, el dispositivo Ultrasept (Cardia Inc., Eagan, MN) que utilizamos es diferente a otros registros citados, lo que pudiera explicar en parte la mayor incidencia de trombos sobre la superficie del dispositivo. Sin embargo, el material usado en su construcción es similar al de los otros, por lo que es probable que este

hallazgo se relaciona más bien con su uso en pacientes de mayor riesgo de trombosis y al protocolo de seguimiento utilizado, similar a lo encontrado recientemente con un seguimiento imagenológico en otros dispositivos percutáneos²².

Régimen de anticoagulación/antiagregación plaquetaria post intervención:

Cuando se ha implantado correctamente el dispositivo de cierre de OI, éste excluye completamente la OI, no justificando la recomendación de TACO. La antiagregación dual por 1 mes, seguida de una monoterapia con AAS por 5 o más meses se consideraba suficiente, pero esto no ha sido avalado por los datos. Se sabe actualmente, que se requiere de una endotelización completa del dispositivo para lograr suspender la anticoagulación o antiagregación dual. En un estudio con 10 perros, el dispositivo Amplatzer Cardiac Plug (ACP) (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota) fue implantado sin evidencia de formación de trombos sobre el dispositivo durante 90 días de seguimiento; sin embargo, el régimen de anticoagulación/antiagregación no fue definido¹⁵. En una serie de 20 pacientes, no se encontraron trombos durante 12 meses de seguimiento bajo tratamiento antiplaquetario dual; sin embargo, el CHADS2 (2.3 ± 1.3) fue más bajo que en nuestra cohorte (3.5 ± 0.5)¹⁷.

Con seguimiento con ETE, identificamos a 4 pacientes en los cuales el esquema de anticoagulación/antiagregación plaquetaria usado (similar al usado en el PROTECT-AF) no previno la formación de trombos. Los parámetros ecocardiográficos que reflejan velocidades de flujo reducida en la AI no difieren entre pacientes con o sin formación de trombos (tamaño de AI, presencia de “contraste espontáneo” auricular, insuficiencia mitral). Sólo el score de CHA2DS2VASc y una FEVI reducida, se asociaron con formación de trombos. La FEVI baja es un factor de riesgo ya establecido para la formación de trombos en OI nativa de pacientes con FA¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰ y ha sido fuertemente asociada a la formación de trombos en el dispositivo en nuestro análisis.

Probablemente, un régimen de anticoagulación/antiagregación plaquetaria estratificado de acuerdo al riesgo clínico de formación de trombos basado en nuestros hallazgos parece justificado, dado que los pacientes con un CHA2DS2VASc < 5 y buena FEVI no formaron trombos sobre el dispositivo. Esto es también avalado por el estudio de Lam et al¹⁷, quien reportó a 20 pacientes con score CHADS2 de 2.3 ± 1.3 sin trombosis del dispositivo.

Serán necesarios datos de grandes estudios prospecti-

vos para confirmar el concepto de ajustar un régimen de anticoagulación/antiagregación plaquetaria al perfil de riesgo de cada individuo, ya sea para no justificar una intervención farmacológica ni un seguimiento con ETE en aquellos pacientes de riesgo bajo o moderado o, en los de alto riesgo, para extender la intervención farmacológica hasta la completa endotelización del dispositivo. Se justifica así el seguimiento con ETE, sobre todo al tercer mes post implante (período donde se encontró la mayor incidencia de trombos, 3 de 4 pacientes), buscando asegurar una adecuada anticoagulación para prevenir la progresión de trombos o resolverlos antes de la aparición de eventos embólicos.

Limitaciones del Estudio:

No realizamos un estudio de trombofilia ni se midió el nivel de actividad antiplaquetaria en los pacientes, lo que podría haber afectado los resultados.

La interpretación de la presencia de trombosis del dis-

positivo, fue basado en las características ecocardiográficas y en su resolución con la anticoagulación. No tuvimos confirmación patológica.

El dispositivo usado es diferente a otros registros citados, lo que pudiera explicar en parte la mayor incidencia de trombos sobre la superficie del dispositivo y por tanto los resultados no son necesariamente extrapolables a otros dispositivos actualmente disponibles.

Finalmente, el número relativamente bajo de pacientes estudiados limita el poder estadístico para identificar los factores de riesgo de trombosis.

En conclusión, el cierre percutáneo de la orejuela izquierda es una alternativa de tratamiento para los pacientes con fibrilación auricular no valvular y alto riesgo de hemorragia bajo tratamiento anticoagulante oral.

La formación de trombos sobre el dispositivo Ultrasept (Cardia Inc., Eagan, MN) está asociada fuertemente a CHA2DS2VASc score alto (> 6) y fracción de eyección reducida.

Referencias

- 1- CAMM AJ, KIRCHHOF P, LIP GY, et al., for the European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-429
- 2- HART RG, PEARCE LA, AGUILAR MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-67
- 3- BUNGARD TJ, ACKMAN ML, HO G, TSUYUKI RT. Adequacy of anticoagulation in patients with atrial fibrillation coming to a hospital. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 1060-5
- 4- BLACKSHEAR JL, ODELL JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:755-9
- 5- REDDY VY, DOSHI SK, SIEVERT H, BUCHBINDER M, NEUZIL P, HUBER K, et al., for the PROTECT AF Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3 year follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation* 2013; 127: 720-9
- 6- 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: 417-22
- 7- PARK JW, BETHENCOURT A, SIEVERT H, SANTORO G, MEIER B, WALSH K, et al. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 77: 700-6
- 8- CRUZ-GONZALEZ I, MARTÍN MOREIRAS J, GARCÍA E. Thrombus formation after left atrial appendage exclusion using an Amplatzer cardiac plug device. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 78: 970-3
- 9- CARDONA L, ANA G, LUÍSA B, LEAL A, ANTÓNIO F, LÍDIA S, et al. Thrombus formation on a left atrial appendage closure device. *Circulation* 2011; 124: 1595-6

- 10- LÓPEZ-MÍNGUEZ JR, ELDOAYEN-GRAGERA J, GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ R, FERNÁNDEZ-VEGAS C, FUENTES-CAÑAMERO ME, MILLÁN-NUÑEZ V, et al. Immediate and one-year results in 35 consecutive patients after closure of left atrial appendage with the Amplatzer Cardiac Plug. *Rev Esp Cardiol* 2013; 66: 90–7
- 11- 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
- 12- BRAUT A, NEUZIL P, SCHULER G, et al. LAA closure with the Watchman device in patients with contraindications to warfarin: preliminary results from the ASA Plavix Registry (ASAP) (abstr). *Eur Heart J* 2011; 32: 6–7
- 13- SHERMAN JM, HAGLER DJ, CETTA F. Thrombosis after septal closure device placement: a review of the current literature. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004 ;63: 486–9
- 14- KRUMSDORF U, OSTERMAYER S, BILLINGER K, TREPELS T, ZADAN E, HORVATH K, et al. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patent foramen ovale closure devices in 1,000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 302–9
- 15- BASS JL. Transcatheter occlusion of the left atrial appendaged experimental testing of a new Amplatzer device. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 76: 181–5
- 16- RODÉS-CABAU J, CHAMPAGNE J, BERNIER M. Transcatheter closure of the left atrial appendage: initial experience with the Amplatzer cardiac plug device. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 76: 186–92
- 17- LAM YY, YIP GW, YU CM, CHAN WW, CHENG BC, YAN BP, et al. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug for stroke prevention in atrial fibrillation: initial Asia-Pacific experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 79: 794–800
- 18- DECKER JM, MADDER RD, HICKMAN L, MARINESCU V, MARANDICI A, RAHEEM S, et al. CHADS2 score is predictive of left atrial thrombus on precardioversion transesophageal echocardiography in atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Dis* 2011; 1: 159–65
- 19- AYIRALA S, KUMAR S, O'SULLIVAN DM, SILVERMAN DI. Echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus formation. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 499–505
- 20- YUCE M, CAKICI M, DAVUTOGLU V, OZER O, SARI I, ERCAN S, et al. Relationship between mean platelet volume and atrial thrombus in patients with atrial fibrillation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21: 722–5
- 21- HOLMES DR JR, KAR S, PRICE MJ, WHISENANT B, SIEVERT H, DOSHI SK, 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.
- 22- MAKKAR RR, FONTANA G, JILAIHAWI H, CHAKRAVARTY T, KOFOED KF, DE BACKER O, et al. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373: 2015-24.