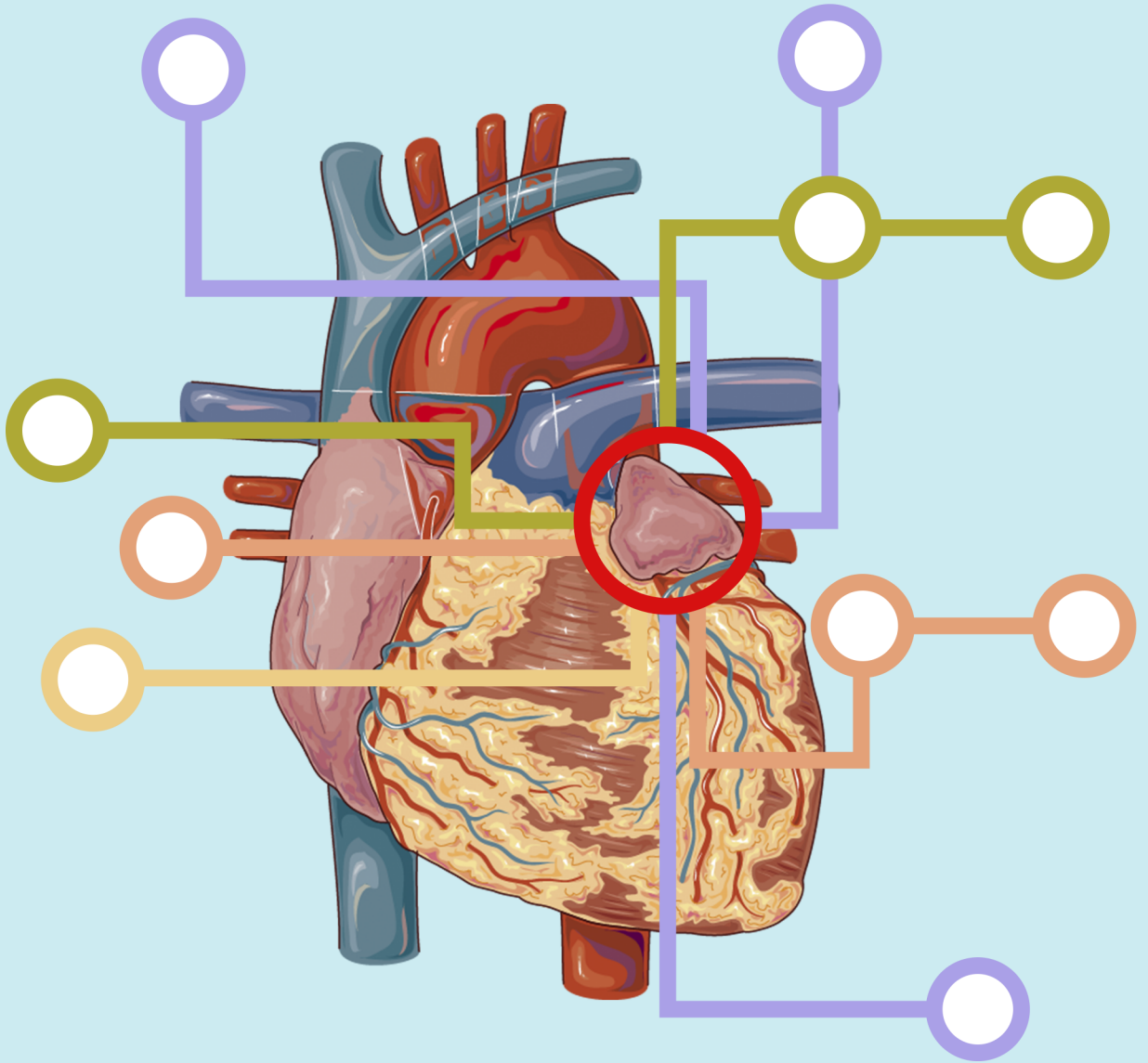


**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



# **AVENÇOS EN EL TANCAMENT PERCUTANI DE L'ORELLETA ESQUERRA: OPTIMITZACIÓ DEL RISC EMBÒLIC I HEMORRÀGIC EN PACIENTS AMB FIBRIL·LACIÓ AURICULAR I CONTRAINDICACIÓ PER A ANTICOAGULACIÓ**

Tesi Doctoral  
Marc Llagostera Martín  
Barcelona, 2024



## TESI DOCTORAL

# AVENÇOS EN EL TANCAMENT PERCUTANI DE L'ORELLETA ESQUERRA: OPTIMITZACIÓ DEL RISC EMBÒLIC I HEMORRÀGIC EN PACIENTS AMB FIBRIL·LACIÓ AURICULAR I CONTRAINDICACIÓ PER A ANTICOAGULACIÓ

**Tesi per optar al grau de Doctor:**

Marc Llagostera Martín

**Directors:**

Dra. Beatriz Vaquerizo Montilla

Dr. Hector Cubero Gallego

**Tutora:**

Dra. Nuria Farré López

**UAB**

**Universitat Autònoma de Barcelona**

Programa de Doctorat de Medicina

Departament de Medicina

Barcelona, 2024



## AGRAÏMENTS

---

Tot i que resulta impossible expressar en paraules tot l'agraïment que sento per als que m'heu acompanyat en aquest trajecte personal i professional de la meva vida, permeteu-me que us dediqui aquestes línies.

Als meus directors de tesi, i en particular a la Dra. Beatriz Vaquerizo, perquè més enllà de tots els seus coneixements, m'ha transmès sempre la seva iniciativa, entusiasme i passió per la investigació, així com la perseverança necessària per tirar endavant aquest projecte. Gràcies.

A tots els companys i companyes del servei de Cardiologia de l'Hospital del Mar, que m'han vist néixer i créixer com a cardiòleg i segueixen fent-me millor professional i persona dia rere dia. Especialment a la Dra. Núria Ribas, per guiar-me i ajudar-me en els moments més difícils. A la Paula i la Cristina, per la seva feina i els seus somriures en aquelles tardes de trucades, visites i consentiments interminables. I a l'Alicia Calvo, perquè més que una companya de feina, ha esdevingut una germana al llarg d'aquests anys. Gràcies.

Als meus pares, l'Ana i el Pere, perquè sense vosaltres aquest camí no hauria sigut possible, perquè sou el millor referent que es pot tenir i perquè segueixo aprenent de vosaltres cada dia. I a la Laia, perquè la teva força, energia i constància són el meu model a seguir i perquè sense el teu suport inesgotable no hagués arribat fins aquí. Gràcies.

Al David, perquè no m'imagino millor company de vida. Per estar sempre al meu costat, per fer que cada dia valgui la pena i per la teva increïble habilitat de fer fàcil el que a mi em sembla impossible. I com no, a la Naga, per la seva capacitat d'il·luminar els dies més grisos. Gràcies.

Moltes gràcies a tots.

---

## ABREVIATURES

AAS – àcid acetilsalicílic

ACOD – Anticoagulants d'acció directa

ACP® – Amplatzer Cardiac Plug®

AIT – accident isquèmic transitori

AVK – fàrmacs antivitamina-k

CI – interval de confiança

DAG – tractament antiagregant doble

DM – diabetis mellitus

ETE – ecocardiograma transesofàgic

FA – fibril·lació auricular

FG – filtrat glomerular

HR - hazard ratio

HTA – hipertensió arterial

IC – insuficiència cardíaca

INR – Índex internacional normalitzat

IRC – insuficiència renal crònica

OE – orelleta esquerra

SAG – tractament antiagregant simple

TPOE – tancament percutani de l'orelleta esquerra

TRD – trombosi del dispositiu

UBE – Unitats de beguda estàndard

- 15** **Figura 1.** Projectió de prevalença de FA a Europa entre els anys 2000 a 2060.
- 16** **Figura 2.** Els factors de risc per a FA indueixen canvis estructurals i histopatològics auriculars que n'incrementen la susceptibilitat.
- 17** **Figura 3.** El risc de FA al llarg de la vida augmenta amb l'augment de la càrrega dels factors de risc.
- 19** **Figura 4.** Els components de la tríada de Virchow per a la trombogènesi en la FA.
- 21** **Figura 5.** La FA comporta un risc superior d'ictus associat a major morbimortalitat respecte pacients sense FA
- 23** **Figura 6.** Variables, puntuació i precisió de l'escala CLOTS-AF per a la predicció de trombosi de l'orelleta esquerra.
- 24** **Figura 7.** Categories morfològiques d'OE i relació amb esdeveniments isquèemics cerebrals.
- 26** **Figura 8.** Tendències històriques en la prescripció de tractament anticoagulant i aparició dels nous anticoagulants d'acció directa.
- 37** **Figura 9.** Característiques dels pacients inclosos i resultats dels objectius primaris d'eficàcia dels principals estudis amb dispositiu Watchman®.
- 39** **Figura 10.** Incidència acumulada de l'objectiu primari, ictus/AIT i sagnats clínicament rellevants no relacionats amb el procediment de l'estudi de seguiment a 4 anys del PRAGUE-17.
- 40** **Figura 11.** Característiques tècniques del dispositiu LAmbre®. A) Composició i estructura del dispositiu LAmbre®.
- 42** **Figura 12.** Principals esquemes de tractament antitrombòtic proposats per a cada dispositiu de tancament percutani d'orelleta esquerra.
- 44** **Figura 13.** Principals resultats de l'estudi de comparació emparellada per propensió del tractament amb anticoagulació vs. doble antiagregació en pacients amb tancament percutani d'orelleta esquerra amb dispositiu Watchman®.
- 89** **Figura 14.** Diagrama d'inclusió dels pacients del segon estudi.
- 93** **Figura 15.** Taxes d'incidència observada i esperada d'ictus i sagnats majors i reducció relativa del risc.



# TAULES

- 22 **Taula 1.** Variables de l'escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc.
- 22 **Taula 2.** Risc teòric d'esdeveniment tromboembòlic segons puntuació CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc en pacients sense tractament anticoagulant i ajustat per la presència de tractament antiagregant.
- 26 **Taula 3.** Resultats principals i secundaris dels assajos clínics pivot dels anticoagulants d'acció directa.
- 28 **Taula 4.** Factors de risc clínics de l'escala HAS-BLED i puntuació associada.
- 28 **Taula 5.** Risc observat de sagnat en la cohort HAS-BLED en funció de la puntuació obtinguda en l'escala.
- 29 **Taula 6.** Definició de les categories de sagnat segons la classificació BARC (Bleeding Academy Research Consortium).
- 34 **Taula 7.** Dispositius utilitzats per al tancament percutani de l'orelleta esquerra i mecanisme d'ús.
- 84 **Taula 8.** Característiques basals de la població inclosa en el primer estudi.
- 85 **Taula 9.** Característiques del procediment del primer estudi.
- 86 **Taula 10.** Resultats i complicacions peri-procediment del primer estudi.
- 88 **Taula 11.** Esdeveniments clínics als 12 mesos de seguiment. AIT: accident isquèmic transitori, BARC: Bleeding Academy Research Consortium.
- 88 **Taula 12.** Esdeveniments hemorràgics majors durant el seguiment del primer estudi.
- 90 **Taula 13.** Característiques basals dels pacients inclosos en el segon estudi.
- 92 **Taula 14.** Resultats del seguiment per imatge al mes i 12 mesos de seguiment del segon estudi.
- 93 **Taula 15.** Resultats dels objectius primari i secundari del segon estudi.
- 94 **Taula 16.** Esdeveniments hemorràgics majors durant el seguiment del segon estudi.
- 95 **Taula 17.** Descripció de la mortalitat no cardiovascular durant el seguiment del segon estudi.
- 106 **Taula 18.** Comparació de la incidència de TRD del segon estudi amb altres treballs de referència i en funció del tipus de dispositiu i tractament antitrombòtic emprats.

9	<b>RESUM</b>
11	<b>ABSTRACT</b>
13	<b>1. INTRODUCCIÓ</b>
15	1.1 Epidemiologia i fisiopatologia de la fibril·lació auricular
17	1.2 Complicacions de la fibril·lació auricular
18	1.3 Orelleta esquerra, trombosi, ictus i risc embòlic en la fibril·lació auricular
24	1.4 Tractament anticoagulant en la fibril·lació auricular
27	1.5 Efectes adversos dels fàrmacs anticoagulants. Risc hemorràgic.
29	1.6 Limitacions del tractament anticoagulant
31	1.7 Alternatives per a la prevenció d'esdeveniments embòlics en pacients amb fibril·lació auricular: El tancament de l'orelleta esquerra.
33	1.8 El tancament percutani de l'orelleta esquerra: tipus de dispositius, eficàcia i seguretat del procediment.
39	1.9 El dispositiu LAmbre®, nou membre de la família
41	1.10 Tractament antitrombòtic després del tancament percutani de l'orelleta esquerra.
45	<b>2. JUSTIFICACIÓ</b>
49	<b>3. HIPÒTESIS</b>
53	<b>4. OBJECTIUS</b>
57	<b>5. COMPENDI D'ARTICLES</b>
59	5.1 ARTICLE 1
71	5.2 ARTICLE 2
81	<b>6. RESUM GLOBAL DELS RESULTATS</b>
83	6.1 Primer treball: Tancament percutani de l'orelleta esquerra amb un nou dispositiu: eficàcia, seguretat i resultats a mitjà termini
89	6.2 Segon treball: Efectivitat i seguretat d'una estratègia d'antiagregació simple després del tancament percutani de l'orelleta esquerra en pacients amb FA
97	<b>7. RESUM GLOBAL DE LA DISCUSIÓ</b>
99	7.1 Rendiment del nou dispositiu LAmbre® per al tancament percutani de l'orelleta esquerra
103	7.2 Ús de tractament antiagregant simple després del tancament percutani de l'orelleta esquerra
109	7.3 Tractament antiagregant simple de curta durada
110	7.4 Limitacions
111	<b>8. CONCLUSIONS</b>
115	<b>9. LÍNIES FUTURES D'INVESTIGACIÓ</b>
119	<b>10. BIBLIOGRAFIA</b>
139	<b>11. ANNEXOS</b>
141	11.1 ANNEX 1



## RESUM

---

La fibril·lació auricular (FA) és l'arrítmia sostinguda més freqüent al món, amb una incidència en augment al llarg dels anys. La FA constitueix una de les causes més importants d'accident cerebrovascular, amb un risc de fins a 5 vegades superior si no es tracta. El tractament d'elecció per a la prevenció d'esdeveniments embòlics en pacients amb FA és l'anticoagulació. Tot i això, aquest tractament no està exempt de riscos, sent els esdeveniments hemorràgics l'efecte advers més temut per la seva repercussió pronòstica i morbimortalitat. És per això que hi ha un grup de pacients que tot i tenir indicació de tractament anticoagulant, aquest no es pot prescriure. El tancament percutani de l'orelleta esquerra (TPOE) és un procediment que sorgeix com a alternativa per a la prevenció d'esdeveniments embòlics en pacients amb FA, que presenten contraindicació per a l'anticoagulació. Si bé és cert que en els últims anys s'han succeït múltiples avenços en aquesta tècnica, existeixen encara múltiples qüestions sense resoldre, com quin tipus de dispositiu ofereix millors resultats o quina és la teràpia antitrombòtica òptima després del procediment.

Els objectius d'aquesta tesi són analitzar el rendiment d'un nou dispositiu de tipus *pacifier* (paraigües i disc) per al TPOE, avaluant les característiques del seu implant, eficàcia per a prevenció d'esdeveniments tromboembòlics i seguretat. D'altra banda, també es pretén avaluar l'efectivitat i seguretat de l'aplicació d'un esquema d'antiagregació simple després del TPOE, amb l'objectiu de mantenir una adequada protecció contra la trombosi del dispositiu i l'esdeveniment isquèmic cerebral a la vegada que es redueix la incidència d'esdeveniments hemorràgics.

El primer estudi d'aquesta tesi analitza de forma prospectiva una cohort de 55 pacients amb FA amb alt risc isquèmic i hemorràgic, que es sotmeten a TPOE amb dispositiu LAmbré®. Dels 54 pacients als que finalment s'implanta el dispositiu, s'observa un èxit de dispositiu del 100%. Es van produir un 5,4% de complicacions greus peri-procediment. Al seguiment amb ecocardiograma transesofàgic (ETE) al mes, no s'identifiquen imatges suggestives de trombe ni fuites peri-dispositiu significatives. Amb un seguiment clínic de 12 mesos, la incidència d'ictus fou del 1,8%, mortalitat 1,8% i sagnats majors de l'11%.

El segon treball de la tesi avalua l'ús d'un tractament d'antiagregació simple post-procediment mitjançant una cohort prospectiva de 74 pacients amb FA i TPOE amb dispositiu LAmbre®. La incidència de trombosi de dispositiu resulta del 4% (2,5% per ETE realitzat). Amb un seguiment medià de 2,5 anys, la taxa observada d'ictus fou del 0,5%/any, el que suposa una reducció del 90,9% respecte l'esperat i la taxa de sagnat major fou del 6,4% any, que tot i que és encara molt alt, suposa una reducció respecte l'esperat del 26,4%.

## ABSTRACT

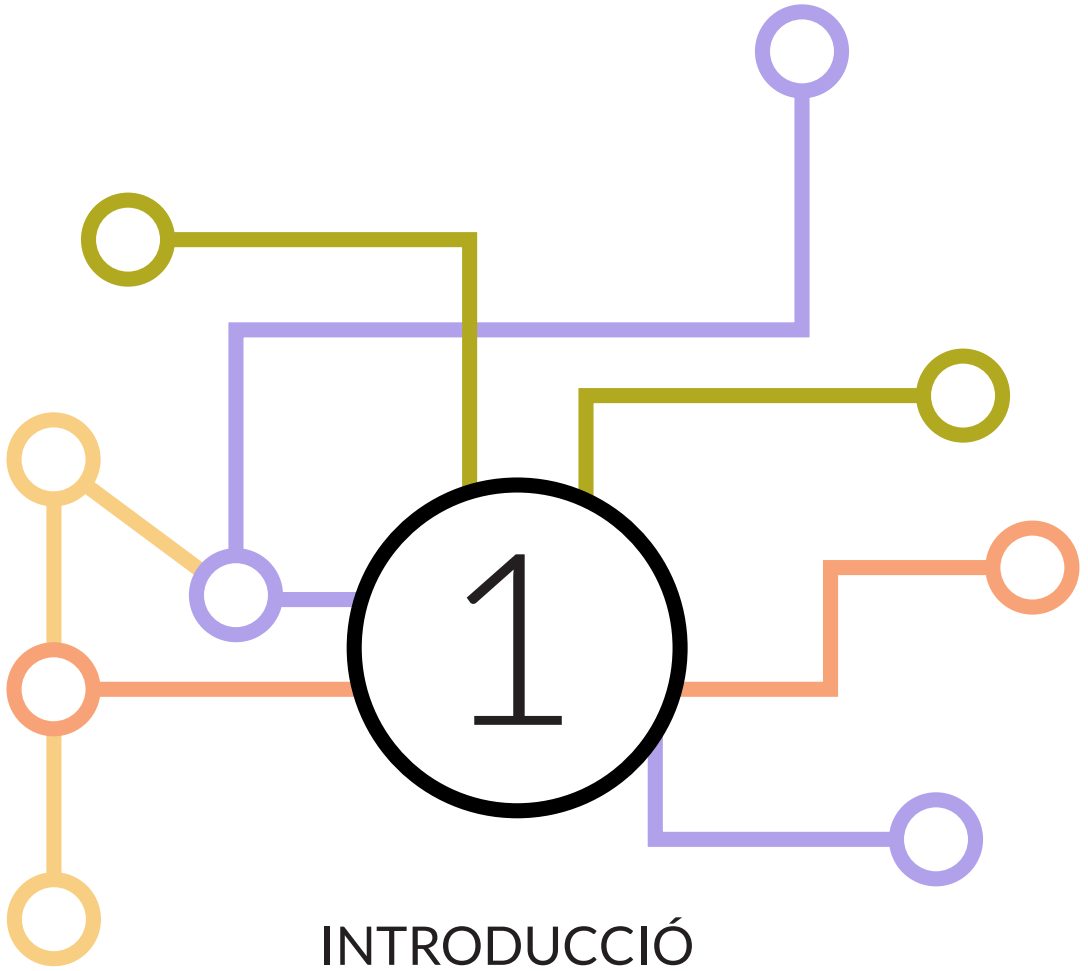
---

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained arrhythmia in the world, with an increasing incidence over time. AF constitutes one of the most significant causes of stroke, with a risk up to five times higher if left untreated. The treatment of choice for preventing embolic events in patients with AF is anticoagulation. However, this treatment is not lacking of risks. Haemorrhagic events are the most feared adverse effect due to their prognostic impact and morbimortality. Therefore, there is a group of patients who, despite having an indication for anticoagulant treatment, it cannot be prescribed. Percutaneous left atrial appendage closure (LAAC) is a procedure that emerges as an alternative for the prevention of embolic events in patients with AF who have contraindications for anticoagulation. While multiple advances in this technique have followed in recent years, there are still many unresolved questions, such as the type of device that yields better results, or which is the optimal antithrombotic therapy after the procedure.

The aims of this doctoral thesis are to analyse the performance of a new pacifier type device for LAAC, evaluating the characteristics of its implant, efficacy for preventing thromboembolic events, and safety. On the other hand, it also aims to assess the effectiveness and safety of a simple antiplatelet regimen after LAAC, aiming of maintaining adequate protection against device thrombosis and ischemic stroke events while reducing the incidence of haemorrhagic events.

The first study in this thesis prospectively analyses a cohort of 55 patients with AF and both high ischemic and haemorrhagic risks who undergo LAAC with the LAMBRE® device. The implantation of the device was finally attempted in 54 patients. Device success rate was 100%. Serious peri-procedural complications occurred in 5.4% of cases. Follow-up with transoesophageal echocardiogram (TEE) at one month did not identify suggestive images of thrombus or significant peri-device leaks. With 12-months follow-up, the incidence of stroke was 1.8%, mortality was 1.8%, and major bleeding events occurred in over 11% of cases.

In the second part of this thesis, the use of a simple antiplatelet treatment post-procedure is evaluated in a prospective cohort of 74 patients with AF and LAAC with the LAmbre® device. The incidence of device thrombosis was 4% (2.5% per TEE performed). With a median follow-up of 2.5 years, the observed stroke rate was 0.5% per year, representing a 90.9% reduction compared to expected rates, and the major bleeding rate was 6.4% per year, which, while still high, represents a 26.4% reduction compared to expected rates.



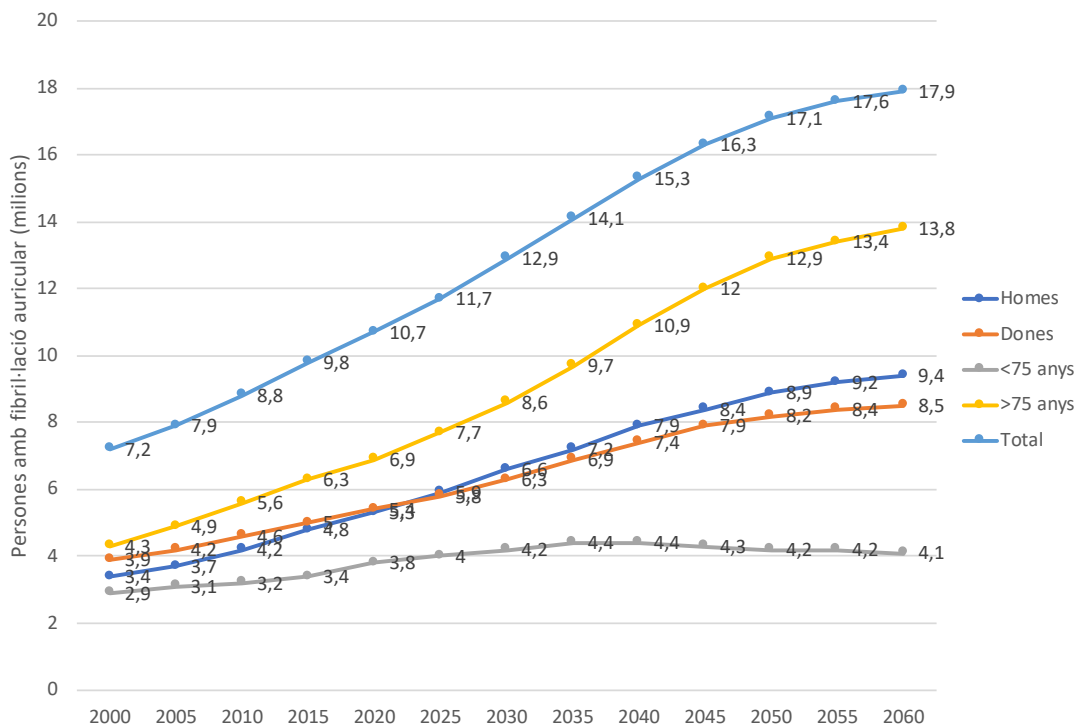




# INTRODUCCIÓ

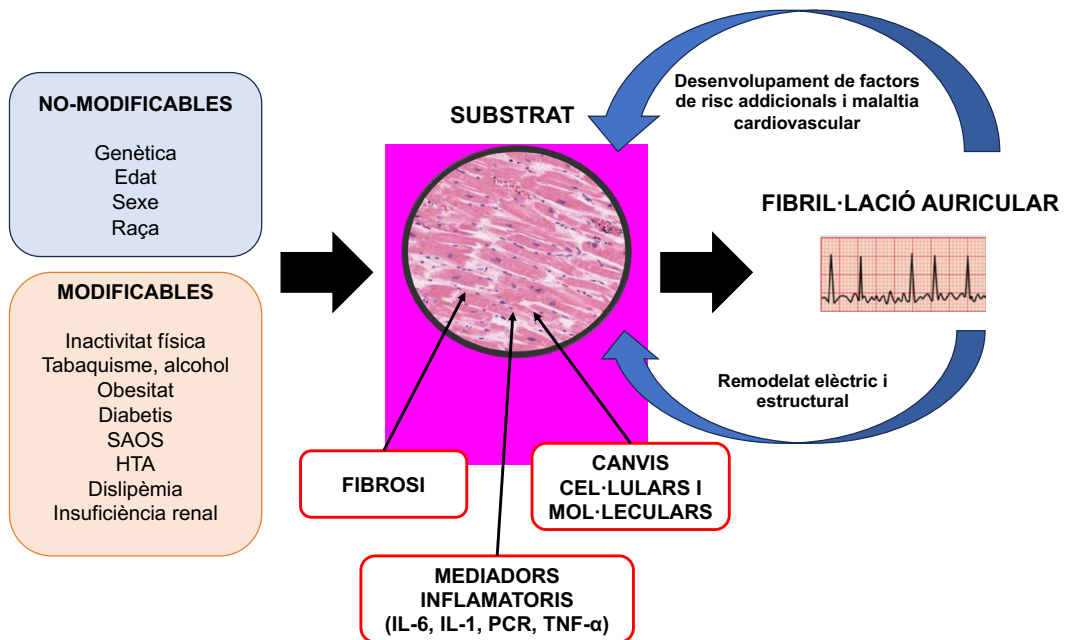
## 1.1 Epidemiologia i fisiopatologia de la fibril·lació auricular

La fibril·lació auricular (FA) és l'arritmia sostinguda més freqüent en adults arreu del món<sup>(1)</sup>, amb una incidència i prevalença creixents de forma constant al llarg dels anys<sup>(2)</sup>. Al 2010 s'estimava una prevalença de FA als Estats Units d'entre 2,7-6,1 milions de persones amb una previsió d'augment de la prevalença de fins a 12,1 milions al 2030<sup>(3,4)</sup>. D'altra banda, a Europa s'estima que la prevalença de FA al 2010 era de 8,8 milions, projectant un augment lineal d'aquesta prevalença fins als 18 milions de persones al 2060<sup>(5)</sup>. **Figura 1.** Aquest augment previst de la prevalença de FA en els propers anys es relaciona amb l'augment de la longevitat de la població així com la intensificació cada cop més freqüent del diagnòstic de la FA subclínica o inaparent<sup>(6,7)</sup>.



**Figura 1.** Projecció de prevalença de FA a Europa entre els anys 2000 a 2060. Adaptat de Krijthe et al, *European Heart Journal* (2013)<sup>(5)</sup>. Amb el permís d'Oxford University Press.

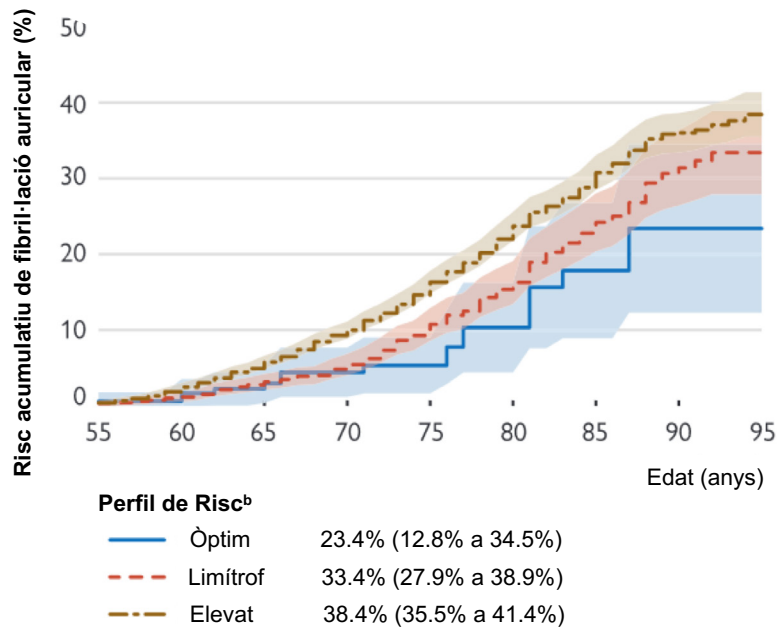
La fisiopatologia de la FA és complexa i es relaciona amb una sèrie de factors de risc i mecanismes que a través del remodelat anatòmic i elèctric de l'aurícula, provoquen l'inici i la perpetuació de la mateixa<sup>(8)</sup>. Si bé la FA pot ocórrer en absència d'alteracions estructurals o electrofisiològiques cardíques, cada cop més estudis estan mostrant la seva associació amb múltiples comorbiditats que es relacionen amb canvis estructurals i histopatològics auriculars<sup>(9)</sup>, donant lloc així a una nova entitat coneguda com a miocardiopatia atrial<sup>(10)</sup>. **Figura 2.**



**Figura 2.** Els factors de risc per a FA indueixen canvis estructurals i histopatològics auriculars que n'incrementen la susceptibilitat. *Adaptat de Staerk et al Circulation Research (2017)<sup>(8)</sup> Amb el permís de Wolters Kluwer Health.*

D'entre tots els factors de risc que s'associen amb la incidència de FA, els més reconeguts són l'edat (a major edat més prevalença de FA)<sup>(5)</sup>, el sexe masculí<sup>(11,12)</sup> i les comorbiditats com el tabaquisme, l'obesitat, la diabetis mellitus (DM) o la hipertensió arterial (HTA)<sup>(8,13-15)</sup>. Tots aquests factors augmenten el risc de patir FA, estimant-se un augment de la incidència del 23,4% al 38,4% en cas de presentar-ne un o més<sup>(16)</sup>. **Figura 3.** Aquest fet suggereix que un control precoç d'aquests factors de risc podria reduir la incidència de FA.

## El risc de FA al llarg de la vida augmenta amb l'augment de la càrrega dels factors de risc<sup>a</sup>



**Figura 3.** El risc de FA al llarg de la vida augmenta amb l'augment de la càrrega dels factors de risc (tabaquisme, consum alcohol, índex de massa corporal, diabetis mellitus (tipus 1 i 2) i antecedent d'infart de miocardi o insuficiència cardíaca). <sup>a</sup> Perfil de risc: Òptim (tots els factors de risc negatius o dins de la normalitat), Elevat (més d'1 factor de risc fora de rang). *Adaptat de Hindricks et al European Heart Journal (2020)<sup>(1)</sup>. Amb el permís d'Oxford University Press.*

### 1.2 Complicacions de la fibril·lació auricular

La FA pot tenir una presentació clínica molt variable: des de cursar completament asimptomàtica i de forma silent (al voltant d'un 40% de pacients)<sup>(17,18)</sup>, fins a presentar inestabilitat hemodinàmica, taquimiocardiopatia, xoc cardiogènic i mort. Els esdeveniments tromboembòlics, la demència i la pèrdua global de qualitat de vida estan també relacionats o associats a la FA.

En resum, les complicacions derivades de la FA són en gran part, conseqüència de la pèrdua de funcionalitat i contractilitat auricular, essent tres els principals mecanismes fisiopatològics que les expliquen:

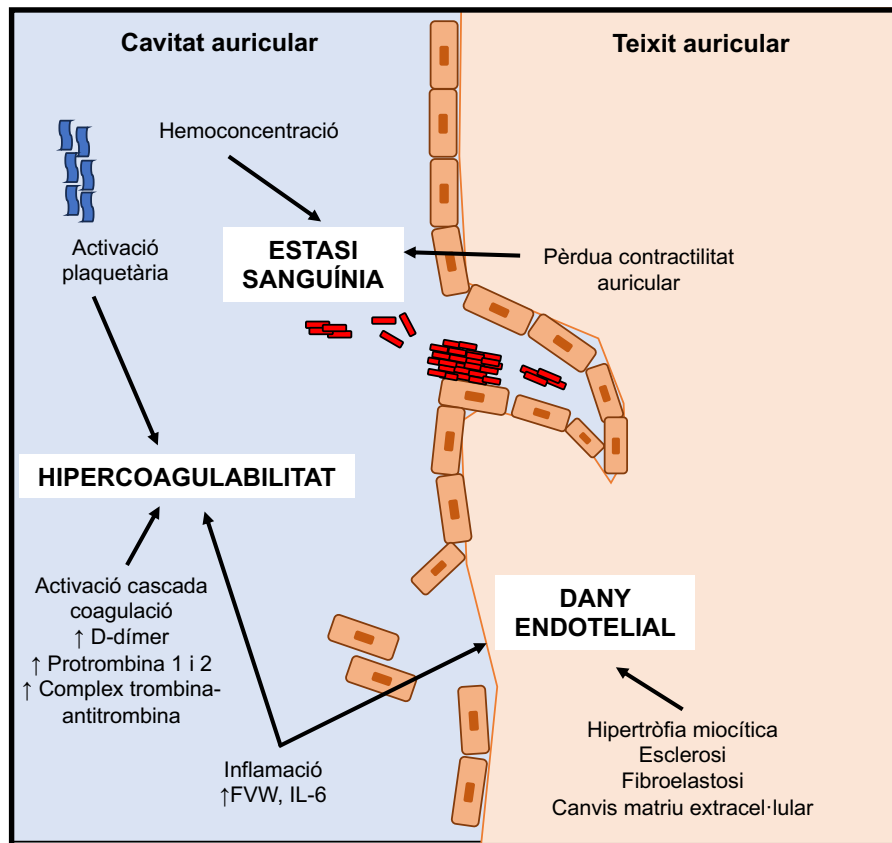
- La sístole auricular contribueix aproximadament a un 25% del volum telediastòlic ventricular<sup>(19)</sup>; la pèrdua d'aquesta bomba auricular produeix un descens del volum sistòlic ventricular i el cabal cardíac. Paral·lelament, es coneix que les freqüències cardíques ràpides i irregulars poden produir disfunció ventricular<sup>(20)</sup>. Tot això comporta un risc d'aparició d'insuficiència cardíaca (IC), que és més marcada en pacients amb miocardiopatia de base i sobretot en aquelles que volum-dependents com la cardiopatia restrictiva o la hipertròfica. S'estima que entre un 20-30% de pacients amb FA desenvoluparà IC al llarg de la seva vida<sup>(21,22)</sup>.
- L'augment de la demanda d'oxigen miocàrdic secundari a les freqüències cardíques elevades de la FA, així com la disminució del flux de reserva coronari poden provocar angina d'esforç (independentment de la presència o no de malaltia coronària prèvia)<sup>(23)</sup>.
- L'estasi sanguínia associada a la pèrdua de contractilitat auricular, la disfunció endotelial i l'estat pro-trombòtic secundaris a l'alliberació de mediadors inflamatoris i fibrosi en la FA, comporta la formació de trombes (predominantment a l'aurícula esquerra). Aquests trombes auriculars són els responsables de les complicacions embòliques de la FA, com l'ictus/accident isquèmic transitori (AIT), la demència, el deteriorament cognitiu i els embolismes arterials perifèrics.

### **1.3 Orelleta esquerra, trombosi, ictus i risc embòlic en la fibril·lació auricular**

El concepte que la FA produeix un estat pro-trombòtic i d'hipercoagulabilitat va ser proposat per primer cop el 1996<sup>(24)</sup>. Com s'ha comentat anteriorment, la formació de trombes a l'aurícula esquerra és el resultat dels factors involucrats en la trombogènesi segons la tríada de Virchow<sup>(25)</sup>.

Dins dels factors anatòmics i estructurals involucrats en aquesta trombogènesi auricular cal destacar l'orelleta esquerra (OE). L'OE és una petita cavitat en forma de sac, situada entre l'artèria circumflexa, la vena pulmonar superior

esquerra i la vàlvula mitral que actua com a reservori i controla la volèmia de l'aurícula. Durant la FA, l'OE perd la seva capacitat contràctil i per tant de buidament, convertint-se així en un fons de sac amb un romanent sanguini que predispone a la coagulació i formació de trombes constituïts per cèl·lules sanguínies i fibrina<sup>(26)</sup>. **Figura 4.** Quan aquests trombes auriculars són despresos i alliberats a la circulació general donen lloc a fenòmens embòlics perifèrics, sent el més important i el més temut, l'ictus.



**Figura 4.** Els components de la tríada de Virchow per a la trombogènesi en la FA. *Adaptat de Watson et al, Lancet (2009)<sup>(25)</sup>. Amb el permís d'Elsevier.*

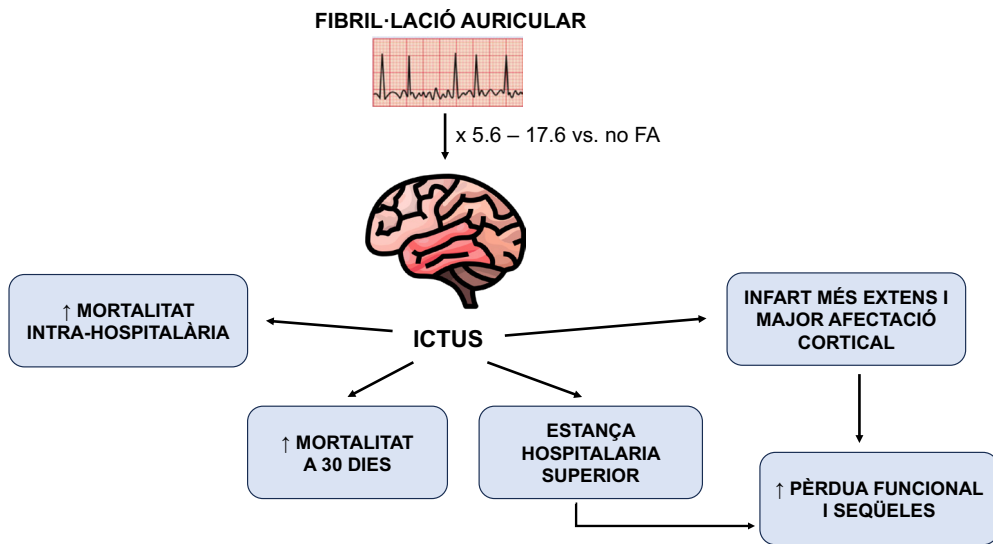
L'accident cerebrovascular, i l'ictus com el seu màxim exponent, són la tercera causa de mort al món occidental, la primera causa de discapacitat física en persones adultes i la segona de demència. A Espanya, l'ictus representa la segona causa de mort, només per darrere de la cardiopatia isquèmica (i essent la primera causa de mort en la dona)<sup>(27-29)</sup>.

Hi ha múltiples dades consistents que relacionen la FA amb el risc de patir un ictus. D'entre els més importants, l'estudi *Framingham*, que va seguir a més de 5000 pacients durant 34 anys, va mostrar un risc 5 vegades superior de patir un ictus en pacients amb FA respecte a aquells sense FA <sup>(30)</sup>. A més, es va observar que aquest risc era superior en funció de l'edat. En pacients d'edat avançada (80-89 anys), la FA va ser l'única comorbiditat cardiovascular que es relacionava de forma independent amb el risc de desenvolupar ictus i aquest risc passava de l'1,5% entre els 50-59 anys fins al 23,5% als 80 anys.

Globalment, i resumint els principals estudis, podem dir que el risc relatiu d'ictus en pacients amb FA es entre 5,6 – 17,6 vegades superior a aquells sense FA (variable en funció si s'associa malaltia valvular concomitant). Tanmateix, la prevalença de FA en pacients que han patit un ictus es del 15-21%<sup>(31-34)</sup>.

Més enllà de la relació causal entre FA i ictus, al llarg dels anys també s'ha posat de manifest que l'ictus en pacients amb FA, s'associa a una major morbi-mortalitat. L'estudi *Framingham* va observar un augment de la mortalitat a 30 dies dels ictus associats a FA, respecte als pacients sense FA amb una OR 1,84 (95% CI, 1,04-3,27)<sup>(35)</sup>.

Posteriorment, el *Copenhagen Stroke Study* va observar que els pacients amb FA i ictus presentaven una major mortalitat intra-hospitalària (OR 1,7, 95% CI 1,2-2,5), una estança hospitalària superior (50 dies vs. 40 dies) i menor rati d'alta a domicili del pacient (OR 0,6, 95% CI 0,44-0,85)<sup>(36)</sup>. Tanmateix, es va observar que l'àrea infartada era superior i s'involucrava el còrtex cerebral més freqüentment, el que tradueix una major gravetat de l'ictus i una probabilitat més alta de seqüeles i discapacitat posterior. **Figura 5.**



**Figura 5.** La FA comporta un risc superior d'ictus associat a major morbidimortalitat respecte pacients sense FA

Tot i conèixer la clara relació entre ictus i FA, mitjançant múltiples estudis clínics i epidemiològics s'ha determinat que la probabilitat de patir un ictus o esdeveniment tromboembòlic és variable en funció d'una sèrie de factors de risc concomitants. D'entre ells, els més rellevants són l'edat superior a 65 anys, la HTA, la diabetis, la malaltia vascular, la IC, la història d'ictus/AIT previs i el sexe femení<sup>(37-39)</sup>. A partir de la identificació d'aquests factors de risc s'han elaborat múltiples escales que permeten estratificar el risc embòlic de pacients amb FA i conseqüentment decidir l'inici de tractament antitrombòtic profilàctic.

Inicialment, al 2001 es va dissenyar l'escala CHADS<sub>2</sub>, fruit dels resultats de l'*AF Investigators* i l'*SPAF trial* que es basaren en l'estudi de braços de pacients sense fàrmacs anti-vitamina K (AVK) de cohorts històriques<sup>(40)</sup>. Aquesta escala incloïa 5 paràmetres: IC, HTA, edat  $\geq 75$  anys, diabetis i ictus previ (atorgant aquest últim 2 punts). Una puntuació de 0 es considera "baix risc" mentre que una puntuació  $\geq 3$  indica "alt risc embòlic". Si bé aquesta escala va ser validada en múltiples cohorts posteriors, s'ha observat que el seu valor predictiu es modest (c-statistic  $\approx 0,6$ )<sup>(41,42)</sup>.



Posteriorment, al 2009 va sorgir una adaptació de l'escala CHADS<sub>2</sub> incloent l'edat 65-74 anys i la malaltia vascular com a factors de risc addicionals. Així va néixer l'actual escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>(43)</sup>, que va ser validada inicialment en una cohort europea de l'*EuroHeart survey* i posteriorment en vastes cohorts epidemiològiques<sup>(44)</sup>. **Taula 1.** Aquesta escala identifica de forma més acurada els pacients de "baix risc" i que per tant no es beneficien de tractament antitrombòtic. **Taula 2.**

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Puntuació
Insuficiència cardíaca / disfunció ventricular	1
Hipertensió arterial	1
Edat ≥75 anys	2
Diabetis mellitus	1
Ictus/AIT/TE	2
Malaltia vascular (IAM previ, MAP o placa aòrtica)	1
Edat 65-74 anys	1
Sexe femení	1
PUNTUACIÓ MÀXIMA	9

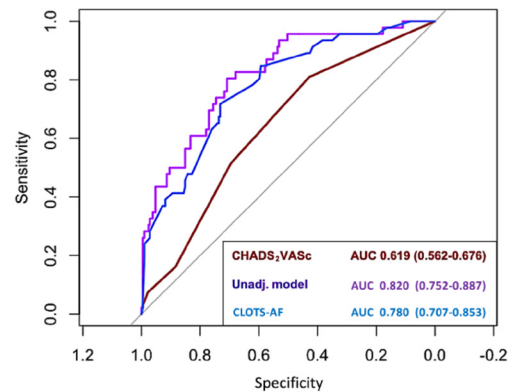
**Taula 1.** Variables de l'escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. AIT = accident isquèmic transitori, IAM = infart agut de miocardi, MAP = malaltia arterial perifèrica, TE = tromboembolisme

Puntuació CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Risc esdeveniment tromboembòlic (100 pacients-any)
0	0,3
1	1,0
2	3,3
3	5,3
4	7,8
5	11,7
6	15,9
7	18,4
8	17,9
9	20,3

**Taula 2.** Risc teòric d'esdeveniment tromboembòlic segons puntuació CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc en pacients sense tractament anticoagulant i ajustat per la presència de tractament antiagregant. Basat en Friberg et al, *European Heart Journal* (2012)<sup>(44)</sup>. Amb el permís d'Oxford University Press.

Més enllà de l'estimació del risc d'esdeveniment tromboembòlic, recentment s'han desenvolupat *scores* de risc per a la predicció de trombosi de l'orelleta esquerra en pacients amb FA. El més recent, publicat al 2023, és el CLOTS-AF. Aquest model està basat en la funció renal, funció sistòlica biventricular, volum auricular, antecedent d'ictus i ritme FA dels pacients (puntuació màxima 12 punts). Una puntuació  $\geq 6$  es considera significatiu amb un OR de trombosi de l'orelleta esquerra de 5,67 [95% CI, 3,62-9,00;  $p < 0,001$ ], comparat amb el grup de puntuació 0-5. A més a més, el CLOTS-AF ha mostrat una precisió superior al CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc per a la predicció de trombosi auricular (AUC 0,780 vs. 0,619)<sup>(45)</sup>. **Figura 6.**

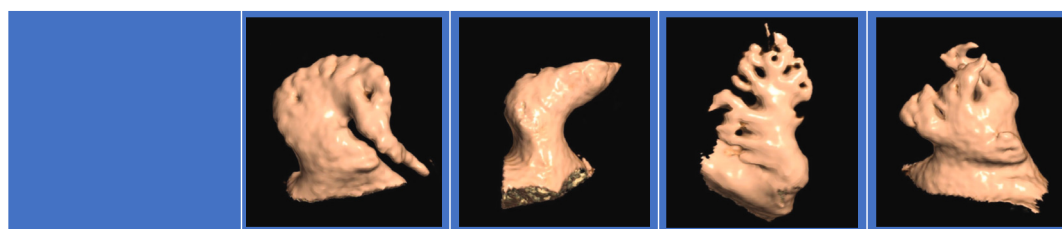
CLOTS-AF score		Punts (0-12)
<b>C</b>	Creatinina Cr. >1.5 mg/dl	2
<b>L</b>	LV systolic dysfunction FEVI <50%	2
<b>O</b>	Overload LAVI >34ml/m <sup>2</sup>	1
<b>T</b>	TAPSE TAPSE <17mm	2
<b>S</b>	Stroke	3
<b>AF</b>	AF rythm	2



**Figura 6.** Variables, puntuació i precisió de l'escala CLOTS-AF per a la predicció de trombosi de l'orelleta esquerra. AUC = àrea sota la corba, FEVI = fracció ejecció del ventricle esquerre, LAVI = volum indexat de l'aurícula esquerra, TAPSE = excursió sistòlica de l'anell tricúspide. *Segan et al, J Am Heart Assoc. (2023)*<sup>(45)</sup>. Accés obert CC BY-NC-ND.

Per últim, cal destacar que certes característiques morfològiques de l'OE com la forma, la mida o la fibrosi, s'han relacionat directament amb el risc de trombosi i esdeveniments embòlics<sup>(46)</sup>. La presència de múltiples lòbuls s'associa a major risc de trombosi independentment del risc clínic i l'estasi sanguínia<sup>(47)</sup>. Al 2012, *Di Biase et al.* van realitzar un estudi morfològic de l'OE (mitjançant TAC i ressonància magnètica cardíaca) classificant-la en quatre possibles categories morfològiques en funció del nombre i disposició dels lòbuls: aleta de pollastre o "chicken wing", mànega de vent o "windsock", cactus i coliflor<sup>(48)</sup>. En aquest mateix estudi es va estudiar la relació entre la categoria morfològica

i el risc d'ictus, observant que la “chicken wing” era la de menor risc embòlic (4%) mentre que la de tipus coliflor conferia el major risc d'esdeveniments isquèmics cerebrals (18%). Estudis posteriors han asseverat aquestes troballes, confirmant així que la morfologia d'OE tipus “chicken wing” és la de menor risc tromboembòlic comparat amb totes les altres morfologies no-“chicken wing”<sup>(49,50)</sup>. A la **Figura 7** s'il·lustren en detall els 4 tipus morfològics d'OE.



MORFOLOGIA	“CHICKEN WING”	“WINDSOCK”	CACTUS	COLIFLOR
PREVALENCIA	48%	19%	30%	3%
ICTUS/AIT	4%	10%	12%	18%
OR D'ICTUS/AIT	0,18 (0,04–0,8)	1,1 (0,4–3,2)	2,5 (1,0–6,1)	2 (0,2–7,2)

**Figura 7.** Categories morfològiques d'OE i relació amb esdeveniments isquèmics cerebrals. AIT = accident isquèmic transitori, OR = odds ratio. *Adaptat de Dudzińska-Szczerba et al Arrhythmia Electrophysiol (2022)* <sup>(46)</sup>. Accés obert CC BY-NC 4.0.

#### 1.4 Tractament anticoagulant en la fibril·lació auricular

Donada la fisiopatologia de la trombosi auricular en FA i les complicacions embòliques explicades anteriorment, el tractament anticoagulant va ser la primera estratègia terapèutica que va demostrar eficàcia per a la prevenció d'aquests fenòmens<sup>(51,52)</sup>.

##### *Antagonistes de la vitamina K*

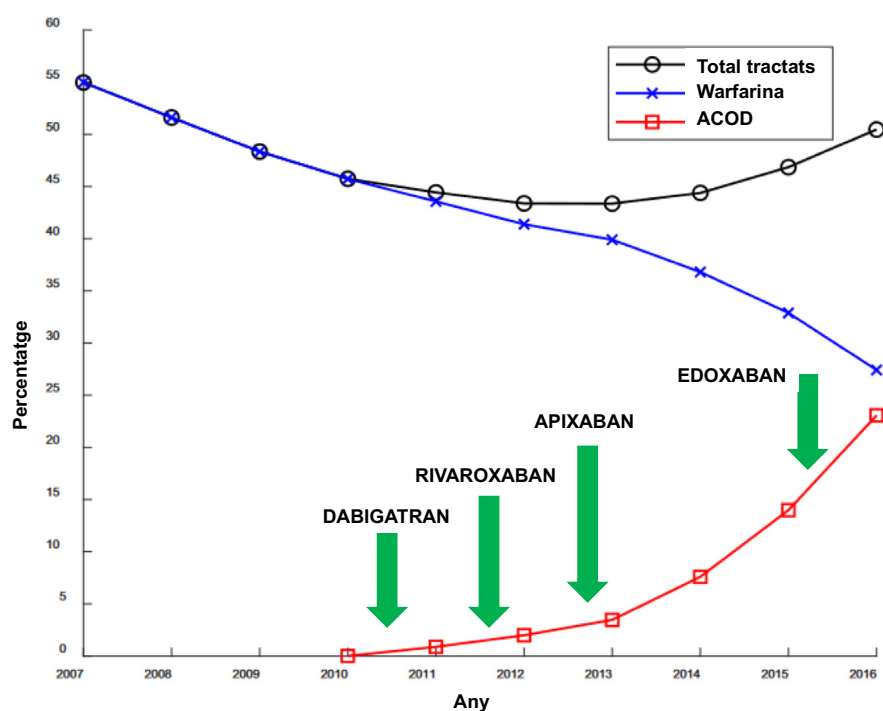
Els AVK han demostrat una reducció del risc d'ictus del 64% i de mortalitat del 26% comparat amb placebo<sup>(53)</sup>. Tot i haver sigut dels primers fàrmacs anticoagulants sintetitzats i estudiats, actualment el seu ús està limitat pel seu marge terapèutic estret, la necessitat de monitorització periòdica de la ràtio internacional normalitzada (INR) i d'ajustament de la dosis administrada. A més a

més, múltiples factors com el tipus d'alimentació, ús de medicació concomitant, factors genètics, ... influeixen de forma directa en l'efecte anticoagulant dels AVK. Això comporta un efecte farmacològic menys estable i previsible, cosa que es tradueix en una major potencialitat d'efectes adversos.

Actualment, els AVK, són els únics fàrmacs anticoagulants vàlids per al tractament de la FA valvular (presència de pròtesi valvular mecànica o estenosi mitral moderada-greu)<sup>(1)</sup>.

### *Anticoagulants d'acció directa*

Els anticoagulants d'acció directa (ACOD) han suposat un canvi de paradigma en el tractament de la FA. Aquests fàrmacs van ser aprovats des de fa poc més de 10 anys i presenten respecte els AVK, una major rapidesa d'acció i estabilitat farmacocinètica així com menors interaccions alimentàries i farmacològiques, cosa que en facilita la seva prescripció i adherència terapèutica. S'han desenvolupat dos tipus d'ACOD: els inhibidors del factor X (rivaroxaban, apixaban i edoxaban) i els inhibidors directes de la trombina (dabigatran). Els 4 principals assajos clínics pivot d'aquests fàrmacs van mostrar no-inferioritat respecte AVK en la prevenció d'ictus i embolisme sistèmic<sup>(54-57)</sup> i un major perfil de seguretat en quant a esdeveniments hemorràgics. Posteriorment, un meta-anàlisi dels 4 ACOD ha confirmat la seva eficàcia, amb una marcada reducció d'ictus (19%), de sagnat intracranial (51%) i de mortalitat global (10%) respecte a warfarina. D'altra banda s'ha observat una reducció del risc de sagnat major del 14% però un augment de sagnat gastrointestinal (25%)<sup>(58)</sup>. Actualment no hi ha evidència que cap dels ACOD sigui superior entre ells. **Figura 8 i Taula 3.**



**Figura 8.** Tendències històriques en la prescripció de tractament anticoagulant i aparició dels nous anticoagulants d'acció directa. ACOD = anticoagulant d'acció directa. *Adaptat de Rose et al, J Am Heart Assoc. (2019)<sup>(59)</sup>. Accés obert CC BY-NC 4.0 DEED*

	RE-LY (Dabigatran)		ROCKET-AF (Rivaroxaban 20mg)	ARISTOTLE (Apixaban 5mg)	ENGAGE AF-TIMI 48 (Edoxaban 60mg)
	150mg	110mg			
Ictus/embolisme sistèmic	0,66 (0,53-0,82)	0,91 (0,74-1,11)	0,79 (0,66-0,96)	0,79 (0,66-0,95)	0,79 (0,63-0,99)
Sagnat major	0,80 (0,69-0,93)	0,93 (0,81-1,07)	1,04 (0,90-1,20)	0,69 (0,60-0,80)	0,80 (0,71-0,91)
Sagnat gastrointestinal	1,10 (0,86-1,41)	1,50 (1,19-1,89)	1,42 (1,22-1,66)	0,89 (0,70-1,15)	1,23 (1,02-1,50)
Mortalitat global	0,91 (0,80-1,03)	0,88 (0,77-1,00)	0,85 (0,7-1,02)	0,89 (0,80-0,998)	0,92 (0,83-1,01)

**Taula 3.** Resultats principals i secundaris dels assajos clínics pivot dels anticoagulants d'acció directa.

## 1.5 Efectes adversos dels fàrmacs anticoagulants. Risc hemorràgic.

L'esdeveniment advers més temut i freqüent del tractament anticoagulant (relacionat amb el propi mecanisme d'acció d'aquests fàrmacs) és el sagnat. S'ha observat que l'ús d'anticoagulació oral augmenta el risc de sagnat major d'un 0,9-2,2% i el risc d'hemorràgia intracranial un 0,2-0,4%<sup>(60)</sup>. Donat que aquest, és un efecte advers greu amb possibles seqüeles invalidants, el balanç entre risc embòlic i hemorràgic dels pacients amb FA ha esdevingut un repte clínic diari.

Per a l'estimació del risc hemorràgic en pacients amb FA s'han desenvolupat múltiples escales. D'entre les més destacades i utilitzades històricament, trobem l'escala *HAS-BLED*<sup>(61)</sup>. Aquesta escala, publicada al 2010 i basada en una cohort de 3978 pacients provinents de l' Euro Heart Survey, va identificar com a factors de risc independents per a l'aparició de sagnats majors (durant 12 mesos de seguiment) la presència de: HTA, insuficiència renal o hepàtica, ictus previ, hemorràgia prèvia (o predisposició), INR làbil, l'edat >65 anys i l'ús d'antiagregants o alcohol (>8 UBE/setmana), **Taula 4 i 5**. Cada un d'aquests factors de risc, augmenta de forma proporcional i acumulativa el risc de sagnat, considerant-se una puntuació > 3 punts com a alt risc hemorràgic. Aquesta escala ha mostrat una bona precisió predictiva amb un C-estadístic de 0,72 per a la cohort global de l'estudi. Cal destacar que una puntuació alta en el *HAS-BLED* no contraindica l'anticoagulació; és una advertència per a modificar o corregir aquests factors que augmenten el risc de sagnat i cercar alternatives terapèutiques en casos seleccionats que ho requereixin.

LLETRA	CARACTERÍSTICA CLÍNICA	PUNTS ATORGATS
H	Hypertension (HTA mal controlada, >160mmHg)	1
A	Abnormal liver (cirrosi o Bil >x2 LSN + AST/ALT/FA >x3 LSN) or renal function(Cr, > 200mmol/L)	1 o 2
S	Stroke (AVC previ)	1
B	Bleeding (Sagnat previ)	1
L	Labile INR (TTR <60%)	1
E	Elderly (>65 anys)	1
D	Drugs or alcohol (AAG o AINE / > 8 UBE/setmana)	1 o 2

**Taula 4.** Factors de risc clínics de l'escala HAS-BLED i puntuació associada. AAG = antiagregants, AINE = antiinflamatoris no-esteroidals, AST = aspartat aminotransferasa, ALT = alanina aminotransferasa, AVC = accident cerebrovascular, Bil. = bilirubina, Cr. = creatinina, HTA = hipertensió arterial, LSN = límit superior de la normalitat, TTR = temps en rang terapèutic, UBE = unitats de beguda estàndard.

Puntuació HAS-BLED	Nº pacients	Nº sagnats	Sagnats per 100 pacients-any
0	798	9	1,13
1	1286	13	1,02
2	744	14	1,88
3	187	7	3,74
4	46	4	8,7
5	8	1	12,5
6	2	0	0,0
7	0	...	...
8	0	...	...
9	0	...	...

**Taula 5.** Risc observat de sagnat en la cohort HAS-BLED en funció de la puntuació obtinguda en l'escala. *Adaptat de Pisters et al, Chest. (2010)<sup>(61)</sup>. Amb el permís d'Elsevier.*

Posteriorment, s'han fet múltiples estudis re-validant l'escala HAS-BLED tant per a usuaris d'AVK com d'ACOD i s'han identificat nous factors de risc clínics de sagnat com la diabetis mellitus, la insuficiència cardíaca o la disfunció ventricular entre d'altres<sup>(62,63)</sup>.

Més enllà de la predicció del risc d'esdeveniments hemorràgics, és igualment important saber classificar i categoritzar els sagnats en funció de la seva gravetat. Al llarg del temps s'han desenvolupat múltiples classificacions, emprades sobretot en investigació clínica, que permeten dividir els esdeveniments hemorràgics entre "majors" i "menors", entre ells trobem les classificacions TIMI,

GUSTO, GRACE, CURE, ACUITY... . Posteriorment, s'ha desenvolupat la classificació BARC (Bleeding Academic Research Consortium), que va ser creada amb la intenció d'estandarditzar la definició dels sagnats per a estudis clínics cardiovasculars que involucrin tractament antiagregant. Aquesta classificació, en comptes de dicotomitzar els sagnats entre majors i menors, els divideix en 5 tipus que a la vegada es subdivideixen en 8 categories jeràrquiques, de menor a major gravetat<sup>(64)</sup>. La **Taula 6** recull les definicions de les categories de la classificació BARC.

BARC	DEFINICIÓ
Tipus 0	Absència de sagnat
Tipus 1	Sagnat que no requereix atenció ni causa al pacient busca de tractament
Tipus 2	Qualsevol signe clínic evident d'hemorràgia "tractable" que no compleix criteris de Tipus 3, 4 o 5 però que requereix: estudis diagnòstics, hospitalització o tractament per part d'un professional de la salut
Tipus 3a	Sagnat evident + caiguda d'hemoglobina de 3 a <5 g/dL o requeriment de transfusió degut al sagnat
Tipus 3b	Sagnat evident + caiguda d'hemoglobina $\geq 5$ g/dL; taponament cardíac; sagnat que requereix intervenció quirúrgica (excloent dental, nasal, pell o hemorroides) o requeriment d'agents vasoactius,
Tipus 3c	Hemorràgia intracranial confirmada per autòpsia, imatge o punció lumbar; hemorràgia intraocular amb compromís visual
Tipus 4	Sagnat relacionat amb bypass coronari dins les 48h post-cirurgia (sagnat intracranial, re-intervenció per a control del sagnat, transfusió $\geq 5$ unitats d'hemoderivats o drenatge toràcic amb dèbit de $\geq 2L$ en un període de 24h)
Tipus 5a	Probable sagnat fatal (sospita clínica sense confirmació d'imatge o autòpsia)
Tipus 5b	Sagnat fatal definitiu (evident o confirmat per imatge o autòpsia)

**Taula 6.** Definició de les categories de sagnat segons la classificació BARC (Bleeding Academy Research Consortium).

## 1.6 Limitacions del tractament anticoagulant

Com ja hem vist anteriorment, el sagnat major i sobretot l'hemorràgia intracranial són les complicacions més temudes de l'ús de fàrmacs anticoagulants, per l'elevada morbimortalitat associada. Aquest risc de sagnat esdevé una important limitació del tractament anticoagulant, sobretot en poblacions de molt alt risc hemorràgic o història de sagnats de repetició que obliguen a replantejar-ne el seu ús.



Altrament, la utilització del tractament anticoagulant pot veure's limitat en poblacions de pacients especials, com en la insuficiència renal avançada. La insuficiència renal i la FA tenen una interrelació complexa i bidireccional<sup>(65)</sup>. S'ha observat que pacients amb insuficiència renal crònica (IRC) estadi III tenen fins a 3 vegades més incidència de FA que els pacients sense IRC<sup>(66,67)</sup> i a la vegada, que la incidència de FA agilitza la progressió de la IRC fins a estadis terminals<sup>(68)</sup>. Així mateix, és conegut que la IRC produeix una alteració important de l'hemostàsia amb disfunció plaquetària, mal funcionament de la cascada de la coagulació i hiperactivació del sistema fibrinolític que condueixen a un augment dels esdeveniments hemorràgics i sagnats prolongats<sup>(69)</sup>. Finalment, cal destacar que aquests pacients amb IRC avançada, sovint han sigut exclosos dels estudis pivot dels fàrmacs anticoagulants, pel que actualment no tenen indicació autoritzada per les principals institucions sanitàries governamentals. En general els ACOD estan contraindicats a partir de FG < 15 ml/min (< 30ml/min per a dabigatran) i en pacients en diàlisi<sup>(70)</sup>.

Tot i aquestes consideracions, la contraindicació absoluta o relativa per a l'ús d'anticoagulants és controvertida. L'estudi ORBIT AF (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation)<sup>(71)</sup> va avaluar 10.130 pacients amb FA entre 2010 i 2011. En aquest registre, el 13,1% dels pacients presentaven alguna contraindicació per al tractament anticoagulant. Els pacients amb contraindicacions tenien una edat més avançada i presentaven una incidència significativament superior d'ictus previ, infart agut de miocardi (IAM) previ, IRC, malaltia vascular perifèrica i fragilitat. Les causes més freqüents de contraindicació per a l'anticoagulació van ser els esdeveniments hemorràgics previs o l'alt risc de sagnat, el rebuig del pacient i les caigudes freqüents o fragilitat dels pacients.

Altres causes de limitació per al tractament anticoagulant poden ser les ocupacions laborals de risc o la pràctica d'esports d'alt impacte i contacte que poden donar a lloc a fenòmens hemorràgics de repetició i posar en risc la vida d'aquests pacients.

### 1.7 Alternatives per a la prevenció d'esdeveniments embòlics en pacients amb fibril·lació auricular: El tancament de l'orelleta esquerra.

Com s'ha explicat anteriorment, dins de l'etiopatogènia de la trombogènesi auricular en la FA, trobem un factor anatòmic predisposant comú, l'orelleta esquerra. L'OE afavoreix l'estasi sanguínia i dona lloc a la formació de masses trombòtiques que posteriorment poden embolitzar a la circulació general. Així doncs l'OE, ha esdevingut la diana terapèutica contemporània en la prevenció d'esdeveniments tromboembòlics (principalment l'ictus) en pacients amb FA, mitjançant la seva exclusió o tancament.

Per tal de justificar l'eficàcia d'aquesta intervenció hem d'assumir tres premisses que esdevindran axiomes: a) la FA provoca ictus, b) la FA produeix trombosi de l'OE i c) els trombes de l'OE són els que arriben a la circulació cerebral produint finalment l'ictus.

El primer punt ja ha sigut àmpliament desenvolupat en els apartats previs, tot i que demostrar causalitat és difícil, sabem que la FA és un factor de risc independent i potent per a l'aparició d'ictus. El segon punt (que la FA produeix la trombosi de l'OE), més enllà de la teoria fisiopatològica plausible, ha sigut identificat i publicat en varis estudis. Al 1996 Blackshear et al. van estudiar una cohort de 1.288 pacients amb FA mitjançant ecocardiograma transesofàgic (ETE) o autòpsia. El 17% d'aquests pacients presentava trombosi auricular en el moment de realitzar-se l'estudi i d'aquests, el 91% es localitzaven a l'OE<sup>(72)</sup>. Posteriorment altres estudis han confirmat aquestes dades amb ràtios de trombosi de l'OE entre el 89-100%<sup>(73,74)</sup>. En darrer lloc, assumir que són els trombes de l'OE els que arriben a la circulació cerebral i per tant produeixen els accidents cerebrovasculars, és molt més difícil de demostrar ja que requereix la visualització en directe d'aquest fenomen. Tot i això, existeixen case-report com el de Parekh et al<sup>(75)</sup>, que descriu la visualització en directe i mitjançant ETE, l'embolització d'un trombe des de l'OE i posteriorment l'aparició de clínica neurològica secundària a ictus a les 4 hores d'aquest fenomen.

Inicialment i des de 1930 es van començar a fer lligadures i exclusions de l'OE de forma quirúrgica (normalment aprofitant la intervenció de recanvi valvular mitral), sent aquesta l'única opció disponible per al tancament de l'OE abans del 2002<sup>(76)</sup>. Dins de les tècniques quirúrgiques es van desenvolupar varies alternatives (tant endocardiàques com epicardiàques) com el tancament amb sutura, l'exclusió amb grapes i l'excisió, entre d'altres. A poc a poc, es va anar incorporant aquesta tècnica en altres intervencions quirúrgiques cardíaques com la cirurgia de Maze per la FA de Cox<sup>(77)</sup>, o durant la cirurgia de bypass coronari, demostrant que la lligadura de la OE era segura i no allargava el temps de procediment ni el risc de sagnat post quirúrgic<sup>(78)</sup>. Tot i la diversitat de tècniques quirúrgiques per al tancament de l'OE, la seva efectivitat ha sigut objecte de polèmica. D'una banda, varis estudis com el de Katz et al. posaren de manifest que l'exclusió quirúrgica de l'OE era sovint incompleta (36%)<sup>(79)</sup>. D'altra banda, altres estudis com el de Friedaman et al. van demostrar una menor taxa de reingrés per tromboembolisme i de mortalitat global en pacients amb oclusió quirúrgica de l'OE respecte pacients sense la mateixa<sup>(80)</sup>. A partir del 2008 sorgeixen els primers dispositius dissenyats per al tancament epicàrdic de l'OE mitjançant cirurgia oberta o tècniques mínimament invasives com l'Atriclip® o el LARIAT® (SentreHEART, Inc., Redwood City, CA, EUA)<sup>(81)</sup>.

Al 2001, Horst Sievert realitza el primer tancament percutani de l'orelleta esquerra (TPOE) mitjançant el dispositiu PLAATO® (Appriva Medical Inc., Sunnyvale, CA, EUA)<sup>(82)</sup> i al 2005 Peter Sick ho fa amb el primer dispositiu Watchman® (Atritech Inc., Plymouth, MN, EUA)<sup>(83)</sup>. El TPOE utilitza l'accés venós i la punció transeptal per accedir a l'aurícula esquerra i desplegar de forma endocardiàca un dispositiu que oclou per complet l'OE i l'aïlla de la circulació sanguínia general. Des de la creació dels primers dispositius, el procediment de TPOE ha augmentat de forma exponencial, estimant-se al 2016 que >13.000 TPOE havien sigut realitzats al voltant del món<sup>(84)</sup>. Paral·lelament s'han anat desenvolupant nous dispositius que pretenen millorar i facilitar tant el procediment com els seus resultats.

## 1.8 El tancament percutani de l'orelleta esquerra: tipus de dispositius, eficàcia i seguretat del procediment.








Els requisits indispensables que hauria de tenir un dispositiu de TPOE ideal són:

- **Facilitat d'ús:** el dispositiu hauria de ser adaptable a la gran varietat de morfologies de l'OE.
- **Eficàcia:** el dispositiu ha d'assegurar l'exclusió completa de l'OE i reduir la incidència d'ictus i embolismes sistèmics després del procediment.
- **Seguretat:** el dispositiu ha de presentar una baixa taxa de complicacions procedimentals i una baixa incidència de trombosi del dispositiu post-TPOE.

Actualment, podem classificar els dispositius actuals de TPOE en tres grans categories en funció de la seva estructura i mode d'utilització: **Taula 7**.

- De lligadura:* Dispositius com el LARIAT® que mitjançant un catèter-baló oclusiu (endocardiàc) i un dispositiu de sutura (epicàrdic), capturen i lliguen el cos de l'OE de forma. L'exclusió completa de l'OE depèn del grau de lligadura assolit al coll de l'OE. Com s'ha comentat anteriorment, al ser dispositius de sutura epicàrdica requereixen cirurgia per a la seva aplicació.
- Plug:* Aquests dispositius endovasculars d'implantació percutània, estan constituïts per un paraigües que obstrueix per complet el coll de l'OE, prevenint l'entrada de sang al cos de la mateixa. L'èxit de l'oclusió depèn del grau de segellament i endotelització del dispositiu amb el coll de l'OE. Dins d'aquesta categoria trobem els primers dispositius per a TPOE com el PLAATO® i Watchman®.
- Pacifier:* Aquests dispositius són com els tipus *plug*, formats per un lòbul o paraigües, als que s'afegeix un disc extern que segella l'òstium de l'OE des de la banda auricular de la mateixa. Com en els anteriors dispositius, l'èxit de l'exclusió depèn del grau de segellament i endotelització del paraigües

amb el coll de l'OE. Dins d'aquest grup trobem els dispositius AMPLATZER Cardiac Plug [ACP®], Amulet® (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, EUA) i LAmbre® (Lifetech, Shenzhen, Xina).

							
Nom del dispositiu	Atriclip (Atricure)	Lariat (Sentre-HEART)	PLAATO (Apriva Medical)	WATCH-MANN (Boston Scientific)	ACP (St. Jude Medical)	Amulet (St. Jude Medical)	LAmbre (Lifetech)
Any d'introducció	2008	2009	2001 (2007 retirat)	2005	2008	2013	2016
Tipus de dispositiu	Lligadura	Lligadura	Plug	Plug	Pacifier	Pacifier	Pacifier
Accés	Epicàrdic	Epicàrdic + venós	Venós + transseptal	Venós + transseptal	Venós + transseptal	Venós + transseptal	Venós + transseptal

**Taula 7.** Dispositius utilitzats per al tancament percutani de l'orelleta esquerra i mecanisme d'ús. *Adaptat de Pacha et al, World J Cardiol. (2019)<sup>(81)</sup>. Accés obert CC BY-NC 4.0.*

L'eficàcia del TPOE ha sigut demostrada en múltiples estudis comparant aquesta tècnica amb el tractament estàndard amb AVK.

El primer estudi aleatoritzat multicèntric va ser el PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation), realitzat amb dispositiu Watchman®<sup>(85)</sup>. En aquest estudi es van incloure 707 pacients amb FA no valvular i CHADS2  $\geq 1$  de 59 centres d'arreu del món i es van assignar de forma aleatòria a TPOE o tractament anticoagulant amb warfarina amb INR objectiu 2-3. El grup de TPOE va rebre tractament amb warfarina i àcid acetilsalicílic (AAS) durant 45 dies després del procediment i a continuació es van tractar amb doble antiagregació (DAG) amb AAS i clopidogrel durant 6 mesos per posteriorment mantenir AAS en monoteràpia de forma indefinida. Amb una mitjana de seguiment de 18 mesos i un 91,3% d'èxit de procediment, aquest estudi va demostrar la no-inferioritat del TPOE comparat amb warfarina per l'objectiu d'eficàcia pri-

mària compostat per ictus, mort cardiovascular i tromboembolisme sistèmic. Tot i això es va observar una no menyspreable incidència de complicacions post-procediment (8,7% a < 7 dies post-TPOE) amb un 4,8% de vessament pericardíac greu un 1,1% d'ictus isquèmic relacionat amb el procediment. Posteriorment es va realitzar un anàlisi de seguretat amb els pacients inclosos a llarg termini del PROTECT AF (n = 542 pacients) i del registre CAP<sup>(86)</sup> (Continued Access Protocol; que fou el registre realitzat pels investigadors del PROTECT AF per obtenir més dades de seguretat i eficàcia del dispositiu) (n = 460 pacients)<sup>(87)</sup>. En aquest estudi s'observà que la taxa d'èxit del procediment augmenta i el nombre de complicacions post-procediment disminueixen al llarg del temps amb l'increment progressiu de l'experiència dels operadors.

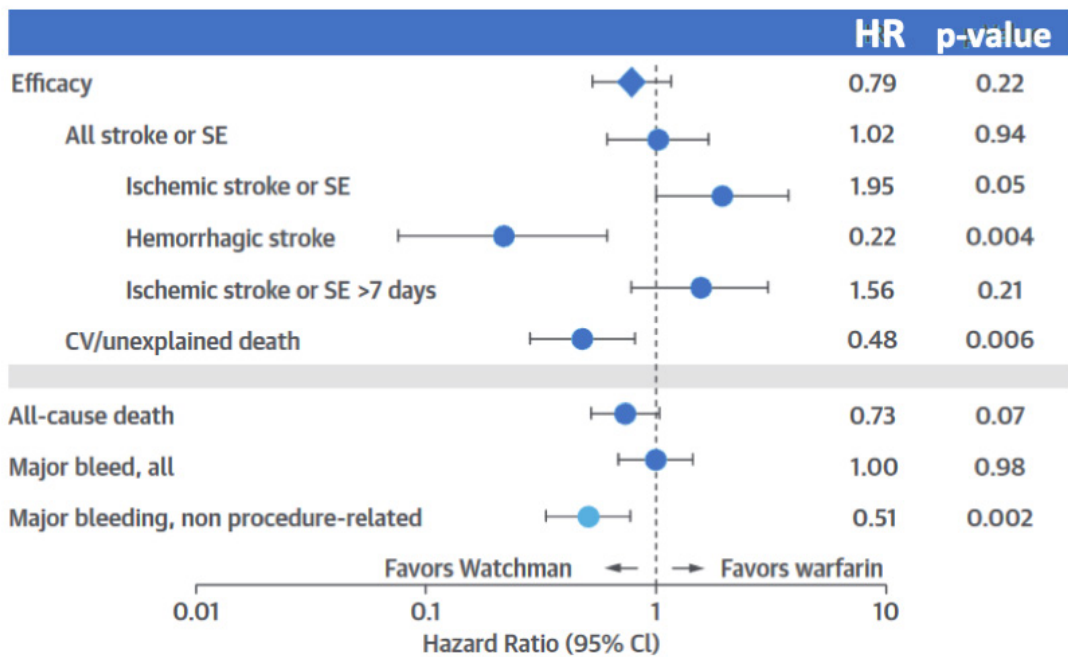
El segon gran estudi aleatoritzat multicèntric que va avaluar la seguretat i l'eficàcia del TPOE respecte el tractament estàndard amb AVK va ser el PREVAIL (Evaluation of the Watchman LAA Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation vs Long Term Warfarin Therapy), també realitzat amb dispositiu Watchman<sup>®</sup><sup>(88)</sup>. Aquest estudi va incloure pacients de major risc tromboembòlic, afegint al criteri d'inclusió de CHADS2  $\geq 1$  la presència d'altres factors de risc com l'edat avançada, la disfunció ventricular, la diabetis mellitus o la malaltia coronària concomitant. Es van incloure un total de 407 pacients que es van aleatoritzar a raó 2:1 a tractament amb TPOE o warfarina. El tractament antitrombòtic post-procediment va ser molt semblant a l'emprat en el PROTECT AF. Respecte els resultats, tot i que en aquest estudi no es va assolir el criteri de no-inferioritat per a l'objectiu global d'eficàcia (ictus, embolisme sistèmic o mort cardiovascular), sí que ho va fer l'objectiu secundari d'eficàcia (ictus o embolisme sistèmic) mostrant una incidència del 2,5% al grup de TPOE i d'un 2% al grup de warfarina durant un seguiment de 18 mesos (diferència de risc 0,0053, interval creïble 95%: -0,0190 a 0,0273). L'èxit del procediment va ser superior al del PROTECT AF (95,1% vs. 90,9%) i la incidència de complicacions precoces post-procediment (<7 dies) va ser inferior (4,5% vs. 8,7%).

En ambdós estudis, un cop excloses les complicacions peri-procediment, no hi va haver diferències significatives en la incidència d'ictus isquèmic ni embolis-

me sistèmic entre els dos grups. En canvi, la gran diferència entre grups va ser la menor incidència d'ictus hemorràgic a favor del grup TPOE.

Posteriorment es va realitzar un metaanàlisi "patient-level" que va agrupar tots els pacients del PROTECT AF, el PREVAIL i els seus respectius registres continuats (CAP i CAP2)<sup>(89)</sup>. Amb un seguiment mitjà de 2,69 anys, l'objectiu primari d'eficàcia (ictus, embolisme sistèmic o mort cardiovascular) va ser similar entre grups de TPOE vs. AVK (2,72 vs. 3,5 esdeveniments /100 pacients-any, respectivament, HR 0,79; p=0,22). En l'anàlisi individualitzat dels objectius primaris es van observar diferències significatives. Si bé en ictus de totes les causes i embolismes sistèmics la incidència era molt similar entre grups, hi havia clares diferències a l'analitzar l'ictus per subgrups (isquèmic i hemorràgic). Tot i que hi ha haver una incidència superior d'ictus isquèmics en el grup TPOE (1,6 vs. 0,9 esdeveniments/100 pacients-any; HR: 1,95; p = 0,05), un cop exclosos els esdeveniments peri-procediment, la incidència novament no diferia entre grups (HR:1,56; CI 95%: 0,78-3,09; p= 0,21). D'altra banda, sí que es va observar una reducció significativa de la incidència d'ictus hemorràgics a favor del grup TPOE (HR: 0,22; IC 95%: 0,08-0,61; p = 0,004) i una menor mortalitat cardiovascular (HR: 0,48; IC 95%: 0,28-0,81; p = 0,006). **Figura 9.**

	PROTECT AF	PREVAIL	CAP	CAP2
Període inclusió	2005-2008	2010-2012	2008-2010	2012-2014
Nº pacients inclosos	800	461	566	579
Nº pacients aleatoritzats	707	407	-	-
Watchmann : Warfarina	463:244	269:138	566	579
Mitjana seguiment (anys)	4.0	2.2	3.7	0.58
Edat (anys)	72.0 ± 8.9	74.3 ± 7.4	74.0 ± 8.3	75.3 ± 8
CHA2DS2-VASc	3.5 ± 1.6	4.0 ± 1.2	3.9 ± 1.5	4.5 ± 1.3
HASBLED ≥3 (alt risc)	19.9	29.7	36.2	28.3



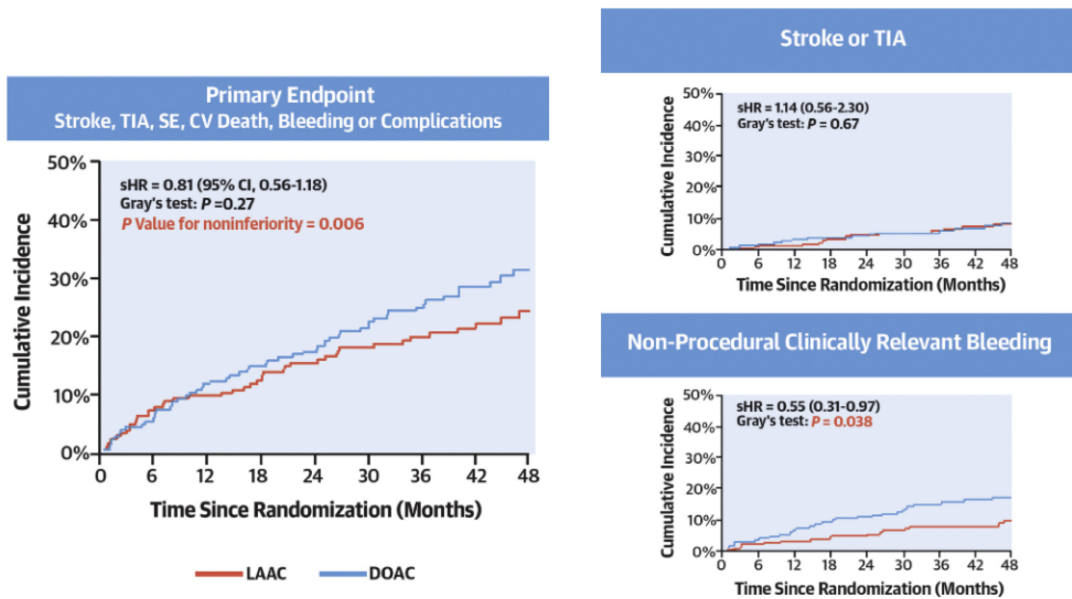
**Figura 9.** Característiques dels pacients inclosos i resultats dels objectius primaris d'eficàcia dels principals estudis amb dispositiu Watchman®. CAP = Continued Access to PROTECT AF registry; CAP2 = Continued Access to PREVAIL registry; PREVAIL = Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device In Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy; PROTECT AF = Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation. *Adaptat de Holmes et al, JACC (2015)*<sup>(89)</sup>. Amb el permís d'Elsevier.



Cal destacar que ambdós estudis es van realitzar amb pacients sense contraindicació per a anticoagulació (que recordem, és la indicació principal per a l'ús d'aquesta tècnica) pel que probablement els resultats en vida real afavoririen encara més l'ús del dispositiu quant a prevenció d'ictus hemorràgics i sagnats majors.

L'últim gran estudi multicèntric aleatoritzat sobre TPOE a destacar fou el PRAGUE-17 (Left Atrial Appendage Closure vs Novel Anticoagulation Agents in Atrial Fibrillation)<sup>(90,91)</sup>. En aquest estudi, es va comparar per primera vegada l'ús de TPOE amb dispositius Amulet® o Watchman® contra el tractament estàndard anticoagulant amb ACOD en comptes d'AVK (rivaroxaban, apixaban o dabigatran). Es van incloure pacients 402 pacients amb FA no valvular i una de les següents característiques: història de sagnat previ major, embolisme previ sota tractament anticoagulant o perfil d'alt risc clínic amb  $CHA_2DS_2-VASc \geq 3$  i  $HASBLED \geq 2$ . Aquests pacients van ser aleatoritzats a TPOE vs. ACOD en raó 1:1. Després del TPOE es realitzà una estratègia antitrombòtica amb DAG durant almenys 3 mesos. Amb una mediana de seguiment de 19,3 mesos [12,4-28,3] i 695,9 pacients-any, el TPOE va resultar no-inferior al tractament amb ACOD per a l'objectiu combinat primari d'eficàcia: ictus, AIT, embolisme sistèmic, mort cardiovascular, sagnat clínicament rellevant i complicació peri-procediment o relacionada amb el dispositiu (HR: 0,84; CI 95%:0,53-1,31;  $p = 0,44$ ,  $p = 0,004$  per a no inferioritat). Aquest resultat va ser consistent entre subgrups sense interaccions estadísticament significatives.

Posteriorment es va realitzar una anàlisi a 4 anys de seguiment dels pacients inclosos en el PRAGUE-17<sup>(92)</sup>. Amb una mediana de seguiment de 3,5 anys (1354 pacients-any) el TPOE va mantenir la seva no-inferioritat respecte el tractament amb ACOD (HR: 0,81; CI 95%: 0,56-1,18;  $p = 0,27$ ;  $p$  per a no-inferioritat = 0,006). Els sagnats no relacionats amb el procediment es van veure clarament reduïts a favor del grup de TPOE. **Figura 10.**



**Figura 10.** Incidència acumulada de l'objectiu primari, ictus/AIT i sagnats clínicament rellevants no relacionats amb el procediment de l'estudi de seguiment a 4 anys del PRAGUE-17. *Adaptat de Osmancik et al, JACC (2022) (92). Amb el permís d'Elsevier.*

Així doncs, amb els resultats d'aquests estudis aleatoritzats multicèntrics i la publicació posterior d'altres registres en vida real amb resultats equiparables<sup>(93-96)</sup> es valida la seguretat i l'eficàcia del TPOE en pacients amb FA no valvular i indicació de tractament preventiu tromboembòlic.

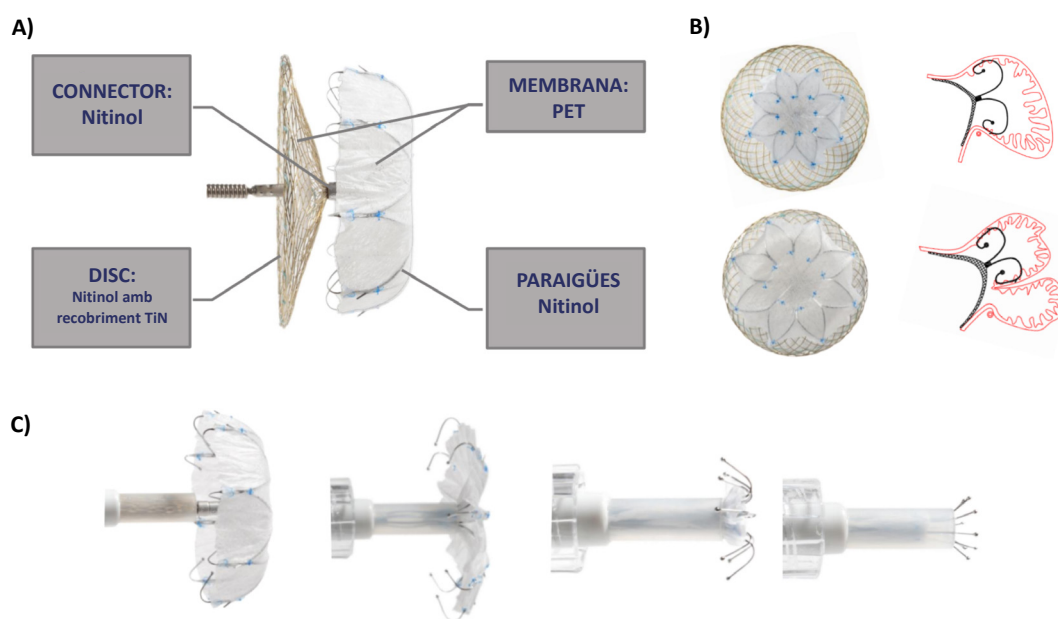
### 1.9 El dispositiu LAMBRE®, nou membre de la família

Com s'ha exposat prèviament, el dispositiu LAMBRE® (Lifetech, Shenzhen, Xina) ha sigut dels darrers en aparèixer en el desenvolupament tecnològic dels dispositius per a TPOE.

El LAMBRE® és un dispositiu tipus *pacifier* recuperable i re-posicionable, constituït per un lòbul o paraigües intern i un disc extern units per un petit connector. Tota l'estructura metàl·lica està feta amb nitinol, un aliatge de níquel i titani biocompatible, que presenta memòria de forma, una característica particular que permet la recuperació de la seva forma original després d'una deformació mitjançant l'aplicació d'un escalfament suau (en aquest cas, la pròpia tempe-

ratura corporal humana un cop implantat). A la vegada, el disc extern està recobert d'una capa nanomètrica de ceràmica TiN (nitrur de titani) que redueix l'alliberació d'ions de níquel i afavoreix la ràpida endotelització del mateix. Per últim, el paraigües està recobert de PET (tereftalat de polietilè) i disposa de 8 petits ganxos que s'ancoren a la paret de l'OE i 8 ganxos en U que queden atrapats als músculs pectinis; assegurant així una fixació estable i poc lesiva per a l'OE. L'implant es realitza amb un catèter de 10Fr amb doble corba (45°x30°).

Una altra característica interessant del dispositiu LAMBRE® es l'àmplia varietat de mides de disc extern (22-40mm) i paraigües (16-36mm) que presenta. Això permet l'adaptació del dispositiu a múltiples anatomies d'OE fins i tot aquelles amb múltiples lòbuls que fan difícil el seu tancament. **Figura 11.**



**Figura 11.** Característiques tècniques del dispositiu LAMBRE®. A) Composició i estructura del dispositiu LAMBRE®. B) Varietat de mides de paraigües i adaptabilitat a diverses morfologies d'orelleta esquerra. C) Sistema de recaptura del dispositiu un cop desplegat.

Dins de l'història de desenvolupament del dispositiu, inicialment es va realitzar un estudi pre-clínic d'implant de LAMBRE® sobre model caní<sup>(97)</sup> que en va demostrar la factibilitat i endotelització.

El primer implant de dispositiu LАmbre® en pacient humà es va realitzar al 2012 en un centre de Vietnam i al 2016 va obtenir la aprovació de comercialització de la Comunitat Europea.

El primer estudi clínic publicat amb aquest dispositiu va ser el de *Huang et al* al 2017<sup>(98)</sup>. En ell, es descriu l'implant de LАmbre® en 153 pacients, dels quals l'implant va ser exitós en 152 (99,4%). Es descriu una taxa de complicacions peri-procediment del 3,3% (5 pacients). Als 12 mesos de seguiment es presenten 2 ictus isquèmics (1,3%) i 2 trombosi de dispositiu (1,3%). Només un pacient va presentar segellat incomplet amb la presència de fuita residual de >3mm. Aquests resultats prometedors van assentar la base per a l'ús futur d'aquest dispositiu.

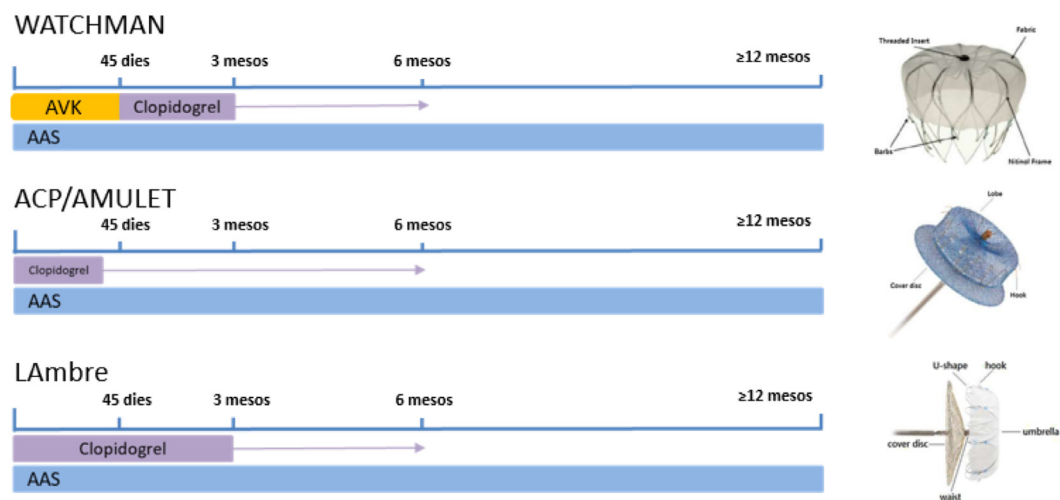
A Europa, els resultats disponibles són limitats, disposant únicament d'un estudi (més enllà dels estudis de descripcions de casos inicials) que analitza l'èxit i l'eficàcia a 12 mesos del dispositiu<sup>(99)</sup>. En aquest estudi, *Park et al*, descriuen l'implant de LАmbre® en 60 pacients, amb una taxa d'èxit de l'implant del 100%. S'informa la presència d'un 3,3% de complicacions peri-procediment (vessaments pericardíacs greus) i la incidència de només 1 ictus isquèmic (1,6%) a 12 mesos de seguiment.

### **1.10 Tractament antitrombòtic després del tancament percutani de l'orelleta esquerra.**

Un dels grans reptes i incògnites contemporànies del TPOE, un cop realitzat el procediment, és el tipus i duració de l'esquema de tractament antitrombòtic. Aquest tractament antitrombòtic ha de ser suficient per evitar la trombosi del dispositiu fins que es completi l'endotelització del mateix, i a la vegada, el més simple i curt possible per evitar complicacions hemorràgiques en un grup de pacients, que com ja hem apuntat, tenen un perfil d'alt risc hemorràgic o sagnats greus de repetició que contraindiquen el tractament anticoagulant.

Els esquemes de tractament antitrombòtic acceptats actualment deriven dels principals estudis clínics de cada propi dispositiu de TPOE<sup>(1)</sup>. **Figura 12.**

Aquests esquemes sovint han sigut molt agressius, com per exemple amb dispositiu Watchman®, que inclou l'administració d'AVK durant com a mínim 45 dies post-procediment i fins a assegurar mitjançant ETE l'absència de fuites significatives ( $\geq 5\text{mm}$ ). Probablement aquests règims de tractament van ser proposats per assegurar l'èxit i reduir el nombre de trombosis dels dispositius, en un moment que havien de demostrar seguretat i eficàcia, com a alternativa al tractament anticoagulant.



**Figura 12.** Principals esquemes de tractament antitrombòtic proposats per a cada dispositiu de tancament percutani d'orelleta esquerra. AAS = àcid acetilsalicílic, ACP = Amplatzer Cardiac Plug®, AVK = fàrmac anti-vitamina K.

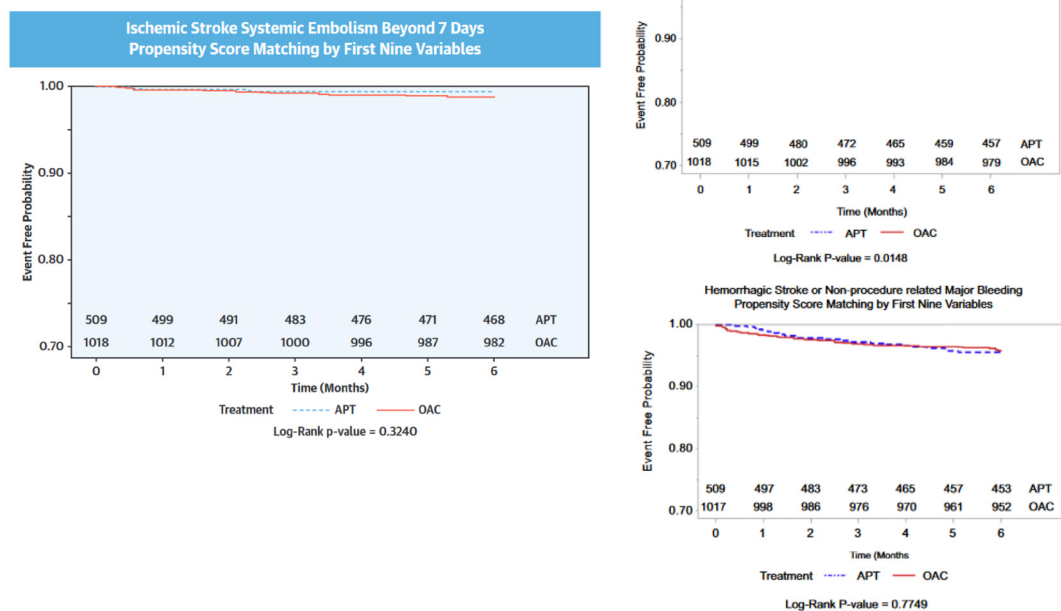
Tot i que no s'han realitzat estudis clínics aleatoritzats per respondre la qüestió del tractament antitrombòtic òptim, s'han publicat múltiples estudis observacionals al respecte. Tant és així, que la tendència de tractament està virant d'aquests esquemes inicials més intensius, a estratègies més conservadores, per tal d'adaptar-se al perfil clínic "real" dels pacients que se sotmeten al TPOE<sup>(100)</sup>.

De fet, estudis en vida real com l'EWOLUTION (Evaluating Real-Life Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation Patients Receiving the Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology)<sup>(101)</sup> realitzat amb dispositiu Watchman®, van posar de manifest que fins a un 25% de pacients no rebien anticoagulació des-

prés del procediment. Altrament, es va observar que no hi havia diferències estadísticament significatives respecte a la trombosi del dispositiu, entre els pacients que rebien anticoagulació i aquells que únicament rebien DAG a l'alta.

L'ASAP (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology)<sup>(102)</sup> va ser el primer estudi multicèntric no-aleatoritzat amb pacients amb FA i contraindicació per a anticoagulació que van ser tractats directament amb DAG post-TPOE. Els seus resultats mostraren que l'estratègia de DAG sense ACO en pacients amb dispositiu Watchman® és segura, amb una taxa d'ictus isquèmic molt inferior a l'esperada per CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (1,7% per any vs. 7,3% per any esperat).

Aquesta idea de simplificació del tractament antitrombòtic va ser posteriorment reforçada per un estudi de comparació emparellada per propensió, que va incloure tots els pacients dels estudis PROTECT-AF, PREVAIL, CAP, ASAP i EWOLUTION<sup>(103)</sup>. Es van analitzar 1018 pacients al grup ACO i 509 pacients al grup DAG. Tot i que es va observar una incidència superior de trombosi del dispositiu en el grup de DAG (ACO 1,4%; DAG 3,1%;  $p = 0,014$ ) no hi va haver diferències significatives en el temps lliure d'esdeveniment primari (ictus isquèmic o embolisme sistèmic a >7 dies del TPOE i fins als 6 mesos de seguiment) (ACO 98,8%, DAG 99,4%; HR 0,82, CI 95% 0,45-1,50;  $p = 0,3240$ ). Tampoc hi va haver diferències en el temps lliure d'esdeveniments per a ictus hemorràgic o sagnat major (ACO 95,7%, DAG 95,5%, HR: 1,00; CI 95: 0,65-1,52;  $p = 0,775$ ). **Figura 13.**



**Figura 13.** Principals resultats de l'estudi de comparació emparellada per propensió del tractament amb anticoagulació vs. doble antiagregació en pacients amb tancament percutani d'orelleta esquerra amb dispositiu Watchman. APT = antiplatelet therapy, OAC = oral anticoagulation. *Adaptat de Søndergaard et al. JACC (2019) (103). Amb el permís d'Elsevier.*

Així doncs, la simplificació del tractament antitrombòtic post-TPOE és la clau per fer extensible aquest procediment a una població de pacients, cada cop més complexa, i que suposa un desafiament clínic, tant per a la prevenció d'ictus com per a la prevenció d'esdeveniments hemorràgics majors.







## JUSTIFICACIÓ

El tancament percutani de l'orelleta esquerra ha esdevingut una tècnica creixent en els últims anys, degut a l'augment de la complexitat clínica de la població que fa que cada cop sigui més habitual, la contraindicació per a l'anticoagulació en pacients amb FA.

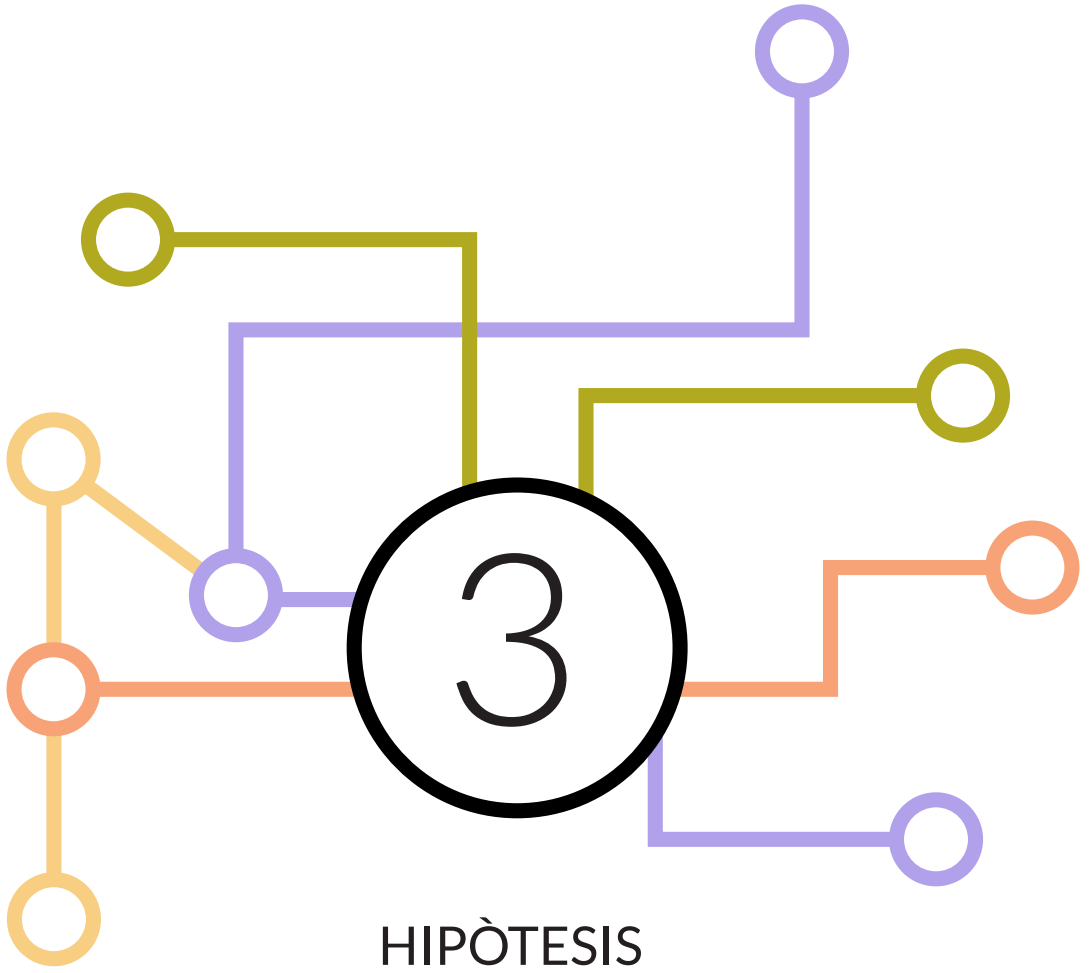
L'eficàcia i la seguretat del TPOE venen determinats per dos factors principals: el dispositiu implantat i el règim de tractament antitrombòtic administrat després del procediment. El primer factor assegura l'adequat segellament de l'OE i la seva exclusió de la circulació sistèmica, mentre que el segon, assegura l'adequada endotelització del dispositiu i evita la formació de trombes sobre la seva superfície. Aquests dos factors són l'objectiu principal dels avenços en aquesta tècnica, que persegueixen millorar la prevenció d'esdeveniments tromboembòlics a la vegada que reduir l'aparició d'esdeveniments hemorràgics durant el seguiment d'aquests pacients.

L'actual tesi pretén aportar nou coneixement sobre ambdós factors, mitjançant dues línies d'investigació paral·leles:

1. Avaluar el rendiment, eficàcia i seguretat d'un dispositiu innovador per a TPOE, per a la prevenció d'esdeveniments tromboembòlics en pacients d'alt risc i complexitat clíniques.
2. Avaluar la seguretat i l'eficàcia d'un règim d'antiagregació simple després del TPOE i el seu impacte en l'aparició d'esdeveniments embòlics i hemorràgics

Aquestes línies d'investigació han sigut desenvolupades en la present tesi mitjançant dos treballs que han esdevingut dues publicacions. El primer treball, és un estudi prospectiu unicèntric que inclou pacients amb FA que es van sotmetre a TPOE amb dispositiu LAmbre® i es realitza seguiment ecocardiogràfic al mes i seguiment clínic als 12 mesos. El segon treball, és un estudi prospectiu unicèntric amb seguiment més prolongat (> 12 mesos) que inclou pacients amb TPOE amb dispositiu LAmbre® i que reben antiagregació simple després del procediment.





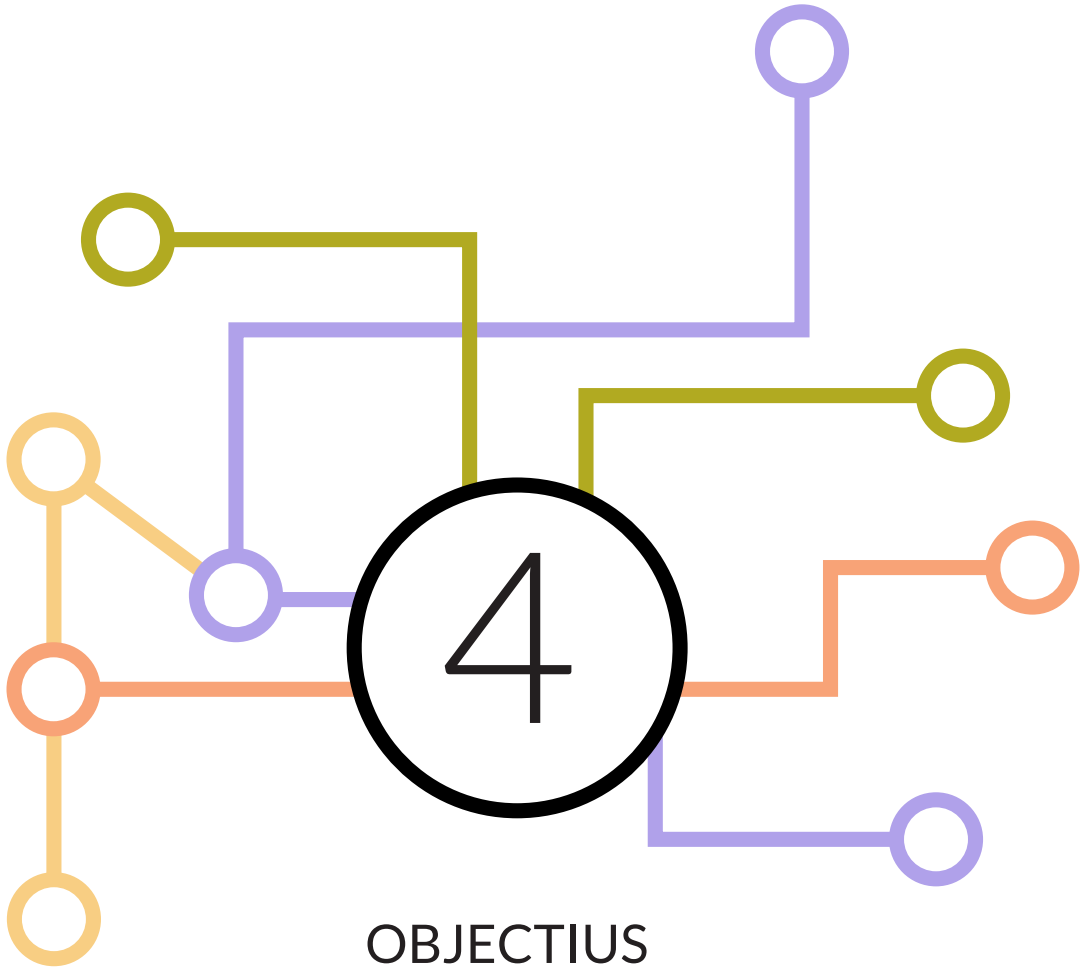


## HIPÒTESIS

---

- L'ús del dispositiu LAmbre® per al tancament percutani de l'orelleta esquerra podria ser segur i efectiu per a la prevenció d'ictus isquèmic i embolisme sistèmic en una població d'alt risc trombòtic i hemorràgic.
- L'estructura i disseny del dispositiu LAmbre® permetrien el seu implant en múltiples anatomies d'orelleta esquerra, reduint la necessitat de canvi de dispositiu durant el procediment.
- El dispositiu LAmbre® podria assegurar un segellat òptim de l'orelleta esquerra minimitzant la presència de fuites significatives peri-dispositiu durant el seguiment
- La simplificació del tractament antitrombòtic a un esquema d'antiagregació simple post-tancament percutani de l'orelleta esquerra podria ser efectiu en pacients amb dispositiu LAmbre®
- El tractament antiagregant simple post-tancament percutani d'orelleta esquerra podria reduir la incidència d'esdeveniments hemorràgics respecte l'esperat pel risc individual de sagnat









## OBJECTIUS

---

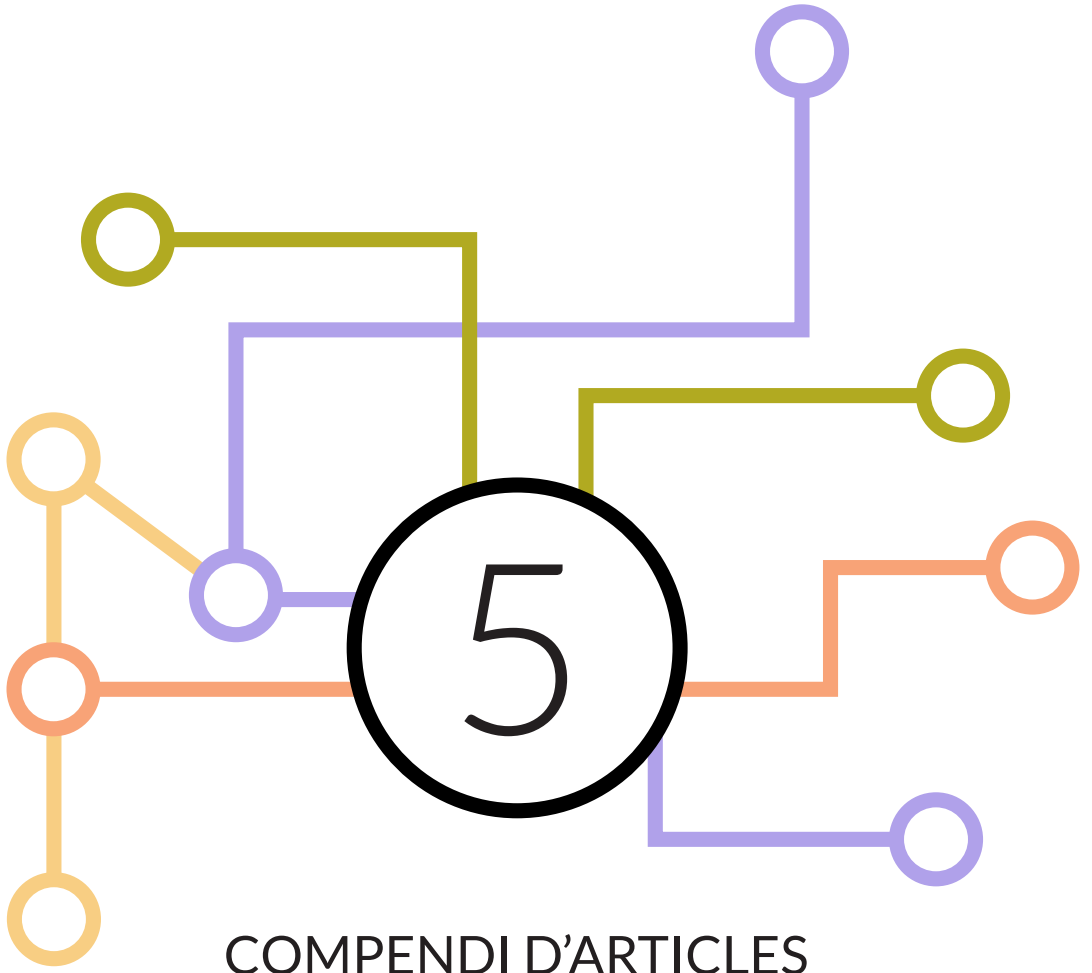
### Objectiu principal

- Avaluar l'eficàcia de l'implant de dispositiu LAmbre® i de l'ús d'una estratègia de tractament antiagregant simple post-tancament percutani de l'orelleta esquerra, per a la prevenció d'esdeveniments tromboembòlics, en una població d'alt risc trombòtic i hemorràgic.

### Objectius secundaris

- Analitzar la taxa d'èxit d'implant de dispositiu LAmbre® així com el nombre i tipus de complicacions peri-procediment i la presència de fuites durant el seguiment.
- Comparar la incidència d'ictus isquèmic en pacients amb tractament antiagregant simple després del tancament percutani de l'orelleta esquerra respecte el seu risc individual segons  $CHA_2DS_2$ -VASc i la incidència d'esdeveniments hemorràgics majors respecte el risc individual segons HAS-BLED.
- Comparar la incidència de trombosi de dispositiu en pacients amb tractament antiagregant simple després del tancament percutani de l'orelleta esquerra respecte altres esquemes de tractament antitrombòtic més agressius.
- Analitzar les causes de sagnat major durant el seguiment dels pacients amb tancament percutani de l'orelleta esquerra.







## 5.1 ARTICLE 1

Left Atrial Appendage Closure with a New Occluder Device. Efficacy, Safety and Mid-Term Performance

Marc Llagostera-Martín, Héctor Cubero-Gallego, Aleksandra Mas-Stachurska, Neus Salvatella, Andrea Sánchez-Carpintero, Helena Tizón Marcos, Marcos García-Guimaraes, Alicia Calvo-Fernandez, Luis Molina y Beatriz Vaquerizo

J Clin Med. 2021 Apr 1;10(7):1421.

DOI: 10.3390/jcm10071421.



## Article

# Left Atrial Appendage Closure with a New Occluder Device: Efficacy, Safety and Mid-Term Performance

Marc Llagostera-Martín <sup>1</sup> , Hector Cubero-Gallego <sup>1</sup>, Aleksandra Mas-Stachurska <sup>1,2</sup>, Neus Salvatella <sup>1</sup>, Andrea Sánchez-Carpintero <sup>1</sup>, Helena Tizon-Marcos <sup>1,2</sup> , Marcos Garcia-Guimaraes <sup>1</sup>, Alicia Calvo-Fernandez <sup>1</sup>, Luis Molina <sup>1,2,3</sup> and Beatriz Vaquerizo <sup>1,2,3,\*</sup>

- <sup>1</sup> Interventional Cardiology Unit, Cardiology Department, Hospital del Mar, 08003 Barcelona, Spain; marclm91@gmail.com (M.L.-M.); hektorkubero@hotmail.com (H.C.-G.); amasstachurska@psmar.cat (A.M.-S.); nsalvatella@psmar.cat (N.S.); asanchezcarpintero@psmar.cat (A.S.-C.); htizon@psmar.cat (H.T.-M.); mgarciaguimaraes@psmar.cat (M.G.-G.); acalvofernandez@psmar.cat (A.C.-F.); lmolina@psmar.cat (L.M.)
- <sup>2</sup> Heart Diseases Biomedical Research Group (GREC), Hospital del Mar Medical Investigation Institute-IMIM, 08003 Barcelona, Spain
- <sup>3</sup> Medicine Department, Autonomous University of Barcelona-UAB, 08193 Barcelona, Spain
- \* Correspondence: beavaquerizo@yahoo.es; Tel.: +34-932-483-456



**Citation:** Llagostera-Martín, M.; Cubero-Gallego, H.; Mas-Stachurska, A.; Salvatella, N.; Sánchez-Carpintero, A.; Tizon-Marcos, H.; Garcia-Guimaraes, M.; Calvo-Fernandez, A.; Molina, L.; Vaquerizo, B. Left Atrial Appendage Closure with a New Occluder Device: Efficacy, Safety and Mid-Term Performance. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 1421. <https://doi.org/10.3390/jcm10071421>

Academic Editors:  
Daniel Hernandez-Vaquero and  
Pablo Avanzas

Received: 13 February 2021

Accepted: 26 March 2021

Published: 1 April 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** The LAMbre™ device is a novel system designed for left atrial appendage closure (LAAC). First registries showed a high rate of device implantation success. However, few mid-term results are available. We present our 1- and 12-month follow-up results for this device. This prospective, single-center registry included consecutive patients with nonvalvular atrial fibrillation who underwent LAAC with the LAMbre™ device. Transesophageal echocardiography (TEE) was performed at 1-month follow-up. In total, 55 patients were included. The population was elderly ( $75 \pm 9.4$  years), with a high proportion of comorbidities. The mean CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and HAS-BLED scores were  $4.6 \pm 1.6$  and  $3.9 \pm 1.0$ , respectively. Previous history of a major bleeding event was present in 37 patients (67.3%). Procedural success was achieved in 54 patients (98.2%). Device success was achieved in 100% of patients in whom device implantation was attempted (54 patients). Major in-hospital device-related complications included mortality of one patient (1.8%) and pericardial tamponade in two patients (3.6%); the incidence of stroke was 0%. No thrombus or significant leaks ( $\geq 5$  mm) were observed on 1-month TEE. At 12 months, adverse events were overall death (1.8%), transient ischemic attack/ischemic stroke (1.8%), and major bleeding events (Bleeding Academic Research Consortium (BARC) 3a and 3c; 11%). In this high-risk population, the LAMbre™ device seems to be a safe and effective option for LAAC with a remarkable mid-term performance.

**Keywords:** left atrial appendage closure; atrial fibrillation; stroke; LAMbre

## 1. Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most prevalent arrhythmia in Europe [1]. Nonvalvular AF is associated with high risk of embolism and stroke, is the second most common cause of stroke, and increases morbidity and mortality in elderly patients [1,2]. Oral anticoagulation (OAC) is the standard treatment for stroke prevention, with a class I indication in patients with a  $\geq 1$  score (2 for women) on the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc risk prediction scale [2,3]. In recent years, percutaneous left atrial appendage closure (LAAC) has become an alternative method for stroke prevention in patients with nonvalvular AF in whom OAC has failed or is contraindicated [4–6]. Several devices for LAAC have been commercialized since 2001. The first device, the PLAATO™ (Appriva Medical Inc., Sunnyvale, CA, USA), was followed by other devices specifically designed to improve fixation, adaptability, and LAAC effectiveness [4–8]. Currently, the two most commonly used devices are the Watchman™ (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) and the Amplatzer Amulet™ (Abbott Vascular,

Chicago, IL, USA). However, in some cases, the anatomy of the left atrial appendage (LAA) may hinder the implantation of these devices [9].

The LAMbre™ system (Lifetech Scientific, Shenzhen, China) is a new self-expanding and recapturable device specifically designed for LAAC including complex morphology. The first registries with the LAMbre™ showed a high device implantation success rate and remarkable short-term performance in terms of stroke prevention [10–13]. Nonetheless, the mid-term clinical data for this device are still limited.

The aim of this study was to provide additional information on the safety and effectiveness of the LAMbre™ device for LAAC in patients with nonvalvular AF by reporting the 1-month and 12-month follow-up results.

## 2. Materials and Methods

This prospective, observational, single-center study consecutively enrolled all patients who underwent LAAC with the LAMbre™ device (Lifetech Scientific, Shenzhen, China) between March 2017 and November 2019.

The inclusion criteria were age  $\geq 18$  years with a diagnosis of AF, contraindication for OAC, and high embolic risk (with a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 2$ ). The indication for LAAC was approved in all cases by a heart team based on current clinical practice guidelines and indications. The exclusion criteria were as follows: mechanical valve prosthesis, recent ( $<30$  days) acute myocardial infarction or stroke, planned cardiac surgery, active endocarditis, and life expectancy  $< 1$  year.

Patient, echocardiographic, and procedural characteristics, as well as adverse events, were collected from an electronic database with individual access.

This study was performed according to the tenets of the Declaration of Helsinki, ISO14155, and clinical practice guidelines. The study protocol was approved by the Institutional Ethics Committee and the hospital research committee. Informed consent was obtained from all patients.

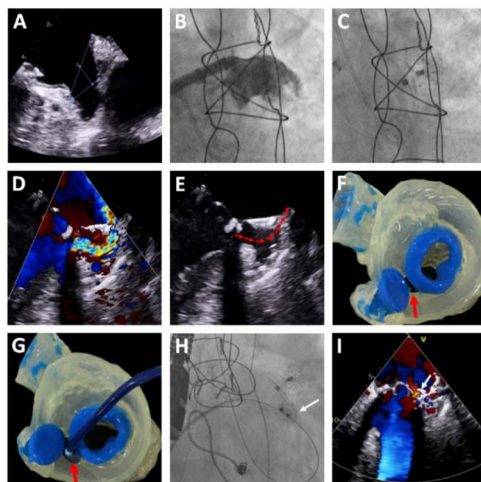
The LAMbre™ system comprises a self-expanding nitinol structure consisting of an umbrella and a cover disk connected by a short central waist [14]. The umbrella has eight claws, each ending in a hook that enables optimal anchoring inside the LAA, and an external polyethylene terephthalate membrane that allows adequate adaptation to the internal anatomy of the LAA. The cover disk is filled with polyethylene material that ensures complete sealing of the LAA orifice [14]. The design ensures that the device is sufficiently resistant to guarantee adequate anchoring to the LAA (Figure 1). The complex architecture of the device, together with the variety of sizes and the availability of models with oversizing of the cover disk versus the umbrella, permits optimal implantation of the device in atrial appendages with highly complex morphologies, such as multilobar atrial appendages (Figure 2).

Prior to the procedure, an anesthesia evaluation was performed, as well transesophageal echocardiography (TEE) to assess the presence of thrombosis, determine the morphology of the LAA, and obtain the measurements of interest: orifice diameter, landing zone, and maximum depth of the LAA at different angles ( $0^\circ$ ,  $45^\circ$ ,  $90^\circ$ ,  $130^\circ$ , and  $180^\circ$ ). CT scan was performed in one case of atrial appendage with highly complex morphology (multilobar) to make the sizing, and in two cases due to the presence of esophageal varices. All procedures were performed by two experienced operators in the catheterization laboratory, under general anesthesia and guided by TEE, with assistance from an anesthesiologist and imaging expert. However, cases with contraindication for TEE were guided by intracardiac echocardiography.

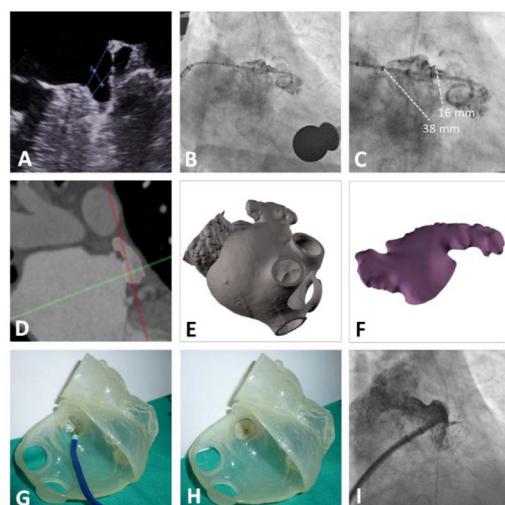
A transeptal puncture was made in an inferoposterior location to ensure that the delivery catheter was parallel to the long axis of the LAA. LAA angiography was performed with a pigtail catheter in the right oblique ( $30^\circ$ ), cranial ( $10^\circ$ ), and caudal ( $10^\circ$ ) projections. The device size was chosen based on the measurements of the landing zone and LAA orifice obtained from the TEE and LAA angiography. The device was chosen to be 3- to 5-mm larger than the maximum diameter of the landing zone. After the angiography, a



stiff guidewire was advanced into the LAA. The delivery catheter was advanced over this wire to deliver the occluder.



**Figure 1.** Case of left atrial appendage closure (LAAC) with the LAmbré™ device showing the resistance of the device to direct impact from a severe regurgitation jet from a mitral periprosthetic leak. Legend: (A–C) device implantation. (D,E) transesophageal echocardiography (TEE) showing a regurgitation jet from the leak toward the device, flowing between the cover disk and the umbrella (red arrow). (F,G) 3D model for planning of the percutaneous closure of the leak (red arrow). (H) Percutaneous closure of the leak with a 14 × 5 mm Amplatzer Vascular Plug III device (Abbott Vascular, USA) (white arrow). (I) TEE confirming the correct implantation of the device (white arrow) with no interference with the LAAC system or with the cusps of the mitral bioprosthesis, reducing the regurgitation to mild.



**Figure 2.** Small, slight, and multilobar LAAC. Legend: (A) TEE image of the LAA. (B,C) LAA angiography. (D) CT of the LAA. (E,F) Three-dimensional reconstruction of the LAA. (G,H) 3D-printed model to help with selection of the device size and plan the procedure. (I) Successful implantation of a 16-mm LAmbré™ device.

Once the device umbrella was deployed, its correct attachment was checked using a tug test under angiography and TEE. Before release, TEE was used to ensure that the cover disk did not interfere with the mitral valve apparatus and that adequate sealing of the orifice was achieved, based on the absence of peridevice leaks  $\geq 5$  mm. In the case of LAAs with complex, small, and/or shallow morphologies, to obtain adequate support, the guidewire was advanced to the left superior pulmonary vein and was exchanged for a pigtail catheter, which enabled safer insertion into the LAA. With the pigtail catheter within the LAA, the stiff guidewire was advanced and was followed by the delivery catheter over the guidewire–pigtail assembly, ensuring the stability of the system and reducing the risk of perforation (Figure 2). When the procedure was guided by intracardiac echocardiography, computed tomography was performed to help with the selection of the device size.

Patients were discharged 24 h after the procedure after transthoracic echocardiography ruled out device dislodgment, embolization, and pericardial effusion. At discharge, all patients were prescribed single antiplatelet therapy with aspirin for 3 months. TEE follow-up was performed 1 month after the procedure to assess the presence of leaks and/or thrombi. Clinical follow-up of the patients was performed at 1, 3, and 12 months. At the 3-month clinical follow-up, antiplatelet therapy was withdrawn if the patients had not experienced any embolic event and there was no other clinical reason for this treatment.

According to the Munich consensus document on the LAAC procedure [15], device success was defined as correct deployment and implantation of the device in the right position; procedural success was defined as adequate exclusion of the LAA, no peridevice leak  $\geq 5$  mm, and no complications [15].

Complete sealing of the LAA by the device, both in the immediate postprocedural period and at echocardiographic follow-up, was defined as the absence of peridevice leaks  $\geq 5$  mm at all angles on Doppler–TEE scanning.

Procedure-related events were those occurring in the first 72 h after implantation.

Vascular complications were considered to be the following: puncture site hematoma  $\geq 6$  cm, arteriovenous fistula, retroperitoneal hematoma, aneurysm, thrombosis, and arterial dissection, as well as the need for vascular surgery.

Bleeding events were described according to the Bleeding Academic Research Consortium (BARC) classification, with major bleeding considered those events classed as BARC 3a to 5 [16].

Statistical analysis was performed with IBM® SPSS® Statistics software version 25 (IBM, Armonk, NY, USA). Continuous variables are presented as mean  $\pm$  standard deviation or as median (interquartile range). Categorical variables are expressed as frequencies and group percentages.

### 3. Results

This study included a total of 55 patients with nonvalvular AF who underwent LAAC with the LAmbre™ device between March 2017 and November 2019. Baseline clinical and procedural characteristics are detailed in Tables 1 and 2. As shown in Table 1, the study included an elderly population (mean age,  $75 \pm 9.4$  years) with a high proportion of patients with hypertension (94.5%), chronic kidney disease (74.5%; 12.7% on hemodialysis), diabetes mellitus (49%), chronic ischemic heart disease (32.7%), and previous stroke/transient ischemic attack (TIA) (38.2%) and with high embolic and bleeding risk (mean CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and HAS-BLED scores,  $4.6 \pm 1.6$  and  $3.9 \pm 1.0$ , respectively). Of the patients, 67.3% had previous history of major bleeding.

Procedural characteristics are detailed in Table 2. Most procedures (94.5%) were performed under general anesthesia and TEE guidance. Per protocol, coronary angiography was performed before the LAAC in the same session in all patients with unknown coronary anatomy. In three patients, the LAAC was performed in the presence of early thrombosis in the LAA; in these patients, the procedure was guided by TEE alone, without contrast injection (Figure 3). Procedural success was achieved in 54 patients (98.2%) and no patients were excluded due to complex LAA morphology. Device success was achieved in 100%

of patients in whom device implantation was attempted (54 patients). In one patient, the device implantation was not attempted due to cardiac perforation while performance intracardiac echocardiography, requiring emergency surgery.

**Table 1.** Baseline characteristics ( $n = 55$ ).

Age (years)	75 ± 9.4
Age ≥ 75 years	33 (60)
Female sex	25 (45.5)
Hypertension	52 (94.5)
Diabetes	27 (49.1)
AF type	
-Paroxysmal	22 (40)
-Persistent	5 (9.1)
-Permanent	28 (50.9)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score	4.6 ± 1.6
HAS-BLED score	3.9 ± 1.0
Heart failure	15 (27.3)
Coronary heart disease	18 (32.7)
Myocardial infarction	10 (18.2)
Previous coronary revascularization	16 (29.1)
Previous LVEF	57 ± 8.4
Previous stroke/TIA	21 (38.2)
Previous major bleeding	37 (67.3)
-Gastrointestinal	24 (43.6)
-Hemorrhagic stroke	9 (14.5)
-Intracranial	4 (7.3)
-Abdominal/retroperitoneal	1 (1.8)
Renal failure (GFR < 60 mL/min/m <sup>2</sup> )	41 (74.5)
-Stage 3a	10 (18.2)
-Stage 3b	9 (16.4)
-Stage 4	11 (20)
-Stage 5	11 (20)
Renal transplant	4 (7.3)
Hemodialysis	7 (12.7)
Labile INR	7 (12.7)
Contraindication for OAC	51 (92.7)
MDRD glomerular filtration rate (mL/min/m <sup>2</sup> )	35; (17–60)
Creatinine (mg/dL)	1.78; (0.98–2.91)
Hemoglobin (g/dL)	11.6 ± 1.8

AF, atrial fibrillation; GFR, glomerular filtration rate; INR, international normalized ratio; LVEF, left ventricular ejection fraction; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; OAC, Oral anticoagulation; TIA, transient ischemic attack. Values are expressed as  $n$  (%), mean and standard deviation, or median and interquartile range (25–75%).

The median length of hospital stay was 1 day. After the procedure, patients spent two hours in the recovery room before being transferred to the inpatient cardiology unit with telemetry.

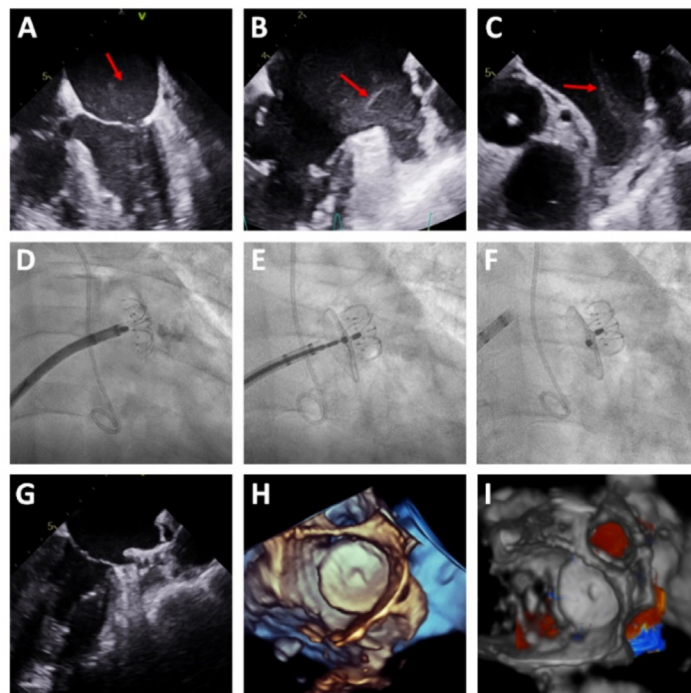
Periprocedural characteristics are detailed in Table 3. One patient with chronic kidney disease on hemodialysis developed cardiac tamponade 6 h after the LAAC and was successfully treated with pericardiocentesis. After repeat TEE and CT, perforation of the

LAA was ruled out; thus, the complication was attributed to inflammation related to the maneuvers required for device placement.

**Table 2.** Procedural characteristics ( $n = 55$ ).

Transseptal puncture	55 (100)
Combined procedure	14 (25.5)
-Diagnostic coronary angiography	11 (20)
-Coronary angioplasty	1 (1.8)
-Mitral valvuloplasty	2 (3.6)
Intraprocedural TEE	52 (94.5)
Intraprocedural ICE	7 (12.7)
Device size	24.9 ± 3.5
Change of initial device size	3 (5.4)
Procedure time (min)	96.6 ± 27.8
Fluoroscopy time (min)	17.6 ± 6.8
Contrast volume used (mL)	125.2 ± 49.4
Length of hospital stay (days)	1 (1–1)

ICE, intracardiac echocardiography; TEE, transesophageal echocardiography. Values are expressed as  $n$  (%), mean and standard deviation, or median and interquartile range (25–75%).



**Figure 3.** LAAC with early thrombosis. (A) TEE suggestive of “smoke” in the left atrium (red arrow). (B,C) Smoke/early thrombosis in the LAA (red arrow). (D–F) LAAC guided exclusively by TEE. (G) TEE verification of the correct implantation of the device. (H,I) 3D TEE showing the LAAC device without a peridevice leak.

There was only one death: a high-complexity patient whose left atrium was perforated during the intracardiac echocardiography performed to guide the procedure (TEE imaging

quality was insufficient to guarantee adequate LAAC with the device). Pericardiocentesis and emergency surgical suturing were successfully performed. Nonetheless, the patient died of multiorgan failure 48 h after the event.

No vascular complication requiring surgery occurred. There was only one early (<24 h) type 3a postprocedural bleeding event, related to the venous access (major bleeding), which did not require surgery. The initial rate of adverse events is shown in Table A1 of the Appendix A. After the first 27 cases, the rate of adverse events was 0% for the subsequent 28 cases.

**Table 3.** Periprocedural complications ( $n = 55$ ).

Procedural success	54 (98.2)
Device success	54 (100) *
Death	1 (1.8)
Vascular	2 (3.6)
-Femoral hematoma	1 (1.8)
-Femoral pseudoaneurysm	1 (1.8)
TIA/stroke	0 (0)
Major bleeding	1 (1.8)
-BARC 3a	1 (1.8)
Device embolization	0 (0)
Cardiac tamponade	2 (3.6)
Emergency surgery	1 (1.8)

TIA, transient ischemic attack. Values are expressed as  $n$  (%). \* 100% of patients in whom device implantation was attempted.

TEE was performed at 1-month follow-up in 50 patients (92.6%). No CT scan was performed at 1-month follow-up. The follow-up TEE characteristics are shown in Table 4. There was no incidence of significant peridevice leak or thrombus formation on the surface of the device. TEE could not be performed in four patients due to contraindication related to the esophageal anatomy; follow-up was performed using transthoracic echocardiography, which showed correct apposition of the device and no jets suggestive of significant leak in any patient.

**Table 4.** TEE follow-up 1 month after LAAC ( $n = 54$ ).

N (% of total patients)	50 (92.6)
Device thrombosis	0 (0)
Significant leak ( $\geq 5$ mm)	0 (0)
Non-significant leak (<5 mm)	12 (21.8)

TEE, transesophageal echocardiography. Values are expressed as  $n$  (%).

The 1-year clinical follow-up was completed in all patients. There was no loss to follow-up. The adverse events of these 54 patients at the 1-year follow-up are shown in Table 5. The overall mortality rate was 1.8% (1 patient). One patient (1.8%) had an ischemic stroke during follow-up. Six patients (11%) had a major bleeding event, one of which was a hemorrhagic stroke. The details of the patients who experienced major bleeding during follow-up are shown in Table 2 of the Appendix A. In all of these patients, the reason for the LAAC was major bleeding. The median time from closure to bleeding was 3.5 months (1–9 months). Of the six patients, five were under treatment with aspirin at the time of the major rebleeding. Only one patient was not under treatment with antiplatelet therapy.

**Table 5.** Adverse events during 12-month follow-up ( $n = 54$ ).

Overall mortality	1 (1.8)
Cardiovascular mortality	0 (0)
TIA/stroke	2 (3.6)
-Ischemic	1
-Bleeding	1
Major bleeding	6 (11)
-BARC 3a	5
-BARC 3c	1

TIA, transient ischemic attack. Values are expressed as  $n$  (%).

#### 4. Discussion

Several aspects of this prospective registry are worth highlighting. First, the immediate and 1-month follow-up results suggest that the LAmbré™ is one of the safest and most effective devices, with a device implantation success rate of 100% and with no exclusion of complex LAA morphologies. Second, this is the largest registry published with 1-year follow-up of this device showing remarkable mid-term performance regarding prevention of ischemic stroke at 1-year follow-up. Third, this is the first registry to include a single and short antiplatelet therapy with aspirin 100 mg/day for 3 months after LAAC with a 1-month rate of device thrombosis on TEE of 0%, lower than reported in other registries with more aggressive antiplatelet/OAC regimens.

Our patient cohort comprised patients with nonvalvular AF who were contraindicated for OAC and had high clinical complexity and the concomitant presence of high ischemic and bleeding risk. Compared with the registries of the Watchman™ and Amplatzer Amulet™ devices, the present study shows a higher percentage of patients with chronic kidney disease and with higher CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC and HAS-BLED scores [7,8,17–19]. In comparison with previous studies of the LAmbré™ system [10–12,14], this registry shows the same profile of high-complexity patients, although with higher CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC and HAS-BLED scores. The immediate results with this device are notable (100% device success) and in line with the few existing registries of LAAC with the LAmbré™ thus far published, with device success rates from 99.4% to 100% and procedural success rates from 92% to 99.4% [10–12,14].

A unique characteristic of this device is its wide variety of umbrella sizes, from 16 mm to 36 mm, with a cover disk 6-mm larger than the umbrella and with six special sizes (16–26 mm) related to the much larger cover disk (30–38 mm). This variety of sizes allows sealing of all LAAs regardless of complex anatomy. The need for an intraprocedural change in device size was low (5.4%) and lower than other registries [19].

Severe procedure-related complications included the death of one patient due to LAA perforation during intracardiac echocardiography performance, which required emergency surgery. Because we could not proceed with device implantation in this patient, it was not considered a device-related complication.

The incidence of other severe procedure-related complications (5.4%) was comparable to the previous studies performed with the same device [10,12]. The first study with the LAmbré™, carried out by Huang et al. [12], was an open-label, non-randomized study conducted in 12 centers in China, which included 152 patients and showed a major complication rate of 3.3%. The largest registry of LAAC with the LAmbré™ in Europe was carried out by Park et al. [10]. This open-label, non-randomized study, conducted in two German hospitals, included 60 patients and showed a major complication rate of 6.7%.

The two large studies with the Watchman™ device, PROTECT-AF [20] and PREVAIL [21], showed complication rates of 8.7% and 4.5%, respectively. Notably, in our registry, there was no incidence of procedure-related stroke/TIA or device embolization. In addition, the last 28 patients of our registry had no complications, which appears to have been the result of both the learning curve of LAAC procedure and possibly the ease of device implantation.

The 1-month TEE follow-up ( $n = 50$ ) showed no incidence of laminar thrombosis on the device surface. A systematic review that included a total of 30 studies of LAAC performed between 2008 and 2015 found an overall incidence of device thrombosis of 3.9% with a median time from implantation of 1.5 months (0.5–2.9 months) and rates of ischemic events of 2.4% for TIA and 4.9% for stroke [22].

In our study, no case of significant peridevice leak ( $\geq 5$  mm) was detected or interference of the device with mitral valve function. The EWOLUTION study [17] reported a 1% rate of significant peridevice leaks with the Watchman™ device. A study with the Amplatzer Amulet™ device found a 1.9% rate of significant peridevice leaks [23].

Our follow-up results were noteworthy. Just one patient died during follow-up. An 85-year-old male patient died 8 months after the procedure due to frailty. One patient had an ischemic stroke during follow-up: a 73-year-old female with high comorbidity developed a clinical neurological deficit in the context of a hypotensive event during a dialysis session with subsequent recovery. There were no other ischemic or systemic embolic events. This is particularly remarkable given the single and short antiplatelet regimen with aspirin 100 mg/day for 3 months.

Only one patient with brain metastases presented a hemorrhagic stroke while being under treatment with aspirin. Six patients (11%) had major bleeding (BARC 3a) while being under treatment with aspirin. Notably, all these patients had a previous history of repeat bleeding.

Park et al. [10] conducted a study with 60 patients from which 77% ( $n = 47$ ) completed 1-year follow-up, reporting 3% of mortality (unrelated to the device/procedure), 1.6% of TIA and 5% of minor bleeding.

#### *Study Limitations*

The study was observational, non-randomized, and without control group. The sample size was relatively small, with no comparison group and with self-reporting of events. The bias related to the learning curve of the operators, which could have resulted in a higher incidence of complications at the beginning. Finally, larger registries with longer follow-up periods are required, as well as the evaluation of future randomized studies that compare LAAC with the LAMBRE™ device to the standard treatment, as well as other LAAC devices.

#### **5. Conclusions**

This is a real-world registry which supports the feasibility, safety, and mid-term efficacy of LAAC with the LAMBRE™ device, including complex LAA morphologies, in a high-complexity population with promising results. In addition, the combination of this device with a single and short antiplatelet therapy seems to be safe, showing remarkable mid-term performance regarding device thrombosis at 1-month and prevention of ischemic stroke at 1-year follow-up. Larger multicenter registries with long-term follow-up are required to confirm these results.

**Author Contributions:** All authors have actively collaborated in the study as follows: (1) substantial contributions to the conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data (M.L.-M., H.C.-G., A.S.-C., B.V.); (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content (M.L.-M., H.C.-G., A.M.-S., B.V., H.T.-M., N.S., M.G.-G., A.C.-F., L.M.). (3) All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, ISO14155, and clinical practice guidelines. The study protocol was approved by the Institutional Ethics Committee and the Hospital del Mar's research committee.

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.



**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to confidential patient information.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## Appendix A

**Table A1.** Learning curve for LAAC with the LAmbre™ device ( $n = 55$ ).

Periprocedural Complications	First 27 Patients	Last 28 Patients
Death, $n$ (%)	1 (3.7) *	0 (0)
Vascular complication, $n$ (%)	2 (7.4)	0 (0)
TIA/stroke, $n$ (%)	0 (0)	0 (0)
Major bleeding, $n$ (%)	1 (3.7) *	0 (0)
Device embolization/need for SxI, $n$ (%)	0 (0)	0 (0)
Cardiac tamponade, $n$ (%)	2 (7.4)	0 (0)
- Pericardiocentes	1 (3.7)	0 (0)
- Emergency surgery	1 (3.7) *	0 (0)

LAAC, left atrial appendage closure; SxI, surgery intervention; TIA, transient ischemic attack. \* Corresponds to the same patient.

**Table 2.** Learning curve for LAAC with the LAmbre™ device ( $n = 55$ ).

	Type of Bleeding	Rebleeding	Same Type of Rebleeding	Time after LAAC (Months)	APT after LAAC	Baseline HAS-BLED	Baseline Renal Failure (GFR < 60 mL/min/m <sup>2</sup> )
1	Gastrointestinal	Yes	Yes	6	Aspirin	4	3b
2	Gastrointestinal	Yes	Yes	3	Aspirin	5	3b
3	Gastrointestinal	Yes	Yes	1	Aspirin	4	No
4	Unknown	Yes	No	1	Aspirin	5	3a
5	Unknown	Yes	Yes	9	None	6	2
6	Brain	Yes	No	1	Aspirin	4	5-HD

APT, antiplatelet therapy; HD, hemodialysis; LAAC, left atrial appendage closure.

## References

- Krijthe, B.P.; Kunst, A.; Benjamin, E.J.; Lip, G.Y.H.; Franco, O.H.; Hofman, A.; Wittteman, J.C.M.; Stricker, B.H.; Heeringa, J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur. Heart J.* **2013**, *34*, 2746–2751. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Kirchhof, P.; Benussi, S.; Kotecha, D.; Ahlsson, A.; Atar, D.; Casadei, B.; Castella, M.; Diener, H.C.; Heidbuchel, H.; Hendricks, J.; et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev. Española Cardiol.* **2017**, *70*, 1–84.
- January, C.T.; Wann, L.S.; Alpert, J.S.; Calkins, H.; Cleveland, J.C.; Cigarroa, J.E.; Conti, J.B.; Ellinor, P.T.; Ezekowitz, M.D.; Field, M.E.; et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American college of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the heart rhythm society. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2014**, *64*, e1–e76. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Lip, G.Y.H.; Laroche, C.; Dan, G.A.; Santini, M.; Kalarus, Z.; Rasmussen, L.H.; Ioachim, P.M.; Tica, O.; Boriani, G.; Cimaglia, P.; et al. “Real-World” antithrombotic treatment in atrial fibrillation: The eorp-af pilot survey. *Am. J. Med.* **2014**, *127*, 519–529. [[CrossRef](#)]
- Sahay, S.; Nombela-Franco, L.; Rodes-Cabau, J.; Jimenez-Quevedo, P.; Salinas, P.; Biagioni, C.; Nuñez-Gil, I.; Gonzalo, N.; Agustin, J.A.; Trigo, M.; et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure versus medical treatment in atrial fibrillation: A network meta-analysis from randomised trials. *Heart* **2017**, *103*, 139–147. [[CrossRef](#)]
- Cruz-González, I.; Ince, H.; Kische, S.; Schmitz, T.; Schmidt, B.; Gori, T.; Foley, D.; Potter, T.; Tschishow, W.; Vireca, E.; et al. Cierre de orejuela izquierda en pacientes mayores de 85 años: Seguridad y eficacia del registro EWOLUTION. *Rev. Española Cardiol.* **2020**, *73*, 21–27. [[CrossRef](#)]
- Boersma, L.V.A.; Schmidt, B.; Betts, T.R.; Sievert, H.; Tamburino, C.; Teiger, E.; Stein, K.M.; Bergmann, M.W. EWOLUTION: Design of a registry to evaluate real-world clinical outcomes in patients with AF and high stroke risk-treated with the WATCHMAN left atrial appendage closure technology. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* **2016**, *88*, 460–465. [[CrossRef](#)]
- Chen, S.; Chun, K.R.J.; Bordinon, S.; Weise, F.K.; Nagase, T.; Perrotta, L.; Bologna, F.; Schmidt, B. Left atrial appendage occlusion using LAmbre Amulet and Watchman in atrial fibrillation. *J. Cardiol.* **2019**, *73*, 299–306. [[CrossRef](#)]



9. Holmes, D.R.; Reddy, V.Y. Left atrial appendage and closure. *Circ. Cardiovasc. Interv.* **2016**, *9*, 1–10. [[CrossRef](#)]
10. Park, J.W.; Sievert, H.; Kleinecke, C.; Vaskelyte, L.; Schnupp, S.; Sievert, K.; Lam, Y.Y.; Stähli, B.E.; Zhang, D.; Li, A.; et al. Left atrial appendage occlusion with lambre in atrial fibrillation: Initial European experience. *Int. J. Cardiol.* **2018**, *265*, 97–102. [[CrossRef](#)]
11. Buryasz, M.; Litwinowicz, R.; Bryndza, M.; Skowronek, R.; Ogorzeja, W.; Bartus, K. Percutaneous left atrial appendage closure using the LAmbre device. First clinical results in Poland. *Postepy Kardiol. Interwencyjnej* **2019**, *15*, 251–254. [[CrossRef](#)]
12. Huang, H.; Liu, Y.; Xu, Y.; Wang, Z.; Li, Y.; Cao, K.; Zhang, S.; Yang, Y.; Yang, X.; Huang, D.; et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure with the LAmbre Device for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Prospective, Multicenter Clinical Study. *JACC Cardiovasc. Interv.* **2017**, *10*, 2188–2194. [[CrossRef](#)]
13. Lam, Y.Y. A new left atrial appendage occluder (Lifetech LAmbre™ Device) for stroke prevention in atrial fibrillation. *Cardiovasc. Revascularization Med.* **2013**, *14*, 134–136. [[CrossRef](#)]
14. Reinsch, N.; Ruprecht, U.; Buchholz, J.; Edel, C.; Kältsch, H.; Neven, K. Initial experience of percutaneous left atrial appendage closure using the LAmbre device for thromboembolic prevention. *J. Cardiovasc. Med.* **2018**, *19*, 491–496. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Tzikas, A.; Holmes, D.R.; Gafoor, S.; Ruiz, C.E.; Blomström-Lundqvist, C.; Diener, H.C.; Cappato, R.; Kar, S.; Lee, R.J.; Byrne, R.A.; et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion: The Munich consensus document on definitions, endpoints, and data collection requirements for clinical studies. *Europace* **2017**, *19*, 4–15. [[PubMed](#)]
16. Mehran, R.; Rao, S.V.; Bhatt, D.L.; Gibson, C.M.; Caixeta, A.; Eikelboom, J.; Kaul, S.; Wiviott, S.D.; Menon, V.; Nikolsky, E.; et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: A consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation* **2011**, *123*, 2736–2747. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Boersma, L.V.; Ince, H.; Kische, S.; Pokushalov, E.; Schmitz, T.; Schmidt, B.; Gori, T.; Meincke, F.; Protopopov, A.V.; Betts, T.; et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-Year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm* **2017**, *14*, 1302–1308. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Landmesser, U.; Schmidt, B.; Nielsen-Kudsk, J.E.; Cheung-Chi-Lam, S.; Park, J.W.; Tarantini, G.; Cruz-Gonzalez, I.; Geist, V.; Della-Bella, P.; Colombo, A.; et al. Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: Periprocedural and early clinical/echocardiographic data from a global prospective observational study. *EuroIntervention* **2017**, *13*, 867–876. [[CrossRef](#)]
19. Gloekler, S.; Shakir, S.; Doblies, J.; Khattab, A.A.; Praz, F.; Guerios, Ê.; Koermendy, D.; Stortecky, S.; Pilgrim, T.; Buellesfeld, L.; et al. Early results of first versus second generation Amplatzer occluders for left atrial appendage closure in patients with atrial fibrillation. *Clin. Res. Cardiol.* **2015**, *104*, 656–665. [[CrossRef](#)]
20. Reddy, V.Y.; Doshi, S.K.; Sievert, H.; Buchbinder, M.; Neuzil, P.; Huber, K.; Halperin, J.L.; Holmes, D. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation 2.3-year follow-up of the PROTECT AF (Watchman left atrial appendage system for embolic protection in patients with atrial fibrillation) trial. *Circulation* **2013**, *127*, 720–729. [[CrossRef](#)]
21. Holmes, D.R.; Kar, S.; Price, M.J.; Whisenant, B.; Sievert, H.; Doshi, S.K.; Huber, K.; Reddy, V.Y. 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Lempereur, M.; Aminian, A.; Freixa, X.; Gafoor, S.; Kefer, J.; Tzikas, A.; Legrand, V.; Saw, J. Device-associated thrombus formation after left atrial appendage occlusion: A systematic review of events reported with the Watchman, the Amplatzer Cardiac Plug and the Amulet. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* **2017**, *90*, E111–E121. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Tzikas, A. Left atrial appendage occlusion with Amplatzer Cardiac Plug and Amplatzer Amulet: A clinical trials update. *J. Atric. Fibrillation* **2017**, *10*, 2–5. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

## 5.2 ARTICLE 2

### **Efectividad y seguridad de una estrategia de antiagregación plaquetaria simple tras cierre percutáneo de orejuela izquierda en pacientes con FA**

Marc Llagostera-Martín, Miguel Cainzos, Neus Salvatella, Héctor Cubero-Gallego, Aleksandra Mas-Stachurska, Andrea Sánchez-Carpintero, Helena Tizón-Marcos, Alicia Calvo-Fernández, Luis Molina y Beatriz Vaquerizo

Rev. Esp. Cardiol. 2023. *Article in Press*. Disponible online el 31 de Julio de 2023.

DOI: 10.1016/j.recesp.2023.06.005

## Artículo original

## Efectividad y seguridad de una estrategia de antiagregación plaquetaria simple tras cierre percutáneo de orejuela izquierda en pacientes con FA

Marc Llagostera-Martín<sup>a,\*</sup>, Miguel Cainzos<sup>a,b</sup>, Neus Salvatella<sup>a</sup>, Héctor Cubero-Gallego<sup>a,b</sup>, Aleksandra Mas-Stachurska<sup>a,c</sup>, Andrea Sánchez-Carpintero<sup>a</sup>, Helena Tizón-Marcos<sup>a,b,d</sup>, Alicia Calvo-Fernández<sup>a,e</sup>, Luis Molina<sup>a,b,e</sup> y Beatriz Vaquerizo<sup>a,b,e,f</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>b</sup> Grupo de Investigación en Enfermedades del Corazón (GREC), Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>d</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

<sup>e</sup> Departamento de Medicina, Universidad Pompeu Fabra, Barcelona, España

<sup>f</sup> Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

## Historia del artículo:

Recibido el 22 de febrero de 2023

Aceptado el 16 de junio de 2023

## Palabras clave:

Cierre percutáneo de la orejuela izquierda  
Fibrilación auricular  
Antiplaquetario  
Trombosis  
Hemorragia  
Lambre  
Ictus  
Embolia

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Se desconoce cuál es la terapia antitrombótica óptima tras el cierre percutáneo de la orejuela izquierda (CPOI) en pacientes con fibrilación auricular no valvular. El objetivo de este estudio es analizar la efectividad y la seguridad de un régimen de tratamiento antiagregante plaquetario simple (TAPS) tras el CPOI en una población con alto riesgo isquémico y hemorrágico.

**Métodos:** Estudio observacional prospectivo que incluyó una cohorte consecutiva de pacientes a los que se realizó CPOI con dispositivo Lambre (Lifetech Scientific, China) y que recibieron TAPS al alta. El evento primario fue un combinado de ictus, embolia sistémica y trombosis del dispositivo. Los eventos secundarios fueron mortalidad cardiovascular y hemorragia mayor (BARC  $\geq$  3a). Se realizó seguimiento clínico al mes y a los 6 y 12 meses y cada año después. Se realizó ecocardiograma transesofágico al mes y a los 12 meses.

**Resultados:** Se incluyó a 74 pacientes (el 43% mujeres) con una mediana de edad de 77 [intervalo intercuartílico, 72-83] años, que presentaban gran comorbilidad y factores de riesgo cardiovascular. Los valores de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y HAS-BLED fueron una mediana de 4 [3-6] y 4 [4-5] respectivamente. Durante el seguimiento (mediana, 2,5 años), 3 pacientes (4%) presentaron trombosis del dispositivo. Uno sufrió ictus isquémico (1,3%, 0,5%/año), lo que supone, según la incidencia esperada por CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, una reducción del riesgo relativo del 90,9%. Sufrieron eventos hemorrágicos 12 pacientes (16%; 6,4%/año), una tasa el 26,4% menor que el riesgo HAS-BLED predicho. Se produjo la muerte cardiovascular de 2 pacientes (2,7%).

**Conclusiones:** Una estrategia de TAPS tras el CPOI parece ser una opción efectiva y segura para los pacientes con altos riesgos isquémico y hemorrágico. Se necesitan más estudios que corroboren nuestros resultados.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Single antiplatelet therapy after left atrial appendage closure in patients with AF: safety and effectiveness

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** The optimal antithrombotic strategy following left atrial appendage closure (LAAC) is poorly defined in patients with nonvalvular atrial fibrillation. We assessed the safety and effectiveness of a single antiplatelet treatment (SAPT) strategy after LAAC in a population at high risk of ischemic and bleeding events.

**Methods:** This single-center, observational, prospective study included a consecutive cohort of patients who underwent LAAC using the Lambre device (Lifetech Scientific, China) and who were discharged with SAPT. The primary outcome was a composite of stroke, systemic embolism, and device-related thrombosis during follow-up. Secondary endpoints were cardiovascular mortality and major bleeding events (BARC  $\geq$  3 a). Clinical follow-up was performed at 1, 6, and 12 months and subsequently on an annual basis. Transesophageal echocardiography was performed at 1 and 12 months of follow-up.

## Keywords:

Left atrial appendage closure  
Atrial fibrillation  
Antiplatelets  
Thrombosis  
Bleeding  
Lambre  
Stroke  
Embolism

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mllagostera@psmar.cat (M. Llagostera-Martín).

@llagostera\_marc

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.06.005>

0300-8932/© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Llagostera-Martín M, et al. Efectividad y seguridad de una estrategia de antiagregación plaquetaria simple tras cierre percutáneo de orejuela izquierda en pacientes con FA. Rev Esp Cardiol. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.06.005>

G Model

Document downloaded from <https://www.elsevier.com/locate/revesp> on 05/10/2023. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

2

M. Llagostera-Martín et al. / Rev Esp Cardiol. 2023;xx(x):xxx-xxx

**Results:** The study comprised 74 patients. The median age was 77 [72-83] years and 43% were women. The cohort exhibited a high prevalence of comorbidities and cardiovascular risk factors. The median CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and HAS-BLED scores were 4 [3-6] and 4 [4-5], respectively. The median length of follow-up was 2.5 years (188 patients-year). During follow-up, device-related thrombosis occurred in 3 patients (4%). Ischemic stroke occurred in 1 patient (1.3%, rate 0.5%/y), representing a 90.9% relative risk reduction compared with the risk predicted by CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Major bleeding events occurred in 12 patients (16%, 6.4%/y), with a relative risk reduction of 26.4% of that predicted by HAS-BLED. Cardiovascular-related mortality was observed in 2 patients (2.7%).

**Conclusions:** SAPT appears to be a safe and effective treatment following LAAC in patients at high ischemic and hemorrhagic risk. Further studies are needed to confirm our findings.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Abreviaturas

ACO: anticoagulación oral  
CPOI: cierre percutáneo de la orejuela izquierda  
FA: fibrilación auricular  
TAPS: tratamiento antiagregante plaquetario simple  
TRD: trombosis relacionada con el dispositivo

## INTRODUCCIÓN

El cierre percutáneo de la orejuela izquierda (CPOI) ha emergido en los últimos años como una alternativa terapéutica eficaz para la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular y contraindicación para el tratamiento con anticoagulantes orales (ACO) o con muy alto riesgo hemorrágico (indicación IIb B)<sup>1</sup>. Desde 2001, se han desarrollado múltiples dispositivos, lo que ha mejorado progresivamente tanto los resultados del procedimiento como la prevención de eventos embólicos a largo plazo<sup>2-5</sup>.

Actualmente se desconoce cuál es el régimen antitrombótico óptimo tras el CPOI para evitar la trombosis relacionada con el dispositivo (TRD), cuya presencia se ha relacionado con un aumento de la incidencia de ictus en el seguimiento de estos pacientes<sup>6,7</sup>. Desde un punto de vista teórico, dicho tratamiento debería ser lo suficientemente potente para evitar la TRD y, a la vez, lo más simple y breve posible para evitar complicaciones hemorrágicas en este grupo de pacientes con alto riesgo de hemorragia.

Los regímenes propuestos tras el CPOI han sido diferentes con el paso del tiempo y en función del tipo de dispositivo utilizado. Estos esquemas de tratamiento han ido evolucionando desde regímenes más agresivos iniciales con el dispositivo WATCHMAN (Boston Scientific, Estados Unidos) en pacientes sin contraindicación previa a los ACO (6 semanas de tratamiento con ACO + ácido acetilsalicílico [AAS], seguido de tratamiento antiagregante plaquetario doble [TAPD] durante 6 meses y después AAS indefinidamente)<sup>8</sup> hasta los esquemas más simplificados actuales para pacientes con contraindicación a los ACO, que recomiendan generalmente un mínimo de 3 meses de TAPD seguidos de tratamiento antiagregante plaquetario simple (TAPS) indefinidamente<sup>9-11</sup>.

A pesar de los esquemas recomendados, algunos estudios en práctica clínica real han puesto en evidencia la necesidad de simplificar y acortar aún más dichos tratamientos, ya que, por un lado, el perfil del paciente que se somete a CPOI tiene mayor riesgo hemorrágico que los incluidos en los estudios fundamentales de dichos dispositivos<sup>12-14</sup> y, por otro, los esquemas antitrombóticos más simples no parecen estar relacionados con más eventos tromboembólicos durante el seguimiento<sup>15</sup>. El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia y la seguridad de un régimen de TAPS tras el CPOI con un dispositivo de última generación para la prevención de eventos tromboembólicos y hemorrágicos durante el seguimiento.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio

Este trabajo es un estudio unicéntrico, observacional, prospectivo y no aleatorizado que incluyó una cohorte consecutiva de pacientes a los que se realizó CPOI con el dispositivo LAmbré (Lifetech Scientific Co., China) y se dio de alta con TAPS.

### Selección de pacientes y procedimiento

Los criterios de inclusión fueron edad  $\geq 18$  años, diagnóstico de FA no valvular con indicación de ACO indefinidamente e indicación para el CPOI por contraindicación absoluta o relativa para mantener a dosis adecuadas un tratamiento prolongado con anticoagulantes (aprobado por un comité experto con base en los antecedentes del paciente y las guías de práctica clínica actuales). Se incluyó a todos los pacientes consecutivos entre mayo de 2017 y marzo de 2021. Los criterios de exclusión fueron implante subóptimo del dispositivo, necesidad de TAPD o ACO por otras razones médicas (como revascularización percutánea coronaria o vascular en los últimos 12 meses). A todos los pacientes se les realizó CPOI con el dispositivo LAmbré durante el periodo de inclusión en el estudio. En el periodo de inclusión de los pacientes no se utilizaron otros dispositivos para el CPOI. La figura 1 describe la población incluida en el estudio.

Cardiólogos intervencionistas expertos en CPOI realizaron los procedimientos con apoyo de equipo de anestesia e imagen cardiaca. Se obtuvo ecocardiograma transesofágico (ETE) o ecografía intracardiaca (8%) de todos los pacientes para descartar la existencia previa de trombo en la orejuela izquierda y guiar el procedimiento. A las 24 h del procedimiento se realizó un ecocardiograma transtorácico para asegurar la correcta permanencia del dispositivo y descartar un derrame pericárdico. En ausencia de complicaciones, se dio de alta a los pacientes a las 24 h con TAPS (AAS, clopidogrel o triflusal).

### Ética en investigación

El Comité de Ética de Investigaciones Médicas de la institución (CEIm-PSMAR) aprobó el protocolo de estudio. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado antes del procedimiento. Todos los procedimientos del estudio se realizaron de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y la norma ISO14155.

### Evaluación basal

Se recogieron los datos clínicos basales (sociobiográficos, antecedentes patológicos y riesgos isquémico y hemorrágico según escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>16</sup> y HAS-BLED<sup>17</sup>), analíticos (función renal y hemograma) y ecocardiográficos (mediciones de la orejuela

Cómo citar este artículo: Llagostera-Martín M, et al. Efectividad y seguridad de una estrategia de antiagregación plaquetaria simple tras cierre percutáneo de orejuela izquierda en pacientes con FA. Rev Esp Cardiol. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.recresp.2023.06.005>



G Model

Document downloaded from https://www.elsevier.com/locate/revesp. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

4

M. Llagostera-Martín et al. / Rev Esp Cardiol. 2023;xx(x):xxx-xxx

**Tabla 1**

Características basales de los participantes del estudio (N = 74)

Variables	
Edad (años)	77 [72-83]
Mujeres	32 (43,2)
Hipertensión arterial	68 (92,0)
Diabetes	36 (48,6)
FA tipo	
Paroxística	34 (45,9)
Persistente	5 (6,8)
Permanente	35 (47,3)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC	4 [3-6]
HAS-BLED	4 [4-5]
Enfermedad coronaria	22 (30,0)
IAM	10 (13,5)
Enfermedad vascular periférica	24 (32,4)
Ictus/AIT	23 (31,0)
Hemorragia mayor previa	60 (81,0)
Gastrointestinal	40 (66,7)
Ictus hemorrágico	12 (20,0)
Intracraneal	4 (6,7)
Abdominal/retroperitoneal	1 (1,7)
Otros	3 (5,0)
Insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/m <sup>2</sup> )	53 (71,6)
Estadio 3 a (TFG < 60 ml/min/m <sup>2</sup> )	17 (32)
Estadio 3 b (TFG < 45 ml/min/m <sup>2</sup> )	12 (22,6)
Estadio 4 (TFG < 30 ml/min/m <sup>2</sup> )	11 (20,7)
Estadio 5 (TFG < 15 ml/min/m <sup>2</sup> )	13 (24,5)
Hemodilísis	10 (13,5)
Diámetro de la AI	45 [41-48]
Indicación para CPOI	
Antecedente de hemorragia mayor en tratamiento con ACO	60 (81)
Enfermedad renal terminal y alto riesgo hemorrágico	13 (17,6)
Enfermedad hepática grave	1 (1,4)

ACO: anticoagulantes orales; AI: aurícula izquierda; AIT: accidente isquémico transitorio; CPOI: cierre percutáneo de la orejuela izquierda; FA: fibrilación auricular; IAM: infarto agudo de miocardio; TFG: tasa de filtrado glomerular. Los valores expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

### Seguimiento por imagen

El seguimiento por imagen mediante ETE se resume en la tabla 2. Se obtuvo el ETE al mes de seguimiento tras el CPOI del 90,5% de los pacientes. Todos los pacientes presentaron un resultado técnicamente óptimo del cierre, con un 0% de fugas periprotésicas significativas ( $\geq 5$  mm). De 1 paciente (1,5%) se obtuvo una imagen sospechosa de TRD, que se confirmó con la TC cardíaca. En dicho paciente no se produjeron eventos isquémicos embólicos durante el seguimiento.

Se realizó el ETE de control a los 12 meses al 70,2% de los pacientes; ningún paciente presentó fuga periprotésica significativa y en 2 (3,85%) se observó una imagen compatible con TRD. Ninguno de estos pacientes sufrió eventos isquémicos/embólicos antes ni después del diagnóstico. A los pacientes con TRD se los trató con ACO a dosis bajas (apixabán 2,5 mg/12 h) hasta comprobar la resolución de este mediante TC cardíaca.

### Seguimiento clínico

El 100% de los pacientes completaron el seguimiento clínico (tabla 3). La mediana de seguimiento fue de 2,5 [1,65-3,38] años,

**Tabla 2**

Resultados del seguimiento mediante imagen al mes y al año (n = 74)

Variables	
ETE a 1 mes	67 (90,5)
Trombosis del dispositivo*	1 (1,5)
Fuga peridispositivo	14 (21,0)
Tamaño de la fuga peridispositivo	2,8 $\pm$ 0,8
< 3 mm	6 (9)
3-4 mm	8 (12)
$\geq 5$ mm	0
Ubicación de la fuga peridispositivo	
Marshall	13 (93,0)
Mitral	1 (7,0)
ETE a los 12 meses	52 (70,2)
Trombosis del dispositivo*	2 (3,85)
Fuga peridispositivo	11 (21,1)
Tamaño de la fuga peridispositivo	2,45 $\pm$ 0,82
< 3 mm	6 (11,5)
3-4 mm	5 (9,6)
$\geq 5$ mm	0 (0)
Ubicación de la fuga peridispositivo	
Marshall	10 (91)
Mitral	1 (9,0)

ETE: ecocardiograma transesofágico.

\* Trombosis del dispositivo confirmada también por tomografía computarizada. Los valores expresan n (%) o media  $\pm$  desviación estándar.

**Tabla 3**

Eventos clínicos durante el seguimiento (n = 74)

Variables	n (%)
Ictus/AIT	1 (1,3)
Mortalidad	21 (28,4)
Cardiovascular	2 (9,5)
No cardiovascular	17 (80,9)
Desconocida	2 (9,5)
Hemorragia mayor (BARC $\geq 3a$ )	12 (16,2)
BARC 3a	8 (67,0)
BARC 3b	3 (25,0)
BARC 3c	1 (8,0)

AIT: accidente isquémico transitorio; BARC: Bleeding Academy Research Consortium.

con un total de 188 pacientes-año. La duración del TAPS fue una mediana de 6 [3-30] meses. En 1 paciente (1,3%) sufrió un ictus isquémico durante el seguimiento, lo que correspondería a una incidencia anual del 0,5%: dicho evento se produjo a los 2 años de seguimiento tras el CPOI. Si se tiene en cuenta que la incidencia esperada de ictus según la puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC en nuestra cohorte sería del 5,5%/año<sup>19</sup>, lo cual supone una reducción del riesgo relativo del 87,5% (figura 2).

Respecto a los eventos secundarios, 12 pacientes (16,2%; incidencia anual del 6,4%) presentaron hemorragias mayores durante el seguimiento (BARC  $\geq 3a$ ). La incidencia de hemorragia teórica según la mediana de la clasificación HAS-BLED sería del 8,7%/año, lo que supone una reducción del riesgo relativo del 26,4% respecto a la incidencia de hemorragias reales (figura 2). No hubo ninguna hemorragia fatal o que requiriese intervención quirúrgica/endoscópica urgente. Cabe destacar que 10 de esos 12 pacientes (83%) tenían antecedentes de hemorragia y en el 80% se produjo recurrencia de hemorragias del mismo origen (gastrointestinal). Asimismo, las hemorragias se relacionaron con una alta mortalidad

Cómo citar este artículo: Llagostera-Martín M, et al. Efectividad y seguridad de una estrategia de antiagregación plaquetaria simple tras cierre percutáneo de orejuela izquierda en pacientes con FA. Rev Esp Cardiol. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.recresp.2023.06.005>





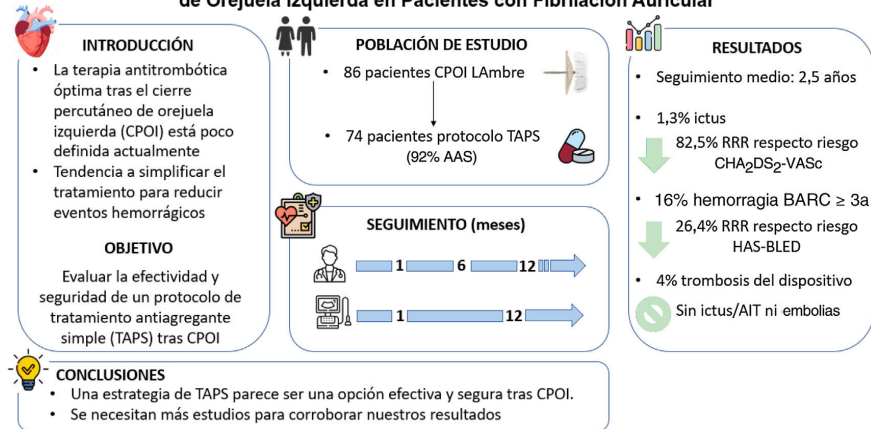
G Model

Document downloaded from https://www.revespcardiol.org/?ref=2108955312, day 05/10/2023. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

6

M. Llagostera-Martín et al. / Rev Esp Cardiol. 2023;xx(x):xxx-xxx

### Efectividad y Seguridad de una Estrategia de Antiagregación Simple tras Cierre Percutáneo de Orejuela Izquierda en Pacientes con Fibrilación Auricular



**Figura 3.** Figura central. Resumen gráfico del estudio. AAS: ácido acetilsalicílico; AIT: accidente isquémico transitorio; CPOI: cierre percutáneo de la orejuela izquierda; RRR: reducción del riesgo relativo; TAPS: tratamiento antiagregante plaquetario simple.

Esto contrasta con el estudio publicado por Dukkipati et al.<sup>23</sup>, en el cual se analizó en retrospectiva a los pacientes de los estudios piloto PROTECT-AF, PREVAIL, CAP y CAP2. Todos los casos de TRD se diagnosticaron mediante ETE con una alta adherencia al protocolo (90,9-98,7%). De un total de 1.739 pacientes, en 65 (3,74%) se halló TRD. La proporción de embolia sistémica fue superior en el grupo de TRD: 6,28 frente a 1,65/100 pacientes-año ( $p < 0,001$ ). En el análisis multivariado se encontraron como factores predictores de TRD la el antecedente de ictus/acidente isquémico transitorio, la FA permanente, el diámetro de la orejuela izquierda y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. En esta misma línea apuntan los resultados del estudio de Simard et al.<sup>24</sup> sobre factores predictores de TRD. Ese estudio realizó un análisis de casos emparejados con y sin TRD en proporción 1:2 con varios dispositivos de CPOI. Se observó que la TRD se asocia con una incidencia superior de eventos cardiovasculares mayores durante el seguimiento (el 29,5 frente al 14,4%;  $p < 0,001$ ) a expensas sobre todo de ictus isquémico (el 16,9 frente al 3,6%;  $p = 0,01$ ). Cabe destacar que no se encontraron diferencias de esquema de tratamiento antiagregante prescrito tras el CPOI (TAPS frente a TAPD) en la aparición de TRD. Se identificaron 2 factores principales predictores de TRD (la hipercoagulabilidad y la presencia de derrame pericárdico) y 3 factores menores: insuficiencia renal, profundidad del implante  $> 10$  mm de las venas pulmonares y FA no paroxística. La presencia de 1 factor de riesgo mayor o 2 menores confería un riesgo aumentado 2,1 veces de TRD en el seguimiento.

Por lo que respecta al dispositivo Lambre, se han descritos tasas muy bajas de TRD en el seguimiento, un 0-1,3% a los 12 meses de seguimiento con TAPD estándar (durante al menos 3 meses)<sup>10,25,26</sup>. Este es el primer estudio que muestra datos de TRD en este tipo de dispositivo con el uso de TAPS.

En nuestro estudio, la incidencia de TRD fue del 1,5% a los 30 días del CPOI y del 3,85% a los 12 meses, lo que supone un 4% de la cohorte total y un 2,5% por ETE realizado. Si bien esta incidencia de TRD es superior a la descrita previamente con el dispositivo Lambre, cabe destacar que dichos estudios se realizaron en poblaciones muy pequeñas ( $n = 11-24$ )<sup>26,27</sup>, con descripción de TRD solo a 3 meses de seguimiento<sup>10</sup> o con bajas tasas de seguimiento ecocardiográfico a los 12 meses de seguimiento (60%)<sup>25</sup>.

En general, creemos que este resultado es prometedor, teniendo en cuenta que todos los estudios de TRD antes mencionados se realizaron con ACO o TAPD en su mayoría. La baja incidencia de TRD en nuestro estudio se podría explicar por azar en el contexto de una cohorte relativamente pequeña; sin embargo, creemos que el propio diseño y el material del dispositivo Lambre, junto con la técnica de implante, facilitaron un cierre completo del orificio y que esto pudo facilitar la rápida endotelización del dispositivo<sup>25,28</sup>. En la **tabla 5** se resumen los principales datos sobre TRD de los estudios antes mencionados.

#### Prevención de ictus

En nuestro estudio la tasa observada de ictus resulta del 0,5%/año, lo que supone una reducción relativa del riesgo del 91% respecto a la tasa esperada de eventos según CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Este resultado es muy destacable, ya que, por un lado, muestra que la tasa de eventos isquémicos cerebrales en pacientes con TAPS tras el CPOI es extremadamente baja y, además, es comparable con los resultados de otros estudios que usaron regímenes más agresivos de tratamiento antitrombótico tras el CPOI. En el estudio EWOLUTION<sup>12</sup> (que incluyó a 1.020 pacientes con CPOI con dispositivo WATCHMAN y seguimiento a 2 años), el 60% de los pacientes recibieron TAPD tras el CPOI y un 27%, ACO durante al menos 2 meses. En el seguimiento se observó una tasa anual de ictus isquémico del 1,3%, con una reducción del riesgo del 83%. Por otro lado, el registro Europeo de Amplatzer<sup>29</sup> incluyó a 1.047 pacientes seguidos una media de 13 meses. Se dio de alta con ACO o TAPD tras el CPOI (duración media, 3,8 meses) al 59% de los pacientes. En este caso se comunica una tasa del 2,3% anual de ictus/acidente isquémico transitorio, con una reducción del riesgo relativo del 59%. Finalmente, si se compara con el estudio descriptivo del dispositivo Lambre referente en Europa, Park et al.<sup>25</sup> describieron una tasa de evento isquémico cerebral del 2%/año con un TAPD durante 3 meses.

Hasta donde sabemos, solo se ha publicado un estudio que evalúa el uso de TAPS tras el CPOI con los dispositivos ACP y Amulet en una población con alto riesgo hemorrágico<sup>30</sup>. En este estudio no aleatorizado, Korsholm et al. incluyeron a 107 pacientes a los que



**Tabla 5**

Comparación de la incidencia de TRD según el dispositivo, el método diagnóstico y el tratamiento antitrombótico

Estudio	N	Dispositivo	Tiempo (meses) de seguimiento por imagen (adherencia, %)	Técnica imagen diagnóstica		Tratamiento al alta			TRD (%)
				ETE (%)	TC (%)	ACO (%)	TAPD (%)	TAPS (%)	
Dukkipati et al., 2018 <sup>23</sup>	1.739	WATCHMAN	1,5 (98,7) 6 (96,8) 12 (90,9)	100	0	100	0	0	3,74
Boersma et al., 2019 <sup>12</sup>	835	WATCHMAN	1-3 (100)	?	?	27	60	14	4,1
Weise et al., 2018 <sup>31</sup>	298	WATCHMAN+ACP	1,5 (85,9) 27 (33,9)	100	0	0	100	0	2
Saw et al., 2017 <sup>22</sup>	339	ACP	6,6 (100)	100	0	6	62	32	3,2
Tzikas et al., 2016 <sup>29</sup>	1.047	ACP	7 (63)	100	0	39,8	15,7	34,7	4,4
Korsholm et al., 2017 <sup>30</sup>	107	ACP+Amulet	1,5-2 (96,3) 12 (78,5)	100	100	0	12,2	87,8	1,9
Huang et al., 2017 <sup>10</sup>	152	LAmbre	3 (100?) 12 (79,6)	100	0	0	100	0	1,3
Llagostera-Martín et al., 2023 (presente estudio)	74	LAmbre	1 (90,5) 12 (70,2)	100	100	0	0	100	4

ACP: Amplatzer Cardiac Plug; ETE: ecocardiograma transesofágico; TC: tomografía computarizada; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TAPS: tratamiento antiagregante plaquetario simple; TRD: trombosis relacionada con el dispositivo.

se prescribió AAS en monoterapia tras el procedimiento. Tanto la población de estudio como sus resultados son comparables con los de nuestra cohorte. La cohorte presentaba un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC medio de 4,4 ± 1,6 y un HAS-BLED de 4,1 ± 1,1. Se describe una incidencia de ictus del 2,3%/año durante el seguimiento, con una reducción del riesgo relativo del 61%.

### Eventos hemorrágicos

Pesar a reducirse el tratamiento antitrombótico tras el CPOI, se sigue observando una alta tasa de hemorragias mayores en el seguimiento (12 pacientes, 16,2%; 6,4%/año). No tomaban TAPS en el momento del evento 3 pacientes (el 25% de las hemorragias), por lo que no le serían atribuibles. Esto refuerza la idea de que se trata de una población con muy alto riesgo hemorrágico y propensión a las hemorragias incluso sin tratamiento antitrombótico alguno. Sin embargo, si se comparan los eventos hemorrágicos de nuestra población con el riesgo de hemorragia teórico según la escala HAS-BLED, se observan unas tasas claramente menores en nuestro estudio. La incidencia de hemorragia teórica según HAS-BLED sería del 8,7%/año, lo que supone una reducción del riesgo relativa del 26,4% respecto a la incidencia de hemorragias reales.

Nuestros resultados concuerdan con los de otros estudios que han analizado la presencia de hemorragias en la práctica real y con estrategias acortadas de TAPD tras el CPOI. En el antes mencionado subanálisis a 2 años del estudio EWOLUTION<sup>12</sup> se describe un 2,7%/año de eventos hemorrágicos en la cohorte total de 1.020 pacientes, con una reducción del riesgo relativo respecto al sangrado esperado por HAS-BLED del 46%. Si se analiza únicamente el subgrupo de pacientes con antecedentes de hemorragia, la incidencia de eventos aumenta al 4,5%/año y la reducción del riesgo relativo resulta del 30%.

Comparando con el único estudio que ha evaluado la estrategia de TAPS, Korsholm et al.<sup>30</sup> reportan una tasa de hemorragias mayores del 3,8%/año, con una reducción del riesgo relativo del 57% respecto a lo esperado por HAS-BLED. Si bien la población de este estudio es equiparable a la nuestra en cuanto a riesgo hemorrágico por HAS-BLED (valor medio, 4,1), no lo es respecto a otras comorbilidades como la insuficiencia renal crónica (el 13 frente al 72% en nuestro registro), que se relaciona directamente

con la disfunción plaquetaria y la alteración de la hemostasia<sup>32</sup>. Esto podría explicar nuestra más discreta reducción observada de hemorragias mayores en comparación con la de Korsholm et al.<sup>30</sup>.

### Limitaciones

Las principales limitaciones de este estudio derivan de su carácter observacional y no aleatorizado. Los resultados se ven limitados por la falta de un grupo de control o con tratamiento alternativo que permitiera validarlos. Se han usado las estimaciones de predicción de eventos mediante las escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC y HAS-BLED solo como aproximación en ausencia de un grupo de control. Asimismo, en nuestro estudio, los médicos tratantes establecieron la duración del TAPS; son necesarios estudios que permitan establecer su duración óptima. Por otro lado, el tamaño muestral y la tasa de seguimiento por ETE limitan la interpretación de los resultados. El estudio se realizó con un único dispositivo. Por último, el tamaño muestral es relativamente pequeño y de un único centro. Son necesarias series más grandes y estudios experimentales aleatorizados que permitan confirmar estos hallazgos prometedores.

### CONCLUSIONES

Una estrategia de TAPS tras el CPOI con el dispositivo LAmbré parece ser una opción efectiva y segura en pacientes con muy altos riesgos tromboembólico y hemorrágico. Si bien aún se debe establecer su duración óptima, la simplificación del tratamiento antiagregante plaquetario tras el CPOI evaluada en nuestro estudio supone un cambio en el paradigma actual y resulta una opción atractiva desde el punto de vista clínico. Son necesarios más estudios que corroboren nuestros hallazgos.

### FINANCIACIÓN

No hay fondos de financiación en este estudio.

G Model

Document ID: 101616. URL: https://www.revistascardiol.org/?ref=210895312, day 05/10/2023. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

M. Llagostera-Martín et al./Rev Esp Cardiol. 2023;xx(x):xxx-xxx

**CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES**

M. Llagostera-Martín: diseño del estudio, inclusión de pacientes, adquisición de datos, análisis estadístico, interpretación de datos, redacción del manuscrito, revisión del manuscrito, aprobación final del manuscrito. M. Cainzos, H. Tizón-Marcos y A. Calvo-Fernández: interpretación de datos, redacción del manuscrito, revisión del manuscrito, aprobación final del manuscrito. N. Salvatella y H. Cubero-Gallego: inclusión de pacientes, revisión del manuscrito, aprobación final del manuscrito. A. Mas-Stachurska, A. Sánchez-Carpintero y L. Molina: adquisición de datos, revisión del manuscrito, aprobación final del manuscrito. B. Vaquerizo: diseño del estudio, interpretación de datos, redacción del manuscrito, revisión del manuscrito, aprobación final del manuscrito.

**CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses relacionado con el contenido de este manuscrito.

**¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?**

- La mayoría de los pacientes sometidos a CPOI tienen un muy alto riesgo hemorrágico que limita el tratamiento antitrombótico posterior. Las guías de práctica clínica actuales recomiendan el TAPD de duración variable, aunque la evidencia en la que se basan estas recomendaciones es escasa. La trombosis del dispositivo es un evento poco frecuente en el seguimiento de estos pacientes.

**¿QUÉ APORTA DE NUEVO?**

- Un régimen de TAPS tras el CPOI con el dispositivo Lambre parece ser seguro y eficaz, con bajas tasas de trombosis del dispositivo y eventos embólicos en el seguimiento de una cohorte con gran carga de comorbilidad y riesgos isquémico y hemorrágico altos.

**ANEXO A. MATERIAL ADICIONAL**

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.06.005>

**BIBLIOGRAFÍA**

- Hindriks G, Potpara T, Dagres N, et al. The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;42:373–498.
- Skurk C, Landmesser U. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention – state of the art as provided in an updated EHRA/EAPCI consensus statement and future perspectives. *EuroIntervention*. 2020;15:1117–1119.
- Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prophylaxis in Patients with Atrial Fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation*. 2013;127:720–729.
- Holmes DR, Kar S, Price MJ, et al. Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients with Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1–12.
- Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009;374:534–542.
- Lempereur M, Aminian A, Freixa X, et al. Device-associated thrombus formation after left atrial appendage occlusion: A systematic review of events reported with the Watchman, the Amplatzer Cardiac Plug and the Amulet: Device-Related Thrombosis After LAOO. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;90:E111–E121.
- 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;71:1528–1536.
- Gloekler S, Shakir S, Dobies J, et al. Early results of first versus second generation Amplatzer occluders for left atrial appendage closure in patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2015;104:656–665.
- Schmidt B, Chun KRJ. Antithrombotic therapy after left atrial appendage closure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13:105–109.
- Huang H, Liu Y, Xu Y, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure with the Lambre Device for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:2188–2194.
- Nusca A, Bressi E, Colaioni I, Miglionico M, Di Sciascio G. Antiplatelet therapy in valvular and structural heart disease interventions. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8:678–693.
- 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: Final 2-Year Outcome Data of the EWOLUTION Trial Focusing on History of Stroke and Hemorrhage. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12:e006841.
- Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2964–2975.
- Turagam MK, Reddy VY, Dukkupati SR. EWOLUTION of Watchman Left Atrial Appendage Closure to Patients with Contraindication to Oral Anticoagulation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12:e007257.
- Ledwoch J, Sievert K, Boersma LVA, et al. Initial and long-term antithrombotic therapy after left atrial appendage closure with the WATCHMAN. *EP Eur*. 2020;22:1036–1043.
- Lip GYH, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. *Chest*. 2010;137:263–272.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A Novel User-friendly Score (HAS-BLED) to Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010;138:1093–1100.
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123:2736–2747.
- Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. 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;33:1500–1510.
- Ellis CR, Piccini JP. Left Atrial Appendage Closure: Two Steps Forward, One Step Back. *Circulation*. 2018;138:886–888.
- Saw J, Nielsen-Kudsk JE, Bergmann M, et al. Antithrombotic Therapy and Device-Related Thrombosis Following Endovascular Left Atrial Appendage Closure. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:1067–1076.
- Saw J, Tzikas A, Shakir S, et al. Incidence and Clinical Impact of Device-Associated Thrombus and Peri-Device Leak Following Left Atrial Appendage Closure with the Amplatzer Cardiac Plug. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:391–399.
- Dukkupati SR, Kar S, Holmes DR, et al. Device-related Thrombus After Left Atrial Appendage Closure: Incidence, Predictors, and Outcomes. *Circulation*. 2018;138:874–885.
- Simard T, Jung RG, Lehenbauer K, et al. Predictors of Device-related Thrombus Following Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:297–313.
- Park JW, Sievert H, Kleinecke C, et al. Left atrial appendage occlusion with Lambre in atrial fibrillation: Initial European experience. *Int J Cardiol*. 2018;265:97–102.
- Buryz M, Litwinowicz R, Bryndza M, Skowronek R, Ogorzeja W, Bartus K. Percutaneous left atrial appendage closure using the Lambre device. First clinical results in Poland. *Adv Interv Cardiol*. 2019;15:251–254.
- Reinsch N, Ruprecht U, Buchholz J, Edel C, Kälsch H, Neven K. Initial experience of percutaneous left atrial appendage closure using the Lambre device for thromboembolic prevention. *J Cardiovasc Med*. 2018;19:491–496.
- Lam YY. A new left atrial appendage occluder (Lifetech Lambre™ Device) for stroke prevention in atrial fibrillation. *Cardiovasc Revasc Med*. 2013;14:134–136.
- Tzikas A, Shakir S, Gafour S, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*. 2016;11:1170–1179.
- Korsholm K, Nielsen K, Jensen J, Jensen H, Andersen G, Nielsen-Kudsk J. Transcatheter left atrial appendage occlusion in patients with atrial fibrillation and a high bleeding risk using aspirin alone for post-implant antithrombotic therapy. *EuroIntervention*. 2017;12:2075–2082.
- Weise FK, Bordignon S, Perrotta L, et al. Short-term dual antiplatelet therapy after interventional left atrial appendage closure with different devices. *EuroIntervention*. 2018;13:2138–2146.
- Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thümel K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:29–40.

Cómo citar este artículo: Llagostera-Martín M, et al. Efectividad y seguridad de una estrategia de antiagregación plaquetaria simple tras cierre percutáneo de orejuela izquierda en pacientes con FA. *Rev Esp Cardiol*. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.06.005>





RESUM GLOBAL  
DELS RESULTATS



## RESUM GLOBAL DELS RESULTATS

### 6.1 Primer treball: Tancament percutani de l'orelleta esquerra amb un nou dispositiu: eficàcia, seguretat i resultats a mitjà termini

#### Població

Entre Març de 2017 i Novembre de 2019 es van incloure de forma consecutiva un total de 55 pacients amb FA sobre els que es va realitzar el procediment de TPOE amb dispositiu LAmbre®. Les característiques basals d'aquesta població es resumeixen a la **Taula 8**. Cal destacar que es tracta d'una població envellida (edat mitjana  $75 \pm 9,4$  anys) i molt comòrbida amb un 94,5% d'HTA, 74,5% d'IRC (amb un FG mitjà de 35 [17-60] ml/min i un 12,7% de pacients en diàlisi), 49% de diabetis mellitus, 32,7% de cardiopatia isquèmica crònica i 38,2% d'antecedents d'ictus o AIT. Concordant amb aquest perfil clínic, es tracta d'una població de molt alt risc embòlic ( $CHA_2DS_2-VASc$  mitjà  $4,6 \pm 1,6$  punts) i hemorràgic ( $HAS-BLED$  mitjà  $3,9 \pm 1,0$  punts). El 67,3% dels pacients havia presentat prèviament sagnat major (43,6% d'origen gastrointestinal).

Característiques basals (n= 55)	
Edat (anys), $\bar{x} \pm SD$	75 $\pm$ 9,4
Edat $\geq$ 75 anys, n (%)	33 (60)
Sexe femení, n (%)	25 (45,5)
Hipertensió arterial, n (%)	52 (94,5)
Diabetis, n (%)	27 (49,1)
<b>Tipus FA, n (%)</b>	
- Paroxística	22 (40)
- Persistent	5 (9,1)
- Permanent	28 (50,9)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc (punts), $\bar{x} \pm SD$	4,6 $\pm$ 1,6
HAS-BLED (punts), $\bar{x} \pm SD$	3,9 $\pm$ 1,0
Insuficiència cardíaca, n (%)	15 (27,3)
Cardiopatia isquèmica crònica, n (%)	18 (32,7)
Infart de miocardi, n (%)	10 (18,2)
Revascularització coronària, n (%)	16 (29,1)
FEVE (%), $\bar{x} \pm SD$	57 $\pm$ 8,4
Ictus/AIT previs, n (%)	21 (38,2)
Sagnat major previ, n (%)	37 (67,3)
- Gastrointestinal	24 (43,6)
- Ictus hemorràgic	9 (14,5)
- Intracranial	4 (7,3)
- Abdominal/retroperitoneal	1 (1,8)
Insuficiència renal (FG < 60 mL/min/m <sup>2</sup> ), n (%)	41 (74,5)
- Estadi 3a	10 (18,2)
- Estadi 3b	9 (16,4)
- Estadi 4	11 (20)
- Estadi 5	11 (20)
Transplantament renal, n (%)	4 (7,3)
Hemodiàlisi, n (%)	7 (12,7)
INR làbil, n (%)	7 (12,7)
Contraindicació per ACO, n (%)	51 (92,7)
FG per MDRD (mL/min/m <sup>2</sup> ), mediana (p25-p75)	35; (17-60)
Creatinina (mg/dL), mediana (p25-p75)	1,78; (0,98-2,91)
Hemoglobina (g/dL), $\bar{x} \pm SD$	11,6 $\pm$ 1,8

**Taula 8.** Característiques basals de la població inclosa en l'estudi. ACO: anticoagulació, AIT: accident isquèmic transitori, FA: fibril·lació auricular, FEVE: fracció d'ejecció del ventricle esquerre, FG: filtrat glomerular, INR: Índex internacional normalitzat, MDRD: fórmula *Modification of Diet in Renal Disease*, SD: desviació estàndard,  $\bar{x}$ : mitjana mostral.

## Procediment

Els resultats del procediment es resumeixen a la **Taula 9**. Cal destacar que la majoria de procediments es van realitzar guiats per ETE (94,5%) i que en 3 pacients (5,4%) el procediment es va realitzar en presència de trombe a l'OE, mitjançant un procediment sense injecció de contrast. Es va assolir èxit de procediment en 54 dels 55 pacients (98,2%) i cap pacient va ser exclòs a causa de la seva anatomia de l'OE. L'èxit de dispositiu es va aconseguir en el 100% dels pacients als que es va intentar l'implant del mateix (54 pacients). L'implant del dispositiu no va ser possible en un pacient, a causa d'una perforació cardíaca que va requerir cirurgia emergent i que es va produir durant la col·locació de la sonda d'ecografia intracardíaca previ al procediment.

L'estança hospitalària mediana va ser molt curta (1 dia) i en tots els pacients es va realitzar un ecocardiograma transtoràcic previ a l'alta per a assegurar el correcte posicionament del dispositiu i descartar la presència de complicacions.

Variables del procediment	n = 55
Punció transseptal, n (%)	55 (100)
Procediment combinat, n (%)	14 (25,5)
- Coronariografia diagnòstica	11 (20)
- Angioplàstia coronària	1 (1,8)
- Valvuloplàstia mitral	2 (3,6)
ETE intra-procediment, n (%)	52 (94,5)
ICE intra-procediment, n (%)	7 (12,7)
Mida del dispositiu (mm), $\bar{x} \pm SD$	24,9 $\pm$ 3,5
Canvi de mida del dispositiu inicial, n (%)	3 (5,4)
Duració del procediment (min), $\bar{x} \pm SD$	96,6 $\pm$ 27,8
Temps de fluoroscòpia (min), $\bar{x} \pm SD$	17,6 $\pm$ 6,8
Volum de contrast utilitzat (mL), $\bar{x} \pm SD$	125,2 $\pm$ 49,4
Durada estada hospitalària (dies) , mediana (p25-p75)	1 (1-1)

**Taula 9.** Característiques del procediment. ETE: ecocardiograma transesofàgic, ICE: ecocardiograma intracardíac, SD: desviació estàndard,  $\bar{x}$ : mitjana mostral.



## Complicacions peri-procediment

Es van produir un 5,4% de complicacions greus peri-procediment. 1 pacient, la perforació cardíaca descrita prèviament que va requerir cirurgia emergent, va morir a les 48h de la cirurgia per fracàs multiorgànic. Només es va produir un altre vessament pericardíac greu (1,8%), requerint pericardiocentesi i sobre la que posteriorment es va descartar perforació cardíaca mitjançant ETE i TAC, pel que finalment, es va atribuir a inflamació pericardíaca post-procediment. 1 pacient (1,8%) va presentar anemització significativa (BARC 3a) degut a un hematoma femoral requerint transfusió d'un hemoderivat. Pel que fa a complicacions menors, un pacient va presentar una complicació vascular, un pseudo-aneurisma femoral que es va resoldre sense necessitat d'intervenció quirúrgica. No hi va haver cap embolisme del dispositiu ni ictus peri-procediment. Els resultats i les complicacions peri-procediment es descriuen a la **Taula 10**.

Complicacions del procediment	n = 55
Èxit del procediment, n (%)	54 (98,2)
Èxit del dispositiu, n (%)	54 (100) *
Mort, n (%)	1 (1,8) **
<b>Complicacions vasculars, n (%)</b>	2 (3,6)
- Hematoma femoral	1 (1,8)
- Pseudo-aneurisma femoral	1 (1,8)
Ictus/AIT, n (%)	0 (0)
Sagnat major, n (%)	1 (1,8)
- BARC 3a	1 (1,8)
Embolisme del dispositiu, n (%)	0 (0)
Taponament cardíac, n (%)	2 (3,6) **
Cirurgia cardíaca emergent, n (%)	1 (1,8) **

**Taula 10.** Resultats i complicacions peri-procediment. AIT: accident isquèmic transitori, BARC: Bleeding Academy Research Consortium. \* 100% dels pacients als que es va poder realitzar el procediment. \*\* Correspon al mateix pacient.

### Seguiment ecocardiogràfic al mes

Dels 54 pacients als que es va realitzar el procediment de forma exitosa, 50 pacients (92,6%) van realitzar-se l'ETE de control al mes del TPOE. Els 4 pacients restants tenien contraindicació per a ETE degut a patologia esofàgica pel que es va fer seguiment mitjançant ETT per assegurar l'adequat posicionament del dispositiu i descartar imatges suggestives de trombosis. En aquest seguiment no es va produir cap trombosi del dispositiu ni cap fuita peri-dispositiu significativa ( $\geq 5$  mm). En 12 pacients (21,8%) es van documentar petites fuites ( $< 5$  mm).

### Seguiment clínic als 12 mesos

Es va completar el seguiment clínic a l'any en el 100% dels pacients, no hi va haver cap pèrdua de seguiment. La mortalitat global va ser de l'1,8% (1 pacient); es tracta d'un home de 85 anys que va morir als 8 mesos de l'implant per pluri-patologia. Un pacient va presentar un ictus isquèmic durant el seguiment (1,8%). 6 pacients (11%) van presentar un esdeveniment hemorràgic major (BARC  $\geq 3a$ ), un dels quals va ser un ictus hemorràgic. En tots aquests pacients la raó del TPOE havia sigut la ocurrència d'esdeveniments hemorràgics previs. La mediana de temps des del TPOE fins al sagnat va ser de 3,5 mesos [1-9 mesos] i el 83% dels pacients estava sota tractament antiagregant en el moment del sagnat. Els resultats clínics es resumeixen a la **Taula 11** i la descripció detallada dels esdeveniments hemorràgics a la **Taula 12**.

Esdeveniments durant el seguiment	n = 54
Mortalitat global, n (%)	1 (1,8)
Mortalitat cardiovascular, n (%)	0 (0)
Ictus/AIT, n (%)	2 (3,6)
- Isquèmic	1
- Hemorràgic	1
Sagnat major, n (%)	6 (11)
- BARC 3a	5
- BARC 3c	1

**Taula 11.** Esdeveniments clínics als 12 mesos de seguiment. AIT: accident isquèmic transitori, BARC: Bleeding Academy Research Consortium.

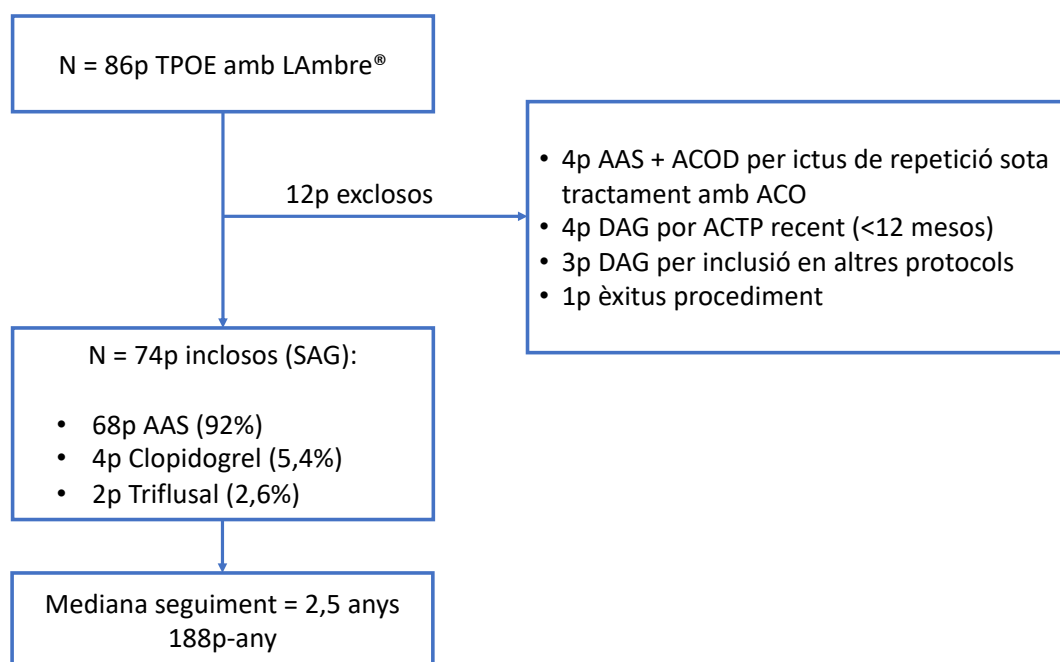
Cas	Tipus de sagnat	Re-sagnat	Mateix tipus de re-sagnat	Temps post-TPOE (mesos)	Tractament antitrombòtic	HAS-BLED basal	Insuficiència renal basal (FG < 60 mL/min/m <sup>2</sup> )
1	Gastrointestinal	Si	Si	6	AAS	4	3b
2	Gastrointestinal	Si	Si	3	AAS	5	3b
3	Gastrointestinal	Si	Si	1	AAS	4	No
4	Desconegut	Si	No	1	AAS	5	3a
5	Desconegut	Si	Si	9	-	6	2
6	Cerebral	Si	No	1	AAS	4	5 - HD

**Taula 12.** Esdeveniments hemorràgics majors durant el seguiment. AAS: àcid acetilsalílic, FG: filtrat glomerular, TPOE: tancament percutani de l'orelleta esquerra

## 6.2 Segon treball: Efectivitat i seguretat d'una estratègia d'antiagregació simple després del tancament percutani de l'orelleta esquerra en pacients amb FA

### Població

Es van incloure un total de 86 pacients entre Maig de 2017 i Març de 2021. D'aquests, 74 pacients van entrar finalment al protocol d'estudi. La raó per a l'exclusió dels 12 pacients restants es resumeix a la **Figura 14**.



**Figura 14.** Diagrama d'inclusió dels pacients a l'estudi. AAS: àcid acetilsalicílic, ACO(D): anti-coagulant(directe), ACTP: angioplàstia coronària percutània, DAG: tractament antiagregant doble, p: pacients, SAG: tractament antiagregant simple

Les dades basals de la població es resumeixen a la **Taula 13**. Novament es tracta d'una població envellida (77 anys [72-83]), amb alta incidència de comorbiditats (92% HTA, 49% DM tipus 2 i 72% IRC) i un molt alt risc tant trombòtic ( $CHA_2DS_2$ -VASc 4 punts [3-6]) i hemorràgic (HAS-BLED 4 punts [4-5]). El 81% dels pacients havia patit un esdeveniment hemorràgic major prèviament, sent

el més freqüent l'origen gastrointestinal (66,7%), seguit de l'ictus hemorràgic (20%) i el 31% dels pacients ja havia presentat prèviament un esdeveniment isquèmic cerebral. Tots els pacients van ser donats d'alta amb tractament antiagregant simple (SAG), el 92% d'ells amb AAS.

Característiques basals	Total pacients (n = 74)
Edat (anys), mediana [p25-p75]	77 [72-83]
Sexe femení, n (%)	32 (43,2)
Hipertensió arterial, n (%)	68 (92,0)
Diabetis, n (%)	36 (48,6)
Tipus FA, n (%)	
- Paroxística	34 (45,9)
- Persistent	5 (6,8)
- Permanent	35 (47,3)
Puntuació CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, mediana [p25-p75]	4 [3-6]
Puntuació HAS-BLED, mediana [p25-p75]	4 [4-5]
Malaltia coronària, n (%)	22 (30,0)
IAM, n (%)	10 (13,5)
Malaltia vascular perifèrica, n (%)	24 (32,4)
Ictus/AIT, n (%)	23 (31,0)
Sagnat major previ, n (%)	60 (81,0)
- Gastrointestinal	40 (66,7)
- Ictus hemorràgic	12 (20,0)
- Intracranial	4 (6,7)
- Abdominal/retroperitoneal	1 (1,7)
- Altres	3 (5,0)
Insuficiència renal (FG < 60 ml/min/m <sup>2</sup> ), n (%)	53 (71,6)
- Estadi 3a (FG <60 ml/min/m <sup>2</sup> )	17 (32)
- Estadi 3b (FG <45 ml/min/m <sup>2</sup> )	12 (22,6)
- Estadi 4 (FG <30 ml/min/m <sup>2</sup> )	11 (20,7)
- Estadi 5 (FG <15 ml/min/m <sup>2</sup> )	13 (24,5)
Hemodiàlisi, n (%)	10 (13,5)
Diàmetre d'AE, mediana [p25-p75]	45 [41-48]
Indicació per al TPOE, n (%)	
- Hemorràgia major prèvia sota tractament amb ACO	60 (81)
- Malaltia renal terminal i alt risc de sagnat	13 (17,6)
Malaltia hepàtica greu	1 (1,4)

**Taula 13.** Característiques basals dels pacients inclosos en l'estudi. ACO: anticoagulant oral; AE: aurícula esquerra; AIT: accident isquèmic transitori; FA: fibril·lació auricular; FG: filtrat glomerular; IAM: infart de miocardi; TPOE: tancament percutani d'orelleta esquerra.

## Resultats ecocardiogràfics durant el seguiment

Es va realitzar seguiment per imatge mitjançant ETE al mes i als 12 mesos de seguiment. Un 90,5% dels pacients van completar el seguiment ecocardiogràfic al mes i un 70,2% als 12 mesos. Els resultats es resumeixen a la **Taula 14**.

Al mes de seguiment s'observa un resultat òptim del TPOE amb un 0% de fuites peri-dispositiu significatives ( $\geq 5$  mm). Un pacient (1,5% dels ETE realitzats) va presentar una imatge suggestiva de trombosi del dispositiu (TRD) que es va confirmar mitjançant TAC cardíaca sincronitzada. Aquest pacient no va presentar esdeveniments isquèmics embòlics durant tot el seguiment.

Als 12 mesos de seguiment, persistia un òptim segellat de l'OE en tots els pacients amb un 0% de fuites significatives. 2 pacients (3,85% dels ETE realitzats) van presentar imatge suggestiva de TRD. Cap d'aquests pacients va presentar tampoc esdeveniments embòlics durant el seguiment (abans ni després del diagnòstic). Tots els pacients amb TRD es van tractar amb ACO a dosis baixes (apixaban 2,5mg/12h) fins a la resolució de la mateixa mitjançant TAC cardíaca.

Variables	Total pacients (n = 74)
<b>ETE a 1 mes, n (%)</b>	67 (90,5)
<b>Trombosis dispositiu, n (%)</b>	1 (1,5)
<b>Fuita peri-dispositiu, n (%)</b>	14 (21,0)
<b>Mida fuita peri-dispositiu, mitjana (DS)</b>	2,8 (0,8)
- < 3mm, n (%)	6 (9)
- 3-4mm, n (%)	8 (12)
- ≥ 5mm, n (%)	0 (0)
<b>Ubicació fuita peri-dispositiu, n (%)</b>	
- Marshall	13 (93,0)
- Mitral	1 (7,0)
<b>ETE als 12 mesos, n (%)</b>	52 (70,2)
<b>Trombosis dispositiu, n (%)</b>	2 (3,85)
<b>Fuita peri-dispositiu, n (%)</b>	11 (21,1)
<b>Mida fuita peri-dispositiu, mitjana (DS)</b>	2,45 (0,82)
- < 3mm, n (%)	6 (11,5)
- 3-4mm, n (%)	5 (9,6)
- ≥ 5mm, n (%)	0 (0)
<b>Ubicació fuita peri-dispositiu, n (%)</b>	
- Marshall	10 (91)
- Mitral	1 (9,0)

**Taula 14.** Resultats del seguiment per imatge al mes i 12 mesos de seguiment. DS: desviació estàndard; ETE: ecocardiograma transesofàgic.

## Resultats del seguiment clínic

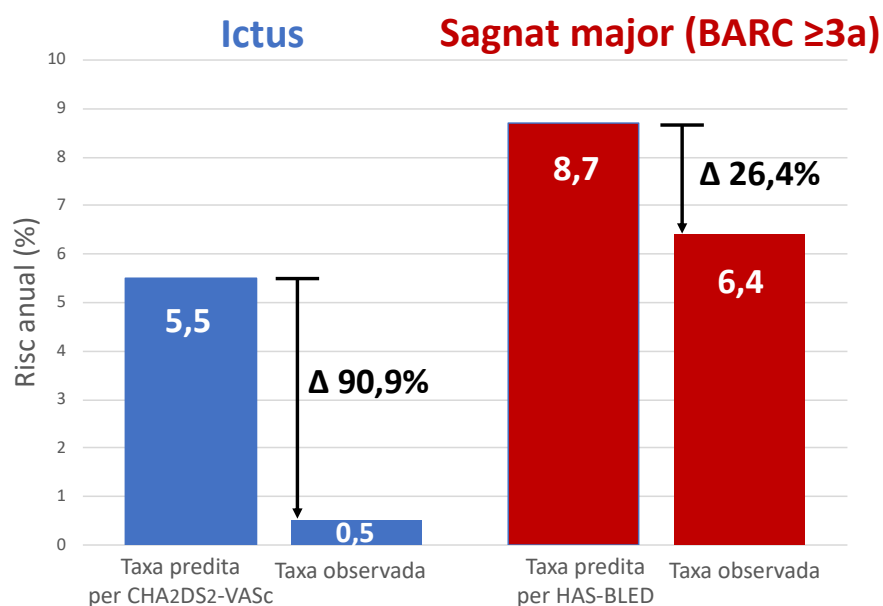
Tots els pacients inclosos en aquest estudi van completar el seguiment clínic. La mediana de seguiment va ser de 2,5 anys [1,65-3,38] amb un total de 188 pacients-any. La duració del tractament amb SAG va ser decidit a discreció del cardiòleg responsable, en funció dels resultats dels ETE de seguiment i el perfil clínic de risc del pacient. La mediana de temps de duració del SAG durant el seguiment va ser de 6 mesos [3-30]. Els resultats clínics es resumeixen a la **Taula 15** i **Figura 15**.

Per a l'objectiu primari d'eficàcia (ictus, AIT o embolisme sistèmic), només 1 pacient (1,3%) va presentar ictus isquèmic durant el seguiment, que es va produir als 2 anys del TPOE. Aquest esdeveniment correspon a una incidència anual d'ictus del 0,5%. D'altra banda, la incidència esperada d'ictus en la població

d'aquest estudi (segons la seva puntuació CHA2DS2-VASc basal) era del 5,5%/any, el que suposa una reducció del risc relatiu del 87,5% respecte la incidència observada.

Variables	Total pacients (n = 74)
Ictus/AIT, n (%)	1 (1,3)
Mortalitat, n (%)	21 (28,4)
- Cardiovascular	2 (9,5)
- No cardiovascular	17 (80,9)
- Desconeguda	2 (9,5)
Hemorràgia major (BARC $\geq$ 3a), n (%)	12 (16,2)
- BARC 3a	8 (67,0)
- BARC 3b	3 (25,0)
- BARC 3c	1 (8,0)

**Taula 15.** Resultats dels objectius primari i secundari de l'estudi. AIT: accident isquèmic transitori; BARC: Bleeding Academy Research Consortium.



**Figura 15.** Taxes d'incidència observada i esperada d'ictus i sagnats majors i reducció relativa del risc. BARC: Bleeding Academy Research Consortium



Respecte als objectius secundaris de seguretat (esdeveniments hemorràgics majors, BARC  $\geq 3a$ ) 12 pacients van presentar-lo durant el seguiment (16,2%). Això suposa una incidència anual del 6,4% i una reducció del risc relatiu respecte el risc teòric de sagnat per puntuació HAS-BLED basal del 26,4%. Cap dels esdeveniments hemorràgics va ser fatal o va necessitar intervenció quirúrgica ni endoscòpica urgent però es van relacionar amb una alta mortalitat en el seguiment (41,6%), amb una mitjana de 9 mesos des del sagnat fins la defunció. Els esdeveniments hemorràgics es descriuen en detall a la **Taula 16**.

	Tipus de sagnat	BARC	Re-sagnat	Mateix tipus de re-sagnat	Temps post-TPOE (m)	SAG durant el sagnat	HAS-BLED	Mort	Temps fins a mort des del sagnat (m)
1	Gastrointestinal	3b	Si	Si	47	No	5	Si	8
2	Gastrointestinal	3a	Si	No	16	Si	6	No	-
3	Gastrointestinal	3a	Si	Si	24	No	4	Si	10
4	Gastrointestinal	3a	Si	Si	1	Si	5	Si	13
5	Desconegut	3a	No	-	9	No	4	No	-
6	Gastrointestinal	3a	Si	Si	1	Si	5	No	-
7	Gastrointestinal	3a	Si	Si	6	Si	4	Si	14
8	Desconegut	3a	Si	No	0	Si	5	No	-
9	Gastrointestinal	3a	Si	Si	27	Si	6	No	-
10	Cerebral	3c	No	-	1	Si	5	No	-
11	Gastrointestinal	3b	Si	Si	6	Si	5	No	-
12	Gastrointestinal	3b	Si	Si	4	Si	5	Si	1

**Taula 16.** Esdeveniments hemorràgics majors durant el seguiment. BARC: Bleeding Academy Research Consortium; m: mesos; SAG: tractament antiagregant simple; TPOE: tancament percutani de l'orelleta esquerra.

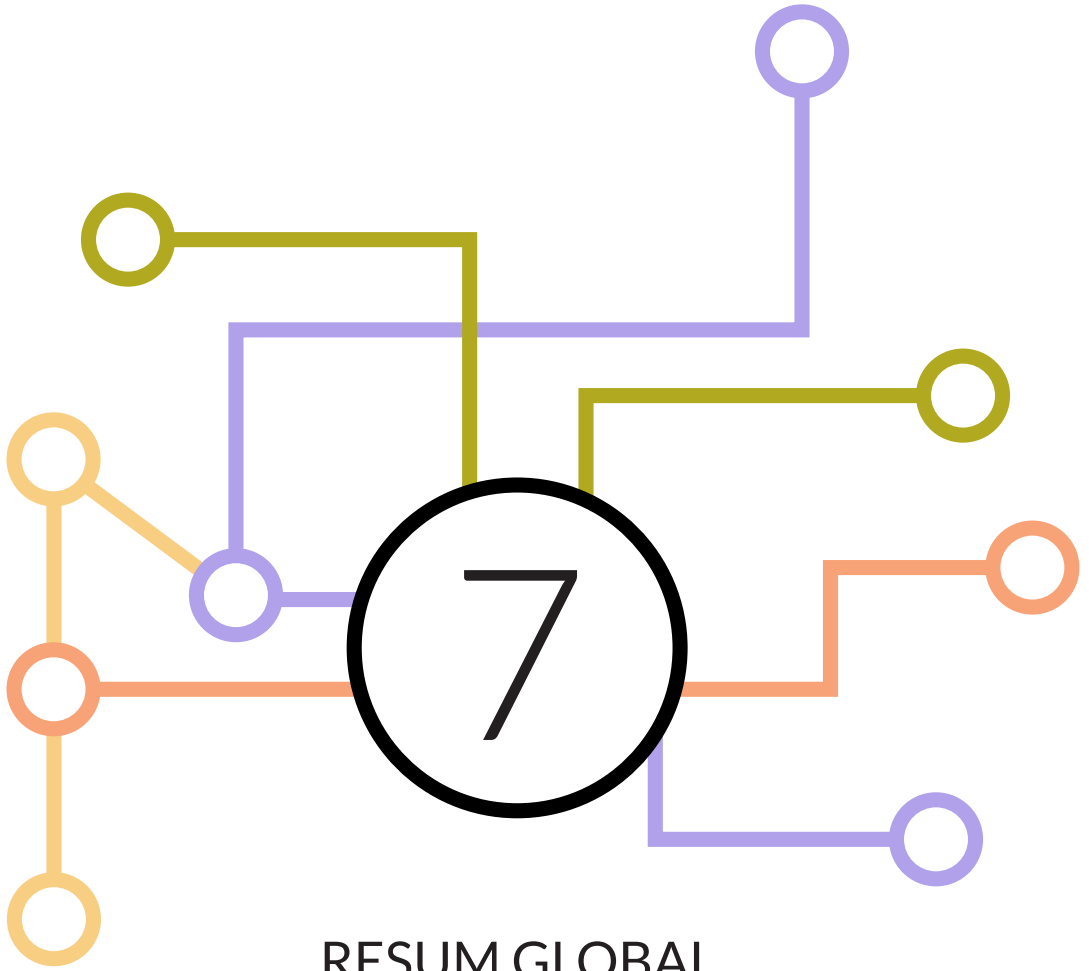
En últim lloc cal destacar l'elevada mortalitat de la població al llarg del seguiment. 2 pacients (2,7%) van presentar mort de causa cardiovascular (cap d'ells deguda o relacionada amb el dispositiu o el procediment de TPOE) i 19 pacients (25,7%) van morir per altres causes. Probablement aquesta alta mortalitat es deguda a la complexitat i l'alta comorbiditat de la població inclosa. La mediana de temps des del TPOE fins a la defunció va ser de 2 anys [1-2,6] el que sugge-

reix la no-futilitat del procediment tot i l'elevada mortalitat d'aquests pacients. Les causes de mortalitat no cardiovascular es detallen a la **Taula 17**.

	CARACTERÍSTIQUES BASALS									CAUSA MORT	TEMPS FINS MORT (m)
	Edat (anys)	HTA	DM	Ictus/AIT	Estadi IRC	Sagnat major	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	HAS-BLED			
1	84	Sí	No	No	3b	Sí	6	5	Desconeguda	55	
2	70	Sí	No	No	5	Sí	3	4	Insuficiència respiratòria	33	
3	76	Sí	No	No	3b	Sí	4	4	Bacterièmia	34	
4	76	Sí	Sí	Sí	4	No	7	5	Síndrome febril	40	
5	86	Sí	Sí	No	2	Sí	6	4	Desconeguda	31	
6	82	Sí	Sí	No	4	No	5	3	Fractura de fèmur	30	
7	75	Sí	No	No	3b	Sí	3	4	Cel·lulitis complicada	21	
8	86	Sí	No	No	3b	Sí	4	4	Insuficiència renal	19	
9	87	Sí	Sí	Sí	4	Sí	9	6	COVID	38	
10	79	Sí	Sí	No	4	Sí	5	4	Síndrome mielodisplàstica	23	
11	74	Sí	No	No	5	Sí	3	5	Colecistitis complicada	24	
12	81	Sí	No	No	4	Sí	4	5	COVID	16	
13	84	Sí	No	Sí	2	Sí	6	4	Desconeguda	2	
14	65	Sí	Sí	No	3a	Sí	6	5	Bacterièmia	3	
15	85	Sí	No	Sí	2	Sí	6	4	Fractura fèmur	28	
16	83	Sí	Sí	Sí	5	Sí	8	6	Fractura fèmur	26	
17	68	Sí	Sí	Sí	2	Sí	6	6	Pneumònia	11	
18	87	Sí	Sí	No	3b	Sí	4	5	Colitis infecciosa	5	
19	80	Sí	Sí	No	2	Sí	6	3	Neoplàsia pàncrees	12	

**Taula 17.** Descripció de la mortalitat no cardiovascular durant el seguiment. AIT: accident isquèmic transitori; DM: diabetis mellitus; HTA: hipertensió arterial; IRC: insuficiència renal crònica; m: mesos; TPOE: tancament percutani de l'orelleta esquerra.





RESUM GLOBAL  
DE LA DISCUSIÓ



## RESUM GLOBAL DE LA DISCUSIÓ

En la present tesi doctoral hem analitzat l'eficàcia i la seguretat d'un nou dispositiu dissenyat per al tancament percutani de l'orelleta esquerra i d'altra banda, hem avaluat la factibilitat d'una estratègia de tractament antitrombòtic simplificat, basada en un règim d'antiagregació simple després del procediment de TPOE.

Per a assolir tal objectiu, s'ha dividit el treball en dues parts. Una primera publicació que ha avaluat el rendiment del dispositiu LAmbre® en una cohort monocèntrica, analitzant les característiques de l'implant, la seva eficàcia per a la prevenció d'esdeveniments tromboembòlics a 12 mesos de seguiment; així com la seva seguretat, basada en l'adveniment de complicacions peri-procedimentals. La segona publicació avalua l'efectivitat i la seguretat d'un tractament antiagregant simple post-TPOE analitzant la incidència d'esdeveniments tromboembòlics i trombosi de dispositiu durant un període de seguiment més prolongat (2,5 anys) així com la incidència d'esdeveniments hemorràgics majors, comparant posteriorment aquesta incidència amb el risc teòric de la població inclosa.

### **7.1 Rendiment del nou dispositiu LAmbre® per al tancament percutani de l'orelleta esquerra**

La primera publicació d'aquesta tesi, és el registre amb major nombre de pacients amb seguiment a 12 mesos a nivell europeu, que analitza els resultats del dispositiu LAmbre® per al TPOE.

El desenvolupament de nous dispositius per al TPOE busca en els últims anys simplificar el procediment, fer-lo més segur reduint el nombre de complicacions peri-procediment i augmentar-ne l'eficàcia, assegurant un complet segellat de l'orelleta esquerra i per tant evitant els esdeveniments tromboembòlics futurs.

Així doncs, per tal d'analitzar els resultats d'aquesta publicació i per tant, avaluar l'eficàcia i la seguretat d'un dispositiu per al TPOE hem de separar l'anàlisi

en quatre apartats ben diferenciats: rendiment del procediment, complicacions peri-procediment, resultat ecogràfic del tancament i resultats clínics post-procediment.

L'anàlisi del rendiment del procediment de TPOE amb dispositiu LAmbre® en el nostre estudi és prometedor. Amb un 98,2% d'èxit tècnic del procediment (adequada exclusió de l'OE, absència de complicacions relacionades amb el dispositiu i absència de fuita residual >5mm) (104) i un 100% d'èxit de dispositiu (alliberació i implant correcte del dispositiu en la posició adequada), així com la falta d'exclusió de cap procediment degut a l'anatomia de l'orelleta esquerra, apunten el LAmbre® com un dispositiu polivalent que pot facilitar el procediment de TPOE. Els nostres resultats són equiparables als estudis prèviament realitzats amb dispositiu LAmbre® que varen apuntar èxits de procediment 99,4 – 100% i èxits de dispositiu entre 92 i 99,4%<sup>(98,99,105)</sup> i són superiors a les dades publicades dels estudis clàssics amb altres tipus de dispositius com el PROTECT-AF i CAP (amb dispositiu Watchman®), que presentaven una taxa d'èxit de procediment del 91,3 i 95% respectivament<sup>(87)</sup>. Posteriorment, un estudi alemany observacional prospectiu va analitzar les diferències d'implant entre els dispositius LAmbre®, Amulet® i Watchman®<sup>(106)</sup>; no va trobar diferències en la taxa d'èxit de l'implant entre dispositius; tot i que cal destacar que la mida mostral era molt baixa (n= 30 per al braç de LAmbre®).

D'altra banda, cal ressaltar també la baixa necessitat de canvi de mida del dispositiu durant el procediment (5,4%) en el nostre estudi. Aquest valor és comparable també amb l'altre gran estudi realitzat a Europa amb LAmbre® (5%)<sup>(99)</sup> i inferior a dades d'altres dispositius com els publicats sobre ACP® i Amulet® que informen necessitats de redimensionament entre el 6-8%<sup>(93)</sup>. Aquesta característica és evidentment favorable per a abaratir els costos del procediment i probablement sigui deguda a la gran varietat de mides disponibles de LAmbre®.

La incidència de complicacions majors peri-procediment (5,4%) va ser similar a les d'estudis previs amb dispositiu LAmbre®. L'estudi de *Huang et al*, realitzat en 12 centres xinesos, va incloure 152 pacients i va mostrar una taxa de

complicacions majors peri-procediment del 3,3%<sup>(98)</sup>. En l'estudi europeu de *Park et al.*, es descriuen un 6,7% de complicacions majors amb 1 èxitus (pacient post-cirurgia cardíaca de reparació de perforació després del posicionament del dispositiu), 1 cirurgia vascular de reparació de pseudo-aneurisma femoral i 2 vessaments pericardíacs greus que van requerir pericardiocentesi<sup>(99)</sup>. Novament si comparem la nostra incidència de complicacions majors del nostre estudi respecte els estudis clàssics d'altres dispositius com Watchman®, també resulten equiparables. Els estudis PROTECT-AF i PREVAIL van mostrar una taxa de complicacions del 8,7% i 4,5% respectivament. Així mateix, cal destacar que cap de les complicacions majors esdevingudes va ser relacionada amb el propi dispositiu.

En darrer lloc, vam fer una sub-anàlisi detallada de les complicacions produïdes en el nostre estudi, observant que totes elles es van produir en la primera meitat dels implants (primers 27 pacients), mentre que en la segona meitat (últims 28 pacients), no es va produir cap complicació. Això podria estar en relació amb la corba d'aprenentatge dels operadors, suggerint que el dispositiu LAmbre® podria ser encara més segur amb el temps i l'experiència acumulada de l'equip implantador. Aquest fet ha sigut observat també en altres estudis de dispositius de TPOE, com en l'anàlisi de seguretat del PROTECT-AF que va posar de manifest que es produïen el doble de complicacions majors peri-procediment en la primera meitat d'implants respecte la segona meitat (10% vs. 5,5%)<sup>(87)</sup>.

Pel que fa als resultats ecocardiogràfics a 1 mes de l'implant del dispositiu, realitzat en 50 pacients (92,6%), observem dades molt positives. No es va observar cap imatge suggestiva de trombosi del dispositiu. En l'estudi de *Huang et al.*, es descriu una incidència d'1,3% de trombosi de dispositiu en l'ETE dels 3 mesos de seguiment. D'altra banda, una revisió sistèmica de 30 estudis de TPOE amb dispositius Watchman®, ACP® i Amulet® va observar una incidència global de trombosi del dispositiu (avaluada mitjançant ETE o TAC) del 3,9% amb una mediana de temps des de l'implant de 1,5 mesos [0,5-2,9 mesos], el que suggereix que la trombosi del dispositiu es sol produir de forma precoç<sup>(107)</sup>.



D'altra banda tampoc vam observar cap cas de fuga peri-dispositiu significativa ( $\geq 5\text{mm}$ ) ni d'interferència del dispositiu amb l'aparell mitral. Un 21,8% dels pacients presentava fuites no significatives ( $< 5\text{mm}$ ). La incidència de fuites peri-dispositiu significatives després del procediment de TPOE és molt variable a la literatura actual: per a dispositiu LAmbre® s'han descrit incidències 0,8-5%<sup>(98,99)</sup>, mentre que per a la resta de dispositius la incidència de fuites globals peri-dispositiu oscil·la entre el 9-54%<sup>(108)</sup>.

Finalment, els resultats clínics del nostre estudi també resulten notables a un any de seguiment. Només un pacient (1,8%) va ser èxitus durant el seguiment i un pacient (1,8%) va presentar un esdeveniment isquèmic cerebral. Es tracta d'una pacient de 73 anys amb molt alta comorbiditat (entre elles IRC en diàlisi) que va presentar clínica de dèficit neurològic en context d'un episodi d'hipotensió durant una sessió de diàlisi. L'estudi d'imatge cranial realitzat durant l'episodi van mostrar àrees isquèmiques cerebrals antigues sense relació anatómica amb la regió de la clínica neurològica presentada. Per tot això, la sospita d'etiologia aguda tromboembòlica d'aquesta pacient resulta molt baixa.

6 pacients (11%) van presentar un esdeveniment hemorràgic major (5 BARC 3a i 1 BARC 3c). El sagnat més greu va ser un ictus hemorràgic d'una pacient amb metàstasis cerebrals que estava en tractament amb AAS durant l'esmentat episodi. Tots els episodis de sagnat es van produir en pacients que ja havien presentat hemorràgies anteriorment i en la gran majoria (67%) van ser del mateix origen.

L'estudi de *Park et al*, amb dispositiu LAmbre® va descriure a 12 mesos de seguiment una mortalitat del 3% (no relacionada amb el dispositiu ni el procediment), 1,6% d'ictus i 5% de sagnats menors.

Cal destacar que els resultats del nostre estudi són encara més remarcables tenint en compte el perfil de complexitat clínica i d'alt risc isquèmic i hemorràgic dels pacients inclosos ( $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$   $4,6 \pm 1,6$  y  $\text{HAS-BLED}$   $3,9 \pm 1,0$ ). Si comparem per exemple amb l'estudi EWOLUTION<sup>(101)</sup> que va incloure més de 1000 pacients amb dispositiu Watchman® en vida real, observem que la

població tenia un risc isquèmic similar ( $CHA_2DS_2$ -VASc  $4,5 \pm 1,6$ ) però un risc hemorràgic inferior (HAS-BLED  $2,3 \pm 1,2$ ) i un nombre molt menor de pacients amb IRC (15,8% vs. 74,5% en el nostre estudi) i de pacients amb antecedents de sagnat previ (31,3% vs. 67,3% en el nostre estudi). En aquest estudi es va observar una incidència d'ictus/AIT del 2%-any i d'hemorràgia major del 2,7%-any. En un estudi de TPOE realitzat en pacients amb IRC terminal en diàlisi, la incidència de sagnat major va ser del 8,7%<sup>(109)</sup>. Així doncs, tot i ser una població de molt alt risc clínic sembla que el TPOE amb dispositiu LAmbre® podria ser eficaç i segur a mig termini.

## 7.2 Ús de tractament antiagregant simple després del tancament percutani de l'orelleta esquerra

Sabem que el TPOE té per objectiu segellar per complet l'orelleta esquerra per tal d'evitar la formació i alliberació de trombes cardíacs en pacients amb FA, evitant així l'ús de tractament anticoagulant de per vida en aquests pacients. Tot i això, és conegut que sobre la superfície no endotelitzada del dispositiu de TPOE es poden formar coàguls, que poden donar lloc a esdeveniments tromboembòlics, per la qual cosa, és necessari administrar tractament antitrombòtic després del procediment i fins a la completa endotelització del mateix.

Actualment, es desconeix quin és el temps necessari per aconseguir la endotelització completa del dispositiu; s'han realitzat varis estudis amb anatomia patològica per a estudiar aquest procés d'endotelització, mostrant resultats dispars. *Schwartz et al.*<sup>(110)</sup> van publicar un primer estudi de caracterització histopatològica sobre l'endotelització del dispositiu de TPOE (Watchman®) en gossos: als 3 dies de l'implant, la superfície del dispositiu presentava trombe organitzat amb infiltrat neutrofílic i ja s'observava una capa fina de fibrina segellant els espais entre la paret auricular i el dispositiu; als 45 dies ja es podia observar una superfície neo-endocàrdica organitzada: una capa de cèl·lules endotelials i cèl·lules musculars llises subjacents cobria la superfície segellant per complet el dispositiu; als 90 dies es va observar la presència de pannus fibròtic extens, cobert d'una monocapa de cèl·lules endotelials sanes, paral·lelament, el trombe organitzat es converteix en teixit fibrós sense inflamació residual.

Del mateix estudi, la necròpsia en humans va mostrar troballes similars. *Kar et al.*<sup>(111)</sup> van estudiar també en un model caní l'endotelització de dispositius Watchman® i Amplatzer®: Als 28 dies de l'implant s'observava l'endotelització completa de la superfície del dispositiu mitjançant una capa neo-endocàrdica. D'altra banda, s'ha reportat algun cas d'endotelització incompleta a 10 mesos després del TPOE amb dispositiu Watchman®<sup>(112)</sup>, cosa que reforça la idea que realment el procés d'endotelització no es coneix completament i que cal monitoritzar la possible formació de TRD durant el seguiment d'aquests pacients.

L'esquema més utilitzat actualment per a la majoria de dispositius de TPOE és l'administració de doble antiagregació (DAG) entre 45 i 60 dies per posteriorment, mantenir tractament antiagregant simple de forma indefinida (a excepció del dispositiu Watchman® que recomana un tractament inicial d'AVK+AAS durant els primers 45 dies)<sup>(113)</sup>. No obstant això, aquest tractament antitrombòtic no està exempt de riscos, ja que el tractament antiagregant s'ha relacionat amb esdeveniments hemorràgics en estudis previs de pacients amb FA tractats amb AAS. Aquests pacients, presentaven un augment de la incidència de sagnat sense benefici en la reducció d'esdeveniments tromboembòlics<sup>(114)</sup>.

Malgrat les indicacions de tractament antitrombòtic dels principals estudis de TPOE, sabem que el perfil de pacient inclòs en aquests estudis no es correspon als de la vida real que requereixen aquest procediment. Els pacients en vida real, com és el cas dels nostres treballs, presenten un major risc de sagnat i més antecedents de sagnat previ, pel que és important simplificar al màxim el tractament antitrombòtic post-TPOE. Tant és així, que estudis en vida real com l'EWOLUTION (13% de SAG o absència de tractament antiagregant a l'alta del TPOE)<sup>(101)</sup> o el registre RELEXAO (REgistry on Real-Life EXperience With Left Atrial Appendage Occlusion: 35,8% SAG + 7,7% d'absència de tractament a l'alta)<sup>(115)</sup>, demostren que l'ús d'antiagregants post-TPOE difereix de la indicació recomanada d'aquest tractament. Posteriorment, s'han començat a explorar estratègies simplifiades d'antiagregació simple amb AAS (en dispositius Amplatzer®), amb excel·lents resultats<sup>(116)</sup>.

El segon article d'aquesta tesi avalua per primer cop, l'ús d'un esquema de tractament antitrombòtic simplificat, mitjançant l'administració de mono-antiagregació (92% AAS) en una cohort prospectiva i consecutiva de 74 pacients amb FA entre Maig de 2017 i Març de 2021 sobre els que es realitza TPOE amb dispositiu LAmbre®. Durant un seguiment medià de 2,5 anys [1,65-3,38 anys], l'efectivitat d'aquest tractament va ser valorat mitjançant objectius clínics (combinat d'ictus, AIT i embolisme sistèmic) i objectius per imatge cardíaca (presència de trombosi del dispositiu per ETE o TAC cardíaca); d'altra banda la seguretat va ser avaluada mitjançant la incidència d'esdeveniments hemorràgics majors (BARC  $\geq$ 3a). Com a objectius secundaris, es van analitzar la mortalitat cardiovascular i per totes les causes.

Pel que fa als resultats d'efectivitat per imatge cardíaca, es van produir un total de 3 TRD (1 a l'estudi del mes de seguiment i 2 a l'estudi dels 12 mesos de seguiment). Això suposa una taxa de TRD del 4% de la cohort global i del 2,5% per ETE realitzat. Aquests resultats són equiparables a altres estudis amb règims antitrombòtic més agressius, que han mostrat incidències anuals molt variables d'entre el 0,9% i el 7,2%<sup>(117)</sup>.

Una altra incògnita al voltant de les TRD és la seva repercussió clínica en forma d'esdeveniments isquèmics, per la seva capacitat teòrica d'embolisme sistèmic. Novament hi ha dades molt discordants sobre aquesta qüestió. En l'estudi EWOLUTION es va observar una incidència de TRD del 4,1% sense presentar cap d'aquests pacients esdeveniments tromboembòlics durant un seguiment de 21 mesos<sup>(101)</sup>. De forma similar l'estudi retrospectiu multicèntric amb dispositiu ACP®, la incidència de TRD fou del 3,2% i tampoc es va associar amb la presència d'esdeveniments tromboembòlics<sup>(118)</sup>. Això contrasta amb les dades d'altres estudis com el de *Dukkipati et al.*<sup>(119)</sup> que va analitzar les cohorts de pacients dels grans estudis de dispositiu Watchman®. D'un total de 1.739 pacients, la incidència de TRD fou del 3,74% i aquests pacients presentaren una incidència d'embolisme sistèmic superior respecte els pacients sense TRD (6,28% vs. 1,65%-any;  $p < 0,001$ ). En la mateixa línia, l'estudi de *Simard et al.*<sup>(120)</sup> va fer una anàlisi de casos emparellats amb i sense TRD (en proporció 1:2) amb varis dispositius de TPOE. En aquest

estudi es va observar que la TRD s'associa amb una incidència superior d'esdeveniments cardiovasculars majors durant el seguiment (29,5% vs. 14,4%;  $p < 0,001$ ) a causa sobretot d'ictus isquèmics (16,9% vs. 3,6%;  $p = 0,01$ ). Cal destacar que en aquest estudi no es van trobar diferències respecte l'esquema de tractament antitrombòtic utilitzat (SAG vs. DAG) per a la incidència de TRD. En el nostre treball, cap de les TRD es va relacionar amb esdeveniments isquèmics durant el seguiment. Probablement, aquesta disparitat de resultats pugui estar influïda per la possibilitat que algunes imatges interpretades com a TRD en els ETE siguin finalment pannus hipertròfic o reacció fibròtica extensa sobre la superfície del dispositiu amb baixa capacitat embòlica. A la **Taula 18** es realitza una comparació detallada dels principals estudis sobre TRD analitzant la seva incidència en funció del tipus de dispositiu i tractament antitrombòtic administrat.

Estudi	N	Dispositiu	Temps seguiment imatge; m (adherència; %)	Tècnica d'imatge diagnòstica (%)		Tractament a l'alta (%)			TRD (%)
				ETE	TAC	ACO	DAG	SAG	
Dukkipati et al; 2018 <sup>119</sup>	1,739	WATCHMAN	- 1,5 (98,7)- 6 (96,8)- 12 (90,9)	100	0	100	0	0	3,74
Boersma et al; 2019 <sup>101</sup>	835	WATCHMAN	- 1-3 (100)	?	?	27	60	14	4,1
Weise et al; 2018 <sup>121</sup>	298	WATCHMAN + ACP	- 1,5 (85,9)- 27 (33,9)	100	0	0	100	0	2
Saw et al; 2017 <sup>118</sup>	339	ACP	- 6,6 (100)	100	0	6	62	32	3,2
Tzikas et al; 2016 <sup>122</sup>	1,047	ACP	- 7 (63)	100	0	39,8	15,7	34,7	4,4
Korsholm et al; 2017 <sup>116</sup>	107	ACP + Amulet	- 1,5-2 (96,3)- 12 (78,5)	100	100	0	12,2	87,8	1,9
Huang et al; 2017 <sup>98</sup>	152	LAmbre	- 3 (100?)- 12 (79,6)	100	0	0	100	0	1,3
Llagostera et al; 2023	74	LAmbre	- 1 (90,5)- 12 (70,2)	100	100	0	0	100	4

**Taula 18.** Comparació de la incidència de TRD del nostre estudi amb altres treballs de referència i en funció del tipus de dispositiu i tractament antitrombòtic emprats. ACO = anticoagulació; ACP = Amplatzer cardíac plug®; DAG = doble antiagregació; ETE = ecocardiograma transesofàgic; m = mesos; SAG = antiagregació simple; TAC = tomografia axial computeritzada; TRD = trombosi relacionada amb el dispositiu.

Respecte a la valoració de l'efectivitat clínica del tractament amb SAG per a la prevenció d'esdeveniments embòlics, observem uns resultats molt destacables. El nostre estudi mostra una taxa observada d'ictus/AIT del 0,5%/any, el que suposa una reducció del risc relativa del 91%, respecte a la taxa esperada d'ictus basada en la predicció de risc de la nostra població segons  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ . Novament, aquests resultats són comparables amb estudis previs que varen utilitzar règims antitrombòtics més agressius. L'estudi en vida real EWO-LUTION prèviament esmentat, va incloure 1.020 pacients dels quals, el 60% van rebre DAG i el 27% ACO durant almenys 2 mesos. Durant el seguiment es va registrar una taxa anual d'ictus isquèmic del 1,3% amb una reducció del risc relativa per  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  del 83%. D'altra banda en el registre europeu d'Amplatz® que va incloure 1.047 pacients amb un seguiment mitjà de 13 mesos el 59% d'aquests pacients eren donats d'alta amb DAG o ACO després del TPOE. En aquest cas la incidència d'ictus va ser del 2,3% anual amb una reducció del risc relatiu més modest, del 59%(122).

Si comparem amb l'únic estudi disponible que ha provat prèviament una estratègia d'antiagregació simple post-TPOE, realitzat amb dispositius ACP® i Amulet®, els nostres resultats són igualment encoratjadors. *Korsholm et al.*, van utilitzar SAG amb AAS en 107 pacients d'alt risc hemorràgic. La cohort d'estudi és comparable amb la nostra població d'estudi amb un  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  mitjà de  $4,4 \pm 1,6$  i un HAS-BLED mitjà  $4,1 \pm 1,1$ . La incidència d'ictus en aquest estudi va ser del 2,3%/any amb una reducció del risc relatiu del 61%<sup>(116)</sup>.

En quant al dispositiu LAmbré®, únicament disposem de dades amb tractament DAG com les de l'estudi europeu de *Park et al.* on els pacients van rebre el tractament estàndard de DAG durant 3 mesos, presentant una taxa d'esdeveniment isquèmic cerebral del 2%/any<sup>(99)</sup>. Així doncs sembla que la simplificació del tractament antiagregant en dispositiu LAmbré® podria ser igualment efectiva per a la prevenció d'esdeveniments tromboembòlics.

En últim terme, cal analitzar els resultats de seguretat de l'estratègia SAG post-TPOE. Si bé la nostra hipòtesi pressuposava que la simplificació del tractament antiagregant comportaria una reducció dels esdeveniments hemorràgics, hem

observat una alta incidència de sagnats majors durant el seguiment dels nostres pacients (12 pacients; 16,2%; 6,4%/any). El 75% dels sagnats es van produir en pacients que encara prenen SAG de forma precoç, amb un temps medià fins sagnat de 3,5 mesos. La resta d'esdeveniments hemorràgics en pacients que ja no prenen SAG es van produir de forma tardana, amb una mediana de temps fins sagnat de 24 mesos. Així mateix, els esdeveniments hemorràgics es van relacionar amb una alta mortalitat a 12 mesos (44,4%). Aquesta dada reforça la idea que ens trobem davant d'un perfil de pacient amb alta propensió al sagnat, que clarament es beneficia de la simplificació del tractament antitrombòtic, per reduir tant el nombre com la gravetat dels esdeveniments hemorràgics futurs.

Tot i la elevada incidència de sagnats en el nostre estudi, segueix existint un benefici teòric respecte el risc teòric segons HAS-BLED amb una reducció del risc relativa anual del 26,4%.

Els nostres resultats d'esdeveniments hemorràgics són lleugerament pitjors respecte l'altre estudi de referència en la utilització de SAG post-TPOE. En aquest estudi de *Korsholm et al.*<sup>(116)</sup>, s'informa una taxa de sagnat major de 3,8%/any amb una reducció del risc relatiu per HAS-BLED del 57% (essent la nostra reducció observada del 26,4%). Com s'ha apuntat prèviament, si bé les poblacions d'estudi són comparables respecte al risc de sagnat basal per HAS-BLED (4,1 vs. 4 en el nostre estudi) no ho són quant a altres comorbiditats directament relacionades amb el risc i propensió al sagnat com la IRC (13% vs. 72% en el nostre estudi). Així doncs, creiem que la nostra taxa de sagnats pot estar augmentada per un perfil de pacient amb major predisposició i risc de sagnat. De nou, aquest resultat apunta la transcendència i la necessitat de simplificar el tractament antiagregant després del TPOE.

### 7.3 Tractament antiagregant simple de curta durada

En base als bons resultats obtinguts al segon estudi d'aquesta tesi, pel que fa a la seguretat i l'eficàcia del tractament SAG post-TPOE, vam realitzar un sub-estudi enfocat a valorar una pauta escurçada de tractament SAG (<6m). Aquest sub-estudi es va presentar com a comunicació oral al Congrés de la Sociedad Española de Cardiologia del 2022 i el seu resum es pot visualitzar a l' **Annex 1**.

Aquest sub-estudi va incloure 40 pacients amb FA amb perfil clínic d'alt risc isquèmic i hemorràgic (CHA2DS2-VASc  $4,65 \pm 2,2$ , HASBLED  $4,1 \pm 1,2$  i 67,5% d'IRC) i sobre els que es va realitzar TPOE amb dispositiu LAmbre®. A l'alta 39 pacients (97,5%) dels pacients va rebre AAS en monoteràpia i 1 pacient va rebre clopidogrel per al·lèrgia a l'AAS. El seguiment d'aquests pacients es va fer clínicament als 3 i 12 mesos del TPOE i mitjançant ETE al mes i 12 mesos de l'alta. Si a l'ETE del mes no hi havia imatge suggestiva de TRD i el pacient no presentava cap altre indicació mèdica per a l'ús d'antiagregants de forma indefinida (p.ex cardiopatia isquèmica o vasculopatia perifèrica), el SAG es suspenia abans dels 6m, a discreció del seu facultatiu responsable. La mediana de duració del tractament SAG va ser de 3 mesos [1,25-5 mesos]. Durant el seguiment a 12 mesos, cap pacient va presentar TRD ni esdeveniments isquèmics embòlics. 4 pacients (10%) van presentar esdeveniments hemorràgics majors durant el seguiment, però el 75% d'ells ho van fer mentre encara estaven en tractament amb AAS. Si bé no es poden extreure conclusions fermes d'aquest registre, llança una hipòtesi a explorar en futurs estudis.

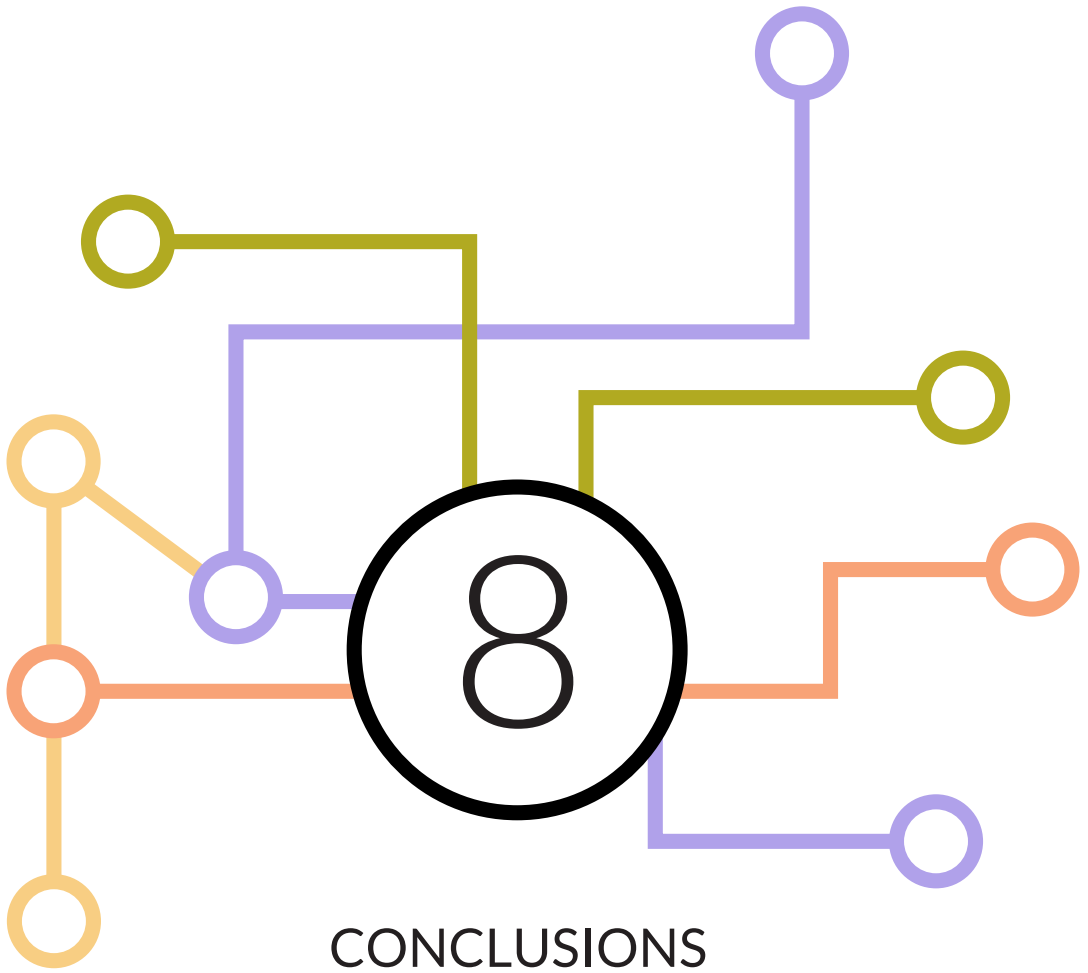


## 7.4 Limitacions

Les principals limitacions d'aquesta tesi deriven del caràcter observacional dels estudis que la conformen i el modest nombre de pacients inclosos, cosa que no permet establir relacions causals ni asseverar que els resultats obtinguts siguin deguts a la intervenció realitzada, degut a la manca de grup comparador. Tanmateix, la manca d'aleatorització pot fer que els resultats obtinguts estiguin influïts per factors confusors no considerats. En absència de grup control s'ha utilitzat com a mode d'aproximació la estimació de predicció d'esdeveniments mitjançant les escales  $CHA_2DS_2$ -VASc i HAS-BLED.

Una altra de les limitacions és la modesta taxa d'adherència al seguiment ecogràfic mitjançant ETE a llarg termini, que podria limitar la interpretació dels resultats sobre la TRD i les fuites peri-dispositiu d'ambdós estudis.

En darrer lloc, una altra de les limitacions importants d'aquesta tesi és la manca de protocol·lització de la duració del tractament antiagregant administrat, essent cada cardiòleg responsable el que decidia la durada del tractament al llarg del seguiment, en base als resultats ecogràfics i el perfil clínic de risc del pacient. Per això, no és possible establir la durada òptima del tractament en els nostres estudis, tot i que en el sub-estudi presentat a l'Annex s'intenta explorar aquesta qüestió d'una forma més acotada.



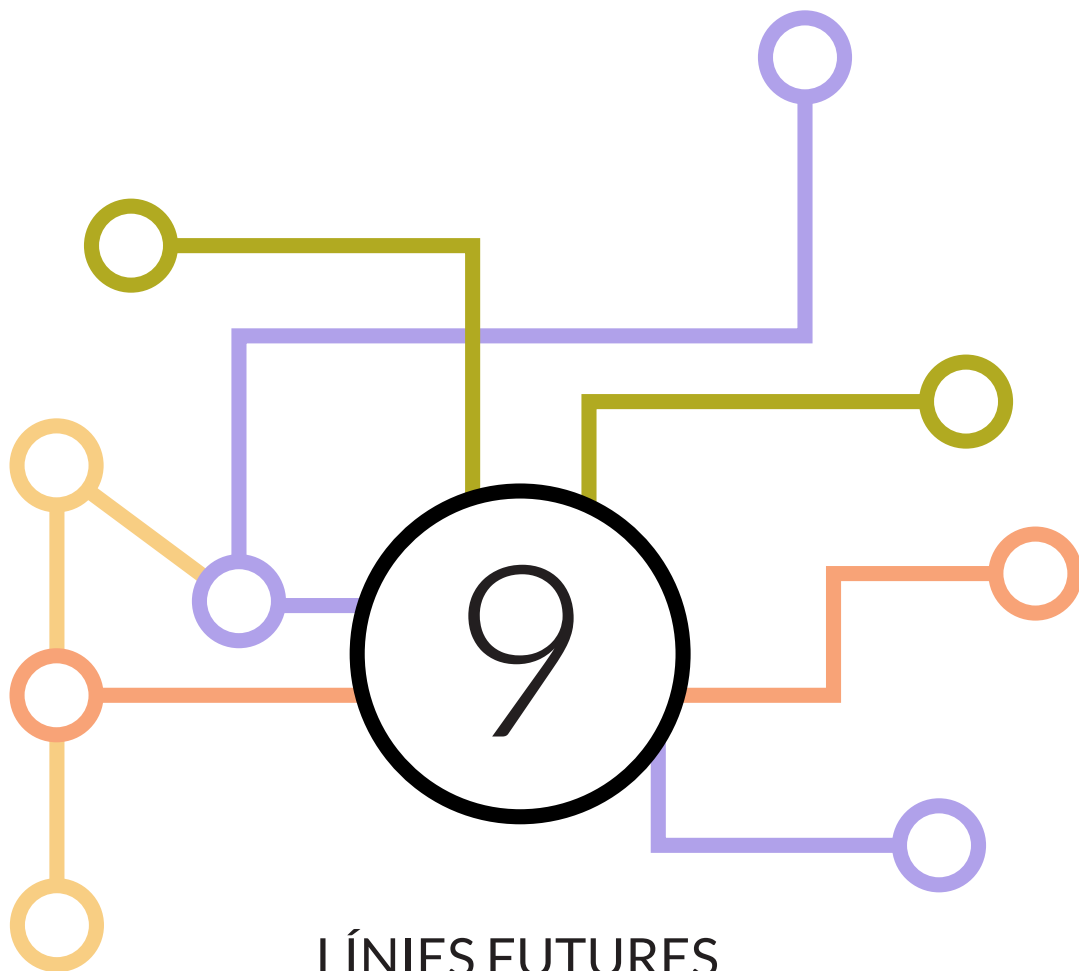


## CONCLUSIONS

---

- L'ús del dispositiu LAmbre® per al TPOE és efectiu per a la prevenció d'esdeveniments tromboembòlics a mig termini en una població d'alt risc trombòtic i hemorràgic. Altrament sembla segur, amb una baixa incidència de complicacions peri-procediment, que a més a més, es redueix dràsticament a mesura que l'equip guanya experiència en el seu implant.
- El dispositiu LAmbre® presenta una alta taxa d'èxit tècnic del procediment, permetent el tancament de tot tipus d'orelleta esquerra independentment de la seva anatomia i amb una baixa necessitat de canvi de mida del dispositiu durant l'implant.
- El dispositiu LAmbre® ofereix un segellat òptim de l'orelleta esquerra amb absència de fuites peri-dispositiu significatives durant el seguiment.
- La utilització d'un esquema simplificat de mono-antiagregació després del TPOE en pacients amb alt risc hemorràgic sembla efectiu, sense augmentar la incidència de TRD ni esdeveniments isquèmics embòlics respecte altres règims antitrombòtics més agressius.
- Tot i la simplificació del tractament antitrombòtic post-TPOE, es segueix presentant una alta incidència d'esdeveniments hemorràgics durant el seguiment, que a més a més, es relacionen amb una alta mortalitat. Aquest fet, fa palès l'alt risc i fragilitat dels pacients que es sotmeten al TPOE en vida real i reforça la idea i la necessitat de simplificar el seu tractament després del procediment.





LÍNIES FUTURES  
D'INVESTIGACIÓ



## LÍNIES FUTURES D'INVESTIGACIÓ

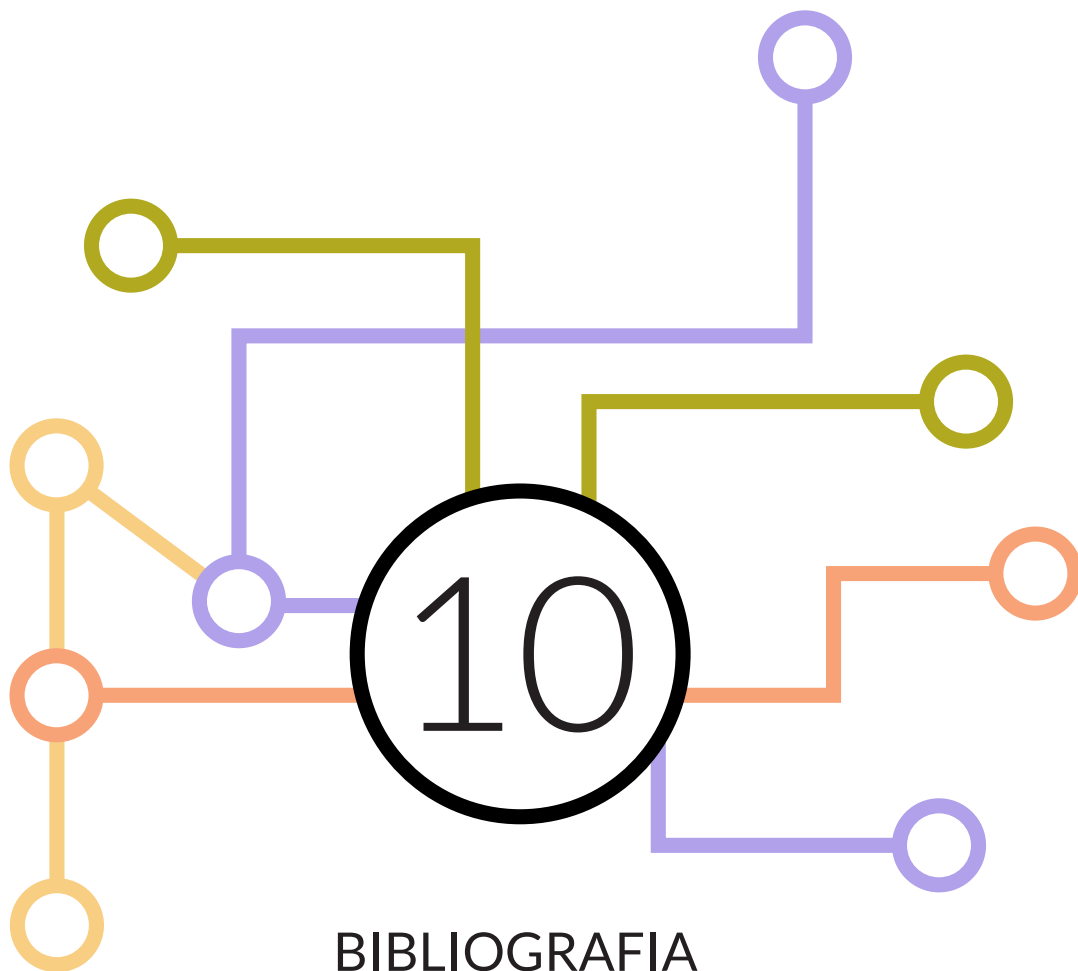
---

Els resultats d'aquesta tesi doctoral obren camí a plantejar múltiples qüestions i línies d'investigació futures amb l'objectiu d'aportar més evidència científica enfocada en l'avenç tècnic i clínic del tancament percutani de l'orelleta esquerra. Algunes d'aquestes línies d'investigació futures podrien ser:

- Avaluar l'eficàcia del dispositiu LAmbre® per a la prevenció d'esdeveniments tromboembòlics mitjançant un estudi clínic aleatoritzat que el compari amb els altres tipus de dispositiu disponibles actualment per al TPOE.
- Estudiar el benefici clínic del TPOE en una població de pacients amb insuficiència renal crònica terminal, comparant aquesta tècnica amb el tractament mèdic convencional amb AVK i l'absència de tractament anticoagulant.
- Analitzar factors bioquímics i genètics dels pacients amb TPOE que presenten trombosi del dispositiu per tal de trobar factors de risc que permetin en un futur individualitzar el tractament antitrombòtic post-procediment.
- Avaluar la implicació pronòstica de la presència de fuites peri-dispositiu no significatives així com la presència d'imatges suggestives de TRD durant el seguiment de pacients amb TPOE, analitzant la seva relació amb esdeveniments isquèmics embòlics a llarg termini.
- Realitzar un estudi clínic aleatoritzat i multicèntric comparant l'estratègia d'antiagregació simple, contra el tractament antitrombòtic estàndard, en pacients amb TPOE amb dispositiu LAmbre®, per confirmar els nostres resultats d'efectivitat i seguretat del SAG.









## BIBLIOGRAFIA

---

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 1 de febrero de 2021;42(5):373-498.
2. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 25 de febrero de 2014;129(8):837-47.
3. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 5 de marzo de 2019 [citado 25 de julio de 2023];139(10). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000659>
4. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of Current and Future Incidence and Prevalence of Atrial Fibrillation in the U.S. Adult Population. *Am J Cardiol*. octubre de 2013;112(8):1142-7.
5. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 1 de septiembre de 2013;34(35):2746-51.
6. Gorenek B, Boriani G, Dan GA, Fauchier L, Fenelon G, Huang H, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) position paper on arrhythmia management and device therapies in endocrine disorders, endorsed by Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *EP Eur*. 1 de junio de 2018;20(6):895-6.

7. Perino AC, Fan J, Askari M, Heidenreich PA, Keung E, Raitt MH, et al. Practice Variation in Anticoagulation Prescription and Outcomes After Device-Detected Atrial Fibrillation: Insights From the Veterans Health Administration. *Circulation*. 28 de mayo de 2019;139(22):2502-12.
8. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 28 de abril de 2017;120(9):1501-17.
9. Corradi D, Callegari S, Maestri R, Benussi S, Alfieri O. Structural remodeling in atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. diciembre de 2008;5(12):782-96.
10. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. octubre de 2016;18(10):1455-90.
11. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults: National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 9 de mayo de 2001;285(18):2370.
12. Heeringa J, Van Der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, Van Herpen G, Stricker BHCh, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 1 de abril de 2006;27(8):949-53.
13. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Duval S, Soliman EZ, Ambrose M, et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Heart Rhythm*. agosto de 2011;8(8):1160-6.

14. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation.
15. Benjamin EJ. Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA*. 16 de marzo de 1994;271(11):840.
16. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njølstad I, et al. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation*. 24 de octubre de 2017;136(17):1588-97.
17. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, et al. Asymptomatic Atrial Fibrillation: Clinical Correlates, Management, and Outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med*. mayo de 2015;128(5):509-518.e2.
18. Freeman JV, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, et al. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. julio de 2015;8(4):393-402.
19. Phan TT, Abozguia K, Nallur Shivu G, Ahmed I, Leyva F, Patel K, et al. Increased Atrial Contribution to Left Ventricular Filling Compensates for Impaired Early Filling During Exercise in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail*. diciembre de 2009;15(10):890-7.
20. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. junio de 1992;69(19):1570-3.

21. Ziff OJ, Carter PR, McGowan J, Uppal H, Chandran S, Russell S, et al. The interplay between atrial fibrillation and heart failure on long-term mortality and length of stay: Insights from the, United Kingdom ACALM registry. *Int J Cardiol.* febrero de 2018;252:117-21.
22. Kotecha D, Lam CSP, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* noviembre de 2016;68(20):2217-28.
23. Kochiadakis G. Effect of acute atrial fibrillation on phasic coronary blood flow pattern and flow reserve in humans. *Eur Heart J.* 1 de mayo de 2002;23(9):734-41.
24. Lip Gregory YH. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *The Lancet.* noviembre de 1995;346(8986):1313-4.
25. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *The Lancet.* enero de 2009;373(9658):155-66.
26. Nattel S, Opie LH. Controversies in atrial fibrillation. *The Lancet.* enero de 2006;367(9506):262-72.
27. Alvarez Sabín J. Mortalidad hospitalaria por ictus. *Rev Esp Cardiol.* octubre de 2008;61(10):1007-9.
28. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. julio de 2021 [citado 27 de julio de 2023];52(7). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000375>

29. Samuelson RM, Levy EI, Siddiqui AH, Hopkins LN. The Cost of Stroke Prevention. *Stroke* [Internet]. febrero de 2009 [citado 27 de julio de 2023];40(2). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.108.520734>
30. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. agosto de 1991;22(8):983-8.
31. Britton M, Gustafsson C. Non-rheumatic atrial fibrillation as a risk factor for stroke. *Stroke*. marzo de 1985;16(2):182-8.
32. Friedman PJ. Atrial fibrillation after stroke in the elderly. *Stroke*. febrero de 1991;22(2):209-14.
33. Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM, Frye RL, Whisnant JP. Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence, and mortality. *Stroke*. septiembre de 1992;23(9):1250-6.
34. Sandercock P, Bamford J, Dennis M, Burn J, Slattery J, Jones L, et al. Atrial fibrillation and stroke: prevalence in different types of stroke and influence on early and long term prognosis (Oxfordshire community stroke project). *BMJ*. 12 de diciembre de 1992;305(6867):1460-5.
35. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke Severity in Atrial Fibrillation: The Framingham Study. *Stroke*. octubre de 1996;27(10):1760-4.
36. Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute Stroke With Atrial Fibrillation: The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. octubre de 1996;27(10):1765-9.



37. Risk Factors for Stroke and Efficacy of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation: Analysis of Pooled Data From Five Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med.* 11 de julio de 1994;154(13):1449.
38. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors Associated With Ischemic Stroke During Aspirin Therapy in Atrial Fibrillation: Analysis of 2012 Participants in the SPAF I-III Clinical Trials. *Stroke.* junio de 1999;30(6):1223-9.
39. Lip GYH. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost.* julio de 2011;9:344-51.
40. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke.
41. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky L, Pomernacki NK, Singer DE. Comparison of Risk Stratification Schemes to Predict Thromboembolism in People With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* febrero de 2008;51(8):810-5.
42. Lip GYH. Stroke and bleeding risk assessment in atrial fibrillation: when, how, and why? *Eur Heart J.* 7 de abril de 2013;34(14):1041-9.
43. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. *Chest.* febrero de 2010;137(2):263-72.
44. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. 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.* junio de 2012;33(12):1500-10.

45. Segan L, Nanayakkara S, Spear E, Shirwaiker A, Chieng D, Prabhu S, et al. Identifying Patients at High Risk of Left Atrial Appendage Thrombus Before Cardioversion: The CLOTS-AF Score. *J Am Heart Assoc.* 20 de junio de 2023;12(12):e029259.
46. Dudzińska-Szczerba K, Kułakowski P, Michałowska I, Baran J. Association Between Left Atrial Appendage Morphology and Function and the Risk of Ischaemic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *Arrhythmia Electro-physiol Rev.* 29 de junio de 2022;11:e09.
47. Beigel R, Wunderlich NC, Ho SY, Arsanjani R, Siegel RJ. The Left Atrial Appendage: Anatomy, Function, and Noninvasive Evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging.* diciembre de 2014;7(12):1251-65.
48. Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, Mohanty P, Salvetti I, Gili S, et al. Does the Left Atrial Appendage Morphology Correlate With the Risk of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation? *J Am Coll Cardiol.* agosto de 2012;60(6):531-8.
49. Anselmino M, Scaglione M, Di Biase L, Gili S, Santangeli P, Corsinovi L, et al. Left atrial appendage morphology and silent cerebral ischemia in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* enero de 2014;11(1):2-7.
50. Lupercio F, Carlos Ruiz J, Briceno DF, Romero J, Villablanca PA, Berardi C, et al. Left atrial appendage morphology assessment for risk stratification of embolic stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Heart Rhythm.* julio de 2016;13(7):1402-9.
51. McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, Bass EB. Management of Atrial Fibrillation: Review of the Evidence for the Role of Pharmacologic Therapy, Electrical Cardioversion, and Echocardiography. *Ann Intern Med.* 16 de diciembre de 2003;139(12):1018.

52. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. *Chest*. septiembre de 2004;126(3):429S-456S.
53. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 19 de junio de 2007;146(12):857.
54. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 15 de septiembre de 2011;365(11):981-92.
55. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 8 de septiembre de 2011;365(10):883-91.
56. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 17 de septiembre de 2009;361(12):1139-51.
57. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 28 de noviembre de 2013;369(22):2093-104.
58. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. marzo de 2014;383(9921):955-62.
59. Rose AJ, Goldberg R, McManus DD, Kapoor A, Wang V, Liu W, et al. Anticoagulant Prescribing for Non-Valvular Atrial Fibrillation in the Veterans Health Administration. *J Am Heart Assoc*. 3 de septiembre de 2019;8(17):e012646.

60. Bath PMW, Zhao L, Heptinstall S. Current status of stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Suppl.* 1 de mayo de 2005;7(suppl\_C):C12-8.
61. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *Chest.* noviembre de 2010;138(5):1093-100.
62. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative Validation of a Novel Risk Score for Predicting Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* enero de 2011;57(2):173-80.
63. Shoeb M, Fang MC. Assessing bleeding risk in patients taking anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis.* abril de 2013;35(3):312-9.
64. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 14 de junio de 2011;123(23):2736-47.
65. Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, McMurry MS, Ingram AJ. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Patients With Chronic Kidney Disease. *Can J Cardiol.* julio de 2013;29(7):S71-8.
66. Baber U, Howard VJ, Halperin JL, Soliman EZ, Zhang X, McClellan W, et al. Association of Chronic Kidney Disease With Atrial Fibrillation Among Adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* febrero de 2011;4(1):26-32.

67. Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH, Harindhanavudhi T, Ayash H, Guglielmi KE, et al. Prevalence of Atrial Fibrillation and Its Predictors in Nondialysis Patients with Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. febrero de 2010;5(2):173-81.
68. Bansal N, Fan D, Hsu C yuan, Ordonez JD, Marcus GM, Go AS. Incident Atrial Fibrillation and Risk of End-Stage Renal Disease in Adults With Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 5 de febrero de 2013;127(5):569-74.
69. Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thürmel K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. enero de 2014;29(1):29-40.
70. Hart RG, Eikelboom JW, Ingram AJ, Herzog CA. Anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. octubre de 2012;8(10):569-78.
71. O'Brien EC, Holmes DN, Ansell JE, Allen LA, Hylek E, Kowey PR, et al. Physician practices regarding contraindications to oral anticoagulation in atrial fibrillation: Findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Am Heart J*. abril de 2014;167(4):601-609.e1.
72. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. febrero de 1996;61(2):755-9.
73. Mahajan R, Brooks AG, Sullivan T, Lim HS, Alasady M, Abed HS, et al. Importance of the underlying substrate in determining thrombus location in atrial fibrillation: implications for left atrial appendage closure. *Heart*. 1 de agosto de 2012;98(15):1120-6.
74. Parashar A, Sud K, Devgun J, Agarwal S, Bassi M, Tuzcu EM, et al. Feasibility of LAA Closure for Left Atrial Thrombus in Patients With Aortic Stenosis and AF. *J Am Coll Cardiol*. agosto de 2016;68(7):770-1.

75. Parekh A, Jaladi R, Sharma S, Van Decker WA, Ezekowitz MD. The Case of a Disappearing Left Atrial Appendage Thrombus: Direct Visualization of Left Atrial Thrombus Migration, Captured by Echocardiography, in a Patient With Atrial Fibrillation, Resulting in a Stroke. *Circulation* [Internet]. 26 de septiembre de 2006 [citado 2 de octubre de 2023];114(13). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.617886>
76. Kanderian AS, Gillinov AM, Pettersson GB, Blackstone E, Klein AL. Success of Surgical Left Atrial Appendage Closure. *J Am Coll Cardiol*. septiembre de 2008;52(11):924-9.
77. Cox JL. The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*. abril de 1991;101(4):584-92.
78. Healey JS, Crystal E, Lamy A, Teoh K, Semelhago L, Hohnloser SH, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): Results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J*. agosto de 2005;150(2):288-93.
79. Katz ES, Tsiamtsiouris T, Applebaum RM, Schwartzbard A, Tunick PA, Kronzon I. Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. agosto de 2000;36(2):468-71.
80. Friedman DJ, Piccini JP, Wang T, Zheng J, Malaisrie SC, Holmes DR, et al. Association Between Left Atrial Appendage Occlusion and Readmission for Thromboembolism Among Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Concomitant Cardiac Surgery. *JAMA*. 23 de enero de 2018;319(4):365.
81. Pacha HM, Al-khadra Y, Soud M, Darmoch F, Pacha AM, Alraies MC. Percutaneous devices for left atrial appendage occlusion: A contemporary review. *World J Cardiol*. 26 de febrero de 2019;11(2):57-70.

82. Sievert H, Lesh MD, Trepels T, Omran H, Bartorelli A, Della Bella P, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion to Prevent Stroke in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation: Early Clinical Experience. *Circulation*. 23 de abril de 2002;105(16):1887-9.
83. Sick PB, Schuler G, Hauptmann KE, Grube E, Yakubov S, Turi ZG, et al. Initial Worldwide Experience With the WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. abril de 2007;49(13):1490-5.
84. Skurk C, Landmesser U. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention – state of the art as provided in an updated EHRA/EAPCI consensus statement and future perspectives. *EuroIntervention*. enero de 2020;15(13):1117-9.
85. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, 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. 2009;374:9.
86. Holmes DR, Reddy VY, Gordon NT, Delurgio D, Doshi SK, Desai AJ, et al. Long-Term Safety and Efficacy in Continued Access Left Atrial Appendage Closure Registries. *J Am Coll Cardiol*. diciembre de 2019;74(23):2878-89.
87. 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*. febrero de 2011;123(4):417-24.
88. Holmes DR, 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. *J Am Coll Cardiol*. julio de 2014;64(1):1-12.

89. Holmes DR, Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, et al. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* junio de 2015;65(24):2614-23.
90. Osmancik P, Tousek P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Stasek J, et al. Interventional left atrial appendage closure vs novel anticoagulation agents in patients with atrial fibrillation indicated for long-term anticoagulation (PRAGUE-17 study). *Am Heart J.* enero de 2017;183:108-14.
91. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* junio de 2020;75(25):3122-35.
92. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. 4-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Versus Nonwarfarin Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* enero de 2022;79(1):1-14.
93. Gloekler S, Shakir S, Doblies J, Khattab AA, Praz F, Guerios Ê, et al. Early results of first versus second generation Amplatzer occluders for left atrial appendage closure in patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol.* agosto de 2015;104(8):656-65.
94. Sahay S, Nombela-Franco L, Rodes-Cabau J, Jimenez-Quevedo P, Salinas P, Biagioni C, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure versus medical treatment in atrial fibrillation: a network meta-analysis from randomised trials. *Heart.* 15 de enero de 2017;103(2):139-47.
95. Boersma LVA, Schmidt B, Betts TR, Sievert H, Tamburino C, Teiger E, et al. EWOLUTION: Design of a registry to evaluate real-world clinical outcomes in patients with AF and high stroke risk-treated with the WATCHMAN left atrial appendage closure technology: Watchman LAAO for Stroke Prevention. *Catheter Cardiovasc Interv.* septiembre de 2016;88(3):460-5.



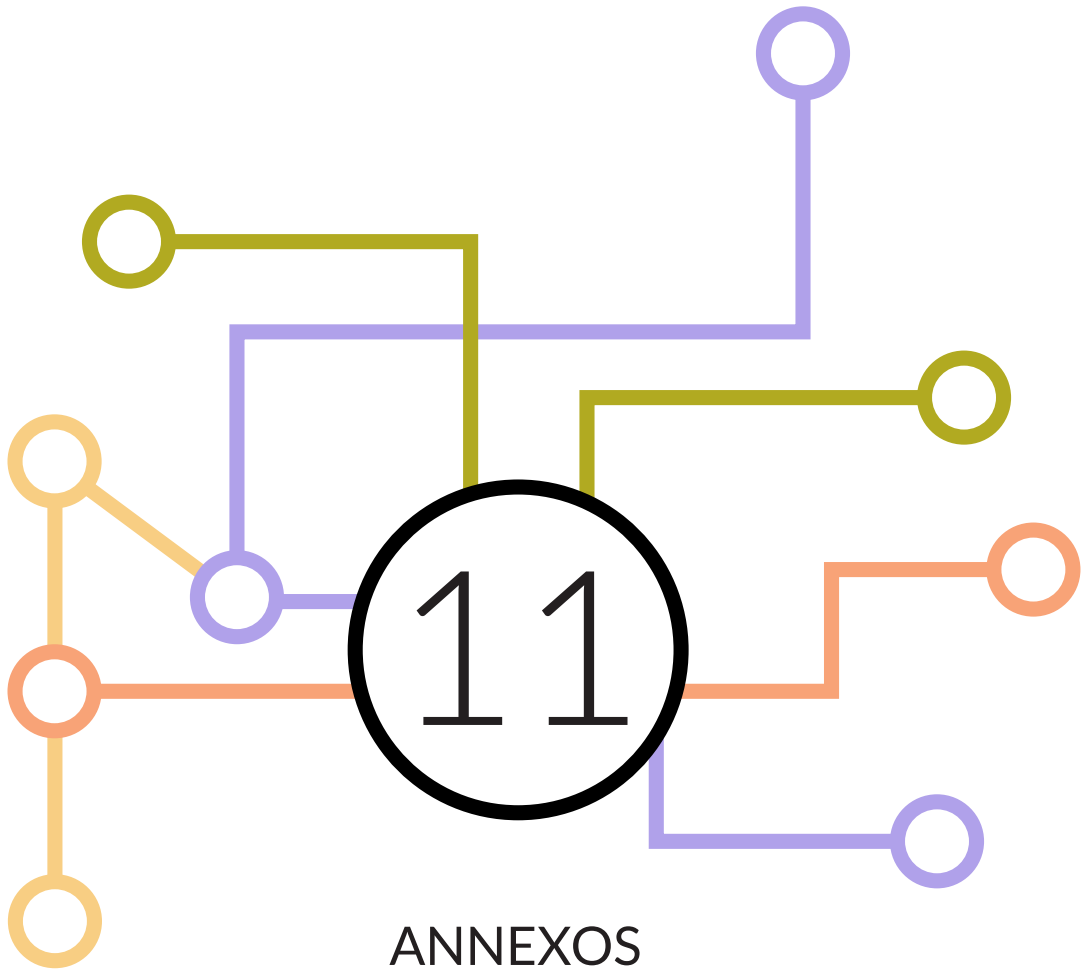
96. Boersma LV, Ince H, Kische S, Pokushalov E, Schmitz T, Schmidt B, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-Year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm*. septiembre de 2017;14(9):1302-8.
97. Lam YY, Yan BP, Doshi SK, Li A, Zhang D, Kaya MG, et al. Preclinical evaluation of a new left atrial appendage occluder (Lifetech LAMBRE™ Device) in a canine model. *Int J Cardiol*. octubre de 2013;168(4):3996-4001.
98. Huang H, Liu Y, Xu Y, Wang Z, Li Y, Cao K, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure With the LAMBRE Device for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *JACC Cardiovasc Interv*. noviembre de 2017;10(21):2188-94.
99. Park JW, Sievert H, Kleinecke C, Vaskelyte L, Schnupp S, Sievert K, et al. Left atrial appendage occlusion with lambre in atrial fibrillation: Initial European experience. *Int J Cardiol*. agosto de 2018;265:97-102.
100. Nusca A, Bressi E, Colaioni I, Miglionico M, Di Sciascio G. Antiplatelet therapy in valvular and structural heart disease interventions. *Cardiovasc Diagn Ther*. octubre de 2018;8(5):678-93.
101. Boersma LV, Ince H, Kische S, Pokushalov E, Schmitz T, Schmidt B, et al. Evaluating Real-World Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation Patients Receiving the WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology: Final 2-Year Outcome Data of the EWOLUTION Trial Focusing on History of Stroke and Hemorrhage. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. abril de 2019;12(4):e006841.
102. Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, et al. Left Atrial Appendage Closure With the Watchman Device in Patients With a Contraindication for Oral Anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. junio de 2013;61(25):2551-6.

103. Søndergaard L, Wong YH, Reddy VY, Boersma LVA, Bergmann MW, Doshi S, et al. Propensity-Matched Comparison of Oral Anticoagulation Versus Antiplatelet Therapy After Left Atrial Appendage Closure With WATCHMAN. *JACC Cardiovasc Interv.* junio de 2019;12(11):1055-63.
104. Tzikas A, Holmes DR, Gafoor S, Ruiz CE, Blomström-Lundqvist C, Diener HC, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion: the Munich consensus document on definitions, endpoints, and data collection requirements for clinical studies. *Europace.* 18 de agosto de 2016;euw141.
105. Reinsch N, Ruprecht U, Buchholz J, Edel C, Kälsch H, Neven K. Initial experience of percutaneous left atrial appendage closure using the LAmbre device for thromboembolic prevention: *J Cardiovasc Med.* septiembre de 2018;19(9):491-6.
106. Chen S, Chun KRJ, Bordignon S, Weise FK, Nagase T, Perrotta L, et al. Left atrial appendage occlusion using LAmbre Amulet and Watchman in atrial fibrillation. *J Cardiol.* abril de 2019;73(4):299-306.
107. Lempereur M, Aminian A, Freixa X, Gafoor S, Kefer J, Tzikas A, et al. Device-associated thrombus formation after left atrial appendage occlusion: A systematic review of events reported with the Watchman, the Amplatzer Cardiac Plug and the Amulet: Device-Related Thrombosis After LAAO. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1 de noviembre de 2017;90(5):E111-21.
108. Alkhouli M, De Backer O, Ellis CR, Nielsen-Kudsk JE, Sievert H, Natale A, et al. Peridevice Leak After Left Atrial Appendage Occlusion. *JACC Cardiovasc Interv.* marzo de 2023;16(6):627-42.
109. Genovesi S, Porcu L, Slaviero G, Casu G, Bertoli S, Sagone A, et al. Outcomes on safety and efficacy of left atrial appendage occlusion in end stage renal disease patients undergoing dialysis. *J Nephrol.* febrero de 2021;34(1):63-73.

110. Schwartz RS, Holmes DR, Van Tassel RA, Hauser R, Henry TD, Mooney M, et al. Left Atrial Appendage Obliteration. *JACC Cardiovasc Interv.* agosto de 2010;3(8):870-7.
111. Kar S, Hou D, Jones R, Werner D, Swanson L, Tischler B, et al. Impact of Watchman and Amplatzer Devices on Left Atrial Appendage Adjacent Structures and Healing Response in a Canine Model. *JACC Cardiovasc Interv.* julio de 2014;7(7):801-9.
112. Massarenti L, Yilmaz A. Incomplete Endothelialization of Left Atrial Appendage Occlusion Device 10 Months After Implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* diciembre de 2012;23(12):1384-5.
113. Glikson M, Wolff R, Hindricks G, Mandrola J, Camm AJ, Lip GYH, et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion – an update. *EP Eur.* 1 de febrero de 2020;22(2):184-184.
114. Mant J, Hobbs FR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. 2007;370.
115. Fauchier L, Cinaud A, Brigadeau F, Lepillier A, Pierre B, Abbey S, et al. Device-Related Thrombosis After Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* abril de 2018;71(14):1528-36.
116. Korsholm K, Nielsen K, Jensen J, Jensen H, Andersen G, Nielsen-Kudsk J. Transcatheter left atrial appendage occlusion in patients with atrial fibrillation and a high bleeding risk using aspirin alone for post-implant antithrombotic therapy. *EuroIntervention.* abril de 2017;12(17):2075-82.

117. Saw J, Nielsen-Kudsk JE, Bergmann M, Daniels MJ, Tzikas A, Reisman M, et al. Antithrombotic Therapy and Device-Related Thrombosis Following Endovascular Left Atrial Appendage Closure. *JACC Cardiovasc Interv.* junio de 2019;12(11):1067-76.
118. Saw J, Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, Omran H, Nielsen-Kudsk JE, et al. Incidence and Clinical Impact of Device-Associated Thrombus and Peri-Device Leak Following Left Atrial Appendage Closure With the Amplatzer Cardiac Plug. *JACC Cardiovasc Interv.* febrero de 2017;10(4):391-9.
119. Dukkupati SR, Kar S, Holmes DR, Doshi SK, Swarup V, Gibson DN, et al. Device-Related Thrombus After Left Atrial Appendage Closure: Incidence, Predictors, and Outcomes. *Circulation.* 28 de agosto de 2018;138(9):874-85.
120. Simard T, Jung RG, Lehenbauer K, Piayda K, Pracoń R, Jackson GG, et al. Predictors of Device-Related Thrombus Following Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion. *J Am Coll Cardiol.* julio de 2021;78(4):297-313.
121. Weise FK, Bordignon S, Perrotta L, Konstantinou A, Bologna F, Nagase T, et al. Short-term dual antiplatelet therapy after interventional left atrial appendage closure with different devices. *EuroIntervention.* abril de 2018;13(18):2138-46.
122. Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, Omran H, Berti S, Santoro G, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention.* febrero de 2016;11(10):1170-9.







### 11.1 ANNEX 1

Estrategia de antiagregación simple y de corta duración tras el cierre percutáneo de orejuela izquierda: eficacia y seguridad a 12 meses.

Marc Llagostera Martín, Héctor Cubero Gallego, Neus Salvatella Giralt, Aleksandra Mas-Stachurska, Andrea Sánchez Carpintero, Alejandro Negrete, Helena Tizón Marcos, Marcos García-Guimaraes, Álvaro Aparisi Sainz, Luis Molina Ferragut y Beatriz Vaquerizo

Rev Esp Cardiol. 2022;75(Supl 1):943





## Revista Española de Cardiología

<http://www.revespcardiol.org>



### 4025-6 - ESTRATEGIA DE ANTIAGREGACIÓN SIMPLE Y DE CORTA DURACIÓN TRAS EL CIERRE PERCUTÁNEO DE OREJUELA IZQUIERDA: EFICACIA Y SEGURIDAD A 12 MESES

Marc Llagostera Martín, Héctor Cubero Gallego, Neus Salvatella Giral, Aleksandra Mas-Stachurska, Andrea Sánchez Carpintero, Alejandro Negrete, Helena Tizón Marcos, Marcos García-Guimaraes, Álvaro Aparisi Sanz, Luis Molina Ferragut y Beatriz Vaquerizo Montilla

Hospital del Mar, Barcelona.

#### Resumen

**Introducción y objetivos:** El cierre percutáneo de orejuela izquierda (CPOI) es la estrategia de prevención de eventos embólicos en pacientes (p) con fibrilación auricular (FA) y contraindicación para tratamiento anticoagulante. Sin embargo, no está claro cuál es la mejor pauta de tratamiento pos-CPOI, siendo la recomendación más extendida realizar doble antiagregación (AAG) durante al menos 3-6 meses (m) y posteriormente AAG simple durante como mínimo 12 m, con los riesgos hemorrágicos que ello conlleva. El objetivo de este estudio es valorar la seguridad y eficacia de una pauta de AAG simple y de corta duración tras CPOI.

**Métodos:** Se trata de un estudio observacional, prospectivo y unicéntrico que incluyó de forma consecutiva pacientes con indicación para CPOI y que realizaron una pauta de AAG simple y de corta duración (3m) tras el procedimiento. Se excluyeron aquellos pacientes que por otras razones clínicas mantuvieron el tratamiento AAG de forma indefinida. Se realizó ecocardiograma transesofágico al mes y 12 m pos-CPOI. Se realizó seguimiento clínico a los 3 y 12 m.

**Resultados:** Se incluyó a 40 pacientes. La edad media fue  $76,5 \pm 11$  años (50% mujeres). Alto índice de comorbilidad con 90% HTA, 40% DM2, 30% ictus/AIT, 85% eventos hemorrágicos previos (tabla). Riesgos isquémicos y hemorrágicos muy elevados con  $CHA_2DS_2-VASc$   $4,65 \pm 2,2$  y HAS-BLED  $4,1 \pm 1,2$ . El dispositivo usado para el CPOI fue tipo *pacifier* en el 100%p y el tamaño medio fue de  $24 \pm 4$  mm. Al alta, 39p (97,5%) recibieron AAS en monoterapia y 1 paciente recibió clopidogrel. La mediana de la duración del tratamiento fueron 3 m [1,25-5]. El seguimiento durante 12 m se completó en el 100% de los pacientes. Se realizó ETE al mes en 37 pacientes (92,5%) y a los 12 m en 32 pacientes (80%). Durante el seguimiento: 1 paciente (2,5%) falleció de causa cardiovascular. No hubo ictus isquémicos ni embolias sistémicas; 0 pacientes presentaron trombosis del dispositivo a los 12m del procedimiento; 4 pacientes (10%) presentaron eventos hemorrágicos significativos según la clasificación de la *Bleeding Academic Research Consortium-BARC* (3 BARC 3a; 1 BARC 3c), de los cuales 3 pacientes -75% (2 BARC 3a y 1 BARC 3c); fueron mientras aún estaban en tratamiento con AAS.

Características basales (n = 40p)

Edad (años)	76 ± 11	Insuficiencia renal (%)	67,5
Sexo femenino (%)	50	FG (ml/min)	49,4 ± 23
Hipertensión (%)	90	Hemodiálisis (%)	7,5
Diabetes (%)	40	Hb (g/dl)	11,7 ± 1,9
FA (%)		Sangrado previo (%)	80
Paroxística	42,5	Gastrointestinal	47,5
Persistente	10	Ictus hemorrágico	15
Permanente	47,5	Intracraneal	7,5
		Otros	10
Ictus/AIT previo (%)	30	FEVI (%)	59,4 ± 8,3
Enfermedad coronaria (%)	5	Diámetro AI (mm)	46,3 ± 8,6
Vasculopatía periférica (%)	10		

AI = aurícula izquierda; AIT = accidente isquémico transitorio; FA = fibrilación auricular; FG = filtrado glomerular; Hb = hemoglobina.

**Conclusiones:** En una población de elevado riesgo embólico y hemorrágico, la estrategia de AAG simple durante 3m tras el cierre percutáneo de orejuela, podría ser una opción segura cuanto a prevención de eventos isquémicos embólicos y trombosis del dispositivo.

