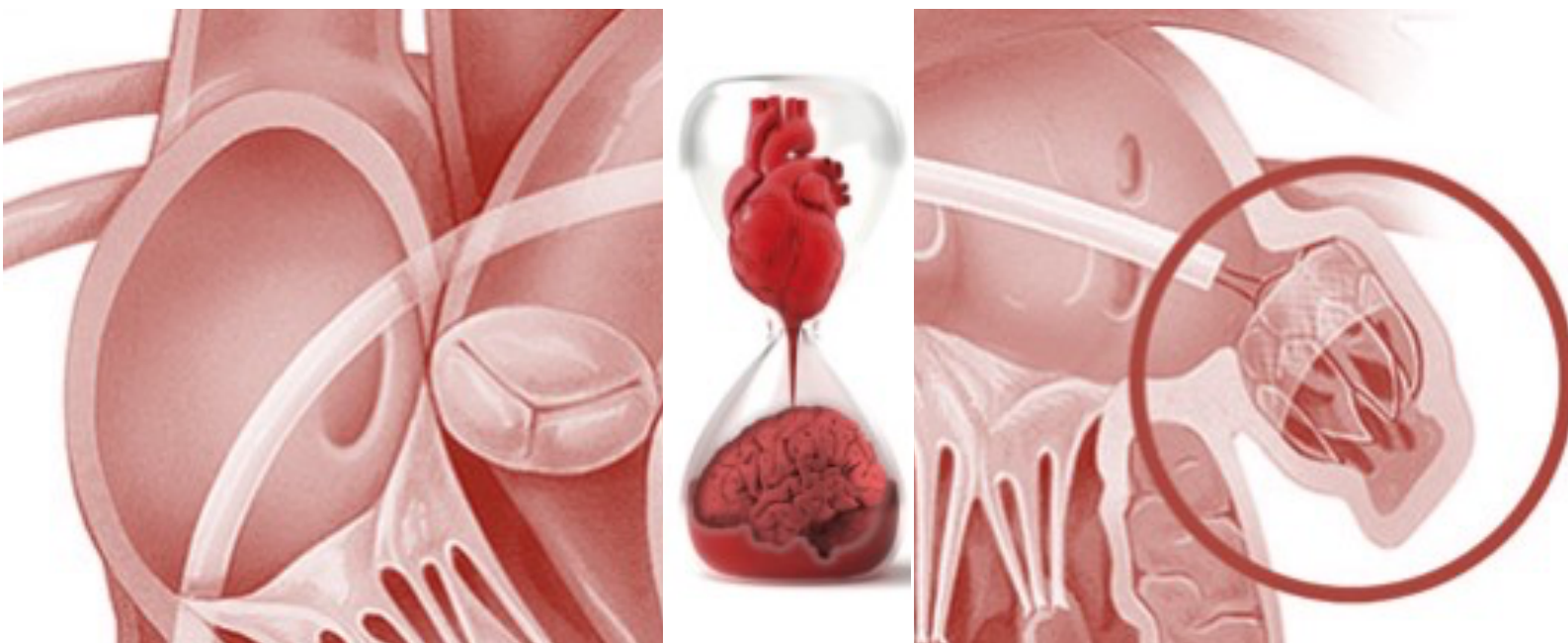




## TESIS DOCTORAL

Cierre percutáneo de orejuela izquierda  
tras hemorragia intracraneal:  
¿cuándo realizarlo?



David González Calle  
Salamanca, 2022



VNiVERSIDAD  
D SALAMANCA



## TESIS DOCTORAL

# Cierre percutáneo de orejuela izquierda tras hemorragia intracraneal

*¿Cuándo realizarlo?*

***Autor:*** David González Calle

***Director:*** Ignacio Cruz González

***Subdirectores:*** Alejandro Diego Nieto; María Sánchez Ledesma

***Tutor:*** Rogelio González Sarmiento



PROF. Dr. D. ROGELIO GONZÁLEZ SARMIENTO, COORDINADOR DEL PROGRAMA DE DOCTORADO DE BIOCENCIAS: *BIOLOGÍA Y CLÍNICA DEL CÁNCER. MEDICINA TRASLACIONAL*, DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral titulada “Cierre percutáneo de orejuela izquierda tras hemorragia intracraneal: ¿cuándo realizarlo?”, realizada por D. David González Calle, para optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca, reúne todas las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Para que conste y a petición del interesado, expido el presente certificado en Salamanca a 30 de julio de 2022.

Fdo. Prof. Dr. D. Rogelio González Sarmiento



**D. IGNACIO CRUZ GONZÁLEZ**, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA; Dña. **MARÍA SÁNCHEZ LEDESMA** PROFESORA CONTRATADA DOCTORA Y D. **ALEJANDRO DIEGO NIETO**, PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

**CERTIFICAN:**

Que **D. DAVID GONZÁLEZ CALLE**, Licenciado en Medicina, ha realizado bajo nuestra dirección en el Departamento de Medicina la Tesis Doctoral titulada “*Cierre percutáneo de orejuela izquierda tras hemorragia intracraneal: ¿cuándo realizarlo?*”, y que dicho trabajo reúne, a nuestro juicio, originalidad, contenidos, evidencias científicas, calidad y méritos académicos suficientes para ser presentado en la modalidad de Tesis doctoral ante el Tribunal correspondiente para optar al GRADO DE DOCTOR por la UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

Y para que conste, firman el presente certificado en Salamanca, a 25 de julio de 2022.



Fdo.: I. Cruz González

Fdo.: M. Sánchez Ledesma

Fdo.: A. Diego Nieto



## **EL TRIBUNAL**

**Presidente:** \_\_\_\_\_

**Vocal:** \_\_\_\_\_

**Secretario:** \_\_\_\_\_

Realizado el acto de defensa y lectura el día \_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_ en, acuerda otorgarle la CALIFICACIÓN de

**VOCAL**

**SECRETARIO**

**PRESIDENTE**









*Para Ana, por estar siempre*



## **Agradecimientos**

A Ignacio, director y responsable principal de que este trabajo haya sido posible. Rozando siempre la excelencia profesional y humana, nos permite aprovecharnos de su calidad y eficiencia a todos los que le rodeamos. Esta tesis es suya, el trabajo diario de más de una década con pacientes, la brillante idea y el apoyo necesario para finalizarla, sin él, hubiera sido totalmente imposible. Siempre gracias.

A María, si soy cardiólogo es por ella. Desde mis primeros años de estudiante en la facultad siempre ahí, siempre con una sonrisa y unas palabras de ánimo cuando más falta hacían. Tu ayuda constante, perseverancia y trabajo incansable no podrían recogerse en unas simples líneas.

Al Servicio de Cardiología de Salamanca, mi casa durante estos años de formación y el lugar donde más tiempo y experiencias he compartido. Siempre recordaré con cariño y una sonrisa a todo el personal que durante esta etapa me enseñó y acompañó. Personal técnico, enfermería, amigos, ...muchas gracias.

A Pedro Luis Sánchez, por intentar sacar lo mejor de mí, hacerme un buen médico y, espero, mejor persona. Nuestros pacientes lo agradecerán. Un ejemplo de trabajo, ilusión y constancia, imposible seguirle el ritmo, pero lo intentaremos.

Primero mis profesores, luego mis adjuntos y ahora mis compañeros. A todos y cada uno de ellos debería darles las gracias. Paco, gracias por ser ese ejemplo donde todos podemos mirarnos, profesional y persona. Ojalá algún día nos acerquemos a ser tan grandes.

Especial mención al personal de hemodinámica (celadores, auxiliares, enfermería; un equipo), sin ellos no podríamos haberlo hecho. Javier, Alejandro, Jesús, ... este trabajo es de todos. Javi, gracias, gracias y gracias; por estar siempre.

Por último, la parte más importante, mi familia, que siempre me apoya y son los verdaderos artífices de que podamos estar aquí. En estos últimos tiempos tan delicados de salud, a mi abuela Rosa, por enseñarme el valor de las cosas, el trabajo o el agradecimiento.

A mis padres, Flor y Nacho, que son lo que más quiero. Si alguien siempre está ahí, son ellos; por mucho que me equivoque (que lo hago, más de la cuenta) sé que os tengo.

Por último, para Ana, por acompañarme, guiarme y más importante, aguantarme. Tiene mucho mérito, espero poder compensarlo durante toda una vida. Probablemente no me dé tiempo, pero lo intentaré. Te mereces todo y más. Te quiero.

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized capital letter 'D' followed by a short horizontal stroke.

David











# Glosario de abreviaturas

- ◇ **AAS**: ácido acetil salicílico
- ◇ **ACC**: American College of Cardiology
- ◇ **ACO**: anticoagulante oral
- ◇ **ACOD**: anticoagulantes de acción directa
- ◇ **AD**: aurícula derecha
- ◇ **AHA**: American Heart Association
- ◇ **AI**: aurícula izquierda
- ◇ **COI**: cierre de orejuela izquierda
- ◇ **DM**: diabetes mellitus
- ◇ **ECA**: ensayo clínico aleatorizado
- ◇ **ECG**: electrocardiograma
- ◇ **ECI**: ecocardiograma intracardiaco
- ◇ **EI**: endocarditis infecciosa
- ◇ **ESC**: European Society of Cardiology
- ◇ **ETE**: ecocardiograma transesofágico
- ◇ **ETT**: ecocardiograma transtorácico
- ◇ **FA**: fibrilación auricular
- ◇ **FRCV**: factores de riesgo cardiovascular
- ◇ **HBPM**: heparina de bajo peso molecular
- ◇ **HNF**: heparina no fraccionada
- ◇ **HR**: hazard ratio
- ◇ **HTA**: hipertensión arterial

- ◇ **HUSA:** Hospital Universitario de Salamanca
- ◇ **IAM:** infarto agudo de miocardio
- ◇ **IC:** insuficiencia cardíaca
- ◇ **IV:** intravenoso
- ◇ **MP:** marcapasos
- ◇ **MPR:** reconstrucción multiplanar
- ◇ **RM:** resonancia magnética
- ◇ **RX:** radiografía
- ◇ **SACYL:** Salud Castilla y León
- ◇ **SEC:** Sociedad Española de Cardiología
- ◇ **TAVI:** transcatheter aortic valve implantation
- ◇ **TC:** tomografía computarizada
- ◇ **VCI:** vena cava inferior
- ◇ **VCS:** vena cava superior
- ◇ **VO:** vía oral
- ◇ **VP:** venas pulmonares

# Índice

<b>1</b>	<b>Resumen.....</b>	<b>3</b>
	<b>Resumen gráfico del estudio .....</b>	<b>5</b>
	<b>Abstract.....</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Planteamiento y justificación del estudio .....</b>	<b>11</b>
<b>3</b>	<b>Introducción .....</b>	<b>17</b>
3.1	Fibrilación auricular: definición, historia y epidemiología .....	17
3.2	Complicaciones de la fibrilación auricular .....	26
3.3	Tratamiento anticoagulante en la fibrilación auricular .....	31
3.4	Efectos adversos de la anticoagulación oral.....	35
3.5	Hemorragia intracraneal como potencial complicación.....	37
3.6	Alternativas a la anticoagulación oral: cierre de orejuela izquierda 40	
3.7	Hemorragia intracraneal y cierre percutáneo de orejuela izquierda. 51	
3.8	Técnicas de imagen en el cierre percutáneo de orejuela izquierda	53
3.9	Recomendaciones antitrombóticas postprocedimiento.....	62
<b>4</b>	<b>Hipótesis y objetivos.....</b>	<b>67</b>
4.1.	Hipótesis inicial.....	67
4.2.	Objetivos principales.....	67
4.3.	Objetivos secundarios .....	68
4.4.	Implicaciones prácticas.....	69
<b>5</b>	<b>Material y métodos.....</b>	<b>73</b>
5.1	Diseño del estudio .....	73
5.2	Procedimiento .....	79
5.3	Técnicas estadísticas empleadas.....	83

<b>6</b>	<b><i>Resultados</i></b> .....	<b>87</b>
6.1	Caracterización de la muestra .....	87
6.2	Estadística descriptiva .....	89
6.3	Comparación entre poblaciones: hemorragia intracraneal y otras indicaciones	103
6.4	Comparación entre grupos: cierre precoz y tardío.....	114
<b>7</b>	<b><i>Discusión</i></b> .....	<b>125</b>
7.1	Introducción .....	125
7.2	Caracterización de la muestra .....	130
7.3	Comparación entre poblaciones: hemorragia intracraneal y otras indicaciones	159
7.4	Comparación entre grupos: precoz y tardío.....	173
<b>8</b>	<b><i>Limitaciones</i></b> .....	<b>189</b>
<b>9</b>	<b><i>Conclusiones</i></b> .....	<b>193</b>
<b>10</b>	<b><i>Bibliografía</i></b> .....	<b>197</b>

# Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> Electrocardiograma de una fibrilación auricular .....	17
<b>Figura 2.</b> Distintas técnicas y dispositivos aprobados a día de hoy para realizar el diagnóstico de fibrilación auricular. ....	19
<b>Figura 3.</b> Relación entre riesgo de FA y FRCV (a: tabaco, alcohol, sobrepeso, diabetes, antecedentes CV). ....	20
<b>Figura 4.</b> Mecanismos fisiopatológicos implicados en la fibrilación auricular. ....	20
<b>Figura 5.</b> Prevalencia de fibrilación auricular estimada en función de la edad. ....	24
<b>Figura 6.</b> Aumento estimado en la prevalencia de FA en las próximas décadas. ....	25
<b>Figura 7.</b> Factores de riesgo que predisponen o aumentan el riesgo trombótico en los pacientes con fibrilación auricular. ....	28
<b>Figura 8.</b> Cascada de la coagulación y dianas terapéuticas actualmente utilizadas en nuestro medio. ....	32
<b>Figura 9.</b> Tipos de hemorragia intracraneal y su localización más habitual. ....	38
<b>Figura 10.</b> Esquema del mecanismo e implante del sistema de cierre de orejuela izquierda mediante lazo, semejante al utilizado por el dispositivo LARIAT® .....	42
<b>Figura 11.</b> Esquema de cierre mediante clip y abordaje epicárdico. ....	43
<b>Figura 12.</b> Primer dispositivo de cierre percutáneo empleado en el ensayo PLAATO (año 2002-2005). ....	44
<b>Figura 13.</b> Gráficas del estudio Protect-AF donde se muestran la eficacia y seguridad del dispositivo frente al grupo warfarina durante el seguimiento. ....	45



<b>Figura 14.</b> Protocolo médico original de los ensayos clínicos aleatorizados PROTECT-AF Y PREVAIL-AF. ....	62
<b>Figura 15.</b> Esquema del protocolo habitual de seguimiento de los pacientes sometidos al cierre.....	76
<b>Figura 16.</b> Análisis de supervivencia (curvas de Kaplan Meier): comparación entre el grupo de cierre precoz y cierre tardío. ....	120
<b>Figura 17.</b> Imagen de ecocardiograma en la que se observa un trombo en la orejuela izquierda.....	126
<b>Figura 18.</b> Esquema seguido para el análisis de resultados y discusión de la muestra. ....	129
<b>Figura 19.</b> Comparativa de una sonda de ecocardiografía transesofágica convencional (izquierda) y una sonda miniaturizada (derecha).....	139
<b>Figura 20.</b> Lesiones objetivadas en el tubo digestivo alto tras procedimientos intervencionistas guiados por ecocardiograma transesofágico. ....	140
<b>Figura 21.</b> Proceso de cierre de orejuela guiado por sondas micro. Intervención realizada con el paciente consciente, evitando la intubación.....	142
<b>Figura 22.</b> Composición en la que se pueden observar algunos de los modelos de cierre más empleados en nuestro centro. A la izquierda, Watchman® y Amulet®. A la derecha LAmbré® y UltraSeal®. ....	144
<b>Figura 23.</b> esquema de cierre con el dispositivo Amulet ®. Elaborado a partir de las imágenes de Abbott Medical Services.....	146
<b>Figura 24.</b> Control ecocardiográfico que evidencia una fuga significativa peridispositivo. ....	147
<b>Figura 25.</b> Cierre de leak con dispositivo adicional LAmbré (marca roja). Imagen de la derecha una semana después con embolización del dispositivo (marca roja) hasta los troncos supraaórticos.....	150

# Índice de tablas

<i>Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de los diferentes métodos de cribado de la FA, considerando el ECG de 12 derivaciones como prueba estándar validada</i>	18
<i>Tabla 2. Definiciones actuales de los patrones de presentación de la FA y términos en desuso.</i>	23
<i>Tabla 3. Escala de síntomas de la EHRA.</i>	26
<i>Tabla 4. Variables incluidas en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc.</i>	29
<i>Tabla 5. Tasa de eventos tromboembólicos anuales esperados en función de la puntuación en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc IC: Intervalo de confianza.</i>	30
<i>Tabla 6. Escala HASBLED para el cálculo del riesgo de presentar un evento hemorrágico.</i>	30
<i>Tabla 7. Hazard ratio de los ensayos clínicos sobre eficacia y seguridad de los anticoagulantes de acción directa frente a warfarina en la prevención del ictus y la embolia sistémica en los pacientes con fibrilación auricular.</i>	34
<i>Tabla 8. Principales ensayos clínicos y registros del cierre de orejuela.</i>	50
<i>Tabla 9. Objetivos y principales variables recogidas y analizadas.</i>	78
<i>Tabla 10. Características basales de la población con cierre de orejuela izquierda.</i>	89
<i>Tabla 11. Factores de riesgo y comorbilidades de los pacientes incluidos en el registro.</i>	90
<i>Tabla 12. Tratamiento antitrombótico o anticoagulante que presentaban los pacientes previos al implante del dispositivo.</i>	90
<i>Tabla 13. Características del procedimiento: modalidad de imagen implementada y opciones de sedación utilizadas.</i>	92
<i>Tabla 14. Dispositivos utilizados en nuestro centro durante el registro analizado.</i>	93
<i>Tabla 15. Resultados intraprocedimiento del intervencionismo de cierre.</i>	95

<b>Tabla 16.</b> <i>Complicaciones y evolución intrahospitalaria de los pacientes sometidos a cierre de orejuela.....</i>	98
<b>Tabla 17.</b> <i>Tratamiento médico coadyuvante al alta. ....</i>	99
<b>Tabla 18.</b> <i>Incidencia de ictus, sangrado, MACE y muerte por cualquier causa o de causa cardiovascular en función del tratamiento antitrombótico al alta. ....</i>	100
<b>Tabla 19.</b> <i>Resultados clínicos durante el seguimiento..</i>	101
<b>Tabla 20.</b> <i>Tratamiento antitrombótico durante el seguimiento.....</i>	102
<b>Tabla 21.</b> <i>Características basales de los pacientes con cierre de orejuela y hemorragia intracraneal frente al resto de cierres e indicaciones. ....</i>	104
<b>Tabla 22.</b> <i>Diferencias entre las terapias antitrombóticas previas al cierre entre los diferentes grupos de indicación.....</i>	105
<b>Tabla 23.</b> <i>Resultados intraprocedimiento comparando los grupos de sangrado cerebral frente al resto de indicaciones. ....</i>	107
<b>Tabla 24.</b> <i>Resultados intrahospitalarios del cierre en los grupos de pacientes con sangrado cerebral frente al resto de indicaciones de cierre de orejuela. Destaca la similitud de resultados, tanto en eficacia como seguridad. ....</i>	109
<b>Tabla 25.</b> <i>Comparativa entre los tratamientos antitrombóticos al alta de los enfermos con cierre por sangrado cerebral frente al resto de indicaciones.....</i>	110
<b>Tabla 26.</b> <i>Resultados durante el seguimiento de eficacia y seguridad del procedimiento de cierre de orejuela en pacientes con hemorragia intracraneal frente al resto de indicaciones de oclusión.....</i>	111
<b>Tabla 27.</b> <i>Estrategias antitrombóticas durante el seguimiento de los pacientes sometidos a cierre tanto en el grupo hemorragia intracraneal como en el resto de indicaciones. ....</i>	113
<b>Tabla 28.</b> <i>Características basales de los dos grupos de pacientes con hemorragia intracraneal y cierre de orejuela en función del momento del cierre (precoz o tardío). ....</i>	114
<b>Tabla 29.</b> <i>Resumen del tratamiento antitrombótico previo al cierre en función del momento del cierre. ....</i>	115

**Tabla 30.** *Resultados intraprocedimiento de los grupos precoz y tardío. 116*

**Tabla 31.** *Evolución hospitalaria de ambos grupos de cierre por hemorragia intracraneal. .... 117*

**Tabla 32.** *Esquemas terapéuticos al alta en función del momento del cierre. .... 118*

**Tabla 33.** *Seguimiento a largo plazo de los eventos en relación a la eficacia y seguridad del cierre de orejuela en pacientes con sangrado intracraneal: comparación y significación entre los grupos de cierre precoz y diferido. .... 119*

**Tabla 34.** *Tratamiento médico antitrombótico durante el seguimiento en función del momento del cierre. .... 121*



# Índice de gráficos

<i>Gráfico 1. Distribución de la localización de los sangrados en el total de la muestra. ....</i>	88
<i>Gráfico 2. Modalidades de anestesia e imagen empleadas durante el procedimiento. ....</i>	91
<i>Gráfico 3. Dispositivos empleados en el cierre de orejuela izquierda. ....</i>	93
<i>Gráfico 4. Comparación del tratamiento antitrombótico al alta en los pacientes con antecedente de hemorragia intracraneal y el resto de indicaciones. ....</i>	110
<i>Gráfico 5. Reducción relativa del riesgo de ictus y sangrado mayor con respecto al predicho por las escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc y HASBLED en toda la muestra de pacientes y en los pacientes con hemorragia intracraneal. ....</i>	112
<i>Gráfico 6. Número de procedimientos de cierre percutáneo de orejuela izquierda realizados en los años de estudio. ....</i>	132
<i>Gráfico 7. Media anual de procedimientos de cierre percutáneo de orejuela izquierda en los tres periodos de desarrollo de la técnica. ....</i>	134









**RESUMEN**





## 1 Resumen

### Introducción

La anticoagulación oral es el tratamiento por excelencia para la prevención de eventos embólicos en pacientes con fibrilación auricular, arritmia cardiaca más prevalente en nuestro medio. Su uso conlleva un incremento del riesgo de sangrado, complicación especialmente grave cuando se trata de una hemorragia intracraneal.

El cierre percutáneo de orejuela izquierda es una alternativa segura y eficaz a la anticoagulación oral, si bien, la evidencia en cuanto a su indicación en pacientes con sangrados intracraneales, y especialmente el momento más indicado para realizar el mismo, es aún controvertido.

### Objetivos

Evaluar la eficacia y seguridad del cierre percutáneo de orejuela izquierda en pacientes con sangrado intracraneal y fibrilación auricular ( $CHA_2DS_2-VAS_C > 1$  punto) y el momento óptimo del mismo.

### Métodos

Análisis ambispectivo de casos consecutivos de pacientes sometidos a cierre de orejuela entre los años 2009 y 2021 en el Hospital Universitario de Salamanca. Se incluyeron un total de 397 enfermos, de los que 115 habían presentado hemorragia intracraneal. De ellos, a 68 se realizó cierre de forma precoz y a 47 cierre tardío tras más de 90 días.

### Resultados

Con un 97% de éxito en el procedimiento de cierre de forma global, la incidencia anual de eventos isquémicos se situó en tan solo el 0,6%, mostrando una reducción absoluta del riesgo del 5,9% y relativa del 90,3% respecto a los eventos estimados por la puntuación  $CHA_2DS_2-VAS_C$  del grupo de cierre. En relación a los sangrados la incidencia anual registrada fue del 4% con una disminución del riesgo absoluto del 3,4% y relativo del 45% frente a la estimación de la escala HASBLED.

No se objetivaron diferencias significativas entre los procedimientos realizados en pacientes con antecedente de sangrado cerebral y los pacientes con otras indicaciones para el cierre.

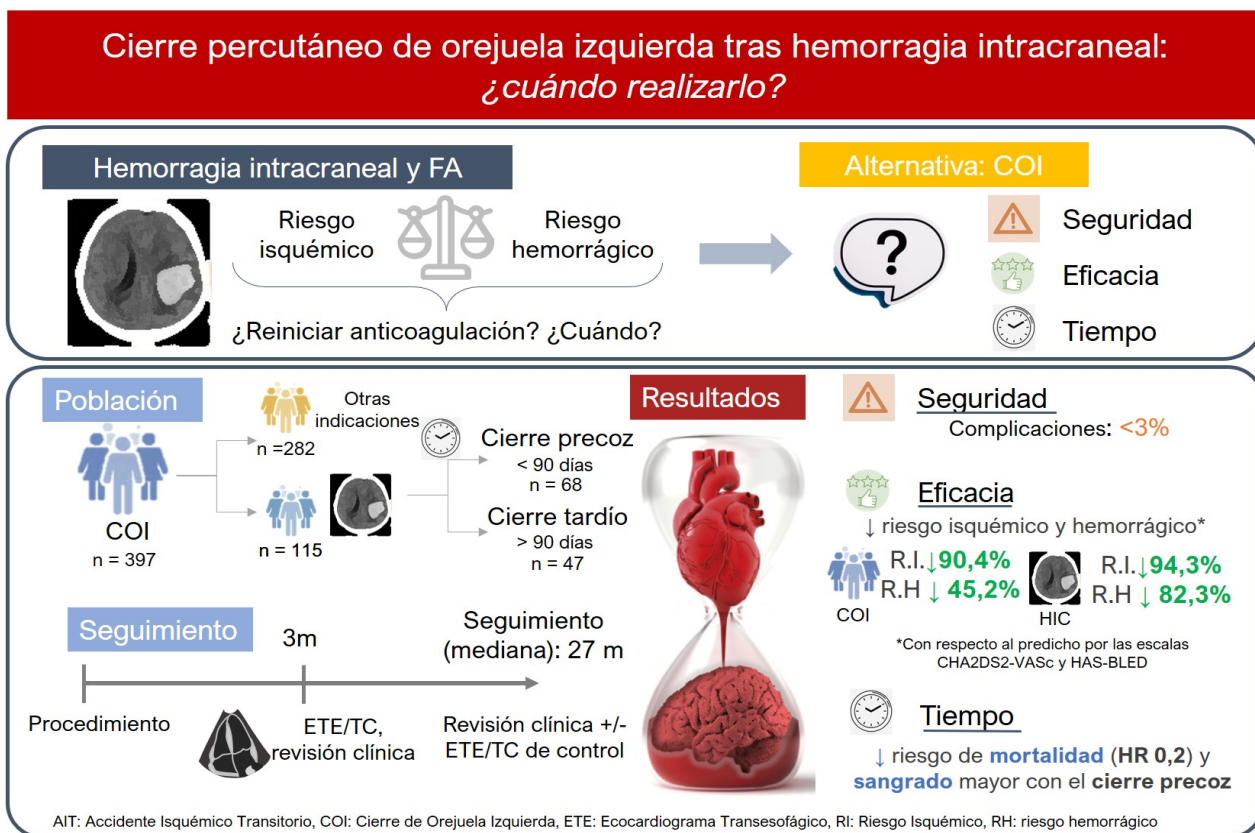
No hubo diferencias en términos de eficacia y seguridad entre el cierre precoz (antes de 90 días) y cierre tardío tras un episodio de hemorragia intracraneal. Además, en el seguimiento a largo plazo (mediana de 27 meses), el grupo de cierre precoz presentaba menor mortalidad (11,76% frente a 46,8%; HR 0,2, IC95% 0,07-0,55;  $p < 0,001$ ).

### Conclusiones

El cierre percutáneo de orejuela izquierda es una técnica segura y eficaz a la hora de reducir el riesgo embólico en pacientes con fibrilación auricular y antecedente de hemorragia intracraneal. El cierre precoz, realizado en los primeros 90 días tras el sangrado, es al menos igual de seguro y eficaz que el tardío, pudiendo aportar potencialmente ventajas a la hora de minimizar riesgos y facilitar su realización, en pacientes seleccionados.

**Palabras clave:** hemorragia intracraneal, fibrilación auricular, cierre de orejuela izquierda.

**Resumen gráfico del estudio**





## Abstract

### Background

Oral anticoagulation (OAC) use increases the risk of intracranial hemorrhage (ICH) in patients with atrial fibrillation (AF). Left atrial appendage occlusion (LAAO) is an alternative to OAC, however data about its use in patients with prior ICH is scarce and the timing of its performance is controversial. Furthermore, the long-term outcomes in this group of patients have not been described.

### Objective

To evaluate the safety and efficacy of LAAO in patients with non-valvular AF and prior ICH (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc >2) and to determine adequate timing of its performance.

### Methods

The sample was obtained from a cohort of 397 patients with AF in which LAAO was performed between 2009 and 2020. In 115 of these patients, the indication for this procedure was ICH (29.8 %). Patients were divided into two groups: early occlusion (n=68; 59%), in which the procedure was performed before 90 days had elapsed after the bleeding, and late occlusion (n=47; 41%), after 90 days.

### Results

Procedure success was 97% globally. Annual incidence of ischemic events was of 0,6%, with an absolute risk reduction of 5,9% and relative risk reduction of 90,3% compared to the predicted risk by CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score. Regarding major hemorrhagic events, annual incidence was of 4%, with an absolute risk reduction of 3,4% and relative risk reduction of 45% compared to the predicted risk by HASBLED score.

There were no significant differences between the procedures performed in patients with history of intracranial bleeding and other indications for the procedure.

Early closure (first 90 days after the intracranial hemorrhage) was as safe as late closure, without an increase in in-hospital bleedings or complications. Furthermore, long-term follow-up demonstrated a significant reduction in all-cause mortality (11.76% versus 46.8%; HR 0.2, IC95% 0.07-0.55; p<0.001). compared with late occlusion.



## Conclusions

Left atrial appendage occlusion is an effective and safe treatment option to reduce the risk of ischemic stroke in selected patients with AF patients and history of ICH over mean follow-up of 3 years. Early occlusion seems to be at least as safe and effective as late occlusion and therefore could potentially reduce the rate of complications after ICH in selected patients.

**Keywords:** intracranial hemorrhage, atrial fibrillation, left atrial appendage occlusion.



# **PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN**



## 2 Planteamiento y justificación del estudio

La fibrilación auricular es la arritmia cardíaca más frecuente en nuestro medio. La práctica totalidad de los pacientes acabará teniendo indicación de anticoagulación oral para la prevención de eventos tromboembólicos durante el seguimiento (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sub>2</sub>>1 punto) y entre las principales complicaciones de estos fármacos se encuentran los sangrados.

Clínicamente, la hemorragia intracraneal, sería la complicación más grave asociada a la anticoagulación, que nos podríamos encontrar. La gravedad de la misma, con mortalidades cercanas al 50% durante el evento agudo y secuelas en un porcentaje similar de los supervivientes, supone un auténtico dilema clínico.

La necesidad de reiniciar la anticoagulación en pacientes con alto riesgo embólico, el momento idóneo de la misma, balanceando siempre riesgo frente a beneficio, o la propia voluntad de los pacientes (a tener muy en cuenta, tras sufrir una hemorragia intracraneal y la escasa evidencia de nuestras acciones) hacen de esta situación un asunto controvertido aún en nuestros días.

Siendo concedores del riesgo, tanto embólico como hemorrágico, aumentado tras un evento agudo como puede ser un sangrado, se estableció la controversia de si estaría indicado reiniciar o no el tratamiento anticoagulante en estos enfermos. Durante décadas, este ha sido un tema investigado y debatido en numerosos foros (como veremos más adelante), llegándose a la conclusión de que habría que individualizar en función de las características del enfermo, riesgo del sangrado y preferencias personales; pero a día de hoy, basado aún en registros y sin ensayos aleatorizados que respalden una u otra decisión y mucho menos, los tiempos idóneos para la misma.

Sí parece claro que reintroducir la anticoagulación reduce de manera significativa el riesgo de eventos embólicos y por ello es la estrategia más recomendada en este momento, pero asumiendo que este mismo hecho conlleva un aumento significativo de recurrencias en los sangrados cerebrales.

El interés por este tema ha sido tal que, en la última década, uno de los mayores avances farmacológicos precisamente se ha dado en este campo, con los anticoagulantes orales de acción directa. Estos fármacos muestran su principal ventaja sobre los

antivitamina K tradicionales en la reducción, próxima al 50%, en el riesgo de hemorragia intracraneal. Aún con ello, estos sangrados craneales siguen suponiendo cerca del 20% de todos los ictus y son la segunda causa de sangrado cerebral, solo por detrás del sangrado espontáneo.

El cierre percutáneo de orejuela izquierda es un procedimiento de intervencionismo estructural, que permite la oclusión de la orejuela izquierda mediante el empleo de dispositivos seleccionados. La orejuela izquierda es un apéndice auricular, con una morfología que favorece el estasis sanguíneo. Por este motivo, es el lugar de origen de la mayoría de los trombos que se producen en los pacientes con fibrilación auricular. Mediante el cierre percutáneo la orejuela izquierda es posible prevenir la formación de trombos a este nivel, evitando la necesidad de anticoagulación de estos pacientes.

Por todo, el cierre percutáneo de orejuela izquierda supone una alternativa muy interesante en aquellos pacientes con indicación de prevención de eventos cardioembólicos y contraindicación, absoluta o relativa, para la anticoagulación prolongada. Este cierre de orejuela demostró su no inferioridad frente al tratamiento convencional con warfarina en pacientes con indicación de anticoagulación, posicionándose como una alternativa a la misma. Su indicación actual destaca sobre aquellas poblaciones con contraindicación o alto riesgo para la anticoagulación, entre las cuales la hemorragia intracraneal y su alta tasa de recidivas sobresaldría.

A día de hoy, no existen ensayos clínicos en pacientes con hemorragia intracraneal y cierre de orejuela. Además, es poco probable que se desarrollen o tengamos resultados en los próximos años: heterogeneidad de pacientes, mortalidad muy elevada, morbilidad aún mayor, experiencia de los centros o preferencias de los enfermos, son algunas de las razones que explican la necesidad de requerir de registros como evidencia actual. Los datos reportados sobre el cierre en enfermos con sangrados cerebrales demuestran la eficacia y seguridad de la técnica, suponiendo una alternativa cada día más real para estos enfermos, como repasaremos en el presente estudio.

Ahora bien, al igual que el momento idóneo para reintroducir la anticoagulación tras un sangrado ha sido y continúa siendo objeto de investigación y controversia, el momento idóneo para la realización del cierre nunca antes había sido analizado, dejando

incógnitas de gran repercusión clínica en nuestro día a día sin resolver. Por un lado, la demora en el cierre puede suponer un riesgo aumentado de eventos cardioembólicos en una población de muy alto riesgo (recordemos que, tras un sangrado grave, el estado proinflamatorio y la suspensión de terapias farmacológicas conlleva a un exceso de riesgo no solo de resangrado, también embólico), animando de esta manera a realizarlo lo más pronto posible.

En cambio, llevar a cabo este tipo de procedimientos supone un intervencionismo (mínimamente invasivo) y una terapia farmacológica adyuvante (al menos se requiere la heparinización durante el implante) cuya seguridad en referencia a los tiempos postsangrado cerebral nunca se ha investigado. La posibilidad de realizar el cierre de manera precoz podría aportar ventajas, permitiendo reducir el periodo de tiempo sin protección cardioembólica de los enfermos o planificar el procedimiento desde el mismo ingreso hospitalario (evitando demoras innecesarias o inercia terapéutica). Para ello, es necesario demostrar la eficacia y seguridad de esta técnica en relación a la hemorragia intracraneal y los tiempos de espera o recuperación tras la misma, objetivo principal de este trabajo.

Con este fin se diseñó un registro abierto, analítico y ambispectivo que permitiese valorar los resultados del cierre en pacientes con el antecedente de sangrado intracraneal en función del tiempo entre procesos (sangrado e intervencionismo).

Uno de los aspectos más controvertidos fue establecer el punto de corte temporal entre lo que llamaremos *cierre precoz* y *cierre tardío*, al no haberse estudiado nunca antes. Para ello recurrimos a los trabajos de anticoagulación y reintroducción tras un sangrado, donde los periodos utilizados han sido múltiples (desde días o semanas, hasta los 6 meses). Se estableció como fecha de corte los **90 días** tras el sangrado agudo, periodo que nos permitía iniciar con relativa seguridad, según lo publicado previamente con anticoagulantes orales, el tratamiento farmacológico (heparina durante el procedimiento y antiagregación posterior al mismo); a la vez que seleccionar los pacientes, realizar la preparación o pruebas complementarias.

Como indicábamos, el objetivo inicial del estudio, y principal aplicabilidad clínica del mismo, sería demostrar la seguridad del cierre realizado de manera precoz, sin

## **Planteamiento y justificación**

precisar de largas esperas, o periodos sin tratamiento que pudieran suponer un riesgo embólico aumentado.



# INTRODUCCIÓN





### 3 Introducción

#### 3.1 Fibrilación auricular: definición, historia y epidemiología

##### Definición

La fibrilación auricular (FA) se define como una actividad eléctrica auricular rápida, no coordinada y que conlleva una pérdida de la contractilidad útil de las aurículas. Electrocardiográficamente se identifica ante la ausencia de ondas P precediendo los complejos QRS, reemplazadas estas por oscilaciones rápidas (300-600 ciclos por minuto) de tamaño y forma variables (1–10). La respuesta ventricular dependerá de la capacidad del nodo aurículo-ventricular para conducir el impulso eléctrico, la actividad simpática y parasimpática del sistema autónomo y la influencia de fármacos frenadores sobre el mismo, pero en condiciones normales nos encontraremos con una respuesta ventricular irregular y acelerada ante una FA (**figura 1**). Así pues, a día de hoy, el diagnóstico sigue basándose en la identificación electrocardiográfica y, por convención, se precisa una duración mínima de 30 segundos para establecer el diagnóstico definitivo (Clase de recomendación I; nivel de evidencia B).



*Figura 1. Electrocardiograma de una fibrilación auricular donde pueden observarse las oscilaciones rápidas e irregulares de la FA (flecha azul) produciendo un ritmo ventricular (complejos QRS) irregular. Abajo se observa un ritmo sinusal sin alteraciones, presencia de ondas P (flecha roja) y actividad ventricular regular.*

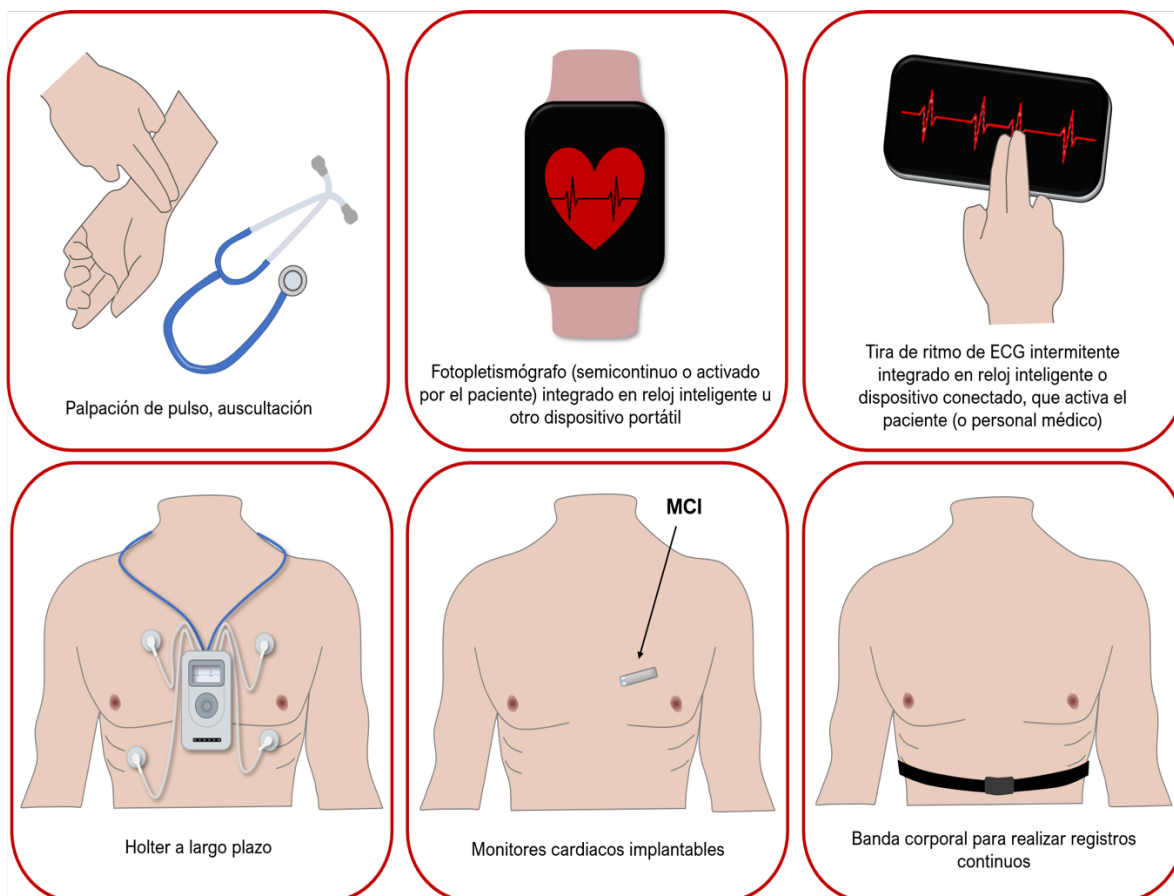
No por ello dejaremos de comentar las novedades en cuanto al diagnóstico o cribado de la FA. El desarrollo tecnológico y la accesibilidad al mismo ha cambiado en

los últimos diez años de tal manera que las actuales recomendaciones han debido implementar estos avances entre sus recomendaciones. Así, nos encontramos con la aceptación de registros realizados por dispositivos móviles, portátiles o incluso relojes inteligentes (**figura 2**), que han demostrado su utilidad, con datos de sensibilidad y especificidad muy elevados (**tabla 1**) y reproducibles en distintos estudios científicos(11–16). Aún con ello, se sigue recomendando la realización de un electrocardiograma convencional para confirmar la arritmia y siempre la valoración por un profesional sanitario que será quien realice el diagnóstico final.

	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>
Toma del pulso	87-97%	70-81%
Monitores de PA automatizados	93-100%	86-92%
ECG de una derivación	94-98%	76-95%
Aplicaciones para móviles	91,-98,5%	91,4-100%
Relojes	97-99%	83-94%

*Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de los diferentes métodos de cribado de la FA, considerando el ECG de 12 derivaciones como prueba estándar validada*

La generalización de estos nuevos dispositivos o las estrategias de cribado poblacional masivo (tanto oportunista como sistemático), deben venir siempre acompañadas de una valoración médica completa, más aún sabiendo que la FA se asocia a alto riesgo de complicaciones cardiovasculares y guarda estrecha relación con otras comorbilidades o factores de riesgo cardiovascular (FRCV), **figura 3**.



*Figura 2. Distintas técnicas y dispositivos aprobados a día de hoy para realizar el diagnóstico de fibrilación auricular. Imagen de elaboración propia a partir de los datos publicados en las últimas recomendaciones ECS 2020 sobre el manejo de la FA.*

La fisiopatología de esta taquiarritmia requerirá tanto de un mecanismo desencadenante, como de un sustrato anatómico, destacando los microcircuitos de reentrada y el sustrato focal a nivel de venas pulmonares como principales implicados, **figura 4**. Más allá de estos mecanismos, será de interés el remodelado que la propia FA conlleva en la aurícula de los pacientes, destacando la dilatación, pérdida progresiva de la función contráctil o incremento paulatino de la fibrosis intersticial (17).

La instauración de la arritmia, la pérdida de sincronía aurículo ventricular, explicaría la caída en el gasto cardíaco de muchos de estos enfermos e incluso el menor aporte coronario y la aparición de angina descrita (reducción de la reserva del flujo coronario), complicaciones habituales en estos pacientes.

Se ha cuantificado que la dilatación de la aurícula izquierda secundaria a la arritmia puede conllevar un incremento de volúmenes cercanos a los 20 cm<sup>3</sup> (45 a 63 cm<sup>3</sup>), con un remodelado y unas implicaciones funcionales destacables a nivel del correcto funcionamiento de la válvula mitral o estructuras tan importantes como la orejuela izquierda (18,19).

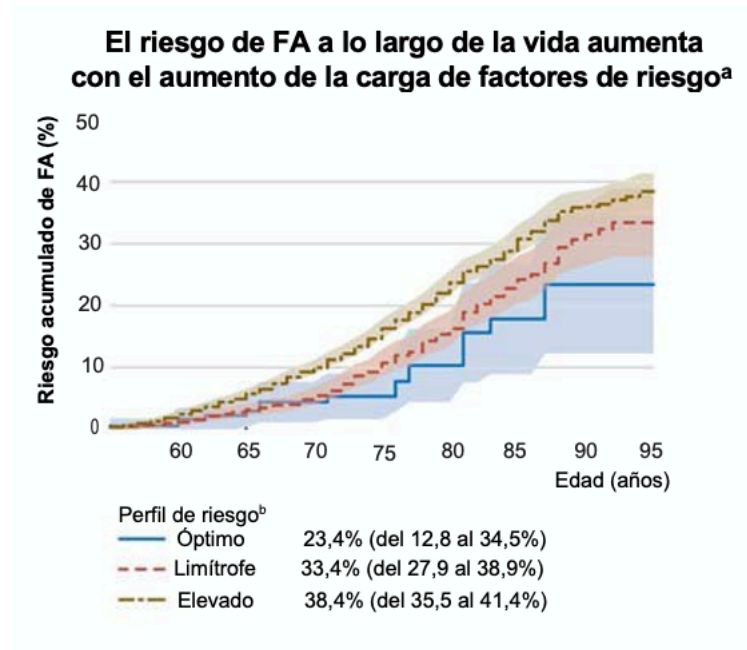


Figura 3. Relación entre riesgo de FA y FRCV (a: tabaco, alcohol, sobrepeso, diabetes, antecedentes CV). Se entiende por control óptimo aquel que no presenta ningún FRCV y elevado aquellos con más de un FRCV fuera de rango. Imagen adaptada de Di Carlo et al. Europace 2019;21.

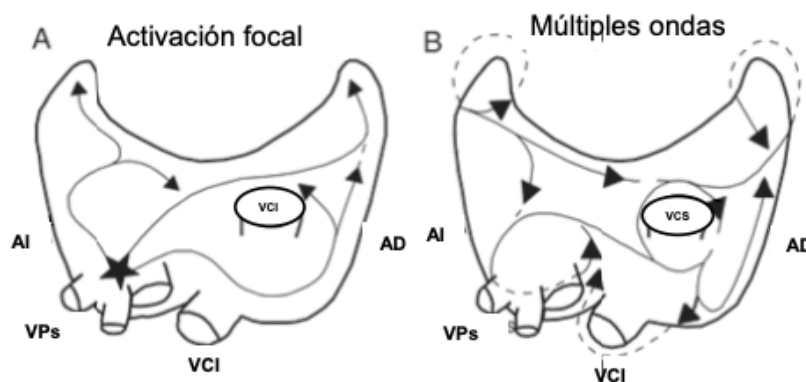


Figura 4. Mecanismos fisiopatológicos implicados en la fibrilación auricular. A) activación focal desde las venas pulmonares y B) múltiples microcircuitos a nivel auricular, son la base de esta arritmia.

## Clasificación

Las formas de presentación y la clínica de la FA son múltiples y muy variadas. Consecuencia de ello, las definiciones y clasificaciones han ido variando a lo largo de los años. Actualmente, la propuesta más aceptada es la vigente de ACC/AHA/ESC (American College of cardiology/ American Heart Association/ European Society of Cardiology) buscando un consenso sencillo, útil y práctico para el día a día y las decisiones del médico respecto al abordaje clínico de la arritmia:

- a) **Fibrilación auricular paroxística:** episodios autolimitados, comienzan y terminan espontáneamente. Generalmente duran menos de 24 horas, aunque se acepta el término hasta los 7 días.
- b) **Fibrilación auricular persistente:** en este caso los episodios se extienden más allá de los 7 días o precisan de una intervención (cardioversión) eléctrica o farmacológica para su cese.
- c) **Fibrilación auricular permanente:** la arritmia se mantiene en el tiempo, bien sea por fracaso en la interrupción del mismo o por aceptación y manejo de la frecuencia (estrategia de control de frecuencia cardíaca).

En este último consenso también se incide en los conceptos de FA clínica y FA subclínica, este último en crecimiento dado el desarrollo constante de dispositivos de monitorización implantables o portátiles (20–24).

- a) **Fibrilación auricular clínica:** FA sintomática o asintomática documentada en un electrocardiograma de superficie. Su duración deberá ser superior a los 30 segundos.
- b) **Fibrilación auricular subclínica:** episodios de frecuencia auricular rápida (AHRE) registrados por mediación de dispositivos implantados o portátiles (marcapasos, desfibriladores, holter, ...). Habitualmente se programan umbrales de detección superiores a los 175 latidos por minutos para las arritmias auriculares y duraciones superiores a los 5 minutos.

La falta de consenso y escasa evidencia en cuanto a la repercusión clínica y manejo de los episodios de *fibrilación auricular subclínica*, hacen de esta entidad objeto actual de estudio, ganando interés conceptos como el de “carga” arrítmica en función de la duración o tiempo, de la misma. Aunque se ha intentado relacionar esta carga temporal de FA con los eventos clínicos, los datos son contradictorios, pudiéndose observar un mayor riesgo de incidencia de insuficiencia cardiaca (IC) o mortalidad por todas las causas en las FA persistentes/permanentes frente a las paroxísticas; si bien otros datos y ensayos clínicos realizados previamente indicaban cifras de eventos similares. Por ello, este último concepto no es tenido en cuenta, hasta la fecha, a la hora de tomar decisiones médicas como la anticoagulación de nuestros enfermos (25,26).

Respecto a las últimas novedades en cuanto a definiciones y clasificación, los esfuerzos se centran en abandonar términos tan frecuentes como:

- a) ***Fibrilación auricular valvular o no valvular***: en referencia a los enfermos con estenosis mitral moderada/grave o portadores de prótesis mecánicas. Término confuso y que debe ser desterrado ya.
- b) ***Fibrilación auricular aislada***: término clásico que hacía referencia a aquellas arritmias sin mecanismo o causa desencadenante que las justificase. A día de hoy, los avances en cuanto a la fisiopatología de la FA nos permiten identificar el sustrato de la práctica totalidad de las mismas.
- c) ***Fibrilación auricular crónica***: genérico, poco preciso y en desuso actualmente. Solía hacer referencia a la FA permanente y la estrategia de control de frecuencia cardiaca.

Un resumen de los términos y clasificaciones más usados a lo largo del texto se pueden encontrar en la **tabla 2**.

<b>Patrón de FA</b>	<b>Definición</b>
FA paroxística	La FA revierte espontáneamente o con una intervención específica en los primeros 7 días
FA persistente	La FA se mantiene durante más de 7 días (incluye episodios que terminan por cardioversión eléctrica o farmacológica tas más de 7 días)
FA permanente	El paciente y el médico asumen la FA y no se adoptan nuevas medidas para restaurar o mantener el ritmo sinusal. La FA permanente representa más una actitud terapéutica del paciente y el médico que un atributo fisiopatológico de la FA. Este término no debe emplearse en el contexto de una estrategia para el control del ritmo con fármacos o ablación con catéter. En caso de aplicarse medidas para el control del ritmo, la arritmia se clasificaría como “FA persistente de larga duración”.
<b>Términos en desuso</b>	
FA aislada	Los avances actuales en la fisiopatología de la FA muestran que en cada paciente existe una causa para la FA.
FA valvular / no valvular	Pacientes con estenosis mitral moderada/grave o válvulas cardíacas mecánicas.
FA crónica	Concepto genérico y poco preciso.

*Tabla 2. Definiciones actuales de los patrones de presentación de la FA y términos en desuso.*

### **Epidemiología e historia de la fibrilación auricular**

La FA es la arritmia cardíaca más frecuente en nuestro medio, con una prevalencia estimada del 2-4% en función de la edad de la población (27), **figura 5**. Se anticipa que esta afectación crezca hasta dos veces en los próximos 30 años, en parte debido a la mayor longevidad a nivel mundial, el aumento del diagnóstico de la enfermedad y la mayor supervivencia del resto de afectaciones cardiovasculares, en clara relación con la propia FA. De especial interés es recalcar este último punto, pues más allá de la edad, la carga de otras comorbilidades como la hipertensión, obesidad, enfermedad renal o diabetes mellitus, contribuyen a la aparición y progresión de esta patología, **figura 6**. Respecto al género, todos los registros coinciden en señalar una menor incidencia de FA en mujeres que en varones, incluso tras los ajustes por FRCV o demás factores de confusión(28,29).



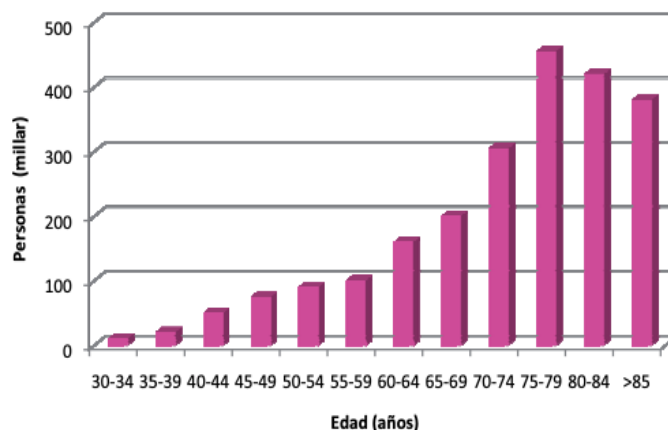


Figura 5. Prevalencia de fibrilación auricular estimada en función de la edad. Figura modificada de Feinberg et al.

Desde sus primeras descripciones en el siglo XVII de la mano de William Harvey, esta arritmia no ha dejado de despertar un interés médico creciente que se ha visto justificado en las últimas décadas, pasando a considerarse una de las nuevas *epidemias* del siglo XXI y los datos así lo reflejan: aumento de la mortalidad global, riesgo de muerte súbita, insuficiencia cardiaca y muy especialmente embolias ( uno de cada cinco accidentes cerebro vasculares isquémicos se produce en pacientes con fibrilación auricular conocida . Prevalencia superior al 8% en grandes estudios americanos como el registro de *Framingham* o el más reciente *Atria*, ambos en pacientes de edad avanzada; así como los europeos *Rotterdam*, donde se objetiva una prevalencia de enfermedad mayor 5,5% en mayores de 50 años o en nuestro medio el interesante *Esfinge*, donde se analiza la enfermedad en pacientes mayores de 70 años ingresados en un servicio de medicina interna, alcanzándose porcentajes superiores al 31%, pudiendo justificarse así el calificativo actual de “*epidemia*” y el consecuente interés y desarrollo médico e investigador en los últimos 20 años (30–34).

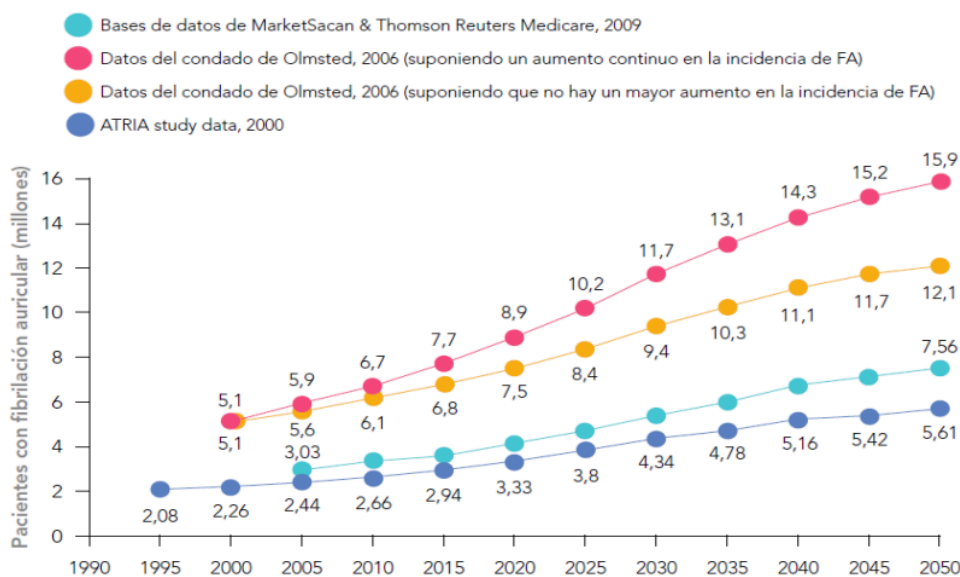


Figura 6. Aumento estimado en la prevalencia de FA en las próximas décadas. Imagen realizada a partir de los datos de Olmsted y colaboradores; estudio ATRIA y Medicare.

Gracias a los avances médicos en las últimas décadas, hemos podido abordar la que se trata de una de las enfermedades que más cantidad de recursos socioeconómicos consume en una sociedad moderna, en parte debido a la importante morbilidad de sus secuelas y su alta prevalencia.

Así, hemos vivido el desarrollo de la anticoagulación con los iniciales anticoagulantes orales anti vitamina K, aún hoy tan usados en la práctica clínica (35–38). La actual revolución de los anticoagulantes de acción directa, el estancamiento de los fármacos antiarrítmicos y las nuevas técnicas intervencionistas buscando una solución definitiva. Entre estas deberíamos citar las técnicas de ablación y el cierre percutáneo de la orejuela izquierda, siendo esta última el motivo de nuestro estudio como explicaremos a continuación.

### **3.2 Complicaciones de la fibrilación auricular**

La FA puede cursar sin síntomas durante largos periodos de tiempo, incluso debutar con una complicación grave como los ACV, insuficiencia cardiaca o disfunción ventricular. Generalmente la clínica más habitual de estos enfermos suele corresponderse con alteraciones del ritmo y/o pérdida de la contractilidad auricular.

La elevación persistente de la frecuencia cardiaca (FC), secundaria a la actividad eléctrica rápida e irregular de las aurículas y la consecuente contracción irregular a nivel ventricular puede generar:

- a) Palpitaciones, uno de los síntomas más comunes en los pacientes con FA. Desde episodios leves, esporádicos y autolimitados, hasta eventos incapacitantes que llegan a condicionar la vida diaria de los pacientes. Para ello se elaboró la sencilla clasificación EHRA (**tabla 3**), buscando cuantificar de una manera objetiva los síntomas relacionados con la FA.
- b) Síncopes, pérdidas de conocimiento, secundarios a las alteraciones del ritmo cardiaco característicos de la FA. En especial en aquellos pacientes que alternan episodios de frecuencias elevadas con otros de marcada bradicardia, como el clásico síndrome bradicardia-taquicardia frecuente en esta enfermedad.

<b>Escala</b>	<b>Síntomas</b>	<b>Descripción</b>
<b>1</b>	Ninguno	La FA no causa síntomas
<b>2a</b>	Leves	La actividad diaria normal no está afectada por síntomas de la FA
<b>2b</b>	Moderados	La actividad diaria normal no está afectada por los síntomas de la FA, pero los síntomas suponen un problema para el paciente
<b>3</b>	Graves	La actividad diaria normal está afectada por los síntomas de la FA
<b>4</b>	Incapacitantes	Se interrumpe la actividad diaria normal

*Tabla 3. Escala de síntomas de la EHRA.*

Conocemos también las consecuencias de la pérdida de contractilidad útil a nivel auricular:

- a) Disminución del gasto cardiaco y por tanto insuficiencia cardiaca, marcada en pacientes con patología de base como pueden ser las miocardiopatías restrictivas, hipertróficas o enfermedades de larga evolución.
- b) Disminución del flujo o reserva coronaria, con la consecuente angina de esfuerzo que pueden desarrollar estos pacientes.
- c) Estasis sanguínea, formación de trombos. Se estima que entre el 20 y 25% de los accidentes cerebrovasculares (ACV) tienen su origen a nivel cardiaco (embolismos). En especial a nivel de la aurícula izquierda y más concretamente en la orejuela izquierda (90% de los mismos). Este mecanismo es multifactorial, no solo influenciado por la pérdida de contractilidad auricular, también aparece una alteración de la hemostasia debida al aumento de los niveles sistémicos de fibrinógeno y dímero D (DD), sobreexpresión de Factor Von Willebrand (FvW), Factor Tisular (FT) y activación plaquetaria. Así pues, junto con la estasis sanguínea, el daño endotelial y el estado procoagulante, tendríamos la clásica triada de Virchow y la principal complicación de esta arritmia (**figura 7**).

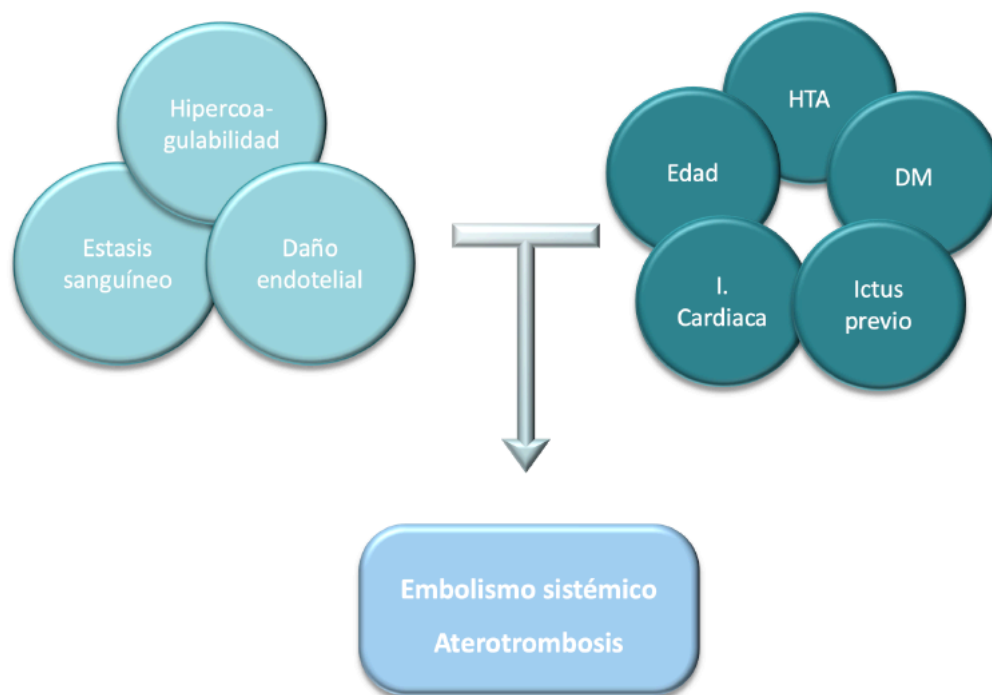


Figura 7. Factores de riesgo que predisponen o aumentan el riesgo trombótico en los pacientes con fibrilación auricular.

Con este último punto, estasis sanguínea, eventos tromboembólicos secundarios a la FA, llegamos a la principal complicación y actual reto terapéutico de esta arritmia. Más de 15 millones de ACV al año, primera causa de muerte entre el sexo femenino y segunda en el masculino, solo por detrás de la cardiopatía isquémica. Primera causa de morbilidad en nuestro medio, afectación con mayor pérdida de calidad de vida y primera causa en el consumo de recursos sanitarios (3% del presupuesto global de un sistema sanitario público). Incidencia calculada de 250 eventos por cada 100.000 habitantes/año y con una supervivencia tras el evento inicial en claro aumento en las dos últimas décadas, lo que nos permite ver la importancia de esta afectación y su correcto manejo y prevención. Además, sabemos que el ictus cardioembólico se caracteriza por ser más incapacitante, con una menor recuperación, mayor consumo de recursos y tasas de recurrencias también incrementadas frente al resto de etiologías (30,32,39,40).

Múltiples son los factores de riesgo relacionados con los ACV, si bien gran parte de ellos serán difíciles de controlar, o simplemente nos encontraremos con otros como la

edad, modificador del riesgo y en relación exponencial con la incidencia de eventos embólicos.

Así pues, la escala de riesgo tromboembólico más usada en la actualidad (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VAS<sub>C</sub>) aporta un alto peso a la propia edad de los enfermos, **tabla 4**. Desarrollada en el año 2009 por el grupo de trabajo de Birmingham, mejoraba la anterior estratificación CHADS<sub>2</sub>, añadiendo la importancia del sexo femenino, antecedente de enfermedad vascular y otorgando una mayor puntuación a la edad (41–45). Con ello, se ha convertido en una herramienta recomendada por las principales sociedades científicas.

<b>Variable</b>	<b>Puntuación</b>
Insuficiencia cardiaca crónica o FEVI < 40%	1
Hipertensión arterial	1
Edad ≥ 75 años	2
Diabetes mellitus	1
Ictus o AIT	2
Enfermedad vascular	1
Edad 65-74 años	1
Sexo femenino	1

*Tabla 4. Variables incluidas en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VAS<sub>C</sub>.*

Como sabemos, a día de hoy, gran parte de los clínicos se basan en esta escala para iniciar la anticoagulación de estos pacientes, principal terapia preventiva hasta el momento. Esto se realiza gracias a la estimación del riesgo tromboembólico que la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VAS<sub>C</sub> nos aporta (**tabla 5**). Así, habrá que balancear el riesgo beneficio de iniciar un tratamiento anticoagulante oral (ACO) en paciente con FA, pues variables como la edad no solo se asocian a un mayor riesgo de eventos isquémicos, también están en clara relación con las complicaciones asociadas al tratamiento ACO, en especial las hemorragias. Para calcular este riesgo hemorrágico la escala generalmente más utilizada, y recomendada, en nuestro medio es la escala HASBLED (**tabla 6**). Entre sus ventajas está la sencillez, mayor poder predictivo respecto a la hemorragia intracraneal (complicación con mayor morbimortalidad asociada a la anticoagulación) y validada para predecir el riesgo de sangrado con anticoagulantes de acción directa. Aprovechamos esta breve descripción para incidir en que una puntuación elevada en la escala HASBLED (mayor de 3 puntos) no contraindica la anticoagulación y sí nos advierte del alto riesgo

de sangrado, obligando a extremar las precauciones, cuidados o búsqueda activada de alternativas para estos enfermos (46–48).

<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc</b>	<b>Eventos tromboembólicos por año (95% IC)</b>
1	0,78 (0,78-1,04)
2	2,01 (1,7-2,36)
3	3,71 (3,36-4,09)
4	5,92 (5,53-6,34)
5	9,27 (8,71-9,86)
6	15,26 (14,35-16,24)
7	19,74 (18,21-21,41)
8	22,38 (16,29-30,76)
9	23,64 (10,62-52,61)

*Tabla 5. Tasa de eventos tromboembólicos anuales esperados en función de la puntuación en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc IC: Intervalo de confianza.*

<b>Variable</b>	<b>Puntuación</b>
Hipertensión (no controlada, > 160 mmHg)	1
Insuficiencia renal (cr > 2,6 mg/dl o 200 mmol/l)	1
Enfermedad hepática (cirrosis o bilirrubina > 2 LSN o AST/ALT > 3 LSN)	1
ACV previo	1
Sangrado previo o predisposición a sangrado	1
INR inestable	1
Edad > 65 años	1
Fármacos con riesgo de sangrado (antiagregantes, AINE)	1
Abuso de alcohol o drogas	1

*Tabla 6. Escala HASBLED para el cálculo del riesgo de presentar un evento hemorrágico. ACV: accidente cerebrovascular, AINE: antiinflamatorios no esteroideos, Cr: creatinina; LSN: límite superior de la normalidad.*

### 3.3 Tratamiento anticoagulante en la fibrilación auricular

#### Anticoagulantes antivitamina K

La FA hemos visto que puede aumentar el riesgo de ACV entre 4 y 5 veces respecto al resto de la población, relacionándose con hasta el 25% de todos los eventos isquémicos cerebrales. Estos fenómenos son la principal causa de muerte y morbilidad en los pacientes con FA y por ello debemos intentar prevenir o reducir su incidencia (49).

Tenemos herramientas como las escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VAS<sub>C</sub> que nos permiten estimar el riesgo anual, oscilante en función de la puntuación entre el 0,8% y más del 20% anual.

En las últimas tres décadas se han desarrollado estrategias para prevenir los eventos embólicos en pacientes con FA. Inicialmente, la aspirina en monoterapia demostró una reducción del 20% en la tasa de ACV isquémicos. Más tarde, la combinación aspirina y clopidogrel reduciría hasta un 28%, siendo por el contrario menos efectiva al aumentar significativamente el riesgo de sangrado. Será la utilización de fármacos antagonistas de la vitamina K (warfarina y acenocumarol) los cuales se impongan como tratamiento para la FA y el riesgo de eventos isquémicos. Con una reducción del riesgo de ictus superior al 50% y más del 25% en la mortalidad frente a placebo, los antivitamina K (AVK) han sido considerados los fármacos de referencia y tratamiento estándar hasta la última década. Su mecanismo de acción, al interferir con la vitamina K (cofactor esencial en la carboxilación de los factores II, VII, IX y X junto con proteínas C, S y Z, los conocidos como factores dependientes de vitamina K) ocasiona una inhibición de la VK 2,3-oxidoreductasa y la consecuente disfunción hemostática de estos factores.

Entre sus limitaciones se encuentra la estrecha ventana de rango terapéutico (razón internacional normalizada, INR), la necesidad de controles y ajuste de dosis, así como la interacción con otros fármacos o alimentos, en gran parte explicado por su metabolización hepática a través del citocromo P-450. Por todo ello se estima que entre el 30 y el 50% de los pacientes con indicación de ACO no la recibe y un porcentaje aún mayor sufre oscilaciones en los niveles terapéuticos que los sitúan fuera de rango, infradosificación con riesgo de embolia y supradosificación con riesgo aumentado de sangrado. Este último concepto llevó a establecer unos mínimos aceptables conocidos como *tiempo en rango*



*terapéutico* (TRT), estimación del porcentaje de tiempo que el paciente está dentro de los intervalos necesarios. Se establece un mínimo del 60%, siendo el beneficio máximo a partir del 70%, lo cual traduce muy bien lo errático de esta terapia y el control de los pacientes.

**Anticoagulantes de acción directa**

Desde hace más de diez años contamos en el mercado con la disponibilidad de fármacos anticoagulantes de acción directa (ACOD) como el dabigatrán, apixabán, rivaroxabán o edoxabán, que aportan grandes ventajas respecto a la posología o seguridad, para una misma eficacia (**tabla 7, figura 8**). Todos ellos evidenciaron en sus estudios pivotaes ser al menos tan eficaces como los AVK en la prevención del ictus isquémico y mayor seguridad, menor tasa de sangrados intracraneales. Con ello, han adquirido recomendación I-A en las actuales guías de práctica clínica para todos aquellos pacientes con FA e indicación de ACO, salvo prótesis mecánicas o estenosis mitral moderada o grave (lo conocido hasta hace unos años como FANV).

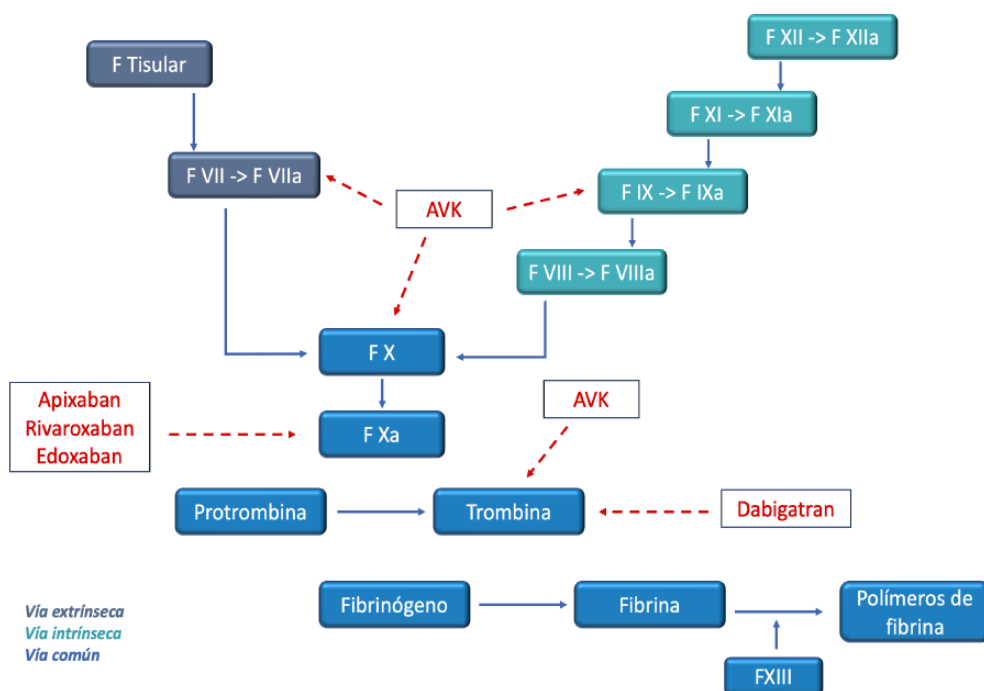


Figura 8. Cascada de la coagulación y dianas terapéuticas actualmente utilizadas en nuestro medio.

El primero de ellos, el dabigatrán, un inhibidor directo y reversible de la trombina, demostró en el año 2009, en el conocido estudio RE-LY (50), la no inferioridad de 110 mg cada 12 horas frente a warfarina, con tasas de ictus o embolia sistémica similares al grupo control ACO (1,53% vs 1,69%;  $p < 0,001$ ) y menor porcentaje de sangrados mayores (2,71% vs 3,36%;  $p = 0,003$ ). Por el contrario, la dosis de 150 mg cada 12 horas redujo los ictus o embolismos, pero no aportaba beneficio en cuanto a seguridad (sangrados mayores) frente a la warfarina (3,11% vs 3,36%;  $p = 0,31$ ).

Más tarde aparecería rivaroxabán (51), el primer inhibidor competitivo y reversible del Factor X<sub>a</sub>. Su estudio de seguridad (ROCKET AF) mantenía la efectividad en relación al ictus (2,1% vs 2,4%;  $p < 0,001$  para no inferioridad) con un perfil de seguridad favorable en cuanto a la hemorragia intracranial (0,5% vs 0,7%;  $p = 0,02$ ) pero adverso en las gastrointestinales (3,2% vs 2,2%;  $p < 0,001$ ).

Un par de años después llegaría otro inhibidor directo del Factor X<sub>a</sub>, también competitivo y reversible, el apixabán con su estudio ARISTOTLE (52) y los buenos resultados de 5 mg cada 12 horas frente a ACO convencional, con reducción de eventos isquémicos (1,27% vs 1,60%;  $p < 0,001$  e incluso  $p < 0,01$  para superioridad), mortalidad por todas las causas (3,94% vs 3,52%;  $p = 0,047$ ) y también sangrados (2,13% vs 3,09%), incluso dentro del subgrupo de hemorragias intracraneales.

Por último, aparecerían las dosis diarias de Edoxabán y su estudio ENGAGE (16,36,53–56), también inhibidor directo y reversible del Factor X<sub>a</sub>. Con datos de no inferioridad frente a warfarina respecto a ictus (1,5% vs 1,18 para la dosis de 60 mg;  $p < 0,001$  y 1,61% vs 1,18% para la dosis de 30 mg;  $p = 0,005$ ). Ambas dosis demostraron disminuir la tasa de sangrados intracraneales, sangrados mayores, pero aumentaron los sangrados gastrointestinales (1,53% vs 1,23%;  $p = 0,03$ ).

## Introducción

	<b>RE-LY Dabigatran 110 mg</b>	<b>RE-LY Dabigatran 150 mg</b>	<b>ROCKET Rivaroxaban 15/20 mg</b>	<b>ARISTOTLE Apixaban 2,5/5 mg</b>	<b>ENGAGE Edoxaban 30 mg</b>	<b>ENGAGE Edoxaban 60 mg</b>
<b>Ictus / embolia</b>	0,91 (0,74-1,11)	0,66 (0,53-0,82)	0,88 (0,75- 1,03)	0,79 (0,66-0,95)	1,07 (0,87-1,31)	0,79 (0,63-0,99)
<b>Sangrado intracraneal</b>	0,31 (0,2-0,47)	0,4 (0,27-0,6)	0,67 (0,47-0,93)	0,42 (0,3-0,58)	0,3 (0,21-0,43)	0,47 (0,34-0,63)
<b>Sangrado mayor</b>	0,8 (0,69-0,93)	0,93 (0,81-1,07)	1,04 (0,9-1,2)	0,69 (0,6-0,8)	0,47 (0,41-0,55)	0,8 (0,71-0,91)
<b>Sangrado digestivo</b>	1,1 (0,86-1,41)	1,5 (1,19-1,89)	1,42 (1,22-1,66)	0,89 (0,7-1,15)	0,67 (0,53-0,83)	1,23 (1,02-1,5)
<b>Mortalidad</b>	0,91 (0,8-1,03)	0,88 (0,77-1)	0,85 (0,7-1,02)	0,89 (0,8-0,99)	0,87 (0,79-0,96)	0,92 (0,83-1,01)

*Tabla 7. Hazard ratio de los ensayos clínicos sobre eficacia y seguridad de los anticoagulantes de acción directa frente a warfarina en la prevención del ictus y la embolia sistémica en los pacientes con FA.*

Aún con todas estas novedades terapéuticas, la principal complicación de los fármacos anticoagulantes continúa siendo los sangrados, con tasas anuales entre el 2,1% y el 3,6% y quizás por ello las tasas de abstinencia terapéutica o abandono permanecen cercanas al 40%.

### 3.4 Efectos adversos de la anticoagulación oral

A pesar de los grandes resultados mostrados por los fármacos anticoagulantes, antivitaminas K y actualmente fármacos de acción directa, siguen surgiendo dudas acerca de su manejo, posología, interacciones, beneficios en poblaciones menos estudiadas o complicaciones asociadas.

Los datos publicados en vida real deberían ayudar a aclarar alguno de estos temas, pero como veremos, a día de hoy, continúan siendo contradictorios (57–61).

Un reciente metaanálisis de Ruff y colaboradores (62), realizado a partir de los datos publicados sobre los estudios de seguridad iniciales de los cuatro ACOD, demostraba una reducción significativa del ictus isquémico o embolia sistémica, 19 % respecto al grupo con warfarina. Además, se reducía la mortalidad también de forma significativa en un 10% frente al tratamiento habitual. Por el contrario, se mejoraban los resultados respecto a hemorragias intracraneales (HIC), pero aumentaban las gastrointestinales.

Sin embargo, son varios los estudios en vida real que presentan datos contradictorios en los últimos años. Así, el registro danés, con más de 60.000 pacientes analizados (Larsen y colaboradores) solo obtenía resultados estadísticamente favorables en seguridad respecto a la HIC y únicamente con rivaroxabán y dabigatrán (63)(64). Incluso otro de los registros en vida real actuales (Vinogradova y colaboradores) observaba un incremento en la mortalidad por cualquier causa en los enfermos tratados con rivaroxabán o dosis reducidas de apixabán(65).

En nuestro país, la particularidad en relación al tratamiento con acenocumarol como ACO principal, con notables diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas respecto al control (warfarina) utilizado en la gran mayoría de estudios hasta la fecha, añade un factor de confusión que deberá continuar siendo investigado en los próximos años.

Otro punto a destacar respecto a la terapia anticoagulante son las poblaciones especiales, muchas veces infrarrepresentadas en los estudios de seguridad, pero habituales en nuestra práctica diaria. Edad avanzada, insuficiencia renal, antecedente de sangrados, eventos isquémicos previos o terapias farmacológicas concomitantes, son algunas de estas poblaciones donde la evidencia científica continúa en construcción.

En relación a la **edad** conocemos su peso como factor de riesgo para padecer FA pero también aumentar el riesgo embólico y hemorrágico (58). Así pues, una mayoría de nuestros pacientes anticoagulados será de edad avanzada, población infrarrepresentada en la práctica totalidad de estudios pivotaes. Junto a esto suelen aparecer otros factores que aumentan el riesgo de complicaciones, sangrados, como pueden ser la comorbilidades o polimedicación de estos enfermos. Varios estudios, metaanálisis, han mostrado en los últimos años los buenos resultados de los ACOD en población mayor de 75 años, asegurando al menos la misma efectividad que los AVK respecto a la prevención del ictus isquémico. Por el contrario, respecto a los sangrados, los beneficios se reducen. Quizás por ello la población anciana reciba en muchas ocasiones dosis infraterapéuticas, dosis inadecuadas, que no han demostrado el beneficio buscado y sí pueden aumentar el riesgo de eventos embólicos, morbilidad o incluso mortalidad. Datos preocupantes, cercanos al 25% de dosis incorrectas, en el 78% de los casos por infraterapia de los enfermos.

La **función renal**, y siguiendo el actual consenso de las guías KDIGO consideramos enfermedad renal crónica (ERC) a filtrados glomerulares (FG) inferiores a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> durante al menos 3 meses, ha demostrado ser un factor de riesgo independiente tanto de embolismo como de sangrando. Esto supone un reto a la hora de extrapolar resultados, pues por ejemplo en los ensayos de seguridad se excluyeron pacientes con FG inferior a 30 ml/min o 25 ml/min en el caso de apixabán. Este último fármaco ha demostrado en algún estudio recientemente publicado seguridad en pacientes en hemodiálisis, pero por el contrario dabigatrán y rivaroxabán aumentaban los sangrados y mortalidad en esta población de insuficiencia renal terminal frente al tratamiento con warfarina.

Esta controversia conlleva que las propias sociedades científicas no lleguen a un consenso a la hora de recomendar cómo anticoagular a estos pacientes. La sociedad europea (ESC) recomienda ACOD hasta filtrados de 30 ml/min (enfermedad renal grado III o menor) pero no realiza recomendaciones específicas en aquellos con filtrados menores. Las canadienses (*Canadian Cardiovascular Society*) recomiendan ACOD hasta FG de 30 ml/min y warfarina para la ERC estadio IV; y las americanas (AHA/ACC) indistintamente ACOD o AVK hasta FG de 30ml/min (recomendación IA) y AVK para la ERC IV (FG 15-29ml/min).

Todos estos condicionantes conllevan siempre un aumento del riesgo de sufrir eventos hemorrágicos, potencial y principal complicación de los enfermos anticoagulados.

Con tasas de sangrados anuales entre el 2,1% y el 3,6%, esta complicación sigue siendo el principal caballo de batalla de muchos de estos pacientes. El riesgo de sangrado gastrointestinal no ha sido modificado de manera significativa y la hemorragia intracraneal, complicación más temida de estos fármacos por su elevada morbimortalidad que conlleva, que sí se vio reducida en los estudios de seguridad continúa siendo significativa y muy frecuente en nuestro medio.

### 3.5 Hemorragia intracraneal como potencial complicación

La hemorragia intracraneal (HIC) es la complicación más grave asociada a la FA en general, y al tratamiento ACO en particular. Además, las altas tasas de recurrencias y sus consecuentes secuelas, hacen de esta complicación un auténtico reto asistencial en nuestro medio actual. Pueden suponer entre el 10 y 15% de los ictus y su mortalidad y morbilidad son notablemente superiores a aquellos de etiología isquémica.

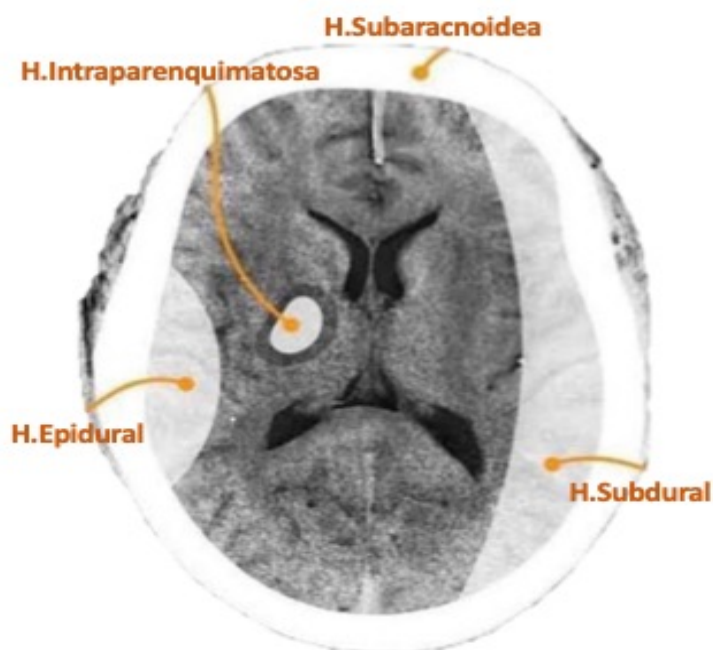
En nuestro país la incidencia estimada se sitúa en 15 casos por cada 100.000 habitantes/año, sabiendo que estas cifras se pueden llegar a duplicar en función de la edad de los pacientes. Es más frecuente en varones y entre los factores de riesgo destacan la hipertensión, tabaquismo, historia previa de ictus o el tratamiento anticoagulante.

Dentro de la HIC incluimos la hemorragia epidural, subdural, subaracnoidea o intracerebral (o intraparenquimatosa), cuadros clínicos todos ellos con características específicas y peculiaridades pero que hasta la fecha no han sido investigados por separado en ninguno de los trabajos que tratan la anticoagulación y manejo de sus sangrados cerebrales, **figura 9** (66,67). Probablemente, la alta mortalidad inicial, la heterogeneidad de los distintos pacientes y la falta de evidencia en el manejo, sean algunas de las razones que hayan contribuido a esta falta de consenso.

Una reciente publicación basada en el amplio registro sueco (*Riksstroke*), compara el pronóstico de los enfermos con HIC y tratamiento ACO, enfrentando aquellos con

## Introducción

antivitamina K con los actuales fármacos de acción directa. Con más de 2400 pacientes analizados no se encontraron diferencias en el pronóstico tras un sangrado cerebral, con una mortalidad a los 90 días del 42,6% en el grupo antivitaminas K y 44,3% en el grupo de ACOD (HR: 0.93; IC 95%: 0.78-1.12; p=0,54). Con esto se demuestra una vez más la gravedad de las HIC independientemente de su localización, subtipo o tratamiento ACO de los pacientes (68,69).



*Figura 9. Tipos de hemorragia intracraneal y su localización más habitual.*

Uno de los aspectos más controvertidos ha sido siempre cuándo reiniciar la anticoagulación en los pacientes que han sufrido un ACV (70–74), tanto isquémico como hemorrágico(75). El dinamismo de los sangrados cerebrales, activos fundamentalmente en las primeras 24 horas y la importancia del edema asociado a la lesión (hasta los 5-7 días), pueden marcar el curso clínico y las decisiones terapéuticas de estos enfermos.

Sabíamos que la reintroducción en las primeras 48 horas de la anticoagulación tras un ictus isquémico se asociaba a mayor transformación hemorrágica y peores resultados en cuanto a mortalidad y secuelas (57,76,77). Si bien, los últimos resultados

obtenidos con los fármacos ACOD muestran resultados esperanzadores en cuanto a la reintroducción temprana en pacientes seleccionados, disminuyendo el riesgo de recurrencias sin un aumento significativo en el riesgo de transformación hemorrágica (78,79). Con estos últimos datos y registros de ACOD tras ictus isquémico, las guías internacionales recogen ya el beneficio de reiniciar la ACO en las primeras semanas, balanceando el riesgo de hemorragia frente al de nuevas recurrencias isquémicas en los primeros 90 días (80–85). Aun así, no se establecen tiempos determinados y se sigue recomendando individualizar y tomar la decisión en equipos multidisciplinares formados por cardiólogos, neurólogos, radiólogos, ... que puedan enfrentar el riesgo de cada una de las complicaciones (86–88). En este momento se están desarrollando importantes ensayos clínicos sobre el tema en cuestión, reintroducción precoz de la anticoagulación en pacientes con FA e ictus isquémico (ELAN [NCT03148457], OPTIMAS [EudraCT, 2018-003859-3], TIMING[NCT02961348] y START [NCT03021928]).



### 3.6 Alternativas a la anticoagulación oral: cierre de orejuela izquierda

La primera línea de tratamiento en la fibrilación auricular continúa siendo la anticoagulación oral (indicación IA) si bien hemos visto como en los últimos años ha surgido la necesidad de desarrollar nuevos fármacos ante los importantes efectos secundarios, sangrados, variaciones en los niveles sanguíneos, controles periódicos, que los antivitaminas K presentaban (51,52,87,89,90).

Con el desarrollo de los *anticoagulantes de acción directa* se ha tratado de minimizar estos efectos indeseables, pero a día de hoy continúan siendo una realidad, encontrándonos en nuestra práctica clínica diaria con multitud de situaciones que nos obligan a prescindir de la anticoagulación teniendo que asumir así un riesgo embólico inaceptable (81–83).

Por todo ello se lleva años investigando y desarrollado una nueva modalidad terapéutica, el **cierre de la orejuela izquierda** (91–95).

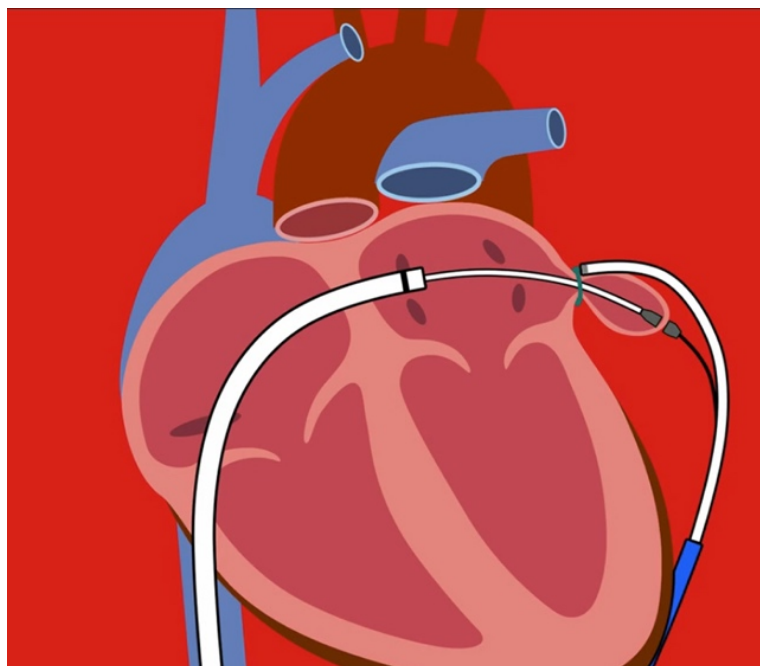
Esta estructura anatómica, la orejuela de la aurícula izquierda, se encuentra situada junto a la arteria circunfleja, limitando a nivel superior con la vena pulmonar superior izquierda e inferior con la válvula mitral. De una caprichosa anatomía, nos podemos encontrar múltiples lóbulos en su interior, favoreciendo así la estasis sanguínea al perder la contractilidad que presenta en ritmo sinusal. Tanto es así que ha sido identificada como el sustrato inicial de más del 90% de los trombos de origen cardiaco en relación con la fibrilación auricular y por tanto el origen del 20% de los ACV embólicos de nuestro medio (96). Incluso, en algunos libros clásicos, esta orejuela izquierda sería conocida como “el más letal” de los apéndices humanos (97–100). Así pues, no tardó en surgir la idea de cerrar este remanente anatómico para reducir el riesgo embólico, siendo una práctica quirúrgica habitual desde 1930 en cirugía cardiaca, en especial en pacientes reumáticos. Múltiples técnicas se han utilizado en el campo quirúrgico, desde la sutura directa, pasando por clips o grapas epicárdicas que permiten la exclusión externa de la misma (101–105).

### Cierre quirúrgico de la orejuela izquierda

Descrito desde la década de los 30, diversas técnicas han sido utilizadas (sutura simple, doble, circular,...) para la exclusión del apéndice, pero siempre con las mismas dudas por parte de los propios cirujanos, el recelo de suturar una estructura friable, sangrante y con riesgo de complicaciones y un beneficio cuestionable, dadas las altas tasas de cierres incompletos observados con las técnicas quirúrgicas clásicas (con tasas de cierre incompleto superiores al 35%) (106). Aun así el cierre quirúrgico ha mantenido su indicación (II-B) en intervenciones valvulares abiertas en las actuales guías quirúrgicas (107–113).

Además, el desarrollo en los últimos años de grapadoras de corte y autosutura que permiten ocluir o seccionar la orejuela sin necesidad de abrir la aurícula de forma quirúrgica, han puesto de nuevo el interés de los cirujanos en esta técnica (114–119).

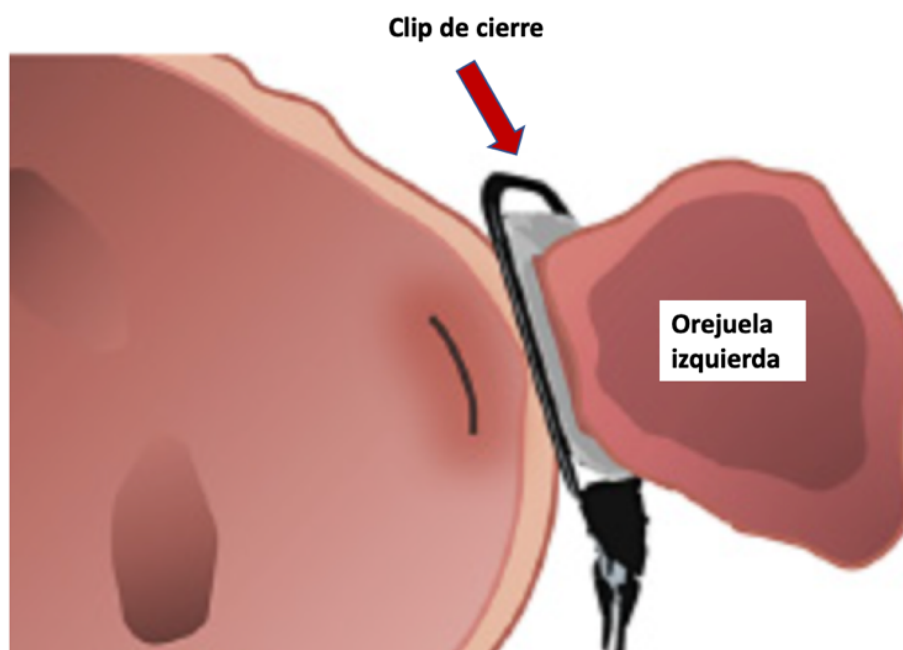
En esta línea de abordaje pericárdico, han ido apareciendo dispositivos de cierre a modo de lazos que permiten estrangular y ocluir con garantías la orejuela. Entre ellos destaca el sistema LARIAT<sup>®</sup>, presente en nuestro medio desde el año 2009. Este mecanismo de cierre permite un abordaje epicárdico mínimamente invasivo que buscará la oclusión completa del flujo de la orejuela y su consecuente necrosis progresiva, **figura 10**.



*Figura 10. Esquema del mecanismo e implante del sistema de cierre de orejuela izquierda mediante lazo, semejante al utilizado por el dispositivo LARIAT®*

Desde su estudio inicial con tan solo 89 pacientes (120) se describen unos resultados muy esperanzadores. Cierre completo en el 96% (85/89) y complicaciones infrecuentes (dos taponamientos cardíacos y una perforación coronaria). Resultados similares a los posteriores registros multicéntricos, ya con centenares de enfermos tratados, los resultados son robustos (tasas de éxito superiores al 95% y complicaciones menores al 3%) y su indicación creciente (121–127). Si bien es cierto que se describe un fenómeno que veremos también más adelante en nuestro trabajo, la importancia de los resultados en función de la habilidad o experiencia del operador (128–130).

Otra técnica quirúrgica mínimamente invasiva y que permite un abordaje epicárdico es el cierre de la orejuela por medio de un clip (AtriClip<sup>®</sup>, AtriCure, USA) cuyo mecanismo será similar al lazo previamente explicado (131–133); ocluir y necrosar la aurícula con un riesgo mínimos. Sus estudios iniciales de seguridad (EXCLUDE, 71 pacientes) mostraban un éxito cercano al 95% (67/71), cifras mantenidas en posteriores metaanálisis con más de 900 pacientes (134), **figura 11**.



*Figura 11. Esquema de cierre mediante clip y abordaje epicárdico.*

### Cierre percutáneo de orejuela izquierda

Será el intervencionismo estructural, y su creciente desarrollo en las últimas dos décadas, quienes marquen una nueva etapa en el tratamiento de la fibrilación auricular y los pacientes con contraindicación para la ACO o alto riesgo de sangrado. Tratar de ocluir la orejuela izquierda de una manera lo menos invasiva posible, segura y efectiva: el cierre percutáneo de la orejuela izquierda (COI).

En un breve repaso a su desarrollo y evolución, nos situaríamos en el año 2002 cuando comienza el proyecto *PLAATO*, un primer ensayo experimental con caninos que mostró los aspectos más básicos del procedimiento, el avance del dispositivo a través de un acceso femoral venoso, la punción transeptal y el correcto despliegamiento del mismo a nivel de la orejuela con la oclusión completa de dicha estructura, demostrando así lo factible de la técnica (135).



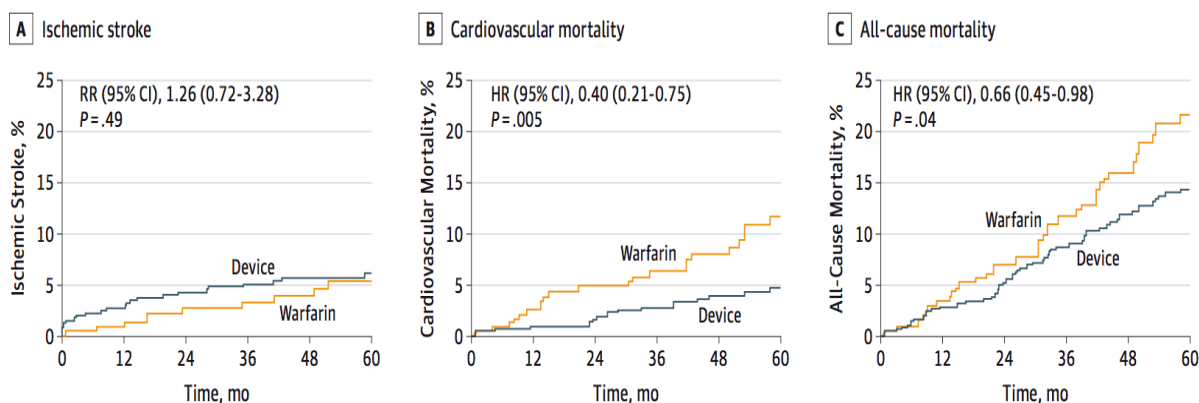
Figura 12. Primer dispositivo de cierre percutáneo empleado en el ensayo *PLAATO* (año 2002-2005).

No tardaría en aparecer, año 2003, la experiencia con pacientes, enrolando a 64 enfermos en un estudio no aleatorizado que pretendía, entre sus objetivos primarios, valorar la incidencia de infartos cerebrales isquémicos o hemorrágicos, muertes cardíacas o cerebrales y necesidad de cirugía cardíaca tras el intervencionismo (136–138). Los buenos resultados obtenidos en términos de eficacia y seguridad, con hasta un 98% de

éxito ecocardiográfico en la técnica y una reducción del 42% en la incidencia estimada de accidente isquémico, animaron a continuar el desarrollo de dichos dispositivos. Será en el año 2005 con la publicación del ensayo multicéntrico *PLAATO* y sus 111 pacientes sometidos a COI ante la contraindicación para ACO cuando los datos respalden de una manera objetiva la seguridad y eficacia del cierre (139).

Habrà que esperar hasta el año 2009, cuando el estudio multicéntrico aleatorizado 2:1, ***PROTECT-AF*** por medio del dispositivo de cierre *Watchman* (*Boston Scientific, MA*) frente al tratamiento convencional con warfarina, demostraría la seguridad y eficacia de esta técnica en humanos (140). Más de 450 pacientes fueron sometidos al implante del dispositivo con una tasa de éxito cercana al 90%; estos datos se irían mejorando paulatinamente en registros posteriores hasta alcanzarse un éxito en el implante de dispositivos superior al 95% gracias a la destreza y aprendizaje adquirida con la práctica (141).

Los resultados tras casi dos años de seguimiento fueron favorables al grupo intervencionismo (142,143), con menores tasas de complicaciones (eventos isquémicos, muerte cardiovascular) en relación al grupo control con anticoagulación oral, *warfarina* (*RR 0,71 IC 95%*).



*Figura 13 Gráficas del estudio Protect-AF donde se muestran la eficacia y seguridad del dispositivo frente al grupo warfarina durante el seguimiento. Imagen extraída del artículo de Reddy y colaboradores.*

Posteriormente sería el ensayo clínico ***PREVAIL-AF*** (144), ya en el año 2014, quien con un esquema similar de aleatorización 2:1 (n=407 enfermos; 269 COI y 138

tratamiento con warfarina) contrastaría la eficacia y seguridad del COI frente al tratamiento ACO crónico. Más allá de la ausencia de diferencias en cuanto a eficacia en el objetivo combinado (ictus, embolismo sistémico y muerte cardiovascular) donde se obtuvieron datos equiparables (0.064 vs 0.063; RR 1.07; IC 95% 0.57 A 1.89) debemos destacar de este ensayo la importancia de la habilidad o experiencia adquirida en poco tiempo por parte de los intervencionistas, resultados cuantificables en la notable reducción de complicaciones técnicas frente al ensayo pivotal de unos años antes, realizados con el mismo dispositivo (*Watchman*®). En el estudio *PREVAIL-AF* tan solo se describieron un 4,2% de complicaciones (incluyendo en estas cifras derrames pericárdicos leves y accesos vasculares) frente a las 8,7% de estudio *PROTECT-AF* (reducción significativa,  $p=0,004$ ). Incluso, los derrames que requirieron intervención, también disminuyen de manera notable (2,9% frente al 1,5% del nuevo ensayo;  $p=0.36$ ) objetivando una vez más la importancia que tiene la experiencia y formación en este tipo de técnicas.

Los registros CAP y CAP 2 (145) darían respaldo a estas cuestiones. El seguimiento a 5 años (50.1 y 50.3 meses de media respectivamente en ambos registros) de las continuaciones de los ECA *PROTECT-AF* y *PREVAIL-AF*, con 566 y 578 pacientes, mantuvo los centros e investigadores principales y entre las diferencias más destables se encontraba la reducción significativa de eventos en términos de seguridad (casi a la mitad) y éxito del intervencionismo (superior al 94%), cuantificando una vez más la conocida “*curva de aprendizaje*”.

Cuando se analizan los dos ensayos clínicos aleatorizados que permitieron la difusión y generalización del COI como alternativa a la ACO en pacientes con fibrilación auricular, destacan dos cuestiones de gran relevancia:

**En primer lugar**, el seguimiento inicial de tan solo 18 meses (punto temporal elegido de entrada para describir eventos) de los estudios aleatorizados demostraba la no inferioridad del dispositivo frente al tratamiento médico con warfarina, pero no permitía aún ver las ventajas del mismo. Esto es, con el paso de los meses la retirada de los fármacos ACO conllevaría un beneficio añadido al disminuir el riesgo de sangrado. Para ello, fue necesario conocer el seguimiento de estos pacientes durante meses, y a día de hoy, tenemos evidencia suficiente para afirmar su superioridad en este ámbito (146). Con 3,8 años de seguimiento, los pacientes del estudio *PROTECT-AF* tuvieron un beneficio

significativo en el evento primario combinado (8,4% frente a 13,9%; *hazard ratio* = 0,61; intervalo de confianza del 95%, 0,38-0,97;  $p = 0,04$ ) en comparación con el grupo control con warfarina, e incluso en mortalidad por todas las causas el grupo de COI logró mejores resultados (12,3% frente a 18%; *hazard ratio* = 0,66; intervalo de confianza del 95%, 0,45-0,98;  $p = 0,04$ ), mostrando de esta manera el beneficio progresivo del COI frente a la ACO (147,148).

Datos similares se publicarían en un citado metaanálisis (J.Price et al (149)) donde se analizaba el seguimiento clínico de los pacientes incluidos en los estudios pivotaes, más de 1100 pacientes seguidos durante una media de 3,1 años demostrándose una reducción del riesgo relativo (RRR) del 72% respecto a los sangrados entre el grupo de cierre de orejuela y el control warfarina.

**En segundo lugar**, hay que destacar que, estos ECA aleatorizaron población con FA e indicación de ACO, pero sin contraindicaciones para la misma; esto es, pacientes que podían recibir ACO. Se buscaba con ello un resultado generalizable, de no inferioridad, que permitiese la indicación del cierre en un gran número de pacientes. Con ello resaltamos que no estamos ni siquiera hablando de poblaciones *especiales*, con contraindicación para la ACO, o alto riesgo de sangrado (ancianos, insuficiencia renal crónica, embolismos recurrentes, sangrados intracraneales...) a la hora de indicar el COI.

El tercer y último ECA a destacar es el reciente **Prague-17**, año 2020 (150), donde se comparaba el COI frente a los ya habituales ACOD (95% apixaban en este estudio). Nuevamente 400 pacientes aleatorizados a recibir COI o ACOD y sin contraindicación de ACO (incluso entre los criterios de exclusión destacaban insuficiencia renal estadio IV o superior o antecedente de sangrado los 30 días previos). Seguimiento a los 45 días y cada 3 meses hasta los 18 meses (19,9 meses de seguimiento final en el estudio). Como novedad frente a los ECA pivotaes, ya nos encontramos con diferentes dispositivos de cierre en la muestra: *Amulet* (Abbott Inc., Minnesota), *Watchman* (Boston Scientific, Minnesota) o *Watchman FLX* (Boston Scientific, Minnesota), a elección del operador y sin diferencias en los análisis posteriores. Y en segundo lugar la terapia farmacológica adyuvante tras el COI ya prescindía de los esquemas clásicos de warfarina durante 45 días y utilizaba antiagregación (aspirina 100 mg indefinidamente más clopidogrel 75 mg cada 24 horas durante 3 meses).

Los resultados, objetivo combinado clásico de ictus (hemorrágico o isquémico),



embolismo sistémico, sangrados significativos, mortalidad o complicaciones periprocedimiento; nuevamente sin diferencias en el análisis a 18 meses (HR 0.84 (0.53-1.31)  $p=0,44$ ;  $p=0,004$  para no inferioridad), pero con superioridad numérica en todos los objetivos individuales para el grupo COI (menor mortalidad, menor tasa de ictus y menores sangrados) demostrando la utilidad equiparable con los actuales ACOD.

En 2022 se publicaban los resultados del seguimiento a 4 años de este estudio Prague-17 (151) 1.354 paciente-años. Después de una mediana de seguimiento de 3,5 años, el COI continuó siendo no inferior a la anticoagulación oral directa para el objetivo primario compuesto. Con 8,6 eventos por 100 pacientes-año en el grupo COI y 11,9 eventos por 100 pacientes-año en el grupo de tratamiento con anticoagulación; análisis por intención de tratar (HR 0.81; IC 95%: 0.56-1.18;  $p$  no inferioridad = 0,006). El COI tampoco fue inferior a la anticoagulación oral directa para prevenir la muerte cardiovascular, ictus o eventos isquémicos transitorios. Para los resultados de sangrado clínicamente relevante y no relacionado con el procedimiento, se produjeron menos eventos acumulativos en el grupo COI: 4,3 frente a 5,9 eventos de sangrado por 100 pacientes-año, diferencia ya sí estadísticamente significativa a favor del grupo COI ( $p=0,0039$ ).

Recientemente se publicaba un metaanálisis (152) que recogía estos tres ECA principales (*PROTECT-AF*, *PREVAIL-AF* y *Prague-17*) volviendo a recalcar la eficacia del COI a la hora de prevenir eventos isquémicos o embólicos, sin diferencias frente a ACO (RR: 0.98; IC 95%: 0.65 -1.48;  $p=0,92$ ) y la superioridad en cuanto a sangrados (RR: 0.22; IC 95%: 0.08 - 0.58;  $p=0,002$ ) y nuevamente muerte cardiovascular (RR: 0.65; IC 95%: 0.44 - 0.95;  $p=0,03$ ), y muerte por todas las causas (RR: 0.78; IC 95%: 0.62-0.99;  $p=0,04$ ). Entre las justificaciones que dan para explicar la superioridad en términos de mortalidad se encuentra la reducción, superior al 75%, del riesgo de hemorragias intracraneales, complicación más grave e invalidante del tratamiento ACO.

En marcha están importantes estudios aleatorizados que buscan seguir construyendo la evidencia científica a cerca de esta novedosa técnica. En los próximos años tendremos los resultados del *Catalyst* (NCT 04226547) con más de 2.000 pacientes aleatorizados en grupos ACOD frente a COI (dispositivo *Amplatzer Amulet*®), en este caso), se esperan los primeros datos en 2025 y el seguimiento final en 2029; y del estudio *Champion-AF* (NCT04394546) con el dispositivo *Watchman-FLX*, también frente a ACOD y con más de 3.000 pacientes incluidos.

Respecto a la experiencia en vida real adquirida en esta última década con el COI, destacamos grandes **registros multicéntricos** donde se realizó el cierre en pacientes con alguna contraindicación, absoluta o relativa, para la ACO prolongada. En estos registros se utilizan ya esquemas de tratamientos antiagregantes, posteriores al cierre, que prescinden de la warfarina. La población analizada será similar a la que veremos en nuestra práctica clínica diaria, pacientes con alto riesgo de sangrado, pero también embólico (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VAS<sub>C</sub> medio superior a 3 puntos).

Aunque la heterogeneidad de enfermos es destacable, hay que señalar las altas tasas de éxito del procedimiento, superiores al 95% en la mayoría de casos; la ausencia de diferencias destacables, en cuanto a resultados, en función del dispositivo empleado; o la variabilidad respecto a las fugas detectadas en el seguimiento y el tamaño diagnóstico de las mismas (mayores a 3 mm o 5 mm en función del estudio como veremos a continuación), siendo una incógnita aún hoy la implicación pronóstica y el manejo adecuado de las mismas.

Así pues, existe evidencia científica suficiente que respalda la eficacia y seguridad del COI en pacientes con FA y necesidad de prevención embólica, especialmente en aquellos enfermos de alto riesgo o contraindicación para la anticoagulación. Todas las guías y sociedades científicas hacen referencia a esta alternativa, si bien sigue llamando la atención el bajo nivel de recomendación (IIb-B), cuando incluso las ventajas del COI se han demostrado frente a pacientes sin contraindicación para la ACO (142,143,146,153,154).

De manera esquemática se recogen algunos de los trabajos más destacables de esta década (**tabla 8**):

- Tres ensayos clínicos: *PROTECT-AF* y *PREVAIL-AF* donde se compara el dispositivo de cierre Watchman (Atritech, Plymouth, EE. UU) con el tratamiento anticoagulante warfarina. Y el reciente *Prague-17* donde se realiza la oportuna aleatorización frente a anticoagulantes de acción directa.
- Siete potentes estudios multicéntricos (no aleatorizados) prospectivos con más de 1500 pacientes analizados.
- Dos registros retrospectivos de gran nivel y volumen de paciente.

<b>Nombre</b>	<b>Estudio</b>	<b>Población</b>	<b>Dispositivo</b>
<i>PROTECT-AF</i> (140)	ECA	n=707 COI=463	Watchman®
<i>PREVAIL-AF</i> (144)	ECA	n=407 COI=269	Watchman®
<i>Prague-17</i> (150)	ECA	n=402 COI=201	Watchman®/FLX/ Amplatzer®
<i>PLAATO</i> (155)	Registro Prospectivo.	COI=180	PLAATO ®
<i>Evolution</i> (156)	Registro Prospectivo.	COI=1021	Watchman®
<i>ASAP</i> (157)	Registro Prospectivo.	COI=150	Watchman®
<i>Iberian</i> (158)	Registro Prospectivo.	COI=167	Amplatzer®
<i>Korean</i> (159)	Registro Prospectivo.	COI=96	Watchman® Amplatzer®
<i>Belgian</i> (160)	Registro Prospectivo.	COI=90	Amplatzer®
<i>Matsuo</i> (161)	Registro Prospectivo.	COI=179	Watchman® Amplatzer®
<i>Tzikas</i> (162)	R. Retrospectivo.	COI=1047	Amplatzer®
<i>Price</i> (163)	R. Retrospectivo.	COI=154	Lariat ®

*Tabla 8. Principales ensayos clínicos y registros del cierre de orejuela.*

### 3.7 Hemorragia intracraneal y cierre percutáneo de orejuela izquierda.

Siendo el sangrado cerebral la mayor complicación en relación a la ACO en los pacientes con FA, no tardarían en aparecer las primeras descripciones de la técnica de cierre en pacientes con el antecedente de HIC.

En el año 2017, el propio grupo del Dr. Cruz publica la primera experiencia de COI en enfermos con el antecedente de HIC y FA (47 enfermos). La eficacia y seguridad del procedimiento, superponibles a los resultados obtenidos con el resto de pacientes e indicaciones, abrían la puerta a un nuevo recurso terapéutico para esta población tan complicada (164).

Ese mismo año, Nielsen y colaboradores, describirían los resultados del registro nórdico en el cual, ya 151 pacientes con HIC, se verían sometidos al COI. Nuevamente datos favorables en cuanto seguridad del procedimiento (95% de éxito y ausencia de complicaciones mayores) e incluso introducen una comparativa con una cohorte de enfermos con FA y HIC obteniendo resultados superiores en relación a eventos mayores de muerte, sangrados o ictus en los enfermos con COI frente al tratamiento estándar habitual (165). Entre las limitaciones de este registro los autores destacan el corto periodo de seguimiento (180 días), la heterogeneidad de la población, la selección de pacientes, y una vez más, la necesidad de estudios aleatorizados para lograr una evidencia sólida en la materia.

Un dato muy interesante de este registro nórdico es destacar que el 31% de los pacientes con HIC y FA (indicación en todos ellos de ACO) no estaban recibiendo ningún tipo de tratamiento anticoagulante, lo cual describe muy bien la práctica clínica habitual de nuestro entorno con estos enfermos. Una falta de evidencia a la hora de reiniciar, o no, la anticoagulación, que nos lleva en muchos casos a una abstención terapéutica y un riesgo embólico quizás inadmisibles con las técnicas y conocimientos actuales.

Los registros europeos en pacientes con HIC y FA no muestran datos más favorables. Marta Pasquini en su análisis de centros británicos, franceses, holandeses, alemanes e italianos, describe porcentajes de reinicio de ACO tras la HIC entre el 9% y el 20% en el mejor de los casos (166). Más controvertido si cabe sería el momento de reiniciar esta anticoagulación. Múltiples han sido los registros retrospectivos, las recomendaciones, pero ningún ensayo clínico ha dado respuesta a esta pregunta del día a

día (84–88,167). La heterogeneidad de pacientes, lesiones, secuelas, tratamientos y profesionales involucrados, puede ser culpa de ello.

Actualmente sabemos que el riesgo embólico tras un sangrado cerebral en pacientes con FA es tal, que la indicación de profilaxis tromboembólica debería prevalecer (168,169). Una cuestión aún por resolver es el momento indicado de reiniciar esta anticoagulación (o alternativas a la misma). El mayor estudio poblacional que trata de dar respuesta a esta pregunta (registro sueco, **RiksStroke**) analizó más de 13.900 enfermos con sangrado cerebral y FA (69,170,171) señalando nuevamente la necesidad de realizar profilaxis embólica a pesar del sangrado previo y estableciendo una demora para el reinicio de la ACO que podría oscilar entre las 7-10 semanas tras el evento hemorrágico. Los propios autores señalan las limitaciones de estos estudios y establecen diferentes grupos poblacionales en función del riesgo hemorrágico/isquémico.

Con todo ello, el interés por buscar alternativas a la ACO ha ido incrementándose y han continuado apareciendo series de casos y registros que buscan en el cierre percutáneo una alternativa segura y eficaz para estos enfermos (172). Hasta la fecha, el subanálisis del registro multicéntrico ACP (173) donde se analizaron 198 pacientes con COI y HIC (incluidos en el mismo un porcentaje significativo de nuestra muestra) es el más amplio y viene a confirmar al COI como una alternativa segura y eficaz en este perfil de pacientes (174). Uno de los datos más esperados en cuanto a la seguridad del procedimiento y los enfermos con el antecedente de sangrado cerebral estaría en relación con la heparinización del intervencionismo (precisando niveles de ACT superiores a 250s habitualmente) pero hasta el momento todos los resultados obtenidos corroboran la seguridad del mismo.

A pesar de la eficacia y seguridad demostrada, incluso en poblaciones y situaciones con tanto margen de mejora en cuanto al tratamiento profiláctico embólico, como la HIC, debemos recordar que la indicación de COI persiste con un bajo nivel de recomendación Iib-B y algunas cuestiones importantes aún por resolver como podría ser el tratamiento coadyuvante tras el cierre o el momento idóneo de su realización (objetivo principal de esta obra).

### 3.8 Técnicas de imagen en el cierre percutáneo de orejuela izquierda

Las técnicas de imagen desempeñan un papel fundamental en la planificación del procedimiento (selección del tipo y tamaño de dispositivo, planificación del lugar de punción, descartar la presencia de trombo), así como como guía intraprocedimiento y en el control tras el mismo (175). Dentro de las distintas modalidades de imagen, las utilizadas de forma más habitual, dependiendo de la experiencia y protocolos de cada centro, son el ecocardiograma transesofágico (ETE) y la tomografía computarizada (TC) (176).

#### a) Ecocardiograma en el cierre percutáneo de orejuela izquierda

##### *Ecocardiograma en la planificación del procedimiento*

El ecocardiograma transtorácico es empleado previo al cierre de orejuela izquierda para el cálculo de las dimensiones y volúmenes de la aurícula izquierda, la función ventricular izquierda y para excluir la presencia de algunas contraindicaciones para el cierre. Sin embargo, el papel del ecocardiograma transtorácico en la planificación del cierre de orejuela izquierda es limitado, ya que la orejuela no puede ser estudiada de forma exclusiva mediante esta técnica.

El ecocardiograma transesofágico (ETE) (177,178) es una técnica de imagen que permite la evaluación tridimensional de la aurícula izquierda y la orejuela, la relación de las mismas con otras estructuras anatómicas, así como descartar la presencia de trombos y valorar el septo interauricular. Asimismo, es la técnica de elección como guía intraprocedimiento, combinada con fluoroscopia. Por último, resulta de gran utilidad en el seguimiento postprocedimiento, permitiendo evaluar la correcta colocación del dispositivo, la interferencia con otras estructuras (como la válvula mitral o la arteria circunfleja), la presencia de trombo sobre el dispositivo o de flujo residual significativo.

##### *Medidas de la orejuela izquierda mediante ETE*

Las medidas de la orejuela izquierda deben realizarse en telesístole y en condiciones de llenado normal de la aurícula izquierda. Las imágenes de la orejuela izquierda deben obtenerse idealmente mediante reconstrucción multiplanar, con adquisición del eje corto, eje largo e imágenes tridimensionales. La sonda debe colocarse

en el medio-esófago, y debe realizarse un barrido de la orejuela de 0° a 180°. Deben adquirirse, al menos, cuatro planos (habitualmente a 0°, 45°, 90° y 135°), donde se realizan las medidas (177,178). Las indicaciones concretas de cómo realizar estas medidas deben seguir las recomendaciones del fabricante, ya que varían dependiendo de cada dispositivo. Se deben reflejar la zona de *landing*, el ostium de la orejuela y la profundidad de la orejuela. Adicionalmente, se debe indicar la morfología de la orejuela (en “calcetín”, “cactus”, “ala de pollo” o “coliflor”) la longitud del lóbulo principal, así como la presencia de lóbulos secundarios cuya localización pueda condicionar la presencia de flujo residual significativo. Aparte de las medidas de la orejuela, también debe recogerse el ángulo entre el ostium, el cuello y el lóbulo principal de la orejuela, ya que la altura de la punción transeptal puede estar condicionada por estas medidas (179).

El ecocardiograma bidimensional ofrece una gran resolución espacial. Sin embargo, diferentes estudios han mostrado que la ecocardiografía tridimensional ofrece medidas más precisas, permitiendo diferenciar mejor las estructuras adyacentes y realizar una valoración más detallada de la orejuela (180,181). A pesar de que el ETE tiende a infraestimar las medidas de la orejuela izquierda en comparación con el TC, el ETE 3D en tiempo real presenta una mayor correlación con las medidas obtenidas mediante TC.

### *Ecocardiografía como guía intraprocedimiento*

#### Modalidades de imagen

La ecocardiografía transesofágica bidimensional multiplanar es la modalidad de imagen más frecuentemente utilizada como guía intraprocedimiento. Sin embargo, la ecocardiografía tridimensional en tiempo real puede ofrecer una composición de la orejuela, guías, catéteres y dispositivo en una sola imagen, facilitando el alineamiento y despliegue del dispositivo. Por ello, la forma óptima para guiar el procedimiento incluye una combinación de ambas técnicas.

Una alternativa segura y eficaz a la ecocardiografía transesofágica convencional como guía intraprocedimiento es el empleo de sondas miniaturizadas de ecocardiografía transesofágica (micro-ETE) (182–184). El empleo de este tipo de sondas permite realizar el procedimiento con sedación consciente, lo que podría disminuir la estancia hospitalaria y las complicaciones asociadas a la anestesia general. Otra técnica de imagen alternativa que no precisa anestesia general es la ecocardiografía intracardiaca (ECI). Sin embargo,

esta modalidad de imagen no permite obtener imágenes multiplanares, y supone la necesidad de un acceso vascular adicional para insertar la sonda.

### Guía intraprocedimiento mediante ecocardiografía transesofágica

El empleo de técnicas de imagen de ecocardiografía como guía durante el cierre de orejuela izquierda es fundamental para guiar la punción transeptal, la posición del catéter en la orejuela izquierda y el despliegue del dispositivo, así como para asegurar la oclusión completa de la orejuela e identificar potenciales complicaciones de forma inmediata (179). Antes de realizar la punción transeptal, se debe excluir nuevamente la presencia de trombo en la orejuela, y reevaluar la morfología de la orejuela y sus dimensiones para asegurar la selección óptima del tipo de dispositivo y su tamaño.

Cuando la guía del procedimiento se realiza mediante ETE o micro-ETE, existen una serie de planos que ofrecen una mejor perspectiva para cada uno de los pasos del procedimiento:

- i. Punción transeptal: plano bicava, visualización del “tenting” del septo interauricular y de la punción transeptal mediante una perspectiva lateral.
- ii. Posición del catéter en la aurícula: visión “en-face” del orificio de la orejuela, angulando posteriormente para mostrar la punta del catéter. Obtener una visión en eje largo para establecer la relación del catéter, la pared de la orejuela y los lóbulos de la orejuela.
- iii. Expansión del dispositivo: misma visión que en (ii), para visualizar de forma simultánea los bordes del lóbulo y ostium de la orejuela.
- iv. Control del despliegue: obtener una visión superior de la orejuela y emplear Doppler color para evaluar la presencia y gravedad de flujo residual.

Aunque la punción transeptal puede realizarse exclusivamente guiada por fluoroscopia, el empleo del ETE intraprocedimiento ha demostrado presentar una menor tasa de complicaciones. El lugar más seguro de la punción es la región inferior de la fosa oval. Para localizar adecuadamente la fosa oval, adquirir una visión “en-face” desde la perspectiva auricular puede ser especialmente útil, ya que coincide con la proyección oblicua anterior izquierda de la fluoroscopia. Para determinar que la posición del catéter



es la adecuada dentro de la fosa oval, es fundamental observar la localización del punto de “tenting” (deformación del septo interauricular causada por la presión de la punta del catéter). El septo interauricular se visualiza en el plano bicava. En el ETE 3D, debe obtenerse una visión lateral, rotando de izquierda a derecha en el eje “y” desde la visión “en-face”.

Una vez desplegado, debe comprobarse que el dispositivo se encuentra centrado en la orejuela, por debajo del ostium o en el mismo plano del ostium. Se recomienda un grado de compresión de al menos un 8-20% para asegurar la oclusión completa. Existen una serie de parámetros y medidas dependientes del dispositivo empleado que ayudan a determinar que este se encuentra adecuadamente posicionado.

### Guía intraprocedimiento mediante ecocardiografía intracardiaca

A diferencia de la ecocardiografía transesofágica, las sondas de ecocardiografía intracardiaca se posicionan en un punto fijo y solo proporcionan una visión bidimensional (185,186). Por ello, la elección del posicionamiento de la sonda influye de forma significativa en la calidad de la imagen. El lugar más frecuente de localización de la sonda es la aurícula izquierda, lo que implica la necesidad de cruzar la sonda a través del septo interauricular. Aunque esta localización proporciona una buena visión de la orejuela, la posición de la sonda es frecuentemente inestable, por lo que puede ser preciso recolocarla durante el procedimiento. Asimismo, ya que la sonda se localiza dentro de la aurícula, puede interferir con la manipulación del catéter y el sistema de despliegue del dispositivo.

Otras posiciones de la sonda incluyen la aurícula derecha, la arteria pulmonar y la vena pulmonar superior izquierda. La aurícula derecha evita la necesidad de cruzar la sonda por el septo interauricular, pero las imágenes obtenidas son habitualmente de calidad insuficiente. El posicionamiento en la arteria pulmonar tampoco precisa cruzar el septo interauricular, aunque situar la sonda en esta localización puede ser especialmente difícil. La vena pulmonar superior izquierda habitualmente proporciona una imagen de buena calidad y estable, y evita la interferencia con el sistema de despliegue. Sin embargo, dependiendo de la localización de la vena pulmonar con respecto a la orejuela izquierda, la calidad de la imagen puede ser subóptima.

Cuando se decida colocar la sonda en la aurícula izquierda o en la vena pulmonar superior izquierda, es necesario que la sonda de ecocardiografía intracardiaca cruce el

septo interauricular. Para ello, puede realizarse una punción única, a través de la que se cruza también el catéter y el sistema de liberación del dispositivo, o mediante una doble punción. Cuando se emplea la técnica de doble punción la posición de la sonda suele ser más estable y proporciona una visión más completa del catéter y la orejuela. Sin embargo, el riesgo teórico de complicaciones asociadas a la punción transeptal, como la perforación cardiaca, la embolia aérea o tromboembolia, es mayor.

Distintos estudios, incluyendo un meta-análisis de estudios prospectivos y retrospectivos (187), han mostrado similares tasas de éxito y complicaciones con la ecocardiografía intracardiaca y el ETE. Sin embargo, algunos grupos han reportado mayor duración del procedimiento y dosis de radiación con la ecocardiografía intracardiaca.

#### *Seguimiento mediante ecocardiografía transesofágica*

La ecocardiografía transesofágica es una modalidad de imagen útil en el seguimiento de los pacientes a los que se les realiza cierre de orejuela izquierda, ya que permite comprobar la correcta endotelización del dispositivo, descartar desplazamientos del mismo, la presencia de flujo residual o de trombo sobre el dispositivo. No existe un consenso sobre el momento idóneo de realización del seguimiento por imagen, aunque la mayor parte de los protocolos fijan dicho seguimiento a los 45 días.

La presencia de flujo residual es uno de los aspectos más controvertidos en el seguimiento del cierre de orejuela izquierda. Así, en el estudio *PROTECT-AF* (140), la presencia de fuga peridispositivo no mostró tener un impacto en los resultados a largo plazo. Por otro lado, existen distintos criterios de clasificación de las fugas como significativas (<3mm o <5mm), en función del estudio o grupo de trabajo, como veremos más adelante.

La incidencia de trombo tras el cierre de la orejuela izquierda es inferior al 5%. Sin embargo, se asocia con un mayor riesgo de ictus isquémico y embolia sistémica. Por ello, se aconseja la realización de al menos un ecocardiograma transesofágico (o, en su defecto, TC cardiaco con contraste) en el seguimiento, pudiendo considerarse su realización periódica en pacientes seleccionados. En los pacientes en los que se confirme la presencia de trombo sobre el dispositivo, deberá iniciarse tratamiento anticoagulante hasta la resolución del trombo.

### **b) Tomografía computarizada en el estudio de selección**

El TC es una técnica de imagen no invasiva, que, por presentar una gran resolución espacial e isotropismo, permite realizar de forma precisa y reproducible las medidas de la orejuela izquierda, asegurando una adecuada selección del tamaño del dispositivo (188).

El protocolo de adquisición y reconstrucción puede variar en función del fabricante del escáner, sistema y preferencias de cada centro. Existen recomendaciones de expertos para la realización de TC en relación a LAAO, que recogen los principales aspectos de adquisición e interpretación de esos estudios (189,190). A continuación, se resumen las recomendaciones de dichos documentos de consenso (vigentes en nuestro centro).

#### Preparación del paciente

El paciente debe recibir información suficiente y comprensible sobre el procedimiento, debiendo firmar el correspondiente consentimiento informado. Antes de realizar la exploración, se debe comprobar, mediante una lista de verificación, la ausencia de contraindicaciones o factores limitantes de la prueba, incluyendo la función renal del paciente. En aquellos pacientes con aclaramiento renal  $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$  se valorará la indicación y su cambio por ETE 3D.

Se canalizará una vía venosa, idealmente antecubital derecha, de al menos 18 *gauge*. No se recomienda el uso rutinario de betabloqueantes ni de nitroglicerina sublingual, si bien debe considerarse su uso cuando sea preciso para mejorar la calidad del estudio y si se desea valorar la anatomía coronaria.

Es preciso tener en cuenta que el tamaño de la orejuela izquierda puede variar con las condiciones de carga. Por ello, se recomienda al paciente no acudir en ayunas, habiendo realizado una ingesta habitual de líquidos y realizar una ingesta oral de 250ml de agua a la llegada para la cita del TC. En pacientes en ayunas por otros motivos se puede realizar una hidratación intravenosa con 5-10ml/kg de volumen. En aquellos pacientes en programa de diálisis, se debe realizar el TC inmediatamente previo a la sesión de diálisis.

#### Adquisición del TC y reconstrucción imagen

El TC se adquiere con sincronización cardíaca. Puede utilizarse adquisición retrospectiva o prospectiva, siendo esta última más vulnerable a artefactos por arritmias. Con el objetivo de disminuir la dosis de radiación y enfocando el estudio al cierre de orejuela izquierda, se recomienda realizar adquisición prospectiva entre el 30-60% del ciclo cardíaco, estrechando el intervalo todo lo posible. Se ajustarán el voltaje y corriente del tubo de acuerdo al índice de masa corporal y protocolos locales. La cobertura debe incluir el área de la orejuela, si bien es recomendable incluir toda la silueta cardíaca. El contraste se administrará con un protocolo bifásico a 5-7ml/s y la adquisición se sincronizará con *bolus-tracking* en aorta ascendente.

Es muy recomendable realizar una adquisición retardada o fase venosa. Esta permite aumentar el rendimiento diagnóstico del TC en la exclusión de trombos (sensibilidad 100% y especificidad 98-100%), evitando la necesidad de realizar ETE previo al procedimiento en caso de la presencia de defectos de repleción en fase arterial. Se realiza una adquisición prospectiva cubriendo el área de la orejuela 60 segundos tras la adquisición en fase arterial, permitiendo el tiempo a que el contraste se distribuya, eliminando artefactos de flujo lento. Esta adquisición se realiza sin administrar más contraste y con voltaje bajo (80-100kV) para mejorar la interacción de la radiación y la dosis residual de contraste.

### ***Valoración de pacientes candidatos a cierre de orejuela izquierda***

Los objetivos del TC previo al cierre de orejuela izquierda son valorar la factibilidad anatómica, descartar la existencia de trombo, determinar el tamaño del dispositivo y planificar el procedimiento.

#### **Exclusión de la presencia de trombo**

El despistaje de trombo en orejuela debe realizarse en imágenes en axial revisando la fase arterial y la venosa. La presencia defecto de repleción en fase arterial que se resuelve en fase venosa se interpreta como flujo lento. Por el contrario, un defecto de repleción en ambas fases debe ser interpretada como alta probabilidad de trombo y debe ser confirmada con otra técnica de imagen (ETE).

#### **Morfología, medición y selección de tamaño del dispositivo**

La morfología de la orejuela izquierda es muy variable y compleja. La clasificación morfológica está basada en anatomía comparada (ala de pollo, cactus, coliflor, calcetín, entre otras) y se valora mejor en reconstrucciones tridimensionales.

La medición se realiza en reformateo con reconstrucción multiplanar (MPR) siguiendo una metodología determinada. Al igual que con la ETE, la definición y posición de la zona de despliegue o *landing* depende del dispositivo utilizado y debe tenerse en cuenta a la hora de la interpretación. Mediante reformateo se obtiene una imagen *en-face* de la zona de *landing* y se realiza una medición con polígono suavizado y posterior obtención de diámetros. El parámetro más habitual para la selección del tamaño de dispositivo es el diámetro mayor, aunque varía en función del dispositivo utilizado y deben consultarse las tablas de referencia del fabricante. El informe también debe reflejar la profundidad (distancia desde la zona de *landing*, perpendicular a ella, hasta la pared de la orejuela) y la longitud de la orejuela izquierda (distancia desde la zona de *landing* al extremo del lóbulo principal). Deben valorarse la relación y distancia de las estructuras vecinas con la zona de *landing*, en especial si se va a emplear un dispositivo de lóbulo y disco.

### Otros aspectos

En relación a la planificación de procedimientos, se recomienda revisar la anatomía del septo interauricular, la relación entre este y el ostium de la orejuela izquierda; así como describir el ángulo de fluoroscopia óptimo para alinear la zona de *landing* en la sala de intervencionismo.

### ***Integración del TC durante el procedimiento percutáneo de LAAO***

Algunos grupos de trabajo han descrito la factibilidad de la realización de técnicas de fusión TC-fluoroscopia en este procedimiento, sin embargo, en la práctica habitual no consideramos que sea necesario, salvo anatomías complejas. Por tratarse de una técnica con complicaciones infrecuentes, con posibilidad de empleo de sondas miniaturizadas, más sencilla y rápida que la fusión TC-fluoroscopia, la ecocardiografía constituye la modalidad de imagen de elección como guía intraprocedimiento, quedando relegado el papel de la TC a la planificación del procedimiento y el seguimiento en la mayor parte de los casos.

### ***TC en la evaluación y seguimiento post-LAAO***

Tras el implante se recomienda mantener un régimen de anticoagulación y/o antiagregación hasta que el dispositivo se recubre de endotelio y puede retirarse el tratamiento antitrombótico. De forma alternativa al ETE, se puede realizar un TC de control tras el implante del dispositivo. Habitualmente, la prueba de imagen de seguimiento se realiza a los 45 días del procedimiento, aunque podría ser posterior. Al igual que ocurre con el ETE, el objetivo de esta prueba es comprobar la estabilidad y ausencia de desplazamientos en el dispositivo, valorar fugas residuales y descartar la existencia de trombo relacionado con el dispositivo. En comparación con el ETE, la TC ha mostrado igual rendimiento en el despistaje de trombos (191), mejor estudio de la posición del dispositivo, y ser más sensible en la detección de fugas residuales (192). Sin embargo, se desconoce si esta mayor sensibilidad tiene una traducción clínica (193), ya que, hasta la fecha, solo habían mostrado tener relevancia clínica la presencia de fugas > 5 mm detectadas por ETE color, punto este último controvertido y objeto de discusión posterior.

Existe una metodología propuesta para la valoración tras el cierre basada en reformato MPR. Se recomienda realizar adquisición en fase arterial y venosa. La presencia de paso de contraste a la orejuela puede ser reportada mediante una relación de la atenuación en orejuela respecto aurícula izquierda o aorta ascendente. En caso de detectar paso de contraste se recomienda realizar un análisis detallado de la relación del dispositivo y la zona de despliegue para identificar el número y tamaño de las fugas residuales.

### 3.9 Recomendaciones antitrombóticas postprocedimiento

Una vez realizado el implante del dispositivo de cierre es necesario asegurarse una correcta endotelización del mismo con el fin de lograr reducir al máximo las fugas y el riesgo de futuros embolismos y trombosis sobre el propio dispositivo.

Los primeros estudios presentaban un esquema de tratamiento conservador, basado en la asociación de un anticoagulante (*warfarina*) más ácido acetilsalicílico (81-325 mg cada 24 horas) durante 45 días al menos, hasta asegurarse en un primer control ecocardiográfico (transesofágico) la ausencia de fugas significativas (definidas como >5 mm en los ECA), trombos sobre el dispositivo y correcta endotelización del mismo. Cuando esto no ocurría, se mantenía el anticoagulante hasta un nuevo control; si todo evolucionaba satisfactoriamente se suspendía la *warfarina* y se añadía al ácido acetilsalicílico (*AAS*) el fármaco *clopidogrel* 75 mg cada 24 horas. Esta doble terapia se mantenía durante un mínimo de 6 meses con el fin de lograr una correcta endotelización del cierre ocluser y minimizar el riesgo de trombosis sobre el mismo. Transcurrido este periodo, y tras una comprobación mediante técnicas de imagen, se suspendía la doble terapia (*clopidogrel*) y el paciente recibía, de por vida, tratamiento único con *AAS*.

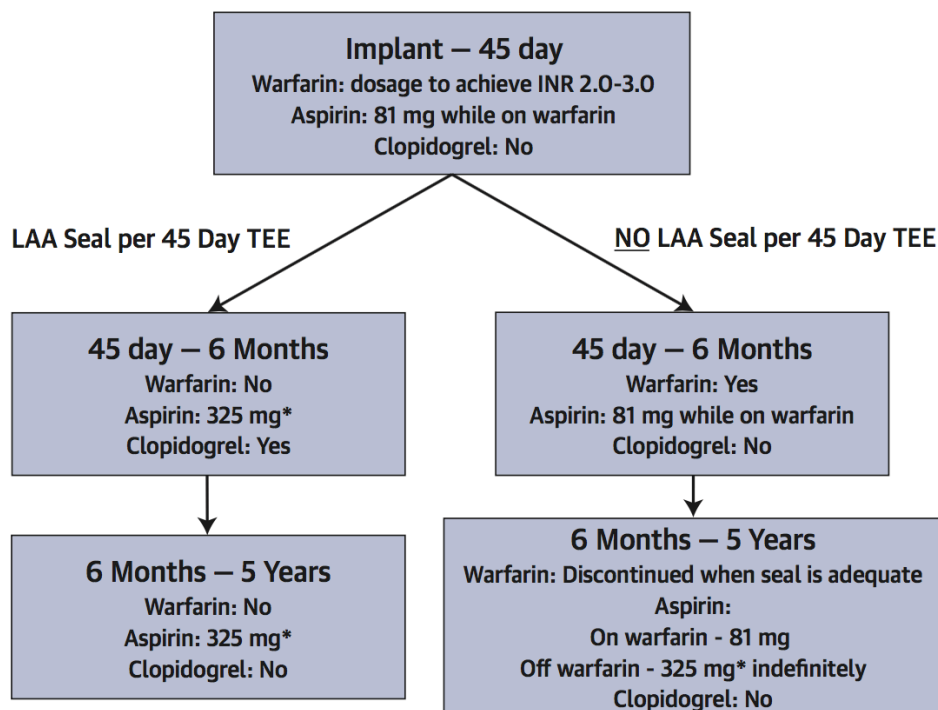


Figura 14. Protocolo médico original de los ensayos clínicos aleatorizados PROTECT-AF Y PREVAIL-AF.

No tardarían en aparecer las primeras críticas a estos protocolos iniciales tan conservadores, en especial en referencia a la administración en el mismo nuevamente de *warfarina*, fármaco cuyos efectos secundarios y/o contraindicaciones suponen la principal indicación, a día de hoy, del cierre percutáneo de orejuela izquierda.

Así pues, los resultados arrojados por el estudio *ASAP* (157), en el cual se establecían y comparaban protocolos antitrombóticos postintervencionismo, supuso un nuevo impulso a dicha técnica gracias a los buenos resultados obtenidos con la terapia antiagregante dual (*AAS+Clopidogrel*) desde un principio, prescindiendo totalmente de la *warfarina* desde el mismo momento del cierre. Datos favorables también a la estrategia antiagregante se desprenden del subanálisis que comparaba los pacientes incluidos en los principales ECA frente a los potentes registros *Evolution* y *ASAP*, sin objetivar diferencias en cuanto a eventos embólicos ni sangrados en los primeros meses (194). Estos datos serán el respaldo para los protocolos actuales de antiagregación posteriores al COI de la gran mayoría de centros, donde la doble terapia (*AAS+ Clopidogrel*) es la norma e incluso esquemas de monoantiagregación desde el inicio son empleados en pacientes de muy alto riesgo o sangrado activo reciente (195–197). Los últimos avances van un paso más allá y comienzan a estudiar la opción de suspender toda la terapia antiagregante de manera precoz (en los primeros seis meses) en aquellos pacientes con muy alto riesgo de sangrado. Un reciente registro retrospectivo con más de 1000 pacientes, entre los que se encuentra población de nuestra centro y muestra, analizaba esta técnica y no encontraba diferencias significativas durante un seguimiento mayor a dos años, mostrándose como una opción a tener en cuenta en determinados grupos de enfermos (198).







## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## 4 Hipótesis y objetivos

### 4.1. Hipótesis inicial

El cierre percutáneo de orejuela izquierda realizado de manera precoz tras un sangrado intracraneal podría ser una técnica segura y eficaz en los pacientes con hemorragia intracraneal y fibrilación auricular. La realización de este procedimiento permitiría, por un lado, la reducción del riesgo embólico relacionado con la suspensión de la anticoagulación, y, por otro lado, minimizar el riesgo de resangrado asociado a la misma.

### 4.2. Objetivos principales

- i. Investigar la seguridad y eficacia del cierre percutáneo de orejuela izquierda en el global de la muestra analizada.
- ii. Analizar la seguridad del cierre percutáneo de orejuela izquierda realizado de manera precoz (primeros 90 días) tras un sangrado intracraneal.
- iii. Analizar la eficacia del cierre percutáneo de orejuela izquierda tras un sangrado intracraneal y el momento óptimo de realización del mismo (comparativa precoz o tardío).
- iv. Analizar la seguridad del cierre percutáneo de orejuela izquierda tras un sangrado intracraneal y el momento óptimo de realización del mismo (comparativa precoz o tardío).
- v. Analizar los factores predictores de eventos clínicos (mortalidad, sangrados o ictus) en cada una de las poblaciones a estudio.

### 4.3. Objetivos secundarios

- i. Analizar los resultados globales, en términos de seguridad y eficacia, del cierre percutáneo de orejuela izquierda en una población tan determinada: sangrado intracraneal y fibrilación auricular.
- ii. Describir y analizar los resultados, en términos de seguridad y eficacia, en función de la terapia médica adyuvante en relación al cierre y la población a estudio.
- iii. Comparar las características basales de los pacientes con indicación de cierre de orejuela izquierda por hemorragia intracraneal frente a otras indicaciones, así como los resultados de la técnica en términos de seguridad y eficacia.
- iv. Describir la evolución del intervencionismo en un centro de alto volumen durante la primera década de instauración del cierre: comparativa entre etapas.
- v. Analizar los resultados de la implementación de nuevas técnicas de imagen como la ecocardiografía transesofágica guiada con sondas micro.

#### 4.4. Implicaciones prácticas

i. La hemorragia intracraneal es la complicación más grave de la anticoagulación oral, indicado en la prevención de eventos embólicos en pacientes con fibrilación auricular, arritmia más frecuente en nuestro medio. En estos momentos, continúa siendo controvertido el tratamiento tras un evento: reiniciar o no la anticoagulación, cuánto tiempo debe transcurrir, qué fármacos son los más apropiados, ...son cuestiones por resolver. La falta de ensayos clínicos aleatorizados, supone un reto a la hora de realizar recomendaciones en este campo.

ii. El cierre percutáneo de orejuela izquierda se ha descrito como una alternativa factible en pacientes con hemorragia intracraneal e indicación de anticoagulación. Registros unicéntricos, muestras limitadas o poblaciones muy seleccionadas, han sido las primeras evidencias publicadas sobre la técnica y los sangrados cerebrales. Nuestro trabajo describe, por primera vez, la eficacia y seguridad del procedimiento independientemente del momento de realización del mismo.

iii. El cierre percutáneo de manera precoz permitiría minimizar el riesgo de eventos embólicos isquémicos (riesgo incrementado en los primeros 90 días tras un sangrado) en pacientes con sangrado intracraneal reciente.

iv. La realización del intervencionismo en los primeros 90 días tras un sangrado nos permitiría planificar la técnica desde el mismo momento del ingreso hospitalario, facilitando y optimizando recursos personales, materiales y temporales, de una manera eficaz y segura.

v. Los resultados favorables de un cierre precoz nos permitirían obviar la reintroducción de terapias anticoagulantes en pacientes con fibrilación auricular y sangrado intracraneal, reduciendo con ello los riesgos de sangrados recurrentes en estos pacientes (especialmente frecuente en los primeros 90 días tras el evento).





# **MATERIAL Y MÉTODOS**





## 5 Material y métodos

### 5.1 Diseño del estudio

#### 1. Selección del tipo de estudio

Nuestro trabajo se basa en un **registro ambispectivo unicéntrico**, de pacientes con fibrilación auricular (ver *criterios de selección*) e indicación de anticoagulación oral permanente, a los que se les realizó un cierre percutáneo de orejuela izquierda como medida preventiva de eventos cardioembólicos (indicación IIb-B). Se incluyeron de forma retrospectiva los pacientes a los que se les realizó cierre percutáneo de orejuela izquierda entre los años 2009 y 2016, y de forma prospectiva hasta 2021.

Las técnicas de intervencionismo estructural dificultan el cegamiento de sus trabajos como bien sabemos, siendo por tanto **abierto**.

En nuestro caso, realizamos un estudio observacional analítico de casos consecutivos y ambispectivo, reclutando pacientes que cumplieran con los *criterios de inclusión* establecidos.

### 2. Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con antecedente de fibrilación auricular e indicación de anticoagulación permanente, a los que se realizó un cierre percutáneo de orejuela izquierda en el hospital de Salamanca.

- ◇ Pacientes mayores de 18 años.
- ◇ Fibrilación auricular documentada, independientemente del tipo (permanente, persistente o paroxística).
- ◇ Riesgo embólico establecido por la escala  $CHA_2DS_2VAS_C > 1$ .
- ◇ Candidatos a cierre de orejuela izquierda tras la valoración clínica por cardiología.
- ◇ Realización de un ecocardiograma transesofágico o TC previo al procedimiento, en el que se confirme que se cumplen criterios para el cierre.
- ◇ Firma del consentimiento informado.

### 3. Criterios de exclusión

- ◇ Alergia al níquel (material incluido en algunos de los dispositivos de cierre iniciales)
- ◇ Riesgo excesivo para la anestesia general (valoración por anestesiología en los casos realizados con ecocardiografía transesofágica general).
- ◇ Anatomía no favorable para el cierre de orejuela izquierda.

#### 4. Distribución de ambos grupos a estudio

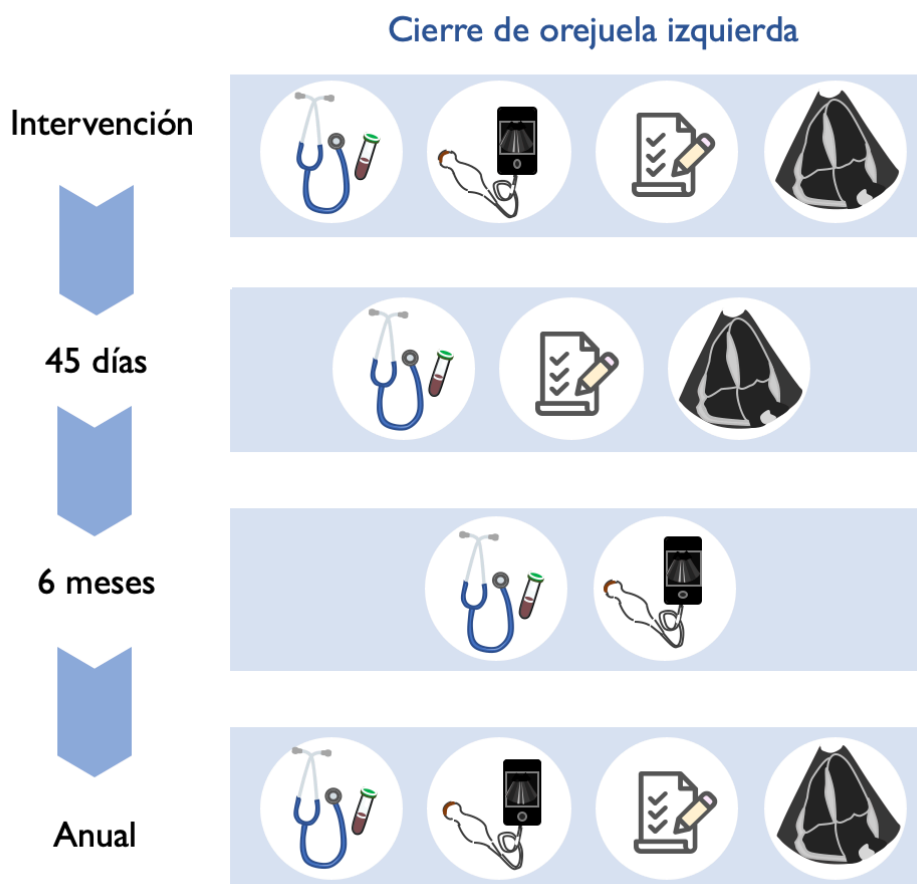
Se realizó un primer análisis, en el que se compararon las características basales, procedimiento y resultados en los pacientes en los que se indicó el cierre de orejuela izquierda por hemorragia intracraneal frente a indicación por otros motivos. Posteriormente, se realizó un análisis de los pacientes con hemorragia intracraneal en función de si el cierre se realizó de forma precoz, dentro de los primeros 90 días tras la hemorragia, o de forma tardía. El motivo de selección de los 90 días como punto de corte fue debido al mayor riesgo de complicaciones asociadas a la infrautilización del tratamiento anticoagulante durante los 90 días posteriores a un episodio de hemorragia intracraneal. Numerosos estudios han señalado que durante las primeras semanas tras un evento cerebrovascular de estas características el riesgo de nuevos sangrados está incrementado, pero también, dado el estado proinflamatorio, secuelas del sangrado, movilidad reducida, hospitalización y/o retirada o disminución del tratamiento antitrombótico, el riesgo embólico y los eventos isquémicos aumentan significativamente.

Amplios registros poblacionales (68,199–201), entre los que destacan el sueco **RiksStroke** con más de 20.000 pacientes incluidos desde su inicio en 1994, avalan estas teorías y entre sus publicaciones establecen un periodo de máximo riesgo hasta las 12 semanas tras el sangrado inicial (84 días).

**5. Seguimiento**

El protocolo de seguimiento de los pacientes se realizó siguiendo lo establecido en nuestro centro para todos los pacientes con COI destacando:

- Control mediante ecocardiograma transesofágico o tomografía computarizada a los 45 días.
- Control clínico y analítico a los 45 días.
- Control clínico y analítico a los 6 meses.
- Control clínico, ecocardiográfico y analítico anual.



*Figura 15: esquema del protocolo habitual de seguimiento de los pacientes sometidos al cierre. El ETE o TC de control a los 45 días se acompañaba siempre de valoración clínica y analítica por cardiología (consulta). El seguimiento posterior podría verse modificado en tiempo y forma en función de los hallazgos o complicaciones objetivadas.*

## 6. Variables analizadas

Se incluyeron para su análisis en una base de datos electrónica elaborada para tal fin las características clínicas, pruebas de imagen, tratamiento antitrombótico previo, al alta y durante el seguimiento; características del procedimiento, complicaciones intraprocedimiento, complicaciones intrahospitalarias, seguimiento y mortalidad intrahospitalaria y durante el seguimiento.

El riesgo trombotico y hemorrágico de los pacientes fue estimado mediante las escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y HASBLED, respectivamente. Se registraron como complicaciones periprocedimiento la perforación cardiaca, derrame pericárdico, taponamiento cardiaco, ictus isquémico o hemorrágico, accidente isquémico transitorio, trombosis del dispositivo, embolización, complicaciones del acceso y sangrados.

Los eventos hemorrágicos fueron clasificados de acuerdo a la definición del *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC). Se consideraron como sangrados mayores aquellos con puntuación  $\geq 3$  en la escala BARC. Las fugas peridispositivo fueron clasificadas de acuerdo al jet por Doppler color, siendo consideradas significativas cuando su anchura era  $\geq 3$  mm.

Finalmente, 214 variables y sus correspondientes seguimientos fueron incluidas en el análisis. El soporte informático fue realizado con los programas SPSS versión 26.0 y R. Software 7 Ed.

<p><b>Objetivos primarios y variables empleadas</b></p> <p><b>Seguridad:</b> compuesto de complicaciones intraprocedimiento, mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, eventos isquémicos y sangrados graves (BARC&gt;3)</p> <p><b>Eficacia:</b> compuesto de eventos clínicos al alta y a lo largo del seguimiento (mortalidad, eventos isquémicos y sangrados)</p> <p><b>Éxito del intervencionismo:</b> oclusión completa de la orejuela izquierda entendida como procedimiento finalizado sin fugas o inferiores a 3 mm.</p>
<p><b>Objetivos secundarios y variables empleadas</b></p> <p>Mortalidad cardiovascular o por todas las causas</p> <p>Embolismos o eventos isquémicos (ACV/AIT)</p> <p>Sangrados mayores (BARC 3 o superior)</p> <p>Cierre exitoso definido durante el seguimiento como fugas no existentes o inferiores a 3 mm</p>
<p><b>Otros procesos analizados</b></p> <p>Complicaciones periprocedimiento (sangrados, embolizaciones, derrames, accesos, ...)</p> <p>Tratamiento antitrombótico</p> <p>Trombosis del dispositivo</p> <p>Fugas peridispositivo</p> <p>Sangrados menores (BARC 1 o 2)</p> <p>Reingresos</p> <p>Técnicas de imagen empleadas durante el procedimiento y seguimiento</p> <p>Anestesia empleada</p> <p>Estancia hospitalaria</p>

*Tabla 9. Objetivos y principales variables recogidas y analizadas.*

## 5.2 Procedimiento

### 1. Estudios y valoración previos al cierre de orejuela izquierda

#### *Selección del tipo de prueba*

La planificación del procedimiento se realizó mediante ETE o TC, en función de la disponibilidad de la prueba y de las características del paciente. En los pacientes con enfermedad renal crónica con filtrado glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, alergia a contrastes iodados u otra contraindicación para el uso de contraste iodado, la prueba de elección fue el ETE. En aquellos pacientes a los que se había realizado TC en los que existía dudas de la existencia de trombo en la orejuela izquierda, el estudio se complementaba con ETE. En los pacientes con antecedentes de radioterapia torácica, disfagia, enfermedades esofágicas u otras contraindicaciones para la ETE, la prueba de elección fue el TC.

#### *Procedimiento de ETE*

Todos los pacientes recibieron información sobre el procedimiento por parte del médico responsable de la prueba y firmaron el correspondiente consentimiento informado. El equipo de enfermería se encargaba de completar un *checklist* en el que se descartaba la presencia de contraindicaciones para la prueba. Los pacientes debían acudir en ayunas y en situación clínica estable. Para el estudio se emplearon sondas de ecocardiografía 3D y el equipo Philips EPIQ 7.

Tras la canalización de un acceso venoso periférico, se administraban dosis bajas de fentanilo y midazolam. En pacientes seleccionados, se empleó lidocaína viscosa como anestésico local. Las imágenes se adquirieron a nivel medioesofágico, realizándose un barrido de la orejuela izquierda para descartar la presencia de trombo. Se adquirieron imágenes al menos a 0°, 45°, 60°, 90° y 120°. Asimismo, se obtenía una imagen 3D de la orejuela. Por otro lado, se obtenían imágenes con ETE-color y Doppler pulsado a nivel de la orejuela izquierda. Finalmente, se obtenían imágenes del septo interauricular (plano bicava a 90°, con las modificaciones consideradas necesarias por el operador).

Tras la adquisición de las imágenes, se obtenían las medidas del ostium, zona de despliegue, longitud del lóbulo principal y profundidad de la orejuela mediante reformato MPR de las imágenes 3D de la orejuela. Asimismo, el informe debía reflejar



la morfología de la orejuela, presencia de lóbulos accesorios que pudiesen condicionar fugas residuales, la existencia de posibles interferencias con otras estructuras cardíacas (arteria circunfleja, ligamento de Marshall), la presencia de anomalías a nivel del septo interauricular y el punto idóneo de punción transeptal.

### *Procedimiento de TC*

El paciente debía recibir información sobre la prueba por el médico responsable y firmar el correspondiente consentimiento informado. El equipo de enfermería se encargaba de completar un *checklist* en el que se descartaba la presencia de contraindicaciones para la prueba. El paciente debía acudir en ayunas, aunque habiendo realizado una ingesta hídrica en las 2 horas previas a la prueba.

El TC se adquiere con sincronización cardíaca. Para minimizar la dosis de radiación, y si las condiciones del paciente lo permitían, se realizaba una adquisición en sístole (al 78% del RR), en fase arterial y venosa. En caso de que no fuese posible (ritmo irregular, frecuencia cardíaca elevada), la adquisición se realizaba de forma retrospectiva. Los estudios se realizaron con 120 kV, aunque en casos seleccionados podían modificarse en base al tamaño del paciente. En los estudios realizados con sincronización prospectiva, el área de cobertura se ceñía a la aurícula izquierda y la orejuela. En los estudios realizados de forma retrospectiva, el área de cobertura incluía toda la silueta cardíaca. El contraste se administra con un protocolo bifásico a 5-7ml/s y la adquisición se sincroniza con *bolus-tracking* en aorta ascendente.

Las medidas del ostium, zona de despliegue, profundidad de la orejuela y longitud del lóbulo principal se realizaban mediante reformateo MPR. Al igual que en el ETE, el informe debía reflejar la morfología de la orejuela, presencia de lóbulos accesorios que pudiesen condicionar fugas residuales, la existencia de posibles interferencias con otras estructuras cardíacas (arteria circunfleja, ligamento de Marshall), la presencia de anomalías a nivel del septo interauricular y el punto idóneo de punción transeptal. Aunque en la mayor parte de los casos la adquisición en fase arterial y venosa permitía diferenciar la presencia de flujo lento y trombo en la orejuela, en caso de duda el estudio debía completarse con ETE.

## **2. Cierre percutáneo de orejuela izquierda (procedimiento, micro-ETE, protocolo ambulatorio)**

### *Preparación del paciente*

El paciente acudía en ayunas el día del procedimiento. El médico responsable se encargaba de informar nuevamente al paciente del procedimiento y de que firmase el correspondiente consentimiento informado. En un hospital de día, el paciente recibía los cuidados previos al procedimiento (rasurado, profilaxis antibiótica, canalización de acceso venoso periférico). El protocolo de profilaxis antibiótica comprendía la administración de 2 g de cefazolina IV, o 500 mg – 1 g de vancomicina en caso de alergia a betalactámicos.

### *Procedimiento*

El procedimiento fue realizado bajo anestesia general o sedación consciente, dependiendo de la modalidad de imagen seleccionada como guía intraprocedimiento y de la tolerancia del paciente. En la mayor parte de los casos que fueron realizados con ecocardiografía transesofágica con sonda convencional, se utilizó anestesia general. Por el contrario, en los pacientes en los que se empleó ecocardiografía transesofágica con sonda miniaturizada (modalidad de elección a partir del año 2018), se utilizó un protocolo con sedación consciente con bolos IV de 2 mg de midazolam y 12,5 µg de fentanilo. En el escaso número de pacientes en los que la modalidad de imagen elegida fue la ecocardiografía intracardiaca, se utilizó el mismo protocolo de sedación consciente.

Tras la correcta colocación del paciente y del campo estéril, se realizaba una punción ecoguiada de la vena femoral derecha. A través de un introductor de 10 a 14 F (dependiendo del dispositivo), se avanza el sistema de punción transeptal (Brockenbrough S1). Mediante la referencia de la fluoroscopia y la modalidad de ecocardiografía utilizada (ETE o ecocardiografía intracardiaca) se identificaba la zona de “tenting”. El punto de punción dependía de la disposición de la orejuela, ya que debía ajustarse a la zona que permitiese un alineamiento coaxial del sistema de despliegue con la orejuela, si bien el más habitual era la parte inferior y posterior de la fosa oval. Tras la punción, se avanzaba el dilatador y la vaina. Posteriormente, se avanzaba una guía con punta en J de 0,0035 pulgadas (*Amplazt Extra-Stiff* 3 cm) para realizar el intercambio con la vaina del dispositivo. A través de la vaina se avanzaba un catéter *pigtail* y se realizaba una auriculografía, que permitía, junto con las imágenes de ecocardiografía, visualizar el avance del sistema de despliegue y el posicionamiento del dispositivo. La selección del

dispositivo dependía de la morfología y dimensiones de la orejuela. Los dispositivos más frecuentemente utilizados fueron las diferentes versiones de Watchman® y Amulet®, siendo utilizado de forma más infrecuente los dispositivos Lambre® y Ultraseal®. Tras el despliegue, se comprobaba la adecuada posición del dispositivo (de acuerdo a los criterios establecidos por cada casa comercial) y la ausencia de fugas residuales significativas. Finalmente, se procedía a la retirada del sistema y se cerraba la herida con un punto en 8.

### *Protocolo ambulatorio*

En los pacientes en los que el procedimiento fue realizado con anestesia general, el paciente ingresaba en la Unidad de Cuidados Críticos Cardiovasculares para extubación y monitorización. A su llegada a la unidad, se realizaba una analítica de control y una ecocardiografía. Cuando el paciente se encontraba estable y a criterio del médico responsable de la unidad, el paciente era trasladado a la unidad de hospitalización convencional. En la mayoría de los casos, el paciente era dado de alta a las 24-48 horas del procedimiento.

En los casos en los que el procedimiento fue realizado con anestesia local y sedación consciente, el paciente era trasladado al hospital de día, donde permanecía en observación 6 horas. Se realizaba una ecocardiografía, que descartaba la presencia de complicaciones (derrame pericárdico). En caso de ausencia de complicaciones, el paciente era dado de alta el mismo día.

### **3. Tratamiento al alta**

Los pacientes recibieron tratamiento antitrombótico al alta, que se mantuvo al menos hasta la endotelización del dispositivo. El esquema antitrombótico podía consistir en monoantiagregación simple (ácido acetil salicílico, en la mayoría de los pacientes, o clopidogrel), doble antiagregación (ácido acetil salicílico y clopidogrel) o tratamiento anticoagulante (anticoagulantes de acción directa, antivitamina K o heparina de bajo peso molecular). Dada la ausencia de recomendaciones claras y la limitada evidencia científica disponible, no se siguió un esquema terapéutico específico, de tal manera que el facultativo especialista se encargaba de seleccionar el tratamiento antitrombótico al alta en base al riesgo trombótico del paciente, el riesgo hemorrágico (edad, función renal, tiempo transcurrido desde la hemorragia intracraneal, gravedad del episodio, antecedente

de sangrado mayor a otros niveles), el tratamiento antitrombótico previo y la existencia de otras indicaciones para la elección de una estrategia u otra (p.ej.: preferencia de antiagregación en caso de cardiopatía isquémica concomitante).

#### **4. Seguimiento**

Todos los pacientes se realizaron un seguimiento con prueba de imagen (TC o ETE, atendiendo a los mismos criterios de selección de modalidad de imagen que en el caso de la imagen preprocedimiento) a los 45 días del procedimiento, en la que se comprobaba la correcta posición del dispositivo y la ausencia de otras complicaciones (trombo sobre el dispositivo, fuga periprotésica significativa). Asimismo, se realizó un seguimiento clínico inicial a los 3 meses en consulta de cardiopatía estructural. En caso de ausencia de complicaciones, el paciente continuaba el seguimiento con revisión clínica y ecocardiografía transtorácica. En caso de que se detectase la presencia de trombo sobre el dispositivo, se iniciaba tratamiento anticoagulante y se realizaba una nueva prueba de imagen a los 3 meses). En el caso de que se objetivase una fuga periprotésica significativa, el cardiólogo especialista en imagen informaba al equipo de intervencionismo estructural, que evaluaba el caso y la necesidad de cierre percutáneo de la fuga.

#### **5.3 Técnicas estadísticas empleadas**

En las variables continuas se comprobó la hipótesis de normalidad mediante el test de Saphiro Wilk. Las variables continuas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar o mediana y cuartiles. La comparación se realizó mediante la prueba t de Student.

Las variables categóricas se presentan como porcentajes. La comparación se realizó mediante el test de ji-cuadrado o el test exacto de Fisher, según correspondiese.

La incidencia acumulada de mortalidad fue determinada utilizando el método de Kaplan-Meier, utilizando como fecha inicial de seguimiento la fecha del procedimiento. La comparación entre ambos grupos fue realizada con el test de log-rank.

Un p-valor  $< 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo. El análisis fue realizado mediante el software SPSS versión 26.0 (IBM Corp.).

Los datos se presentan en forma de tablas y gráficos (de barras, líneas o sectores para variables numéricas discretas; o histogramas, diagramas de cajas o dispersión para

## **Material y métodos**

variables numéricas continuas) que permiten visualizar, de manera rápida y sencilla, tendencias y relaciones entre los datos.



**RESULTADOS**



## 6 Resultados

### 6.1 Caracterización de la muestra

Se incluyeron un total de 397 pacientes con COI consecutivos realizados en el Hospital Universitario de Salamanca entre el 28 de julio de 2009 y el 29 de diciembre de 2020. Una población de edad avanzada,  $78,3 \pm 7,93$  años y predominantemente masculina, 248 (62,5%). Destacables FRCV como la HTA en el 86%, dislipemia en más del 50% y cerca de un 40% diabéticos. Fumadores activos tan solo el 11% de los pacientes analizados. **Tablas 10-11.**

Todos ellos con FA e indicación de anticoagulación (criterios de inclusión). Permanente en el 60% de los casos (237), paroxística en cerca del 30 % (117) y menos habitual, persistente (10%). Sí hay que detenerse en resaltar el alto riesgo embólico y de sangrados de nuestra población analizada. Se puede objetivar un  $CHA_2DS_2-VAS_C$  igual a  $4,68 \pm 1,35$  y un HASBLED de  $3,76 \pm 0,92$ .

En cuanto a las indicaciones del cierre, los sangrados suponen con diferencia el principal motivo en nuestro medio, 83% (333), siendo el gastrointestinal el más habitual, en cerca de la mitad de los procedimientos (192) y, en segundo lugar, la complicación más grave e invalidante del tratamiento anticoagulante, la hemorragia intracraneal, con el 28% (112) (**gráfico 1**).

Otras indicaciones de cierre menos habituales son la presencia de eventos embólicos a pesar de una correcta anticoagulación (6,5%), pacientes de muy alto riesgo de sangrado o complicación (5,5%) y otras indicaciones puntuales, como la preferencia del paciente o la negativa a la ACO.



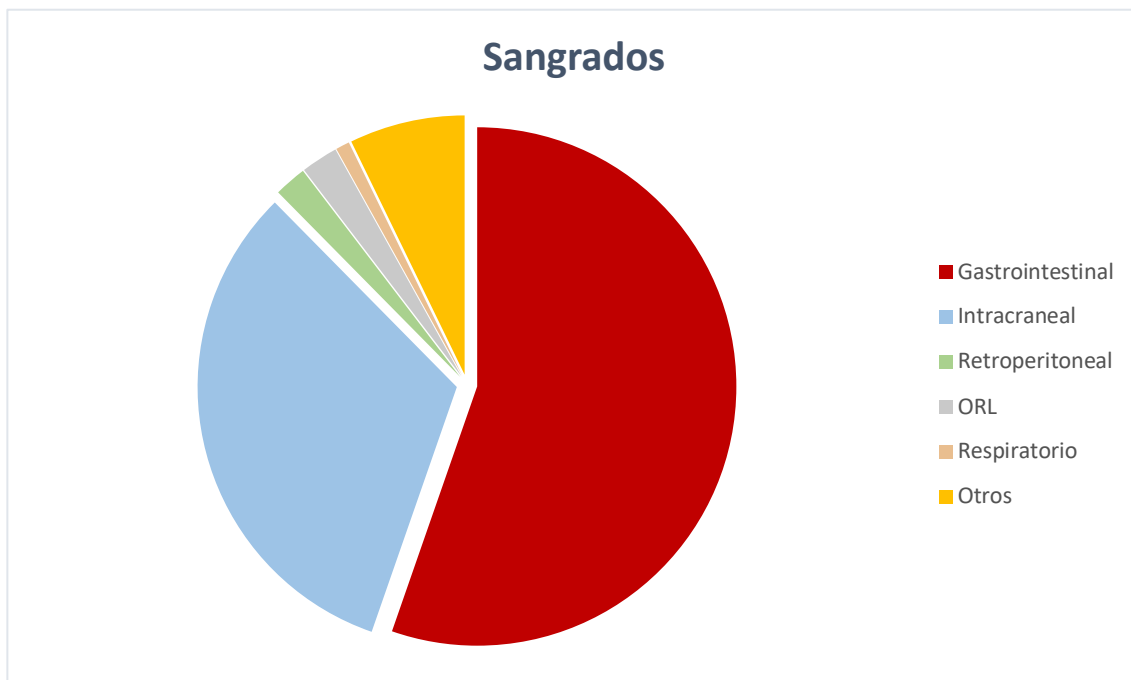


Gráfico 1. Distribución de la localización de los sangrados en el total de la muestra.

## 6.2 Estadística descriptiva

### Características basales

Las características epidemiológicas, antecedentes, FRCV e indicaciones del COI vienen recogidas en las **tablas 10-11**. Se trata de una población de edad avanzada e importantes comorbilidades.

Entre sus antecedentes destacan los sangrados, principal complicación e indicación habitual del COI en los pacientes con FA y tratamiento ACO en nuestro medio. Resaltamos las hemorragias digestivas, complicación más prevalente con el tratamiento ACO y por ello también la indicación fundamental del COI, pero también la HIC, menos habitual como complicación, pero sí muy frecuente entre las indicaciones del cierre dada su gravedad, secuelas y controversias en cuanto al reinicio o no de la ACO tras un evento.

Respecto al tratamiento antitrombótico que presentaban los pacientes previamente al

<b>Edad (años)</b>	78,3 ± 7,93
<b>Sexo (varones)</b>	248 (62,5%)
<b>Tipo de FA</b>	
• Paroxística	117 (29,5%)
• Persistente	38 (9,6%)
• Permanente	237 (59,7%)
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc</b>	4,68 ± 1,35
<b>HASBLED</b>	3,76 ± 0,92
<b>Indicación COI</b>	
• Sangrado	333 (83,9%)
• Ictus o embolia a pesar de ACO	26 (6,5%)
• Alto riesgo de sangrado	22 (5,5%)
• Alto riesgo de caídas	5 (1,3%)
• Hepatopatía	3 (0,8%)
• Otras	3 (0,8%)
<b>ERC en hemodiálisis</b>	24 (6%)
<b>Indicación de triple terapia*</b>	14 (3,5%)
<b>Tipo de sangrado</b>	
• Gastrointestinal	192 (48,36%)
• Intracraneal	115 (29%)
• Retroperitoneal	7 (1,8%)
• ORL	8 (2%)
• Respiratorio	3 (0,8%)
• Otros	25 (6,3%)

*Tabla 10. Características basales de la población con cierre de orejuela izquierda. \*Fibrilación auricular y angioplastia carotídea o síndrome coronario agudo. ACO: Anticoagulación oral. COI: Cierre de orejuela izquierda. ERC: Enfermedad renal crónica. FA: Fibrilación auricular.*

COI destaca la anticoagulación, con cerca del 70% (27% AVK; 24% ACOD; 15% HBPM).

	n
<b>Hipertensión arterial</b>	342 (86,1%)
<b>Dislipemia</b>	205 (51,6%)
<b>Diabetes mellitus</b>	158 (39,8%)
<b>Tabaquismo</b>	46 (11,6%)
<b>Ictus isquémico previo</b>	135 (34%)
<b>AIT previo</b>	26 (6,5%)
<b>Ictus hemorrágico previo</b>	105 (26,4%)
<b>Embolia sistémica</b>	60 (15,1%)
<b>Insuficiencia cardiaca</b>	126 (31,7%)
<b>Cardiopatía isquémica</b>	98 (24,7%)
<b>Enfermedad vascular periférica</b>	52 (13,1%)
<b>Enfermedad renal crónica avanzada (FGe &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	45 (11,3%)
<b>Hepatopatía</b>	18 (4,5%)

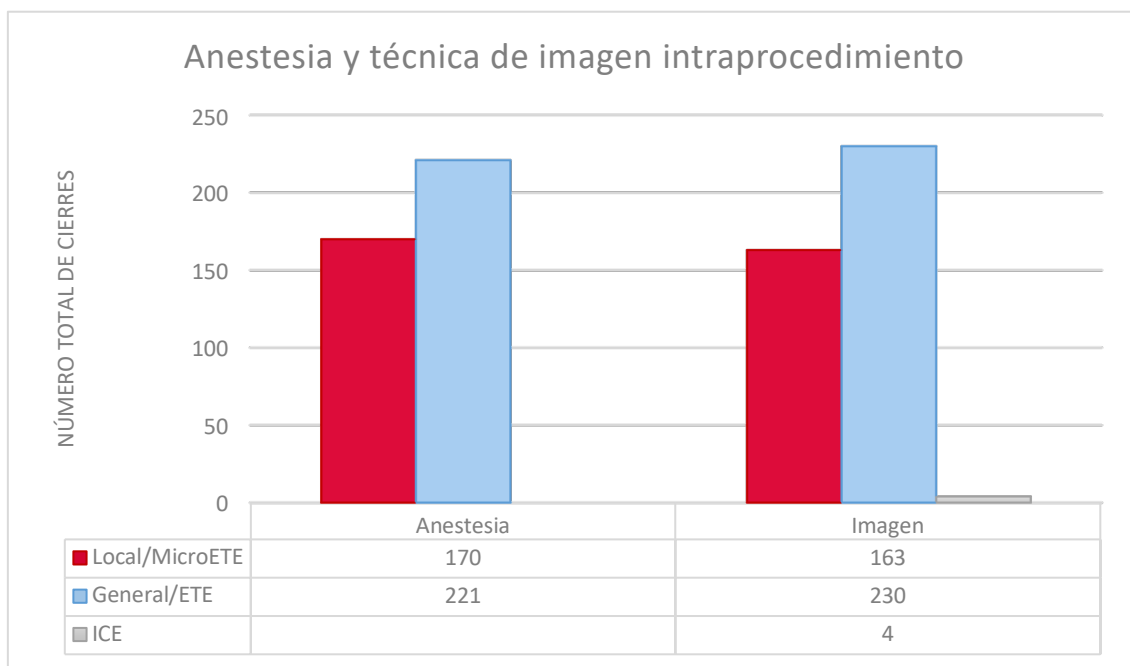
Tabla 11. Factores de riesgo y comorbilidades de los pacientes incluidos en el registro.

<b>AAS en monoterapia</b>	62 (16,8%)
<b>Inhibidor ADP</b>	
• Clopidogrel	10 (3%)
• Ticagrelor	2 (0,5%)
• Prasugrel	1 (0,3%)
<b>DAPT</b>	25 (6,3%)
<b>Anti-vitamina K</b>	108 (27,2%)
<b>Heparina de bajo peso molecular</b>	69 (17,4%)
<b>Anticoagulantes de acción directa</b>	95 (23,9%)
<b>Abstención terapéutica</b>	25 (6,3%)

Tabla 12. Tratamiento antitrombótico o anticoagulante que presentaban los pacientes previos al implante del dispositivo.

### Técnicas de imagen y procedimientos realizados

EL COI habitualmente se realizaba con la ayuda de las imágenes obtenidas mediante ecocardiografía transesofágica (ETE), lo cual nos permitía guiar el procedimiento en tiempo real, realizar la punción transeptal con seguridad y comprobar el resultado final del procedimiento. Para ello era necesario anestesiarse al enfermo y proceder a su intubación oro-traqueal, añadiendo complejidad y riesgo al procedimiento (anestesia general, intubación, despertar..., procesos todos con un incremento de complicaciones como las infecciones o sangrados). En nuestro centro, así se realizaba por protocolo hasta el año 2018, cuando de manera pionera a nivel mundial comenzamos a usar sondas pediátricas, diseñadas para realizar ETE en neonatos de menos de 5 kilogramos, que nos permitían acompañar el intervencionismo con los mismos resultados que las clásicas sondas de adultos, pero con la ventaja de mantener al paciente despierto (a lo sumo con sedación superficial), prescindiendo de la anestesia general y la intubación oro-traqueal.



*Gráfico 2. Modalidades de anestesia e imagen empleadas durante el procedimiento.*

Veremos en nuestro estudio una tendencia inicial que nos muestra más del 55% de los procedimientos realizados con ETE (el 96% bajo anestesia general), 230 enfermos. Y en cambio, una generalización posterior del uso de las microsondas ETE, con 163 intervenciones realizadas. En el **gráfico 2** y **tabla 13** también podemos observar el empleo de otras técnicas de imagen, como la ecocardiografía intracardiaca (ICE), en una minoría de intervenciones.

	n
<b>Tipo de anestesia</b>	
• Local	170 (42,8%)
• General	221 (55,7%)
<b>Modalidad de imagen</b>	
• ETE (sonda X8-3t)	230 (57,93%)
• Micro-ETE (sonda S8-3t)	163 (41,1%)
• ICE	4 (1%)
<b>Contraste (ml)</b>	136,2 (81,27)
<b>Tiempo de fluoroscopia (min)</b>	14,22 (5,58)

Tabla 13. Características del procedimiento: modalidad de imagen implementada y opciones de sedación utilizadas.

### Dispositivos empleados

En el **gráfico 3** y en la **tabla 13** se puede comprobar el uso mayoritario de los dos dispositivos más usados en nuestro entorno, **Amulet**® (con un 42%) y **Watchman**® (34%) destacan sobre el resto. Además, durante los primeros años, el cierre con **ACP** (*Amplatzer Cardiac Plug, Abbott Medical*) también fue frecuente (10%), hasta la aparición de su actualización (**Amulet**®).

Dispositivo	n
<b>ACP</b>	41 (10,3%)
<b>Amulet</b>	168 (42,3%)
<b>Watchman</b>	135 (34%)
<b>Lambre</b>	38 (9,57%)
<b>Otros</b>	9 (2,27%)

Tabla 14. Dispositivos utilizados en nuestro centro durante el registro analizado.



Gráfico 3. Dispositivos empleados en el cierre de orejuela izquierda.

### Resultados del procedimiento

El éxito del COI se mide en eficacia y seguridad. La eficacia vendrá dada por los resultados obtenidos a largo plazo en cuanto a la prevención de eventos embólicos y/o hemorrágicos, siendo siempre la mortalidad un elemento a tener en cuenta y ponderar.

En cambio, la seguridad se establece con los resultados del intervencionismo: tasa de éxito, complicaciones mecánicas, sangrados o embolismos, y por supuesto mortalidad, serán algunas de las más destacadas.

En cuanto a la codificación de los datos, señalar que se consideró sangrado mayor aquellos clasificados como *BARC 3* o superior, se recogieron los derrames pericárdicos moderados o graves, los taponamientos cardiacos (y la necesidad de drenaje quirúrgico o percutáneo) y las embolizaciones de dispositivos que precisaron ser recapturados de manera quirúrgica o percutánea. Los eventos neurológicos, ictus isquémicos o hemorrágicos (ninguno intraprocedimiento), se diferenciaron de los accidentes isquémicos transitorios (AIT), tres durante las intervenciones y todos ellos resueltos al alta sin mayores secuelas.

Respecto al éxito del procedimiento se logró la oclusión completa de la orejuela en 380 pacientes (96%), objetivándose fugas superiores a los 3 mm (establecimos el punto de corte lo más estricto posible, frente a los 5 mm reportados en muchos otros estudios previamente) en tan solo 15 enfermos (3,7%). Las fugas intradispositivo fueron anecdóticas, 3 (0,8%).

<b>Éxito técnico</b>	396 (99,7%)
<b>Oclusión completa</b>	380 (95,7%)
<b>Shunt residual</b>	
• <b>Intradispositivo</b>	3 (0,8%)
• <b>Peridispositivo</b>	15 (3,7%)
<b>Complicaciones intraprocedimiento</b>	8 (1,9%)
• <b>Taponamiento cardiaco</b>	1 (0,3%)
• <b>Ictus</b>	1 (0,3%)
• <b>Embolización del dispositivo</b>	1 (0,3%)
• <b>Complicación vascular*</b>	1 (0,3%)
• <b>Derrame pericárdico</b>	4 (1,3%)
<b>Sangrados mayores</b>	Ninguno
<b>Eventos isquémicos mayores</b>	Ninguno AIT 3 (0,8%)

*Tabla 15. Resultados intraprocedimiento del intervencionismo de cierre. \*Complicación vascular que precisa cirugía.*



### Resultados intrahospitalarios

Uno de los aspectos clave en el éxito del COI es la seguridad del mismo, para ello es necesario conocer nuestros resultados. Hablando de un intervencionismo estructural en el que destaca una población anciana y pluripatológica, se antoja necesario optimizar al máximo las estancias, simplificar los procesos y minimizar las complicaciones. Por ello podemos destacar entre nuestros datos:

*Mortalidad:* con tan solo 3 fallecidos de los 397 procedimientos (0,8%). En nuestro caso, se identificaron a la perfección los decesos, encontrándonos con una insuficiencia respiratoria muy grave (paciente EPOC y estenosis aórtica grave como comorbilidad), una infección respiratoria complicada y con daño neurológico irreversible (anoxia) y un tercer caso cuyo motivo de fallecimiento fueron las secuelas hemorrágicas que motivaron el COI y que el paciente nunca pudo superar.

*Estancia hospitalaria:* otro de los indicadores más analizados en los distintos baremos, las estancias. En nuestro caso inferior a las 48 horas de media ( $1,7 \pm 2,1$  días), la implementación de las técnicas de microETE que nos permiten prescindir de la sedación general e intubación orotraqueal, han hecho que la gran mayoría de enfermos puedan ser candidatos a un protocolo de intervencionismo ambulatorio, llegando a prescindir del ingreso hospitalario.

*Ingreso en UCIC:* al igual que la estancia media, es uno de los parámetros a tener muy en cuenta ya no solo por la eficacia o seguridad del procedimiento, también por su eficiencia. En un análisis posterior por etapas y más concretamente dentro del subanálisis de las técnicas de imagen como guía, veremos una vez más la revolución que ha supuesto el uso de las sondas micro y la sedación superficial.

*Eventos isquémicos:* todos los registros de seguridad recogen las posibles complicaciones isquémicas o embólicas de este tipo de intervenciones. En nuestra muestra no se produjeron embolias durante su estancia hospitalaria y tan solo aconteció un evento isquémico (ACV), describiéndose por tanto una proporción del 0,3%. Los 3 AIT documentados ocurrieron durante el propio intervencionismo y su recuperación fue completa y sin secuelas.

*Sangrados:* tan solo 10 pacientes (2,5%) sufrieron complicaciones significativas en cuanto a los sangrados se refieren (*BARC 3*, necesidad de transfusión o descenso de

hemoglobina superior a 3 g/dl). 9 de ellos estuvieron relacionadas con el acceso vascular o sangrado retroperitoneal y tan solo una con sangrado pericárdico.

*Complicaciones vasculares:* para todos, los accesos vasculares son el actual caballo de batalla en cuanto al intervencionismo estructural se refiere. Las mejoras tecnológicas, reducción de accesos, técnicas guiadas mediante ecografía y la experiencia adquirida por nuestros profesionales, hace que el número de complicaciones vaya siendo cada vez más infrecuente, pero en nuestro análisis objetivamos un número significativo de ellas: 11 hematomas femorales, 3 pseudoaneurismas y 4 fistulas arterio-venosas. Es preciso indicar que tan solo 4 de ellas precisó de intervención por parte de cirugía vascular (un hematoma, un pseudoaneurisma y dos fistulas A-V).

*Derrame pericárdico:* tal vez una de las complicaciones más citadas. La presencia de líquido pericárdico debe hacernos pensar en una complicación y un más que posible sangrado. Generalmente, se trata de sangrados relacionados con la técnica del implante, autolimitados y de escasa cuantía (menor al 1,5% en nuestro análisis). El seguimiento y despistaje a todos los pacientes previo al alta nos permitió identificar 10 derrames leves (entre 5-10mm), 3 moderados (ya presentes y descritos durante el procedimiento) y dos graves y con características clínicas o ecocardiográficas de taponamiento (uno de ellos moderado durante el procedimiento y con progresión continua que requirió drenaje percutáneo).

<b>Estancia intrahospitalaria (días)</b>	1,71 ± 2,17
<b>Ingreso en UCIC</b>	178 (44,8%)
<b>Mortalidad intrahospitalaria</b>	3 (0,8%) (Encefalopatía anóxica, insuficiencia respiratoria en paciente con estenosis aórtica grave y EPOC, secuelas hemorragia cerebral que motivó COI)
<b>Ictus</b>	Isquémico 1 (0,3%) AIT 3 (0,8%)
<b>Embolia sistémica</b>	0
<b>Derrame pericárdico</b>	Mínimo = 7 (1,8%) Leve = 10 (2,5%) Moderado = 3 (0,8%) Taponamiento = 2 (0,5%)
<b>Sangrado</b>	Sin necesidad de transfusión = 8 (2%) Grave = 10 (2,5%)
<b>Complicaciones vasculares</b>	Hematoma femoral = 11 (2,8%) Pseudoaneurisma = 3 (0,8%) Fístula AV = 4 (1%) *Solo 4 precisaron cirugía
<b>Terapia de reemplazo renal con HD</b>	13 (3,3%)

*Tabla 16. Complicaciones y evolución intrahospitalaria de los pacientes sometidos a cierre de orejuela (población total analizada, n=397).*

### **Tratamiento antitrombótico al alta**

Gran heterogeneidad entre los resultados, si bien destaca el esquema terapéutico compuesto por ácido acetil salicílico y clopidogrel durante al menos 45 días hasta el primer control ecocardiográfico (53%). Un porcentaje también muy significativo recibirá únicamente monoantiagregación, con ácido acetilsalicílico 100 mg principalmente (17%) frente a tan solo un 2,5% clopidogrel 75 mg cada 24 horas.

El tratamiento anticoagulante ocuparía el tercer lugar, con la presencia de enoxaparina durante varias semanas tras el alta (11%), esquemas con pautas de anticoagulación oral directa durante 45 días (11%) y acenocumarol en casos muy esporádicos, no superando el 2%.

<b>AAS en monoterapia</b>	69 (17,4%)
<b>Clopidogrel en monoterapia</b>	10 (2,52%)
<b>DAPT (AAS + inhibidor de ADP)</b>	209 (52,64%) 207 con Clopidogrel 1 con Ticagrelor 1 con Prasugrel
<b>Anti-vitamina K</b>	7 (1,8%)
<b>Enoxaparina</b>	45 (11,3%)
<b>Anticoagulante acción directa</b>	42 (10,6%)

*Tabla 17. Tratamiento médico coadyuvante al alta.*

## Resultados

A pesar de que no se trata del objeto del presente estudio, a la hora de comparar los eventos durante el seguimiento en función del tratamiento antitrombótico al alta destaca que los pacientes con doble antiagregación presentaron una mayor tasa de sangrados, eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE), mortalidad global y de causa cardiovascular. Por el contrario, el resto de grupos (monoantiagregación y anticoagulación) mostraron una incidencia de dichas complicaciones similar durante el seguimiento, con una discreta menor incidencia de sangrado y MACE en el grupo de monoantiagregación frente a la anticoagulación.

	<b>Sin tratamiento (n = 6)</b>	<b>Monoantiagregación (n = 79)</b>	<b>Doble antiagregación (n = 209)</b>	<b>Anticoagulación (n = 94)</b>
<b>Ictus</b>	0	0	6 (2,9%)	1 (1,1%)
<b>Sangrado</b>	1 (16,7%)	10 (12,7%)	52 (24,9%)	16 (17%)
<b>MACE</b>	3 (50%)	22 (27,8%)	89 (42,6%)	32 (34%)
<b>Mortalidad global</b>	1 (16,7%)	19 (24,1%)	69 (33%)	24 (25,5%)
<b>Muerte de causa CV</b>	0	4 (5,1%)	18 (8,6%)	1 (1,1%)

Tabla 18. Incidencia de ictus, sangrado, MACE y muerte por cualquier causa o de causa cardiovascular en función del tratamiento antitrombótico al alta. MACE: Major Adverse Cardiovascular Event.

### Resultados a largo plazo

Siguiendo con los registros publicados hasta el momento mostraremos nuestros datos como incidencias anuales y realizaremos la comparativa con los resultados esperables en función del riesgo estimado en las escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc y HASBLED.

Podemos ver una incidencia anual de ictus en los pacientes sometidos al cierre del 0,6% (reducción absoluta del riesgo del 5,9% y relativa del 90,3% respecto a lo estimado por la puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc).

En cuanto a los sangrados en el seguimiento la incidencia anual se situó en el 4%, con una reducción absoluta del riesgo del 3,4% y relativa del 45% respecto a lo previsto por la escala HASBLED.

<b>Tiempo de seguimiento (meses)</b>	32,89 ± 27,3
<b>Mortalidad durante el seguimiento</b>	117 (29,5%)
<b>Mortalidad de causa cardiovascular</b>	23 (5,8%)
<b>MACE</b>	162 (40,1 %)
<b>Ictus</b>	Ictus isquémico = 7 (1,8%) AIT = 2 (0,5%)
<b>Embolia sistémica</b>	0
<b>Sangrados</b>	Digestivos = 26 (6,55%) Intracraneal = 3 (0,8%) ORL = 3 (0,8%) Genitourinario = 4 (1%)
<b>Reingreso</b>	169 (42,6%)
<b>Trombo sobre dispositivo</b>	12 (3%)
<b>Fuga residual</b>	Intradispositivo 5 (1,3%) Peridispositivo 45 (11,3%)

*Tabla 19. Resultados clínicos durante el seguimiento.*

Destacar de este análisis descriptivo una mortalidad del 29%, si bien hay que ponerlo en contexto de un seguimiento muy amplio (más de 30 meses de media y con pacientes reclutados desde el año 2009), junto con las importantes comorbilidades de gran parte de los enfermos. Por el contrario, las muertes de causa cardiovascular tan solo supusieron el 19,6% de las muertes.

**Tratamiento antitrombótico durante el seguimiento**

Tras más de 30 meses de seguimiento medio, el tratamiento final que estaban recibiendo la mayoría de los enfermos era antiagregación simple, en especial ácido acetil salicílico 100 mg al día (66%). El clopidogrel en monoterapia se identificó en un 7,5% de la población y la doble terapia antiagregante se mantuvo en una cifra similar (7,8%). Los anticoagulantes de acción directa pueden verse en un 8,6% de los pacientes con cierre, siendo residual el uso de enoxaparina o acenocumarol (1,5%).

<b>AAS en monoterapia</b>	234 (66,3%)
<b>Clopidogrel en monoterapia</b>	30 (7,56%)
<b>DAPT</b>	31 (7,81)
<b>Anti-vitamina K</b>	6 (1,5%)
<b>Enoxaparina</b>	6 (1,5%)
<b>Anticoagulante acción directa</b>	34 (8,6%)
<b>Ausencia de tratamiento</b>	54 (13,6%)

*Tabla 20. Tratamiento antitrombótico durante el seguimiento.*

### 6.3 Comparación entre poblaciones: hemorragia intracraneal y otras indicaciones

#### Características basales

Entrando en los resultados específicos del grupo de estudio, pacientes con hemorragia intracraneal y FA a los que se les realizó un COI, nos encontramos con las siguientes diferencias respecto al resto de pacientes sometidos al mismo intervencionismo, pero por distintas indicaciones (sangrados digestivos, enfermedad renal crónica, ictus embólicos recurrentes...), **tabla 21**:

*CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc*: los pacientes con HIC presentaban un mayor riesgo embólico que el resto de población sometida a cierre. Con un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc medio de 4,95 frente a 4,5 del grupo general, se alcanzaron diferencias significativas ( $p=0,015$ ).

*HASBLED*: la escala predictora de sangrados también superaba de manera significativa ( $p=0,045$ ) el riesgo del resto de grupos (3,89 frente a 3,71). Con ello podemos decir que se trataría de una población de muy alto riesgo, tanto isquémico como hemorrágico.

*Factores de riesgo cardiovascular*: dentro de los FRCV clásico (HTA, dislipemia, diabetes, tabaquismo...) no encontramos diferencias entre ambos grupos, evitando de esta forma posibles sesgos a la hora de establecer hipótesis o conclusiones.

*Complicaciones cardiovasculares*: salvo el antecedente de ictus isquémico previo, muy prevalentes en los pacientes con HIC como hemos descrito a lo largo de nuestro documento (asociación entre hemorragias y eventos isquémicos), que son claramente más frecuentes en los pacientes con HIC (50% vs 27,8%;  $p<0,001$ ); el resto de comorbilidades cardiacas era más habitual en el grupo de cierre diferente a la HIC.



	<b>Hemorragia intracraneal (n = 115)</b>	<b>Otras indicaciones (n = 282)</b>	<b>P</b>
<b>Edad (años)</b>	78,48 ± 8,3	78,29 ± 6,96	0,816
<b>Sexo (varón)</b>	71 (61,74%)	178 (63,1%)	0,749
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc</b>	4,95 ± 1,43	4,59 ± 1,29	<b>0,015</b>
<b>HASBLED</b>	3,89 ± 0,71	3,71 ± 0,98	<b>0,045</b>
<b>Hipertensión arterial</b>	100 (87,7%)	242 (85,8%)	0,617
<b>Dislipemia</b>	59 (51,8%)	146 (51,8%)	0,997
<b>Diabetes mellitus</b>	54 (47,4%)	104 (36,9%)	0,054
<b>Tabaquismo</b>	10 (8,9%)	36 (12,8%)	0,285
<b>Ictus isquémico previo</b>	57 (50%)	78 (27,8%)	<b>0,000</b>
<b>AIT previo</b>	7 (6,1%)	19 (6,7%)	0,828
<b>Embolia sistémica</b>	10 (8,8%)	50 (17,8%)	<b>0,025</b>
<b>Insuficiencia cardiaca</b>	18 (15,8%)	108 (38,3%)	<b>0,000</b>
<b>Cardiopatía isquémica</b>	16 (14%)	82 (29,2%)	<b>0,002</b>
<b>Enfermedad vascular periférica</b>	6 (5,3%)	46 (16,3%)	<b>0,003</b>
<b>Enfermedad renal crónica avanzada (FGe &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	3 (2,6%)	42 (14,9%)	<b>0,000</b>
<b>Hepatopatía</b>	2 (1,8%)	16 (5,7%)	0,093

*Tabla 21. Características basales de los pacientes con COI y hemorragia intracraneal frente al resto de cierres e indicaciones.*

### Tratamiento antitrombótico previo al cierre

Dentro del tratamiento antitrombótico que presentaba el grupo de HIC frente al resto de indicaciones de cierre debemos destacar, en primer lugar, la ausencia de este. La abstención terapéutica es precisamente el dato más llamativo entre los pacientes con FA e indicación de ACO indefinida que han sufrido un sangrado cerebral.

	<b>Hemorragia intracraneal</b>	<b>Otras indicaciones</b>	<b>p</b>
<b>AAS en monoterapia</b>	29 (26,9%)	33 (12,7%)	0,001
<b>Clopidogrel en monoterapia</b>	1 (0,9%)	12 (4,6%)	0,119
<b>DAPT</b>	3 (2,7%)	22 (7,8%)	0,062
<b>Anti-vitamina K</b>	35 (31,5%)	73 (25,9%)	0,259
<b>Heparina de bajo peso molecular</b>	15 (13%)	54 (19,1%)	0,145
<b>Anticoagulantes de acción directa</b>	14 (12,2%)	81 (28,7%)	0,000
<b>Abstención terapéutica</b>	18 (15,6%)	7 (2,48%)	0,000

*Tabla 22. Diferencias entre las terapias antitrombóticas previas al cierre entre los diferentes grupos de indicación.*

### Resultados del procedimiento

Anestesia general: en más de la mitad de los casos el procedimiento requirió de la anestesia del enfermo, tanto en el grupo HIC como en el resto de cierres (59,5% vs 55,4%;  $p=0,46$ ), sin diferencias significativas.

Técnicas de imagen intraprocedimiento: nuevamente no se identifican diferencias entre grupos. La generalización del uso de sondas micro ocurrió de manera similar en ambos brazos de la comparación (39,6% en el grupo HIC y 42,2% en el resto;  $p=0,643$ ).

Oclusión completa: con un 96,5% de éxito y un 95,4%, respectivamente, podemos considerar al COI como un procedimiento con unos resultados excepcionales en nuestro centro y con independencia del tipo de población o indicación analizadas.

Fugas peridispositivo: considerando los 3 mm como valor de referencia para establecer la fuga (sensibilidad aumentada respecto a los estudios iniciales), los pacientes con *leaks* periprotésicos fueron reducidos, 3,5% en el grupo de sangrados cerebrales y 6% en el resto de indicaciones, sin diferencias significativas ( $p=0,307$ ).

Sangrados pericárdicos: un solo caso de taponamiento cardiaco intraquirúrgico y este ocurrió en el grupo contrario a los pacientes con HIC.

*Ictus isquémicos o hemorrágicos:* de manera similar a lo descrito previamente, únicamente un paciente del grupo de cierre *común* sufrió un evento isquémico durante el procedimiento.

		<b>Hemorragia intracraneal</b>	<b>Otras indicaciones</b>	<b>p</b>
<b>Tipo de anestesia</b>	Local	45 (40,5%)	125 (44,6%)	0,461
	General	66 (59,5%)	155 (55,4%)	
<b>Modalidad de imagen</b>	ETE (sonda X8-3t)	70 (60,87%)	160 (56,73%)	0,958
	Micro-ETE (sonda S8-3t)	44 (39,6%)	119 (42,2%)	0,643
	ICE	1 (1,4%)	3 (2%)	0,768
Contraste (ml)		177,71 ± 108,6	157,13 ± 87,68	0,089
Tiempo de fluoroscopia (min)		14,28 ± 6,36	14,59 ± 6,8	0,757
Oclusión completa		111 (96,5%)	269 (95,4%)	0,613
<b>Shunt residual</b>		5 (4,3%)	20 (7,1%)	0,307
• Intradispositivo		1 (0,9%)	3 (1,06%)	
• Peridispositivo		4 (3,5%)	17 (6,03%)	
<b>Complicaciones mayores intraprocedimiento</b>		1 (0,9%)	7 (2,5%)	0,480
• Taponamiento		0	1 (0,4%)	
• Ictus		0	1 (0,4%)	0,523
• Embolización del dispositivo		1 (0,9%)	0	0,117
• Complicación vascular		0	1 (0,4%)	0,523
• Otras		0	5 (1,8%)	0,151

*Tabla 23. Resultados intraprocedimiento comparando los grupos de sangrado cerebral frente al resto de indicaciones.*

### Resultados intrahospitalarios

Mortalidad: Como señalábamos en los resultados globales, tan solo 3 pacientes fallecieron durante el ingreso asociado al intervencionismo. Un único paciente del grupo HIC (0,9%) y dos pacientes en el resto de cierres (0,7%), sin ninguna diferencia entre ambas poblaciones.

Estancia hospitalaria: Con estancias medias inferiores a las 48 horas, no se evidencia ninguna diferencia entre los pacientes con sangrado cerebral y el resto de indicaciones (1,67 días frente a 1,72 días;  $p=0,863$ )

Ingreso en UCIC: nuevamente datos parejos, cercanos al 60% en ambos grupos.

Eventos isquémicos: Sin diferencias estadísticamente significativas, la seguridad del procedimiento en el grupo de sangrados cerebrales es tal que no se registró ningún ACV isquémico durante la hospitalización por uno (0,4%) que sí ocurrió en el resto de cierres. AIT se registraron tres, uno en el grupo de HIC y dos en el resto de procedimientos, todos ellos con recuperación completa y sin secuelas.

Sangrados: hemorragias mayores (*BARC 3*) se identificaron 10 durante el ingreso y tan solo una de ellas (0,9%) tuvo lugar en los pacientes con HIC. Los 9 restantes (3,2%) se computaron al grupo contrario, si bien no se encontraron diferencias significativas ( $p=0,18$ )

Complicaciones vasculares: tampoco hubo diferencias en la afectación vascular secundaria al acceso, describiéndose hematomas, fistulas o pseudoaneurismas en una baja proporción de enfermos con independencia del grupo al que correspondiesen.

Derrame pericárdico: 5 casos registrados con derrames moderados o graves (dos de ellos con necesidad de pericardiocentesis urgente), todos ellos en el grupo de COI por indicación distinta a la HIC.

	<b>Hemorragia intracraneal</b>	<b>Otras indicaciones</b>	<b>p</b>
<b>Estancia intrahospitalaria (días)</b>	1,67 ± 2,26	1,72 ± 2,14	0,863
<b>Ingreso en UCIC</b>	43 (60,6%)	135 (59,5%)	0,870
<b>Mortalidad intrahospitalaria</b>	1 (0,9%)	2 (0,7%)	0,844
<b>Ictus</b>			
• <b>Isquémico</b>	0	1 (0,4%)	0,374
• <b>AIT</b>	1 (0,9%)	2 (0,7%)	0,847
<b>Embolia sistémica</b>	0	0	NS
<b>Derrame pericárdico</b>			
• <b>≥ moderado</b>	0	5 (1,77%)	0,328
• <b>Pericardiocentesis</b>	0	2 (0,71%)	1
<b>Sangrado mayor</b>	1 (0,9%)	9 (3,2%)	0,180
<b>Complicaciones vasculares</b>	10 (8,7%)	13 (4,6%)	0,114
• <b>Hematoma femoral</b>	4 (3,6%)	7 (2,5%)	
• <b>Pseudoaneurisma</b>	1 (0,9%)	2 (0,7%)	
• <b>Fístula AV</b>	1 (0,9%)	3 (1,1%)	
<b>Terapia de reemplazo renal con HD</b>	0	13 (4,8%)	0,026

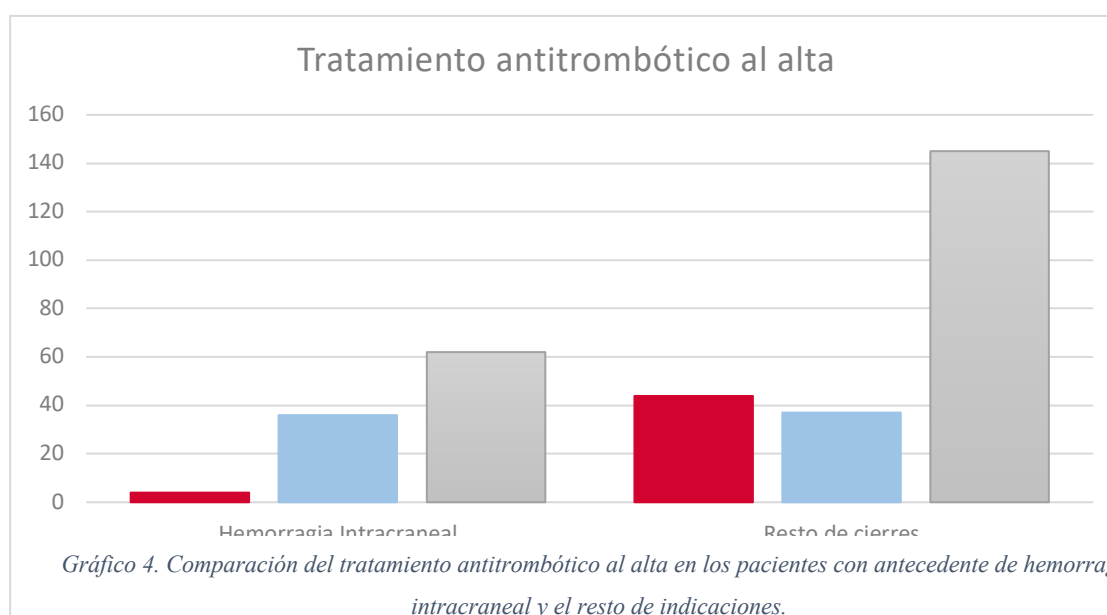
*Tabla 24. Resultados intrahospitalarios del cierre en los grupos de pacientes con sangrado cerebral frente al resto de indicaciones de COI. Destaca la similitud de resultados, tanto en eficacia como seguridad.*

### Tratamiento antitrombótico al alta

En relación al tratamiento antitrombótico al alta, destaca una preferencia significativa por la monoterapia con AAS en los pacientes con hemorragia intracraneal frente a otras indicaciones (31,3% frente a 11,6%,  $p < 0,001$ ). Por el contrario, en los pacientes en los que se efectuó el cierre de orejuela izquierda por otro motivo, se objetivó una mayor frecuencia de anticoagulación al alta, especialmente con enoxaparina (3,5% frente a 14,3%,  $p = 0,002$ ) y con anticoagulantes de acción directa (2,6% frente a 13,6%,  $p = 0,001$ ). Los datos se encuentran detallados en la **tabla 25** y el **gráfico 4**.

	Hemorragia intracraneal	Otras indicaciones	p
<b>AAS en monoterapia</b>	36 (31,3%)	33 (11,6%)	0,000
<b>Clopidogrel en monoterapia</b>	1 (0,87%)	9 (3,2%)	0,295
<b>DAPT (AAS + inhibidor de ADP)</b>	62 (53,9%)	147 (52,1%)	0,852
• Clopidogrel	62	145	
• Ticagrelor	0	1	
• Prasugrel	0	1	
<b>Anti-vitamina K</b>	1 (0,9%)	6 (2,1%)	0,451
<b>Enoxaparina</b>	4 (3,5%)	41 (14,3%)	0,002
<b>Anticoagulante acción directa</b>	3 (2,6%)	39 (13,8%)	0,001

Tabla 25. Comparativa entre los tratamientos antitrombóticos al alta de los enfermos con cierre por sangrado cerebral frente al resto de indicaciones.



### Resultados a largo plazo del cierre percutáneo

Analizamos los resultados a largo plazo en eficacia y seguridad de los COI en el grupo HIC comparándolos con el resto de cierres.

	<b>Hemorragia intracraneal</b>	<b>Otras indicaciones</b>	<b>p</b>
<b>Mortalidad durante el seguimiento</b>	30 (26,09%)	87 (30,85%)	0,431
<b>Mortalidad de causa cardiovascular</b>	3 (2,61%)	20 (7,09%)	0,096
<b>MACE</b>	41 (35,6%)	121 (41,62%)	0,061
<b>Ictus</b>			
• <b>Ictus isquémico</b>	2 (1,72%)	5 (4,35%)	1
• <b>AIT</b>	1 (0,85%)	1 (0,35%)	0,478
<b>Embolia sistémica</b>	0	0	-
<b>Sangrado</b>			0,001
• <b>Digestivo</b>	4 (3,48%)	22 (7,8%)	
• <b>Intracraneal</b>	3 (2,61%)	0	
• <b>ORL</b>	0	3 (1,06%)	
• <b>Genitourinario</b>	1 (0,85%)	3 (1,06%)	
<b>Reingreso</b>	38 (32,76%)	131 (46,45%)	0,058
<b>Trombo sobre dispositivo</b>	5 (4,35%)	7 (2,48%)	0,328
<b>Fuga residual</b>	13 (11,3%)	37 (13,12%)	0,371
• <b>Intradispositivo</b>	0	5 (1,79%)	
• <b>Peridispositivo</b>	13 (11,3%)	32 (11,35%)	

*Tabla 26. Resultados durante el seguimiento de eficacia y seguridad del procedimiento de cierre de orejuela en pacientes con HIC frente al resto de indicaciones de oclusión.*

La incidencia de ictus o AIT fue similar y sí se objetiva un exceso de sangrados intracraneales (incidencia acumulada del 2,6%) en comparación con los pacientes que no presentaban hemorragia cerebral previa. Por el contrario, otro tipo de sangrados como los digestivos fueron menos prevalentes dentro del grupo HIC.

Destacar que el cierre percutáneo en pacientes con el antecedente de sangrado intracraneal redujo el riesgo de sangrados en términos absolutos en un 6,5% y relativos del 82% (incidencia anual de hemorragias del 1,4%) respecto al predicho por las escalas y su correspondiente puntuación asignada. En cuanto a la incidencia anual de ictus isquémicos se obtuvo un 0,4% de eventos (RAR 6,7% y RRR 94%).



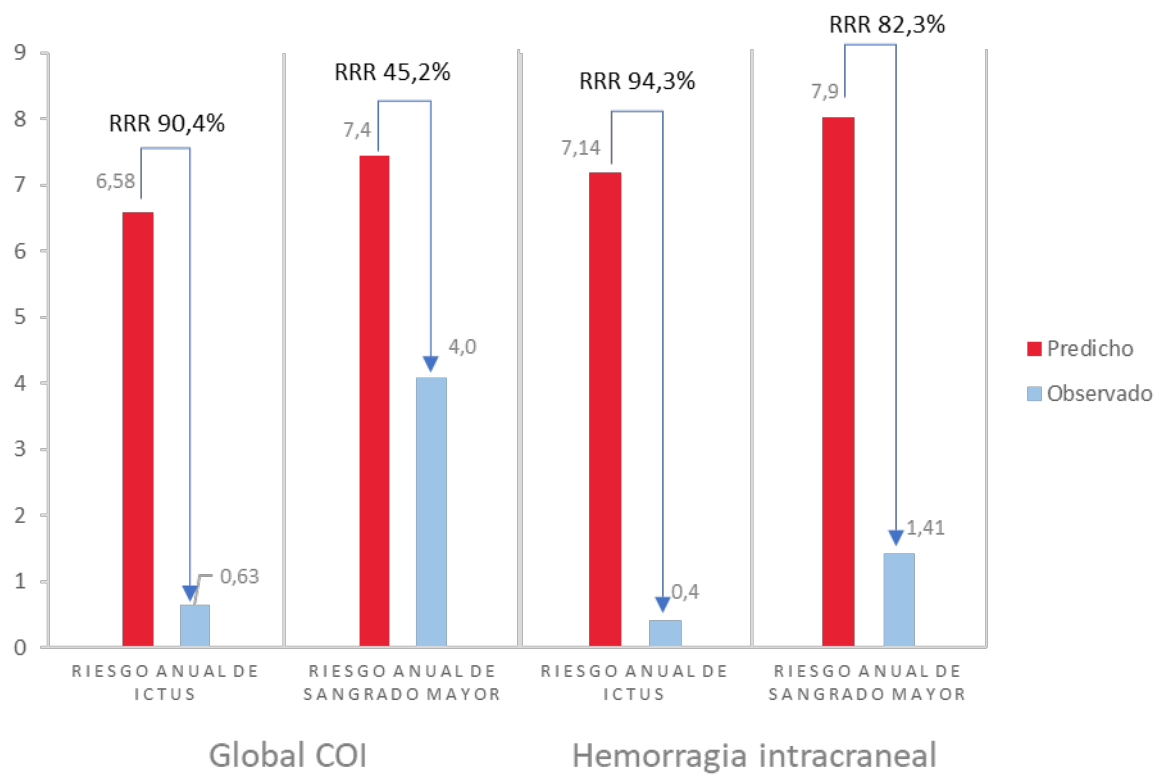


Gráfico 5. Reducción relativa del riesgo de ictus y sangrado mayor con respecto al predicho por las escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc y HASBLED en toda la muestra de pacientes y en los pacientes con hemorragia intracranial.

### Tratamiento antitrombótico durante el seguimiento

En la mayoría de los pacientes de ambos grupos, el tratamiento que se mantuvo durante el seguimiento fue la monoantiagregación, con una mayor tendencia a la prescripción de AAS en los pacientes con hemorragia intracraneal (67,8% frente a 55,3%,  $p < 0,001$ ) y clopidogrel en los pacientes con cierre por otras indicaciones (5,7% frente a 3,5%,  $p = 0,08$ ). Por otro lado, resulta también significativo que a un mayor porcentaje de pacientes con hemorragia intracraneal se les retiró el tratamiento antitrombótico durante el seguimiento (15,6% frente a 9,9%,  $p = 0,03$ ). El resto de datos y comparación entre ambos grupos se puede observar en la **tabla 27**.

	<b>Hemorragia intracraneal</b>	<b>Otras indicaciones</b>	<b>p</b>
<b>AAS en monoterapia</b>	78 (67,82%)	156 (55,32%)	0,01
<b>Clopidogrel en monoterapia</b>	4 (3,48%)	16 (5,67%)	0,08
<b>DAPT (AAS + clopidogrel)</b>	4 (3,48%)	27 (9,57%)	0,045
<b>Anti-vitamina K</b>	3 (2,6%)	3 (1,06%)	0,216
<b>Enoxaparina</b>	3 (2,6%)	3 (1,06%)	0,216
<b>Anticoagulante acción directa</b>	5 (4,35%)	29 (10,28%)	0,06
<b>Ausencia de tratamiento</b>	18 (15,6%)	28 (9,9%)	0,03

*Tabla 27. Estrategias antitrombóticas durante el seguimiento de los pacientes sometidos a cierre tanto en el grupo HIC como en el resto de indicaciones.*

#### 6.4. Comparación entre grupos: cierre precoz y tardío

##### Características basales

Dentro de la población de intervencionismo ante sangrado intracraneal y FA (n=115) realizamos dos grupos en función del momento del cierre y el tiempo transcurrido con respecto a la hemorragia intracraneal: menos de 90 días (cierre precoz) y más de 90 días (cierre tardío).

En relación a las características basales de ambos grupos, no se objetivan diferencias significativas en la mayoría de las variables analizadas. No obstante, los pacientes del grupo tardío presentaron una mayor prevalencia de insuficiencia cardiaca (23,4% frente a 10,3%,  $p = 0,05$ ) y de enfermedad renal crónica avanzada (6,4% frente a 0,  $p = 0,035$ ). Los datos y comparación entre ambos grupos se resumen en la **tabla 28**.

	Grupo precoz (n = 68)	Grupo tardío (n = 47)	P
Edad (años)	78,06 ± 6,82	79,11 ± 7,19	0,436
Sexo (varón)	38 (55,9%)	32 (69,6%)	0,141
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	4,88 ± 1,45	5,04 ± 1,41	0,558
HASBLED	3,87 ± 0,77	3,93 ± 0,62	0,618
Hipertensión arterial	61 (89,7%)	39 (82,98%)	0,432
Dislipemia	41 (60,3%)	18 (38,3%)	0,027
Diabetes mellitus	40 (58,82%)	14 (29,79%)	0,003
Tabaquismo	5 (7,6%)	5 (10,64%)	0,548
Ictus isquémico previo	31 (45,6%)	26 (55,32%)	0,252
AIT previo	4 (5,9%)	3 (6,38%)	1
Embolismo sistémico	6 (9%)	4 (8,51%)	0,962
Insuficiencia cardiaca	7 (10,3%)	11 (23,4%)	0,05
Cardiopatía isquémica	10 (14,7%)	6 (12,77%)	0,802
Enfermedad vascular periférica	3 (4,4%)	3 (6,38%)	0,621
Enfermedad renal crónica avanzada (FGe < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0	3 (6,38%)	0,035
Hepatopatía	2 (2,9%)	0	0,246

Tabla 28. Características basales de los dos grupos de pacientes con HIC y COI en función del momento del cierre (precoz o tardío).

### Tratamiento antitrombótico previo al cierre

En cuanto al tratamiento antitrombótico al cierre, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos (**tabla 29**), con excepción de la abstención terapéutica, que fue más habitual en el grupo de cierre tardío (19,1% frente a 10,3%,  $p = 0,002$ ).

	<b>Cierre precoz (n = 68)</b>	<b>Cierre tardío (n = 47)</b>	<b>p</b>
<b>AAS en monoterapia</b>	19 (27,94%)	10 (21,28%)	0,493
<b>Clopidogrel en monoterapia</b>	0	1 (2,13%)	0,398
<b>DAPT</b>	2 (2,94%)	1 (2,13%)	1
• <b>Clopidogrel</b>	1 (1,47%)	1	
• <b>Ticagrelor</b>	1 (1,47%)	0	
<b>Anti-vitamina K</b>	21 (30,88%)	14 (29,79%)	0,958
<b>Heparina de bajo peso molecular</b>	7 (10,3%)	8 (17%)	0,292
<b>Anticoagulantes de acción directa</b>	10 (14,7%)	4 (8,5%)	0,318
<b>Abstención terapéutica</b>	7 (10,3%)	9 (19,1%)	0,002

*Tabla 29. Resumen del tratamiento antitrombótico previo al cierre en función del momento del cierre.*

**Resultados del procedimiento**

El tiempo medio hasta el intervencionismo fue de tan solo 33,4 días ( $\pm 21,95$ ) en el grupo precoz frente a los más de 267 días ( $\pm 244,18$ ) en el brazo diferido.

		<b>Cierre precoz (n = 68)</b>	<b>Cierre tardío (n = 47)</b>	<b>p</b>
<b>Tiempo hemorragia-procedimiento (días)</b>		33,41 $\pm$ 21,95	267,04 $\pm$ 244,18	0,000
<b>Tipo de anestesia</b>				0,468
• <b>Local</b>		29 (42,65%)	16 (34,04%)	
• <b>General</b>		38 (55,88%)	28 (59,57%)	
<b>Modalidad de imagen</b>	ETE (sonda X8-3t)	40 (58,82%)	30 (63,83%)	0,214
	Micro-ETE (sonda S8-3t)	28 (41,18%)	16 (34,04%)	0,567
	ICE	0	1 (2,13%)	0,217
<b>Contraste (ml)</b>		168,91 $\pm$ 107,46	193 $\pm$ 110,31	0,278
<b>Tiempo de fluoroscopia (min)</b>		14,52 $\pm$ 5,85	13,86 $\pm$ 7,29	0,701
<b>Oclusión completa</b>		64 (94,1%)	46 (98%)	0,091
<b>Shunt residual</b>		4 (5,9%)	1 (2,13%)	0,119
• <b>Intradispositivo</b>		0		
• <b>Peridispositivo</b>		4 (5,9%)	1 (2,13%)	
<b>Complicaciones mayores intraprocedimiento</b>		1 (1,47%)	1 (2,13%)	0,398
• <b>Taponamiento</b>		0	0	-
• <b>Ictus</b>		0	1 (2,13%)	1
• <b>Embolización del dispositivo</b>		1 (1,47%)	0	0,409
• <b>Complicación vascular</b>		0	0	-
• <b>Sangrado</b>		0	0	-

*Tabla 30. Resultados intraprocedimiento de los grupos precoz y tardío.*

No se objetivaron diferencias durante el procedimiento quirúrgico de cierre entre los dos grupos analizados. Técnica muy segura con complicaciones excepcionales, un único ictus isquémico en el grupo diferido y una embolización de dispositivo en el grupo precoz, fueron las únicas complicaciones intraprocedimiento.

El COI una vez más demostró sus elevadas tasas de éxito con oclusiones completas en el 95% y 98% de los casos (precoz y tardío respectivamente, sin diferencias;  $p=0,091$ ). Fugas peridispositivos significativas (mayores a 3 mm) se describieron en 4 enfermos del grupo precoz y un único paciente del tardío ( $p=0,119$ ).

Las técnicas de imagen empleadas y la anestesia que precisaron los enfermos no difirieron de manera significativa.

### Complicaciones intrahospitalarias

El cierre precoz, en los primeros días tras un sangrado cerebral, podría entrañar dudas acerca de su seguridad, especialmente en lo que respecta a los sangrados. Por ello, los resultados obtenidos de su evolución intrahospitalaria son de gran valor.

	<b>Cierre precoz (n = 68)</b>	<b>Cierre tardío (n = 47)</b>	<b>p</b>
<b>Estancia intrahospitalaria (días)</b>	1,27 ± 1,2	2,36 ± 3,28	0,026
<b>Ingreso en UCIC</b>	28 (41,18%)	15 (31,92%)	0,579
<b>Mortalidad intrahospitalaria</b>	0	1 (2,13%)	-
<b>Ictus</b>			
• Isquémico	0	1	-
• AIT	1 (47%)	0	-
<b>Embolia sistémica</b>	0	0	-
<b>Derrame pericárdico grave</b>	0	0	-
<b>Sangrado mayor</b>	1 (1,47%)	0	-
<b>Complicaciones vasculares</b>	5 (7,35%)	1 (2,13%)	-
• Hematoma femoral	3 (4,5%)	1 (2,13%)	
• Pseudoaneurisma	1 (1,47%)	0	
• Fístula AV	1 (1,47%)	0	
<b>Terapia de reemplazo renal con HD</b>	0	0	-

*Tabla 31. Evolución hospitalaria de ambos grupos de cierre por HIC.*

**Tratamiento antitrombótico al alta**

El esquema de doble terapia antiagregante es el más usado (>50%) pero seguido muy de cerca por la estrategia de monoantiagregación con ácido acetil salicílico, en la tercera parte de los casos. No se objetivan diferencias, siendo la doble antiagregación la fórmula más usada, seguida de cerca por la terapia única con AAS en más del 30% de los cierres de pacientes con HIC.

	<b>Cierre precoz (n = 68)</b>	<b>Cierre tardío (n = 47)</b>	<b>p</b>
<b>AAS en monoterapia</b>	23 (33,82%)	13 (27,66%)	0,891
<b>Clopidogrel en monoterapia</b>	1 (1,47%)	0	-
<b>DAPT (AAS + inhibidor de ADP)</b>	36 (52,94%)	26 (55,32%)	0,958
<b>Anti-vitamina K</b>	1 (1,47%)	0	-
<b>Enoxaparina</b>	1 (1,47%)	3 (6,38%)	0,298
<b>Anticoagulante acción directa</b>	2 (2,9%)	1 (2,13%)	0,786

*Tabla 32. Esquemas terapéuticos al alta en función del momento del cierre.*

### Resultados a largo plazo del cierre percutáneo

Hemos visto la importancia de los datos obtenidos a nivel intrahospitalario con el cierre, y el momento del mismo, en materia de seguridad y ahora podemos comprobar su eficacia a largo plazo a la hora de reducir eventos isquémicos y/o hemorrágicos.

	<b>Cierre precoz (n = 68)</b>	<b>Cierre tardío (n = 47)</b>	<b>p</b>
<b>Mortalidad durante el seguimiento</b>	8 (11,76%)	22 (46,8%)	0,000
<b>Mortalidad de causa cardiovascular</b>	1 (1,47%)	2 (4,26%)	0,594
<b>MACE</b>	14 (20,5%)	28 (59,6%)	0,002
<b>Ictus</b>			
• Ictus isquémico	2 (2,99%)	0	0,515
• AIT	1 (1,47%)	0	1
<b>Embolia sistémica</b>	0	0	-
<b>Sangrado</b>	3 (4,5%)	6 (12,77%)	0,062
• Digestivo	1 (1,47%)	4 (8,51%)	
• Intracraneal	1 (1,47%)	2 (4,26%)	
• Genitourinario	1 (1,47%)	0	
<b>Reingreso</b>	17 (25%)	21 (30,88%)	0,01
<b>Trombo sobre dispositivo</b>	4 (5,88%)	1 (2,13%)	0,651
<b>Fuga residual</b>			
• Intradispositivo	0	0	
• Peridispositivo	6 (9,23%)	7 (14,89%)	0,211

*Tabla 33. Seguimiento a largo plazo de los eventos en relación a la eficacia y seguridad del cierre de orejuela en pacientes con sangrado intracraneal: comparación y significación entre los grupos de cierre precoz y diferido.*

Destaca ya no solo la seguridad del cierre realizado de manera preferente en los primeros 90 días tras el sangrado cerebral, comprobado con la ausencia de complicaciones significativas durante el procedimiento o su estancia inicial hospitalaria, ahora podemos comprobar como de manera muy significativa que estos pacientes presentan una excelente evolución ambulatoria a largo plazo (incluso con tiempos de seguimiento superiores al resto de grupos analizados, con medias de hasta 51 meses). Con una mortalidad por todas las causas del 11,76% frente al 46,8% del grupo de cierre diferido (significación estadística alcanzada,  $p < 0,001$ ) merecerá discutir detenidamente sobre las posibles causas e implicaciones en los próximos capítulos. De manera muy visual se registran estos datos en las curvas de *Kaplan-Meier* para mortalidad por todas las causas en ambos grupos temporales de cierre.



Respecto al resto de eventos registrados en el MACE (ictus, AIT, sangrados) no se identificaron diferencias significativas entre los grupos.

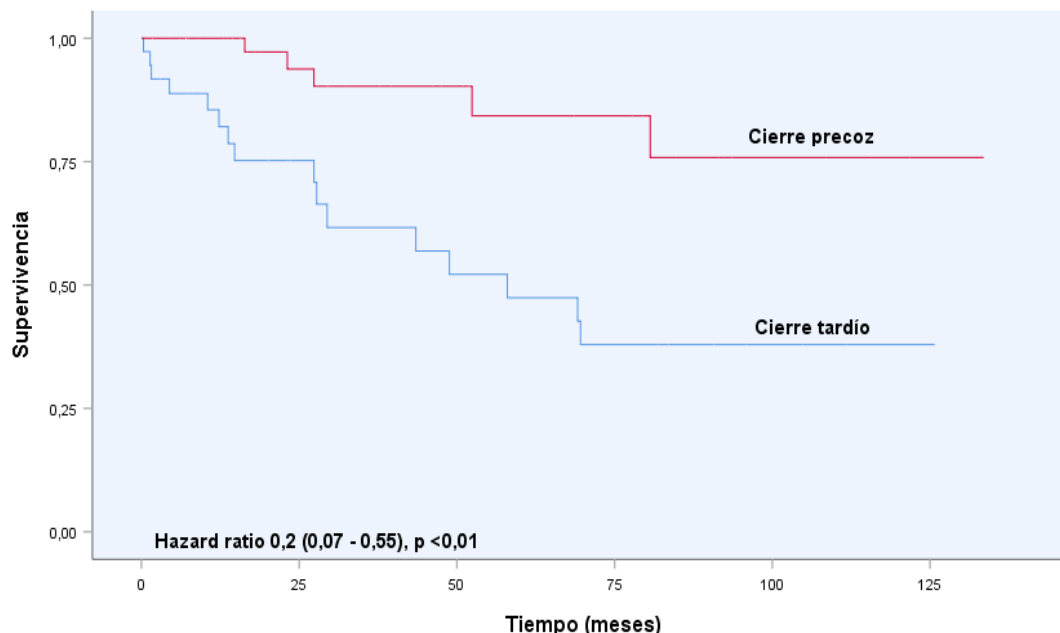


Figura 16. Análisis de supervivencia (curvas de Kaplan Meier): comparación entre el grupo de cierre precoz y cierre tardío.

En este tipo de procedimientos hemos visto que uno del test estadístico a reportar es el número de eventos por año, tanto a nivel de ictus isquémico como hemorragias. A la hora de realizar esta técnica con los brazos precoz y tardío comprobamos que:

El seguimiento del cierre precoz de orejuela presentaba una incidencia anual de ictus del 0,63%, lo que suponía una reducción absoluta del riesgo del 6,3% y relativa del 90% respecto a las estimaciones de la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc.

En cuanto a las hemorragias, la incidencia en el cierre precoz se situó en el 0,32% anual, con una reducción absoluta del 7,5% y relativa del 95% respecto a la predicción por la escala HASBLED.

Los datos con la oclusión tardía también son favorables al COI, sin eventos isquémicos durante el seguimiento y con una incidencia de sangrados algo más elevada,

3,3% anual; suponiendo aun así una reducción del riesgo absoluto del 4,8% y relativo del 58% respecto al predicho por la estimación HASBLED.

### **Tratamiento antitrombótico durante el seguimiento**

Destaca, al igual que en el resto de cierres de orejuela, la terapia única con *AAS* como tratamiento definitivo para una mayoría de enfermos. Sin embargo, sí se objetivan diferencias muy significativas ( $p=0,002$ ) a la hora de cuantificar la abstención terapéutica o retirada de todos los fármacos antitrombóticos, estrategia muy prevalente entre el grupo de pacientes con cierre tardío (25,5% frente a tan solo el 8,8% en el grupo precoz). Estos datos y sus posibles implicaciones deberán ser analizas y discutidas.

	<b>Cierre precoz</b>	<b>Cierre tardío</b>	<b>p</b>
<b>AAS en monoterapia</b>	49 (72,06%)	29 (61,7%)	0,448
<b>Clopidogrel en monoterapia</b>	2 (2,99%)	2 (4,26%)	0,644
<b>DAPT (AAS + clopidogrel)</b>	2 (2,99%)	2 (4,26%)	0,868
<b>Anti-vitamina K</b>	1 (1,47%)	2 (4,26%)	0,561
<b>Enoxaparina</b>	3 (4,41%)	0	0,174
<b>Anticoagulante acción directa</b>	5 (7,35%)	0	0,086
<b>Abstención terapéutica</b>	6 (8,8%)	12 (25,5%)	0,002

*Tabla 34. Tratamiento médico antitrombótico durante el seguimiento en función del momento del cierre.*





**DISCUSIÓN**



## 7 Discusión

### 7.1 Introducción

La fibrilación auricular es la arritmia cardíaca más habitual en nuestro medio. Con una prevalencia cercana al 10% en la población mayor de 70 años y una incidencia en aumento, se entiende la importancia sociosanitaria de la misma.

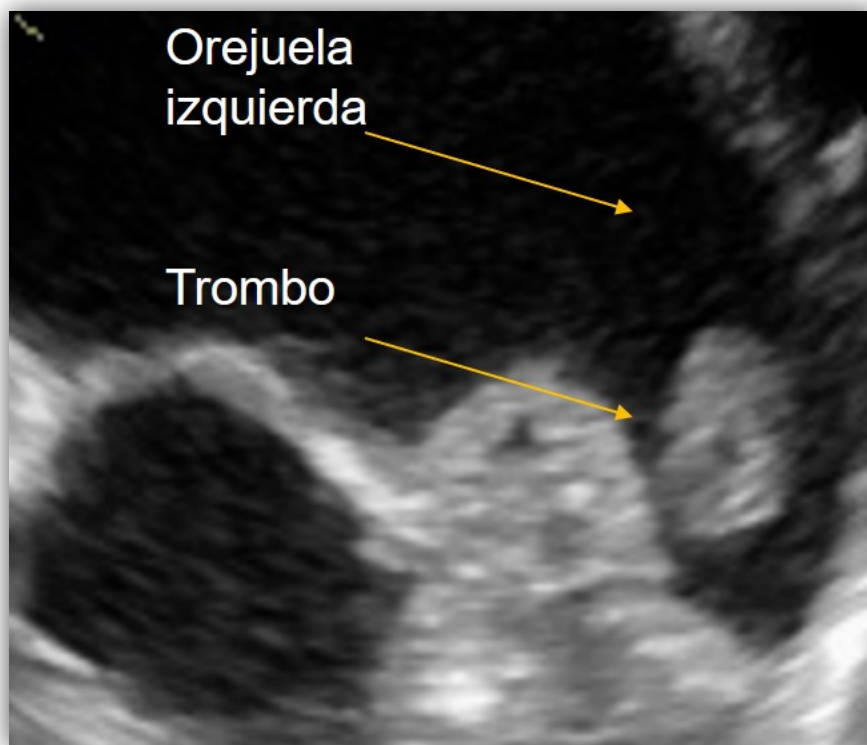
Su clínica más habitual, palpitaciones, disnea, opresión torácica, ... puede en muchas ocasiones pasar inadvertida y acabar debutando con alguna de sus complicaciones más temidas, como los ictus fenómenos cardioembólicos, en aproximadamente el 5% de los casos.

La fisiopatología de la fibrilación auricular, la pérdida de contractilidad útil de la aurícula y su caprichosa anatomía, hacen de esta arritmia una fuente de complicaciones embólicas que suponen más del 20% de todos los accidentes cerebrovasculares. Especialmente relevante es el remanente anatómico de la aurícula izquierda conocido como orejuela izquierda, pilar indispensable en nuestro trabajo, rememora un “dedo de guante” o fondo de saco ciego donde no existe estructuras contráctiles y, por tanto, ante la pérdida de contractilidad útil del resto de la aurícula, podría dar lugar a un estasis sanguíneo y formación de trombos. Podemos entender la FA y la orejuela izquierda como el escenario idílico ideado por Virchow y su triada clásica:

- ◇ Pérdida de contractilidad: estasis sanguínea.
- ◇ Dilatación de cavidades: daño vascular.
- ◇ Estado hipercoagulabilidad: trastornos del ritmo, daño vascular.

Se calcula que más del 90% de los ictus de origen cardioembólico se originan en esta orejuela izquierda, por ello, desde hace más de 50 años se intenta excluir con la finalidad de evitar o reducir las complicaciones neurológicas asociadas a la arritmia.

Las técnicas quirúrgicas de exclusión o exéresis han sido promovidas desde la década de 1950-1960 con mayor o menor éxito. Resecciones incompletas, suturas deficientes o complicaciones graves como sangrados, fueron algunas de las limitaciones que impidieron la generalización de la técnica como hemos visto en apartados previos.



El tratamiento anticoagulante oral, en un primer momento con antagonistas de la vitamina K como el acenocumarol y la warfarina, y en la última década los fármacos de acción directa, se fueron postulando como el tratamiento de elección a la hora de prevenir eventos embólicos en estos enfermos (indicación I-A en la actualidad para pacientes con FA y  $CHA_2DS_2$  VAS<sub>C</sub> >1 punto).

*Figura 17. Imagen de ecocardiograma en la que se observa un trombo en la orejuela izquierda.*

Sin embargo, y a pesar del buen hacer anticoagulante de estos fármacos, sus graves y no infrecuentes efectos secundarios, como las hemorragias, mantuvieron el interés en terapias alternativas como el cierre de orejuela izquierda.

Será en la década inicial del siglo XXI cuando, el desarrollo del intervencionismo estructural, ponga en valor una nueva técnica para aislar la orejuela izquierda, el cierre percutáneo. Un procedimiento intervencionista mínimamente invasivo, seguro y eficaz que podría evitar la anticoagulación en pacientes de alto riesgo. Poco más de diez años de práctica con una técnica que ha ido, e irá, construyendo su evidencia sobre dos pilares robustos como son la eficacia del cierre y la seguridad del procedimiento.

Desde uno de los centros con mayor volumen a nivel europeo y un equipo liderado por el Dr. Cruz, nuestro trabajo pretende analizar uno de los escenarios más complejos y controvertidos dentro del tratamiento de la fibrilación auricular, los pacientes con sangrados cerebrales.

Por un lado, la indicación de anticoagulación de cara a prevenir posibles fenómenos cardioembólicos y por el otro, el riesgo incrementado de nuevas hemorragias, con sus consecuentes secuelas y complicaciones. Un delicado riesgo-beneficio muy investigado ya en relación a la anticoagulación, los tiempos para reiniciarla, o la suspensión completa en determinados casos, que puede encontrar respuesta en el cierre de orejuela como alternativa segura.

A día de hoy, varios son los registros, series de casos o subanálisis que han demostrado el buen hacer del cierre de orejuela izquierda en pacientes con FA y HIC. Nuestro análisis presenta uno de los registros más extensos [397 pacientes, de los cuales 115 (28,9%) presentaban sangrado cerebral], con mayor seguimiento y casos consecutivos en vida real, con las ventajas y limitaciones que esto puede conllevar. Pero la novedad de este trabajo se centra en el momento idóneo para realizar el intervencionismo, tema nunca antes investigado en relación al cierre y los sangrados cerebrales, e incluso cuestión hoy en día controvertida respecto a la anticoagulación y su reintroducción tras un evento. El riesgo de (re)sangrados tras una HIC está incrementado, especialmente en las primeras 8-12 semanas, pero a su vez, este estado proinflamatorio supone una hipercoagulabilidad que conlleva un exceso de riesgo embólico, más aún si tenemos en cuenta que en multitud de ocasiones el tratamiento ACO se verá suspendido



y el paciente hospitalizado. Por ello, el cierre de orejuela, se ha posicionado como una gran alternativa para estos enfermos, pero el momento idóneo de realizar el mismo no ha sido nunca investigado, convirtiéndose así en el objetivo principal de nuestro estudio.

De manera muy resumida podríamos decir que el *cierre precoz*, realizado en los primeros 90 días tras un sangrado, nos ofrecería las ventajas de minimizar el riesgo embólico, periodo de tiempo desprotegido de los enfermos sin anticoagular; evitar reintroducir fármacos anticoagulantes (orales o subcutáneos, práctica bastante habitual en nuestro medio) y su exceso de sangrados o planificar el procedimiento desde el mismo ingreso hospitalario optimizando tiempos y recursos. Por el contrario, entre sus posibles condicionantes negativos destacaríamos la necesidad de anticoagular (de manera puntual) a los enfermos para el implante del dispositivo de cierre, con cifras objetivo de ACT superiores a los 250 s. y el consecuente riesgo de sangrado que ello pudiera conllevar. Además, la eficacia de este procedimiento realizado de manera precoz nunca antes ha sido analizada y su experiencia es limitada, con lo cual los resultados en términos de eficacia también serán interesantes de valorar.

Con la finalidad de guiar la discusión y el análisis de resultados, trataremos de seguir el esquema propuesto con anterioridad. Centraremos la discusión en los aspectos más polémicos y/o novedosos, para finalizar con la comparativa entre los cierres realizados de manera precoz frente a aquellos demorados más de 90 días tras un sangrado cerebral.



*Figura 18. Esquema seguido para el análisis de resultados y discusión de la muestra.*

## 7.2 Caracterización de la muestra

Los condicionantes demográficos y epidemiológicos de una muestra de casos consecutivos, en población real, pueden distar mucho de las poblaciones reclutadas en los ensayos clínicos o registros de la industria. Si a ello le añadimos que se trata de una técnica implementada en los últimos 15 años, en nuestro centro, con *nuestros* enfermos, entenderemos algunos de los resultados obtenidos.

Se incluyeron un total de 397 pacientes con COI consecutivos realizados en el Hospital Universitario de Salamanca entre el 28 de julio de 2009 y el 29 de diciembre de 2020. Como decíamos, se trata de una población de **edad avanzada**,  $78,3 \pm 7,93$  años, pacientes con FA y alguna contraindicación relativa o absoluta para la anticoagulación indefinida. Esta es, de entrada, una de las principales diferencias que nos encontramos con gran parte de los registros iniciales publicados y los ECA de no inferioridad del dispositivo de cierre (PROTECT-AF y PREVAIL-AF) donde los enfermos reclutados eran todos ellos candidatos a ACO sin contraindicación, es decir, población de menor riesgo que la incluida en nuestro trabajo como veremos a continuación (sin antecedentes de sangrados, sin fracaso renal grave, ...).

Respecto al dato inicial de la edad, nuestros pacientes son mayores que los reclutados en los estudios (78,3 años frente a los 71,7 del PROTECT-AF o los 74 del PREVAIL-AF) con la importancia que ello puede marcar en el seguimiento a largo plazo.

Otro dato a reportar en los trabajos relacionados con el área cardiovascular son las diferencias de género, siendo el COI predominante entre la población masculina, 248 (62,5%). Estas cifras son similares a las registradas en los ECA citados (70,1%; 67%, respectivamente), donde también destaca el sexo masculino, dato llamativo si tenemos en cuenta la paridad que existe entre hombres y mujeres en cuanto a incidencia de FA. Quizás, la mayor prevalencia de FRCV y del resto de afectaciones cardiovasculares entre los varones, supongan un importante sesgo de selección que explicaría estas diferencias.

Otros FRCV analizados como la HTA en el 86% de los casos, dislipemia en más del 50%, o un 40% diabéticos, no se diferenciaban significativamente de los datos registrados en los ensayos o trabajos previos, pero sí hablan de la carga o exceso de riesgo de estos enfermos.

<b>Edad (años)</b>	78,3 ±7,93
<b>Sexo (varones)</b>	248 (62,5%)
<b>Tipo de FA</b>	
• Paroxística	117 (29,5%)
• Persistente	38 (9,6%)
• Permanente	237 (59,7%)
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc</b>	4,68 ± 1,35
<b>HASBLED</b>	3,76 ± 0,92
<b>Indicación COI</b>	
• Sangrado	333 (83,9%)
• Ictus o embolia a pesar de ACO	26 (6,5%)
• Alto riesgo de sangrado	22 (5,5%)
• Alto riesgo de caídas	5 (1,3%)
• Hepatopatía	3 (0,8%)
• Otras	3 (0,8%)
<b>ERC en hemodiálisis</b>	24 (6%)
<b>Indicación de triple terapia*</b>	14 (3,5%)
<b>Tipo de sangrado</b>	
• Gastrointestinal	192 (48,36%)
• Intracraneal	115 (29%)
• Retroperitoneal	7 (1,8%)
• ORL	8 (2%)
• Respiratorio	3 (0,8%)
• Otros	25 (6,3%)

*Adaptación de las tablas 9 y 10. Características basales de la población con cierre de orejuela izquierda.*

*\*Fibrilación auricular y angioplastia carotídea o síndrome coronario agudo. ACO: Anticoagulación oral. COI:*

*Cierre de orejuela izquierda. ERC: Enfermedad renal crónica. FA: Fibrilación auricular.*

Fumadores activos tan solo el 11% de los pacientes analizados, en gran parte debido a la edad avanzada y comorbilidades tan graves de los mismos, pues más del 40% eran exfumadores ya.

Todos los pacientes presentaban FA entre sus antecedentes (criterio de inclusión), clasificada como permanente con mayor frecuencia, con cerca del 60% del total. En segundo lugar, la fibrilación persistente (29,5%) y en último lugar la arritmia paroxística (9,6%), todas con indicación de ACO permanente y llegamos así ya a dos datos claves, el riesgo embólico y el riesgo hemorrágico de nuestra muestra. **Tablas 9-10 de resultados.**

Con un **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>C</sub>** igual a  $4,68 \pm 1,35$  y un **HASBLED** de  $3,76 \pm 0,92$  se entiende el alto riesgo, por un lado, embólico y su necesidad de prevenirlo; y por el otro hemorrágico, y las consecuencias o complicaciones que la anticoagulación prolongada podría conllevar. Comparativamente, solo nos hace falta ver los valores medios del riesgo embólico, **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>C</sub>**, por ejemplo, en el ECA PREVAIL-AF ( $3,8 \pm 1,2$ ) para entender la complejidad, pluripatología y alto riesgo de la población en vida real de nuestro entorno a la que se realizaba un COI.

En el registro analizado, con cerca de 400 pacientes consecutivos; el primer procedimiento se realizó en julio de 2009, siendo uno de los primeros cierres a nivel no solo nacional, sino también europeo. Respecto a este dato conviene destacar dos aspectos fundamentales:

**En primer lugar**, la generalización de la técnica hasta la gran aceptación actual y popularización de la misma, conlleva una distribución por etapas o años destacable. Así, en el año 2009 se realizaron 6 cierres o tan solo 4 en el 2010 por los 64 realizados en 2019, cifra que continúa aumentando de manera exponencial año tras año.

\*Limitación en el año 2020 por la pandemia iniciada por el virus Sars-CoV2.

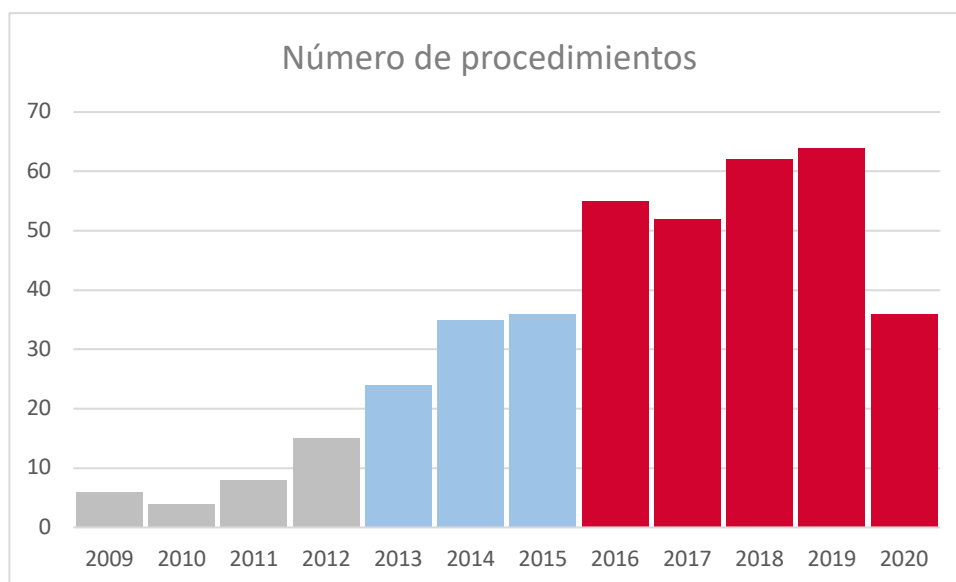


Gráfico 6. Número de procedimientos de cierre percutáneo de orejuela izquierda realizados en los años de estudio.

Dar a conocer un nuevo procedimiento, y más aún si este es invasivo como el cierre de orejuela; sus indicaciones multidisciplinarias, el trabajo coordinado entre diferentes especialidades o la selección de pacientes; son algunos de los retos que han ido

solventándose en esta década en nuestro centro. El aumento incesante de casos traduce muy bien el buen hacer del equipo y sus resultados.

**En segundo lugar** y también muy relacionado con el número de procedimientos y su crecimiento, está el fenómeno conocido como “curva de aprendizaje”.

Por todos es sabido que las técnicas o habilidades requieren de un periodo de formación y aún más importante, de experiencia progresiva o acumulativa, que será la que termine por garantizar unos resultados excepcionales. Este proceso ha sido bien analizado en numerosas técnicas dentro del intervencionismo estructural en los últimos años. Así tenemos el desarrollo del implante de válvulas aórticas percutáneas (TAVI) y la generalización de su uso o indicaciones, describiéndose inicialmente unas tasas de complicaciones que duplicaban las actuales o una selección de pacientes subóptimos que ha ido día a día mejorándose. Algo muy similar ocurrió con el COI y ya se demostró en los ECA iniciales (PROTECT-AF y PREVAIL-AF) y sus registros de continuación (CAP y CAP2) donde, con los mismo centros reclutadores y operadores, las complicaciones disminuyeron de manera muy significativa conforme aumentaba la casuística o experiencia.

Esto podemos cuantificarlo en nuestro trabajo, donde si dividimos la muestra en tres periodos temporales (2009-2013/ 2014-2017 / 2018-2020) podremos objetivar las mejoras tanto en seguridad como en eficacia del procedimiento:

- ◇ **2009-2013:** etapa inicial, marcada por una menor experiencia y casos muy seleccionados.
- ◇ **2014-2017:** volumen de enfermos creciente y generalización de la técnica y sus indicaciones.
- ◇ **2018-2020:** periodo actual, donde el grado de excelencia en cuanto al intervencionismo y las técnicas de imagen empleadas, han logrado situar al procedimiento en cotas cercanas a la *perfección* en cuanto a la seguridad y eficiencia del mismo.

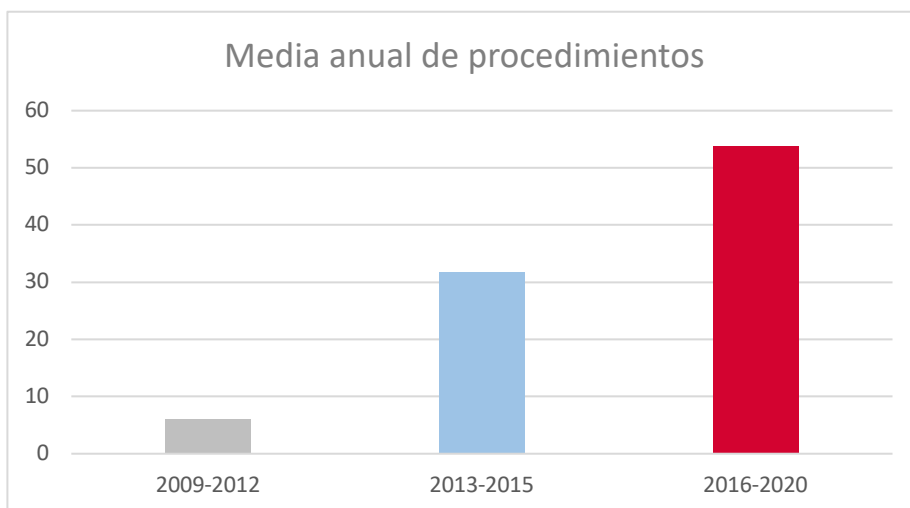
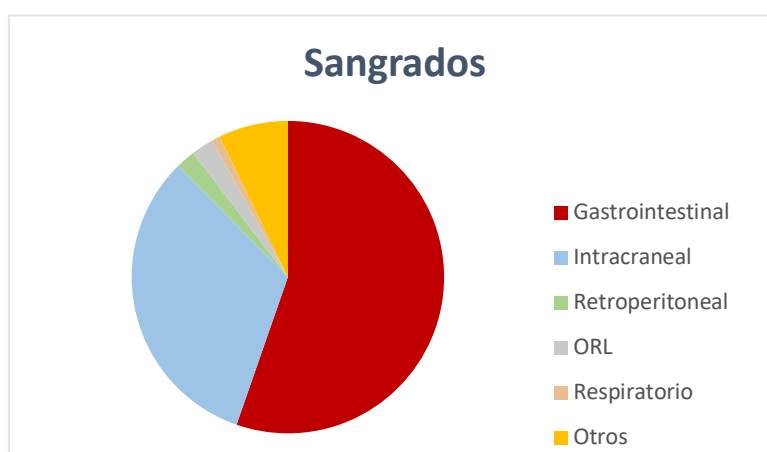


Gráfico 7. Media anual de procedimientos de cierre percutáneo de orejuela izquierda en los tres periodos de desarrollo de la técnica.

### Indicaciones de cierre percutáneo de orejuela izquierda

Si entramos a analizar las indicaciones de cierre de nuestra población destacan, con diferencia, los sangrados con el 83% (333), siendo el gastrointestinal el más habitual, en cerca de la mitad de los procedimientos (192) y, en segundo lugar, la complicación más grave e invalidante del tratamiento anticoagulante, la hemorragia intracraneal, con el 28,9% (115). Como hemos indicado con anterioridad, los ECA de seguridad publicados hasta el momento, y sus indicaciones, no podían ser comparables, al presentar todos los pacientes aleatorizados indicación de anticoagulación y ausencia de contraindicaciones absolutas, población muy alejada de la práctica clínica actual.



Reproducción del gráfico 1. Indicación de cierre de orejuela izquierda por sangrado y su localización.

Más interesante resultará comparar nuestra muestra con el ECA **PRAGUE-17**, que como analizamos en profundidad previamente, aleatorizaba a COI frente ACOD a población de muy alto riesgo (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 4,7± 1,5 y HASBLED de 3,1 ± 0,9; muy similar a nuestros datos) con el antecedente de sangrados o ictus isquémico (a pesar de ACO). Ahora bien, entre los criterios de exclusión destacaban eventos los 30 días previos o filtrados glomerulares inferiores a 30 ml/m<sup>2</sup>/min, nuevamente más restrictivos y alejados de la práctica diaria que los aportados en nuestro análisis.

Otras indicaciones de cierre menos habituales en nuestro medio son la presencia de eventos embólicos a pesar de una correcta anticoagulación (6,5%), pacientes de muy alto riesgo de sangrado o complicación (5,5%) y otras indicaciones puntuales, como la preferencia del paciente o la negativa a la ACO, cada vez más demandada en determinados centros o sistemas sanitarios (202).

Hay que decir que las indicaciones han ido aumentando progresivamente, si bien continúa siendo un punto polémico la actual recomendación y nivel de evidencia asignado (IIb-C) por las actuales guías de práctica clínica. Numerosas son las publicaciones, editoriales, reuniones de expertos o incluso más importante, opinión y experiencia personal de los propios sanitarios implicados en la atención de este tipo de enfermos, que destacan la excelente alternativa que el COI supone a aquellos pacientes con algún tipo de contraindicación o exceso de riesgo para la ACO. Como bien analizamos con anterioridad, los ECA en marcha que buscan comparar la eficacia y seguridad del COI frente a ACOD, como CHAMPIONS o CATALYST, podrán cambiar en los próximos años estas recomendaciones o niveles de evidencia.

En lo que respecta a los porcentajes de nuestro registro, los sangrados graves continuaron siendo la principal indicación de COI. Para ello es muy importante tener presente algunos datos como los reportados en el reciente registro nacional español de Vicente Bertomeu y colaboradores (*Hemorragia en pacientes anticoagulados por fibrilación auricular: la otra cara de la moneda, 2020*) donde se analizan más de 5700 pacientes con FA y ACO que han sufrido una hemorragia. Destacan las digestivas con el 43,6% seguidas de las cerebrales con el 30,6%, una vez más respaldando los resultados obtenidos en nuestra muestra, donde las indicaciones del cierre eran precisamente las



mismas y con similares porcentajes (203). Pero si continuamos con la comparativa de los datos nos encontramos más similitudes: una edad media de 79 años, pacientes pluripatológicos, o el predominio del sexo masculino (57,1%).

Una puntualización muy interesante, para conocer y destacar de las complicaciones por sangrados en la población con FA, es que presentan un 15% de mortalidad hospitalaria, quedando patente con ello la gravedad y complejidad de estos pacientes en nuestro medio.

Si nos referimos solo a los datos publicados en relación a la hemorragia intracraneal las cifras empeoran aún más, pues llegan a suponer más del 80% de las muertes totales, como indicaba el registro ATRIA hace unos años o los subanálisis de los propios ACOD como RE-LY, donde los pacientes con HIC presentaban un riesgo de muerte 27 veces mayor que el resto de población o en el caso de apixabán (ARISTOTLE) de hasta 121 veces mayor. Sus autores justificaban estos resultados por las comorbilidades de los enfermos, las hospitalizaciones prolongadas y la abstinencia terapéutica generalizada en gran parte de estos tras un evento de estas características (204,205).

### **Tratamiento antitrombótico previo al cierre de orejuela**

Uno de los aspectos más controvertidos es el manejo anticoagulante de los enfermos que han sufrido un sangrado previo, principal indicación del COI en nuestro centro. Por ello nos encontraremos unos porcentajes elevados de pacientes sin ACO a pesar de la indicación que por su patología de base deberían tener (FA). Hay que puntualizar que todos los pacientes fueron valorados por cardiología previo cierre de orejuela, pautándose en ocasiones heparina de bajo peso molecular (HBPM), con hasta 69 enfermos identificados, u otro tipo de terapias antitrombóticas hasta la realización del cierre, lo cual explica los números obtenidos. En otras ocasiones, dada la gravedad de los sangrados o el cierre precoz previsto se optó por mantener únicamente antiagregación, como vemos en el análisis, asumiendo la escasa evidencia y controversias de estas terapias en pacientes con FA y  $CHA_2DS_2-VAS_C > 1$ .

Entrando a analizar el tratamiento antitrombótico que presentaban los pacientes previos al COI destaca la anticoagulación, con cerca del 70% (27% AVK; 24% ACOD; 15% HBPM), permitiéndonos realizar dos apreciaciones importantes:

**En primer lugar**, la alta implementación de los ACOD en nuestro medio, siendo Castilla y León una de las comunidades con mayor aceptación, probablemente en parte por las facilidades a la hora de prescribir estos anticoagulantes en comparación con otras comunidades vecinas. Esta tendencia ha ido aumentando hasta situarse los actuales fármacos de acción directa como el grupo predominante en los últimos 5 años, a pesar de lo cual las complicaciones, sangrados o ictus continúan apareciendo y el número de cierres en constante crecimiento.

**En segundo lugar**, si menos del 70% de los pacientes estaba anticoagulado quiere decir que más del 30% estaba infratratado (recordemos que se trata de enfermos con FA e indicación de ACO permanente). Diferentes pautas de antiagregación entre las que destaca el ácido acetil salicílico (17%) serán habituales en este tipo de enfermos de alto riesgo de sangrado, pero también embólico, **tabla 12**.

Las causas que podrían explicar estas terapias no indicadas son múltiples, entre las que nos encontramos sangrados previos, fragilidad de los enfermos, polimedicación, pluripatología, ... ninguna de las cuales justifica, o respalda, dicha práctica clínica; pero pone de manifiesto el (*mal*) manejo diario de estos pacientes en nuestro medio.

<b>AAS en monoterapia</b>	62 (16,8%)
<b>Inhibidor ADP</b>	
• Clopidogrel	10 (3%)
• Ticagrelor	2 (0,5%)
• Prasugrel	1 (0,3%)
<b>DAPT</b>	25 (6,3%)
<b>Anti-vitamina K</b>	108 (27,2%)
<b>Heparina de bajo peso molecular</b>	69 (17,4%)
<b>Anticoagulantes de acción directa</b>	95 (23,9%)
<b>Abstención terapéutica</b>	25 (6,3%)

*Reproducción de la tabla 12. Tratamiento antitrombótico o anticoagulante que presentaban los pacientes previos al implante del dispositivo. Cerca del 70% estaba anticoagulado, pero más de un 30% estaba mal tratado con diversas pautas de antiagregación. Incluso un 6,3% acudió al COI sin ningún tipo de tratamiento, a pesar de las indicaciones del mismo.*

### Técnicas de imagen y procedimientos realizados

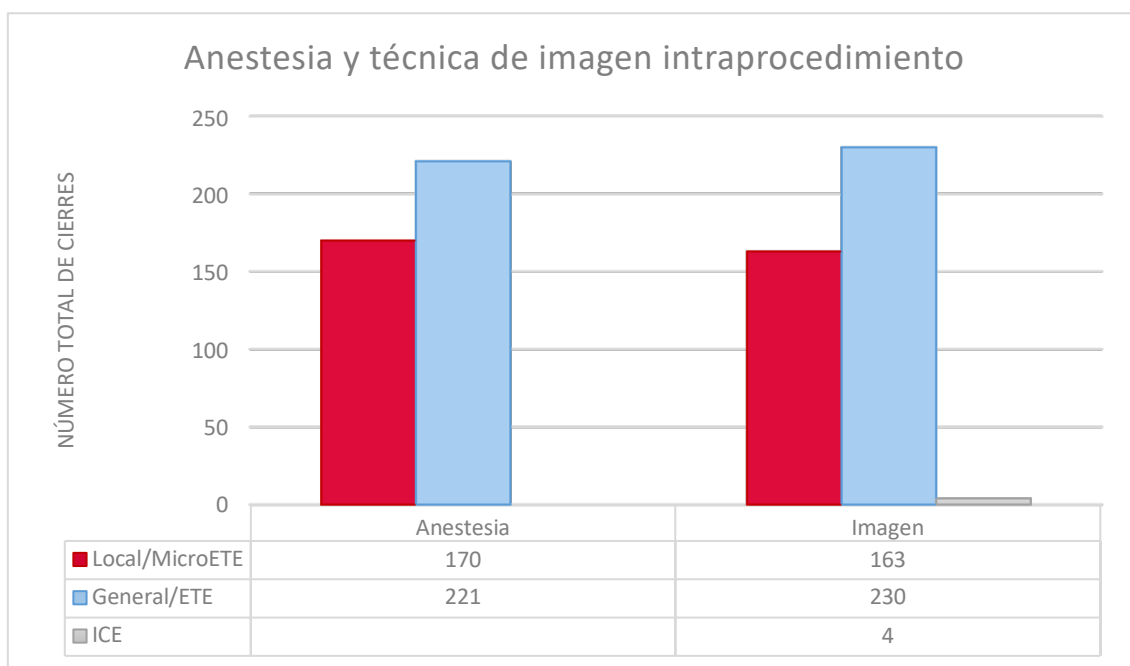
Probablemente en este campo, las técnicas de imagen y su fusión con el intervencionismo estructural, el equipo del Dr. Cruz y M. Barreiro-Pérez haya sido uno de los más emprendedores y exitosos en la última década y por ello los siguientes párrafos contengan grandes aportaciones y comunicaciones científicas, publicadas o por publicar (206–209).

EL COI habitualmente se realizaba con la ayuda de las imágenes obtenidas mediante ecocardiografía transesofágica (ETE), lo cual nos permitía guiar el procedimiento en tiempo real, realizar la punción transeptal con seguridad y comprobar el resultado final del procedimiento. Para ello era necesario anestesiarse al enfermo y proceder a su intubación orotraqueal, añadiendo complejidad y riesgo al procedimiento (anestesia general, intubación, despertar..., procesos todos con un incremento de complicaciones como las infecciones o sangrados). En nuestro centro así se realizaba por protocolo hasta el año 2018, cuando de manera pionera a nivel mundial comenzamos a usar sondas pediátricas, diseñadas para realizar ETE en neonatos de menos de 5 kilogramos, pero que a nosotros pensábamos que nos podrían permitir acompañar el intervencionismo con los mismos resultados que las clásicas sondas de adultos pero, con la gran ventaja, de mantener al paciente despierto (a lo sumo con sedación superficial), prescindiendo de la anestesia general y la intubación orotraqueal, con todo lo que ello podría conllevar (imagen adjunta, **figura 19**, donde se aprecia la diferencia de tamaño entre las sondas convencionales y las micro, Hospital de Salamanca):

- ◇ Minimizar complicaciones.
- ◇ Reducir tiempos de quirófano.
- ◇ Reducir estancias hospitalarias.
- ◇ Reducir personal necesario.
- ◇ Mejora coste efectividad del procedimiento.



Figura 19. Comparativa de una sonda de ecocardiografía transesofágica convencional (izquierda) y una sonda miniaturizada (derecha).



Reproducción del gráfico 2. Modalidades de anestesia e imagen empleadas durante el procedimiento.

La implementación de estas técnicas mínimamente invasivas para guiar el procedimiento es de vital relevancia en el ámbito del intervencionismo, como bien atesoran las innumerables publicaciones en los últimos meses al respecto. Recientes

publicaciones señalaban que un porcentaje superior al 35% de los procedimientos guiados por ETE sufría lesiones complejas, erosiones, hematomas o laceraciones, a nivel del tubo digestivo alto tras el mismo. El grupo de Rodés, en una publicación liderada por Freitas-Ferraz en 2020, ya objetivaba lesiones mediante gastroscopia tras el ETE en más del 80% de los casos, de los cuales el 40% eran complejas, si bien es cierto que sus secuelas a largo plazo no fueron graves (odinofagia y disfagia entre las más citadas) pero sí nos hablan de lo invasivo de estos procedimientos (210,211).

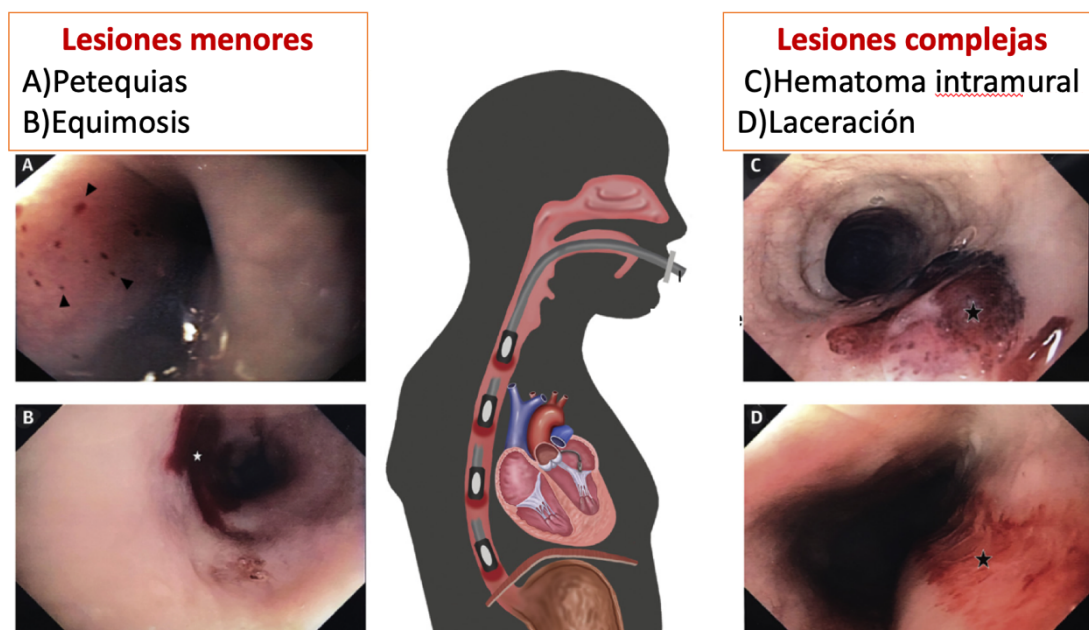


Figura 20: lesiones objetivadas en el tubo digestivo alto tras procedimientos intervencionistas guiados por ETE. Imagen adaptada con permiso del autor, Freitas-Ferraz, A.B. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(25):3164–73.

Así pues, la implementación del uso de microsondas ETE nos permitiría reducir estas lesiones o posibles complicaciones mayores. Además, entre sus ventajas destaca la posibilidad de realizar el procedimiento con el paciente consciente, despierto, prescindiendo de la anestesia general necesaria para el ETE durante un periodo de tiempo prolongado. Esto ha supuesto una auténtica revolución en la eficiencia del procedimiento de cierre en los últimos tres años, convirtiéndose en un procedimiento ambulatorio en centros de alto volumen y experiencia como el nuestro. Por ello veremos en nuestro estudio una tendencia inicial que nos muestra más del 55% de los procedimientos realizados con ETE (el 96% bajo anestesia general), 230 enfermos. Y en cambio, una

generalización posterior del uso de las microsondas ETE, con 163 intervenciones realizadas, convirtiéndonos en la mayor muestra analizada a día de hoy con esta técnica.

Entre los datos a destacar de la implementación de las microsondas podemos destacar:

**Estancia media** de tan solo 1,1 días (en el 95% de los casos procedimiento ambulatorio, sin precisar ingreso, siendo alta el mismo día del cierre. Contabilizado como 1 por defecto del sistema, insistiendo en que la práctica totalidad no precisó ingreso hospitalario) frente a los 2,45 días del cierre guiado por ETE, resultados que avalan la eficiencia actual de dicho intervencionismo. En todos ellos se pudo prescindir de la intubación y realizarse el proceso con sedación superficial (midazolam y/o fentanilo como fármacos más usados en la muestra).

**Eficacia y tasa de éxito** del cierre en el 98% de los casos de los procedimientos con sonda micro, frente al 95% del resto de casos, si bien esta comparativa presenta el gran sesgo temporal y de experiencia acumulado por los profesionales.

**Seguridad** comparable en todos los puntos analizados con el resto de cierres, sangrados, embolismos, ...no se encontraron diferencias entre grupos.

A día de hoy, en nuestro centro, la técnica de elección ha pasado a ser la ecocardiografía transesofágica guiada por sondas microETE, abriendo camino a una técnica con un futuro y unas oportunidades aún por descubrir. El desarrollo tecnológico y las novedades del mismo en los próximos años, permitirán seguir avanzando en este tipo de aspectos.

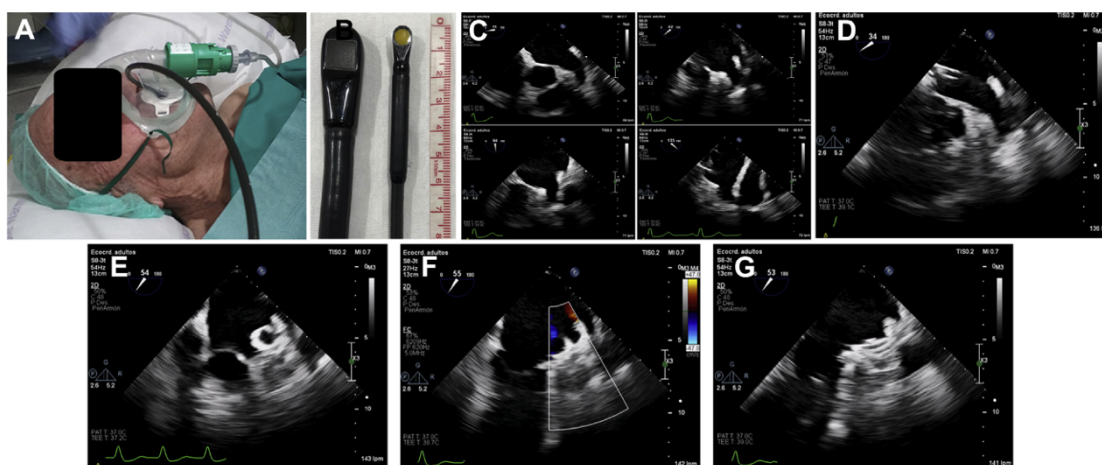


Figura 21. Proceso de COI guiado por sondas micro. Intervención realizada con el paciente consciente, evitando la intubación. Imagen propia del Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca.

En el **gráfico 2** y **tabla 13** de resultados también podemos ver el empleo de otras técnicas de imagen, como la ecocardiografía intracardiaca (ICE), en una minoría de intervenciones. Descrita ya en el documento, entre sus inconvenientes se encontraría la necesidad de un acceso vascular, la limitación de planos y la experiencia para su uso y manejo correctos. Por el contrario, presentará como ventajas la posibilidad de realizar el cierre con el paciente consciente, la independencia de los profesionales entrenados de hemodinámica y la opción de evitar la vía digestiva en determinado perfil de enfermos (en nuestra experiencia pacientes con neoplasias esofágicas, divertículos, complicaciones mecánicas previas, ...son algunos de los casos registrados).

Sobre estas técnicas de imagen pujantes y prometedoras pudimos formar parte en los últimos años de la evidencia creciente y las limitaciones o cuestiones aún por resolver. El artículo y editorial de G. Patti y colaboradores (*Intracardiac Versus Transesophageal Echocardiography for Assisting Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion?: “Veni, vidi, vICE”!* *JACC Cardiovasc Interv.* 2019 Jun 10;12(11):1040–3) donde destacaban las ventajas del ICE como técnica de imagen (incluso parafraseando a Julio Caesar) y la posterior réplica de nuestro grupo (González-Calle D, Barreiro-Perez M, Cruz-González I, Sánchez PL. *ICE: Veni, Vidi, VICE? Sure?* *JACC Cardiovasc Interv.* 2019 Oct 14;12(19):1983–4) entre las citadas y comentadas dentro de la materia (183,212).

	<b>n</b>
<b>Tipo de anestesia</b>	
• Local	170 (42,8%)
• General	221 (55,7%)
<b>Modalidad de imagen</b>	
• ETE (sonda X8-3t)	230 (57,93%)
• Micro-ETE (sonda S8-3t)	163 (41,1%)
• ICE	4 (1%)
<b>Contraste (ml)</b>	136,2 (81,27)
<b>Tiempo de fluoroscopia (min)</b>	14,22 (5,58)

*Adaptación de la tabla 13. Características del procedimiento: modalidad de imagen implementada y opciones de sedación utilizadas.*



### Dispositivos empleados

Un buen ejemplo del desarrollo incesante del intervencionismo estructural en los últimos años es la amplia muestra de dispositivos y mejoras implementadas. En nuestro registro podemos observar los diferentes dispositivos de cierre disponibles en el mercado europeo. Al tratarse de un centro de referencia para el COI hemos podido asistir al desarrollo de nuevos modelos, implantes pioneros y ante todo, contar con la disponibilidad y experiencia por parte de los operadores para escoger el mejor cierre para nuestros pacientes (213,214).



Figura 22. Composición en la que se pueden observar algunos de los modelos de cierre más empleados en nuestro centro. A la izquierda, Watchman® y Amulet®. A la derecha LAmbre® y UltraSeal®.

Principalmente podemos ver que tenemos dos modelos de tipos de cierre: Unos dispositivos con un paraguas u ocluidor, como podría ser **Watchman®** o su nueva generación **Watchman-FLX®**. O, por el contrario, otros dispositivos que constan del ocluidor y un disco añadido al mismo para completar el cierre, destacando el ACP® inicial y **Amulet®** actual tan usados.

En el **gráfico 3** y en la **tabla 14** de resultados se puede comprobar el uso mayoritario de los dos dispositivos más habituales en nuestro entorno, **Amulet®** (con un 42%) y **Watchman®** (34%) destacando sobre el resto. Además, durante los primeros años, el cierre con **ACP** (*Amplatzer Cardiac Plug, Abbott Medical*) también fue frecuente (10%), hasta la aparición de su actualización (**Amulet®**).



*Reproducción del gráfico 3. Dispositivos empleados en el cierre de orejuela izquierda.*

En nuestra muestra, y sin entrar en detalles por estar fuera del objeto de estudio del trabajo, debemos decir que no encontramos ninguna diferencia, en cuanto a los resultados de eficacia y seguridad, independientemente del dispositivo de cierre utilizado. La elección quedó a criterio del operador principal en función de las características propias de cada paciente.

A día de hoy sabemos que, a pesar de que los COI con **Amulet®** no cuenten con ECA frente a ACO como los estudios pivotaes realizados con **Watchman®**; sus resultados son superponibles, más aún si profundizamos en las características basales, riesgo embólico o hemorrágico de los enfermos reclutados en los numerosos registros realizados con el dispositivo **Amulet®**, claramente de riesgo superior al de los pacientes

enrolados en los estudios PROTECT-AF o PREVAIL-AF. Este debate se ha dado por concluido con la reciente publicación hace unos meses del ECA *AMULET-IDE* donde se aleatorizaron casi 2000 pacientes a COI con *Amulet*® frente a *Watchman*®, sin ninguna diferencia en los resultados (215).

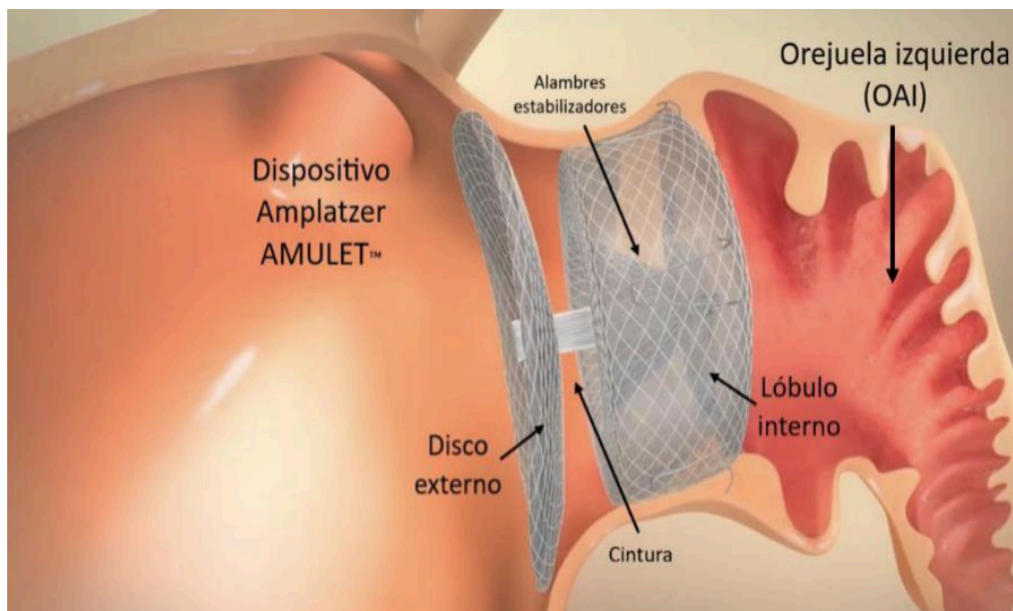


Figura 23. esquema de cierre con el dispositivo Amulet®. Elaborado a partir de las imágenes de Abbott Medical Services

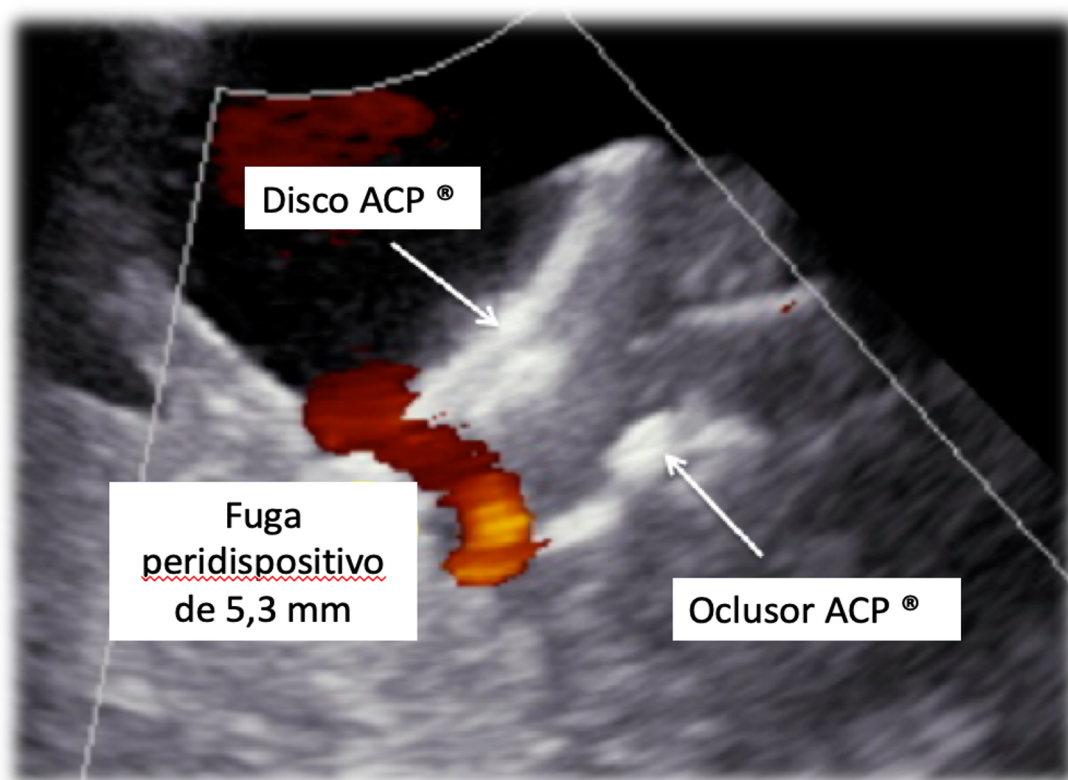
### Resultados intrahospitalarios

Si entramos a discutir los resultados del procedimiento de cierre percutáneo hablaremos de su eficacia y seguridad, tanto del procedimiento o estancia hospitalaria, como a largo plazo. Siguiendo con los marcadores analizados y utilizados en los diferentes registros y ensayos publicados hasta la fecha, tendremos en cuenta los episodios de sangrados, embolismos (cerebrovasculares o periféricos) y la mortalidad como objetivos principales.

En cuanto a la codificación de los datos, señalar que se consideró sangrado mayor aquellos clasificados como *BARC 3* o superior, se recogieron los derrames pericárdicos moderados o graves, los taponamientos cardiacos (y la necesidad de drenaje quirúrgico o percutáneo) y las embolizaciones de dispositivos que precisaron ser recapturados de manera quirúrgica o percutánea. Los eventos neurológicos, ictus isquémicos o hemorrágicos (ninguno intraprocedimiento), se diferenciaron de los accidentes

isquémicos transitorios (AIT), tres durante las intervenciones y todos ellos resueltos al alta sin mayores secuelas.

Respecto al éxito del procedimiento, se logró la oclusión completa de la orejuela en 380 pacientes (96%), objetivándose fugas superiores a los 3 mm (establecimos el punto de corte lo más estricto posible, frente a los 5 mm reportados en muchos otros estudios previamente) en tan solo 15 enfermos (3,7%). Las fugas intradispositivo fueron anecdóticas, 3 (0,8%).



*Figura 24. Control ecocardiográfico que evidencia una fuga significativa peridispositivo.*

En la actualidad, la presencia de estas fugas periprotésicas tiene aún un significado clínico incierto. En un subanálisis del ECA PROTECT-AF se describían durante el seguimiento porcentajes de fugas del 32%, 37% y 36% a los 45 días, 6 meses y 12 meses, respectivamente. Sin embargo no se objetivaron diferencias clínicas de ningún tipo durante los controles y tampoco en relación al tratamiento antitrombótico empleado y sus posibles consecuencias, asumiéndose ampliamente entre la comunidad científica que las

fugas inferiores a 5 mm podían no conllevar implicaciones clínicas destacables (216). En el reciente ECA AMULET IDE las tasas de fugas continuaron siendo muy elevadas (cerca al 50% a los 45 días) si bien habitualmente el tamaño de las mismas sería inferior a los 5 mm.

En nuestra muestra, las fugas peridispositivos tras el procedimiento fueron tan solo 15 (3,7%) teniendo como límite los 3 mm de jet para diagnosticarlas. El porcentaje veremos que se elevará hasta el 11,3% durante el seguimiento a largo plazo, identificándose un total de 45 pacientes con fugas superiores a los 3 mm.

Esta disparidad de criterios diagnósticos objetivada en cada uno de los registros, pues hemos pasado de los 5 mm iniciales a 3 mm, e incluso en los más recientes como el AMULET IDE diferencian la oclusión completa (0 mm de fuga), de las fugas leves (0-5 mm) o graves (>5mm), impide realizar una comparativa real de nuestra muestra.

<b>Oclusión completa</b>	380 (95,7%)
<b>Shunt residual</b>	
• <b>Intradispositivo</b>	3 (0,8%)
• <b>Peridispositivo</b>	15 (3,7%)

*Adaptación de la tabla 15. Fugas o leaks objetivados durante el procedimiento.*

Al tratarse la orejuela izquierda de una estructura tan compleja y variable, incluso deformable con el tiempo, o condiciones tan cambiantes como las hemodinámicas, se explica la presencia habitual de estas fugas. Para tratar de minimizarlas vimos en anteriores apartados la importancia de una correcta planificación del cierre o la elección de los distintos tipos de dispositivos o tamaños de los mismos.

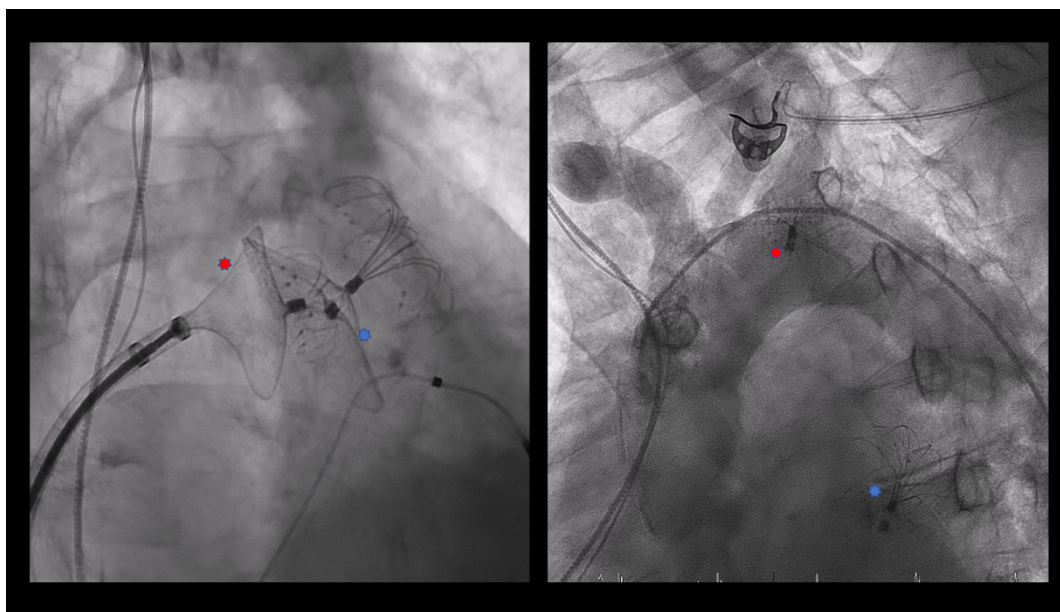
Este tema ha recobrado interés en el año 2022 tras la publicación de los resultados a 5 años del impacto clínico de las fugas menores a 5 mm (que previamente habíamos interpretado como no significativas clínicamente). Para ello, se analizaron los pacientes incluidos en los ECA PROTECT-AF, PREVAIL-AF y el registro CAP2; 1054 pacientes sometidos a cierre, de los cuales 272 (27,7%) presentaba una fuga “mínima” (inferior a 5 mm) en el seguimiento anual (217). La controversia ha surgido al revelar el análisis un exceso de riesgo de ictus isquémico o embolismo a 5 años significativo (HR 1.94; IC 95% 1.15-3.29;  $p=0,014$ ), haciendo saltar todas las alarmas de la comunidad científica implicada en los cierres y volviendo a cuestionar el tratamiento antitrombótico y sus posibles pautas a largo plazo (218).

Merece la pena detenerse y analizar en profundidad los recientes resultados que parecen cuestionar la práctica clínica habitual con la que dábamos de “no significativos” clínicamente las fugas menores a 5 mm o siendo más restrictivos, 3 mm.

En el estudio recientemente presentado, los autores, en primer lugar, señalan que las fugas inferiores a 5 mm en el ETE a 45 días no conllevan diferencias clínicas significativas. Será en aquellas objetivadas al año y con seguimiento posterior hasta los 5 años, donde se alcance la significación estadística, y únicamente en aspectos muy concretos como veremos a continuación. Por otro lado, debemos destacar que la evolución de la mayoría de *leaks* inferiores a 5 mm es hacia la resolución; cerca del 50% de los mismo desaparece sin necesidad de intervención durante el seguimiento y el 24% reduce significativamente su tamaño. Las conclusiones del estudio pueden parecer alarmantes, “fugas inferiores a 5 mm tras el COI, se asocian con un exceso significativo de embolismos”, pero si entramos a analizar los resultados nos encontramos con que esta significación se alcanza únicamente en los eventos isquémicos, 33 casos (5,1%) en el grupo no leak frente a 24 casos (9,1%) en el grupo de fugas inferiores a 5 mm; (HR 1.92; IC 1.14-3.25;  $p=0,015$ ) y más aún, debemos destacar que las diferencias vienen dadas por un exceso de eventos sin secuelas o AIT en el grupo de *leaks* (3,2% frente al 6,4%;  $p=0,033$ ) cuando curiosamente, el porcentaje de ictus graves o con secuelas fue incluso superior en el grupo de pacientes sin fugas (1,7% frente al 1,3%;  $p=0,593$ ) o más llamativo todavía, la mortalidad por todas las causas también fue superior en el grupo sin fugas (21,5% frente al 18,5%;  $p=0,35$ ).

Con todo, únicamente incidir en la importancia de interpretar con cautela estos resultados y evitar conclusiones o generalizaciones inadecuadas.

Probablemente, hasta el momento, no podamos establecer con certeza la significación clínica de las fugas leves peridispositivo. La gran variabilidad clínica, los múltiples condicionantes que interfieren (empezando por las conocidas comorbilidades de los pacientes sometidos a COI) o la disparidad de tratamientos médicos adyuvantes, sean motivos a valorar antes de proponer soluciones intervencionistas generalizadas para todos estos tipos de fugas residuales (coils, dispositivos de cierre, ablación con radiofrecuencia,... pueden ser opciones para determinadas fugas significativas pero conllevan un riesgo aún mayor que el procedimiento inicial de cierre). Otra opción, reintroducir pautas de anticoagulación, como algunos autores ya han sugerido, cuando probablemente las mismas incrementen de manera significativa el riesgo de sangrado y los eventos mayores de esta población tan particular, tampoco parece la solución en este momento.



*Figura 25. Cierre de leak con dispositivo adicional LAmbre (marca roja). Imagen de la derecha una semana después con embolización del dispositivo (marca roja) hasta los troncos supraaórticos.*

Un debate muy interesante y un campo de investigación que en los próximos años continuará dando que hablar. Sus implicaciones clínicas y prácticas, los seguimientos y la necesidad de técnicas de imagen en los mismos, así como el tratamiento antitrombótico asociado, serán alguno de los puntos a continuar investigando.

### **Seguridad del procedimiento**

Uno de los aspectos clave en el éxito del COI es la seguridad del mismo. Para ello es necesario conocer e interpretar nuestros resultados. Hablando de un intervencionismo estructural en el que destaca una población anciana y pluripatológica, se antoja necesario optimizar al máximo las estancias, simplificar los procesos y minimizar las complicaciones. Por ello podemos resaltar entre nuestros datos:

*Mortalidad hospitalaria:* con tan solo 3 fallecidos de los 397 procedimientos (0,8%) nos encontramos con una de las proporciones más baja en cuanto al intervencionismo estructural se refiere. Una técnica muy segura y con mínimas complicaciones potencialmente grave. En nuestro caso, se identificaron a la perfección los decesos, encontrándonos con una insuficiencia respiratoria muy grave (paciente EPOC y estenosis aórtica grave como comorbilidades previas), una infección respiratoria complicada y con daño neurológico irreversible (anoxia) y un tercer caso cuyo motivo de fallecimiento fueron las secuelas hemorrágicas que motivaron el COI y que el paciente nunca pudo superar.

*Estancia hospitalaria:* otro de los indicadores más analizados en los distintos baremos, las estancias. En nuestro caso inferior a las 48 horas de media ( $1,7 \pm 2,1$  días). La implementación de las técnicas de microETE que nos permiten prescindir de la sedación general e intubación orotraqueal, han hecho que la gran mayoría de enfermos puedan ser candidatos a un protocolo de intervencionismo ambulatorio, llegando a prescindir del ingreso hospitalario.

Desde el año 2018 y con la introducción de las nuevas sondas que nos permitió prescindir de la anestesia general, la gran mayoría de procedimientos fue realizado de manera ambulatoria (162/170, el 95,2%).



Ingreso en UCIC: al igual que la estancia media, es uno de los parámetros a tener muy en cuenta ya no solo por la eficacia o seguridad del procedimiento, también por su eficiencia. En un análisis por etapas y más concretamente dentro del subanálisis de las técnicas de imagen como guía, vemos una vez más la revolución que ha supuesto el uso de las sondas micro y la sedación superficial. En este momento, los pacientes no precisan de ingreso y mucho menos en una unidad de críticos cardiovasculares (UCIC), demostrándose la técnica como un recurso cada día más eficiente para nuestro entorno sanitario. La práctica totalidad de procedimientos realizados con anestesia general (170/221; 76,9%) precisó ingreso en UCIC durante algún periodo de tiempo (habitualmente corto, permitiendo la extubación y recuperación inicial), sin embargo, el ingreso en unidades de intensivos es anecdótico en los procedimientos realizados con sedación superficial (8/170; 4,7%).

Eventos isquémicos: todos los registros de seguridad recogen las posibles complicaciones isquémicas o embólicas de este tipo de intervenciones. En nuestra muestra no se produjeron embolias durante su estancia hospitalaria y tan solo aconteció un evento isquémico (ACV), describiéndose por tanto una proporción del 0,3%. Los 3 AIT documentados ocurrieron durante el propio intervencionismo y su recuperación fue completa y sin secuelas.

Sangrados: tan solo 10 pacientes (2,5%) sufrieron complicaciones significativas en cuanto a los sangrados se refieren (*BARC 3*, necesidad de transfusión o descenso de hemoglobina superior a 3 g/dl). 9 de ellos estuvieron relacionadas con el acceso vascular o sangrado retroperitoneal y tan solo uno con sangrado pericárdico.

Complicaciones vasculares: para todos, los accesos vasculares son el actual caballo de batalla en cuanto al intervencionismo estructural se refiere. Las mejoras tecnológicas, reducción del tamaño de los accesos, técnicas guiadas mediante ecografía y la experiencia adquirida por nuestros profesionales, hace que el número de complicaciones vaya siendo cada vez más infrecuente, pero en nuestro análisis objetivamos un número significativo de ellas: 11 hematomas femorales, 3 pseudoaneurismas y 4 fistulas arterio-venosas. Es preciso indicar que tan solo 4 de las mismas precisó de intervención por parte de cirugía vascular (un hematoma, un pseudoaneurisma y dos fistulas A-V).

**Derrame pericárdico:** tal vez una de las complicaciones más citadas, pero ciertamente, infrecuente y rápidamente abordable por parte de todos los clínicos. La presencia de líquido pericárdico debe hacernos pensar en una complicación y un más que posible sangrado. Generalmente, se trata de sangrados relacionados con la técnica del implante, autolimitados y de escasa cuantía (menor al 1,5% en nuestro análisis). El seguimiento y despistaje a todos los pacientes previo al alta nos permitió identificar 10 derrames leves (entre 5-10mm), 3 moderados (ya presentes y descritos durante el procedimiento) y dos graves y con características clínicas o ecocardiográficas de taponamiento, 0,51% (uno de ellos moderado durante el procedimiento y con progresión continua que requirió drenaje percutáneo). Estos datos son mucho mejores que los obtenidos en los procedimientos iniciales, en los estudios pivotaes como el PROTECT-AF donde se describieron hasta un 5% que ya se veía que descendía hasta el 2,2% en el registro CAP (continuación del PROTECT-AF, mismos centros y mismos operadores, pero ya con mayor práctica) o tan solo el 1,3% del estudio ASAP.

<b>Estancia intrahospitalaria (días)</b>	1,71 ± 2,17
<b>Ingreso en UCIC</b>	178 (44,8%)
<b>Mortalidad intrahospitalaria</b>	3 (0,8%) (Encefalopatía anóxica, insuficiencia respiratoria en paciente con estenosis aórtica grave y EPOC, secuelas hemorragia cerebral que motivó COI)
<b>Ictus</b>	Isquémico 1 (0,3%) AIT 3 (0,8%)
<b>Embolia sistémica</b>	0
<b>Derrame pericárdico</b>	Mínimo = 7 (1,8%) Leve = 10 (2,5%) Moderado = 3 (0,8%) Taponamiento = 2 (0,5%)
<b>Sangrado</b>	Sin necesidad de transfusión = 8 (2%) Grave = 10 (2,5%)
<b>Complicaciones vasculares</b>	Hematoma femoral = 11 (2,8%) Pseudoaneurisma = 3 (0,8%) Fístula AV = 4 (1%)
<b>Terapia de reemplazo renal con HD</b>	13 (3,3%)

*Reproducción de la tabla 16. Complicaciones y evolución intrahospitalaria de los pacientes sometidos a cierre de orejuela (población total analizada, n=397).*

### **Tratamiento antitrombótico al alta**

Uno de los temas de discusión recurrentes en todos los foros, es el tratamiento antitrombótico al alta tras un cierre de orejuela y la duración del mismo.

Alejados de los esquemas clásicos de los ECA iniciales, donde la anticoagulación (warfarina) se mantenía al menos 45 días hasta el primer control ecocardiográfico junto con la aspirina (AAS) y seis meses más con doble terapia antiagregante (AAS + Clopidogrel), aparecen nuevas propuestas. En parte por obligación y sentido común de la práctica clínica, pues las indicaciones actuales más frecuentes son los efectos secundarios de la propia ACO o contraindicaciones, absolutas o relativas, lo cual restaría valor a la técnica si nos obligase a mantener el tratamiento anticoagulante tras el cierre.

Actualmente la práctica más aceptada en Europa era la doble antiagregación (AAS + Clopidogrel) durante 1-6 meses y antiagregación simple mantenida (AAS 100mg cada 24 horas) de forma indefinida, esquema validado por primera vez en la ya citada publicación ASAP, estudio multicéntrico, prospectivo, pero no aleatorizado, donde 150 pacientes fueron sometidos a cierre (2009-2011) con el dispositivo Watchman®. Sus resultados demostraban una reducción significativa del riesgo de ictus embólico respecto al estimado (RRR=77%) permitiendo obviar por primera vez la transición con warfarina en estos enfermos.

Más tarde irían apareciendo múltiples registros y series de casos con esquemas antitrombóticos aún más restrictivos, donde la monoterapia con AAS 100 mg ha sido la más usada, con buenos resultados, sin objetivarse diferencias significativas en cuanto eventos clínicos o trombosis de dispositivos (219,220). Incluso, recientemente se publicaba la evidencia actual de una práctica obligada en muchos casos (hasta uno de cada siete enfermos), la discontinuación total de la antiagregación. Enfermos con muy alto riesgo de sangrado a los cuales hay que suspender toda la medicación antitrombótica. Con más de 1000 pacientes analizados (formando nuestra cohorte parte de ellos), este estudio nos muestra que no aumenta el riesgo de eventos clínicos de manera significativa (221). Un paso más allá, también realizado en alguno de nuestros enfermos, sería prescindir de cualquier tratamiento antitrombótico desde el primer momento, experiencia comunicada en 2022 por otro centro nacional con buenos resultados, aunque con escasa muestra y nivel de evidencia (222).

En el año 2021 y 2022 también se publicaron los resultados de estudios que comparaban la estrategia de doble antiagregación frente a dosis bajas de ACOD (2,5 mg de apixabán), con resultados favorables para estos últimos en cuanto a seguridad (sangrados) y trombosis del dispositivo (223,224). En reclutamiento, varias son las

investigaciones que tratan este mismo tema, y por tanto será necesario esperar sus resultados para poder ir adaptando estas nuevas pautas a nuestra práctica diaria, pero parece lógico pensar que fármacos que han demostrado mayor seguridad que los ACO clásicos tendrán un papel importante que jugar en este escenario (221).

Así pues, el tratamiento antitrombótico tras el implante de un dispositivo de cierre continúa siendo controvertido y un tema en discusión e investigación constante. Nuestros resultados demuestran esta heterogeneidad, si bien destaca el esquema terapéutico compuesto por ácido acetilsalicílico y clopidogrel durante 45 días o hasta el primer control ecocardiográfico (52%). Un porcentaje también muy significativo (18%), recibirá únicamente monoantiagregación, con ácido acetilsalicílico 100 mg principalmente frente a tan solo un 2,5% clopidogrel 75 mg cada 24 horas.

El tratamiento anticoagulante ocuparía el tercer lugar, con la presencia de enoxaparina durante varias semanas tras el alta (11%), esquemas con pautas de anticoagulación oral directa (12%) y acenocumarol en casos muy esporádicos, no superando el 2%.

<b>AAS en monoterapia</b>	73 (18,39%)
<b>Clopidogrel en monoterapia</b>	10 (2,52%)
<b>DAPT (AAS + inhibidor de ADP)</b>	209 (52,64%) 207 con Clopidogrel 1 con Ticagrelor 1 con Prasugrel
<b>Anti-vitamina K</b>	8 (2%)
<b>Enoxaparina</b>	46 (11,6%)
<b>Anticoagulante acción directa</b>	48 (12,1%)

*Reproducción de la tabla 17. Tratamiento médico coadyuvante al alta. Destaca la doble terapia con AAS + Clopidogrel como la combinación más usada en el 50% de los casos.*

Si realizamos la comparativa entre grupos, nos encontramos con que no existen diferencias significativas en cuanto a seguridad o eficacia, si bien al tratarse de una decisión clínica las características basales de cada paciente difieren enormemente, encontrándonos contraindicaciones absolutas para la anticoagulación o sangrados graves con compromiso vital para algunos enfermos que contraindican cualquier tipo de terapia adyuvante.

Una vez más debemos concluir con la necesidad de esperar los resultados de estudios aleatorizados que puedan asentar con solidez alguna de estas terapias; mientras, continuaremos con los esquemas descritos dados sus buenos resultados a corto y largo plazo, para nuestros enfermos.

### **Resultados a largo plazo**

La eficacia del procedimiento de COI debería venir definida por un ECA que comparase sus resultados frente a la alternativa aceptada hasta el momento. Como bien sabemos esto no se ha realizado a día de hoy y es difícil que ocurra en poblaciones tan complejas como las analizadas en vida real. La gran mayoría de pacientes a los que se les realiza un cierre actualmente tienen contraindicación para el tratamiento ACO y por ello, ensayos aleatorizados como el PROTECT-AF o PREVAIL-AF, no serían éticamente realizables como discutiremos próximamente.

Generalmente, los registros publicados hasta la fecha, comparan sus datos en cuanto a prevención de eventos isquémicos o hemorrágicos frente a los previstos según el riesgo de la población. Para ello utilizan la puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc y HASBLED, realizando así la comparativa. Esta será la técnica también seguida en este trabajo.

Nuestros resultados demuestran una incidencia anual de ictus en los pacientes sometidos al cierre del 0,6% (reducción absoluta del riesgo del 5,9% y relativa del 90,3% respecto a lo estimado por la puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc).

Los sangrados en el seguimiento describieron unas incidencias anuales del 4% con una reducción absoluta del riesgo del 3,4% y relativa del 45% respecto a lo previsto por la escala HASBLED.

<b>Tiempo de seguimiento (meses)</b>	32,89 ± 27,3
<b>Mortalidad durante el seguimiento</b>	117 (29,5%)
<b>Mortalidad de causa cardiovascular</b>	23 (5,8%)
<b>MACE</b>	162 (40,1 %)
<b>Ictus</b>	Ictus isquémico = 7 (1,8%) AIT = 2 (0,5%)
<b>Embolia sistémica</b>	0
<b>Sangrados</b>	Digestivos = 26 (6,55%) Intracraneal = 3 (0,8%) ORL = 3 (0,8%) Genitourinario = 4 (1%)
<b>Reingreso</b>	169 (42,6%)
<b>Trombo sobre dispositivo</b>	12 (3%)
<b>Fuga residual</b>	Intradispositivo 5 (1,3%) Peridispositivo 45 (11,3%)

*Reproducción de la tabla 19. Resultados clínicos durante el seguimiento*

Estos datos excepcionales son muy similares y reproducibles con los publicados en el resto de registros en práctica real. Reducciones muy importantes del riesgo tanto embólico como de sangrados, que hablan de la utilidad de la técnica y respaldan la generalización de su uso e indicaciones creciente en nuestro medio. Entre las críticas, que siempre enriquecen y permiten seguir mejorando, se citan el posible riesgo sobre estimado de escalas como CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc y HASBLED, con más de 10 años ya desde su validación y la implementación actual de nuevas terapias (ACOD) que también reducirían las complicaciones. Por desgracia, serían necesarios ECA para aportar evidencia suficiente a estos debates y tendremos que esperar a los resultados de los mismos en los próximos años.

Destacar, por último, de este análisis descriptivo una mortalidad del 29%, si bien hay que ponerlo en contexto de un seguimiento muy amplio (más de 30 meses de media y con pacientes reclutados desde el año 2009), junto con las importantes comorbilidades de gran parte de los enfermos. Por el contrario, las muertes de causa cardiovascular tan solo supusieron el 19,6% de las muertes. Como veníamos haciendo mención a lo largo de toda la discusión, el perfil de pacientes es claro, enfermos de edad avanzada, con múltiples comorbilidades y por ello mortalidades elevadas durante el seguimiento no son de extrañar.

Citando también ya los seguimientos, aunque la media se sitúe en prácticamente 3 años (uno de los seguimientos más prolongados en este tipo de registros), debemos destacar que una gran parte de la muestra presenta seguimientos a más de 5 o incluso 10 años, estando “penalizados” los datos finales por el mayor número de cierres realizados en los años 2018-2020 y su consecuente menor tiempo de seguimiento.

### **Tratamiento antitrombótico durante el seguimiento**

Tras más de 30 meses de seguimiento medio, el tratamiento final que estaban recibiendo la mayoría de los enfermos era antiagregación simple, en especial ácido acetil salicílico 100 mg al día (66%). El clopidogrel en monoterapia se identificó en un 7,5% de la población y la doble terapia antiagregante se mantuvo en una cifra similar (7,8%). Los anticoagulantes de acción directa pueden verse en un 8,6% de los pacientes con cierre, siendo residual el uso de enoxaparina o acenocumarol (1,5%).

Un dato a destacar en esta discusión es que hasta 54 enfermos suspendieron todo tiempo de tratamiento antitrombótico en algún momento del seguimiento (13,6%). Entre las causas, destacaban los sangrados (especialmente digestivos) como principal motivo. Previamente ya citamos estas situaciones de abstención farmacológica y sus posibles implicaciones prácticas (seguridad objetivada en un reciente registro multicéntrico publicado con población de nuestra muestra incluida) y no entraremos en mayores detalles por estar fuera del objetivo principal del estudio, pero será una opción terapéutica a contemplar cada día con mayor evidencia.

<b>AAS en monoterapia</b>	234 (66,3%)
<b>Clopidogrel en monoterapia</b>	30 (7,56%)
<b>DAPT</b>	31 (7,81)
<b>Anti-vitamina K</b>	6 (1,5%)
<b>Enoxaparina</b>	6 (1,5%)
<b>Anticoagulante acción directa</b>	34 (8,6%)
<b>Ausencia de tratamiento</b>	54 (13,6%)

*Reproducción de la tabla 20. Tratamiento antitrombótico durante el seguimiento.*

### 7.3 Comparación entre poblaciones: hemorragia intracraneal y otras indicaciones

Un aspecto importante a analizar y discutir serían los datos obtenidos en la población específica que se sometió al cierre por un sangrado cerebral. Múltiples son los registros o series de casos, que muestran los resultados del COI independientemente de sus indicaciones. En los últimos años han ido apareciendo subanálisis que muestran la seguridad y eficacia del cierre en determinadas subpoblaciones con características o condicionantes muy específicos, como podría ser la hemorragia intracraneal.

Pacientes con un antecedente muy grave como son los sangrados cerebrales y la necesidad de continuar previniendo los fenómenos embólicos ante el alto riesgo (FA y  $CHA_2DS_2VASc >1$ ), será un grupo de especial interés a la hora de indicar y analizar los resultados de este intervencionismo. Algunas peculiaridades propias se nos presentan desde el inicio, como la necesidad de anticoagular al paciente puntualmente durante el procedimiento (por norma, como vimos en previamente, con heparina para  $ACT >250$  s) o la terapia antitrombótica tras el mismo, serán algunas de las controversias actuales.

Nuestra población con cierre tras sangrado cerebral (115 enfermos) será uno de los más numerosos hasta la fecha, de ahí la relevancia de estos datos.

Sí es cierto, y volveremos a incidir en el capítulo de *limitaciones*, que al tratarse de un registro no aleatorizado no podemos generalizar nuestros resultados, pues somos conscientes de los sesgos de selección de este tipo de pacientes (indicación del cierre tras la valoración de neurología y cardiología); o los diferentes tipos de sangrados cerebrales, subpoblaciones todas ellas con características muy distintas y también presentes en nuestro estudio y todas categorizadas dentro del mismo grupo.

#### Características basales

Entrando en los resultados específicos del grupo de estudio, pacientes con hemorragia intracraneal y FA a los que se les realizó un COI, nos encontramos con las siguientes diferencias respecto al resto de pacientes sometidos al mismo intervencionismo, pero por distintas indicaciones (sangrados digestivos, enfermedad renal crónica, ictus embólicos recurrentes...), tabla 21 del apartado resultados:



CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc: los pacientes con HIC presentaban un mayor riesgo embólico que el resto de población sometida a cierre. Con un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc medio de 4,95 frente al 4,5 del grupo general, se alcanzaron diferencias significativas (p=0,015).

HASBLED: la escala predictora de sangrados también superaba de manera significativa (p=0,045) el riesgo del resto de grupos (3,89 frente a 3,71).

Con ello podemos decir de forma objetiva que se trataría de una población de muy alto riesgo, tanto isquémico como hemorrágico. Incluso aún más que el resto de pacientes sometidos a COI. Esto es algo previsible, dada la gravedad de los sangrados cerebrales, y no hace más que respaldar la indicación de este tipo de intervencionismo sobre un grupo de enfermos especialmente vulnerable ya no solo a los fenómenos embólicos, también hemorrágicos.

Factores de riesgo cardiovascular: dentro de los FRCV clásico (HTA, dislipemia, diabetes, tabaquismo...) no encontramos diferencias entre ambos grupos. La ausencia de diferencias significativas nos permite evitar posibles sesgos a la hora de establecer hipótesis o conclusiones.

Complicaciones cardiovasculares: salvo el antecedente de ictus isquémico previo, muy prevalentes en los pacientes con HIC como hemos descrito a lo largo de nuestro documento (asociación entre hemorragias y eventos isquémicos), que son claramente más frecuentes en los pacientes con HIC (50% vs 27,8%; p<0,001); el resto de comorbilidades cardiacas era más habitual en el grupo de cierre diferente a la HIC.

	<b>Hemorragia intracraneal (n = 115)</b>	<b>Otras indicaciones (n = 282)</b>	<b>P</b>
<b>Edad (años)</b>	78,48 ± 8,3	78,29 ± 6,96	0,816
<b>Sexo (varón)</b>	71 (61,74%)	178 (63,1%)	0,749
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc</b>	4,95 ± 1,43	4,59 ± 1,29	<b>0,015</b>
<b>HASBLED</b>	3,89 ± 0,71	3,71 ± 0,98	<b>0,045</b>
<b>Hipertensión arterial</b>	100 (87,7%)	242 (85,8%)	0,617
<b>Dislipemia</b>	59 (51,8%)	146 (51,8%)	0,997
<b>Diabetes mellitus</b>	54 (47,4%)	104 (36,9%)	0,054
<b>Tabaquismo</b>	10 (8,9%)	36 (12,8%)	0,285
<b>Ictus isquémico previo</b>	57 (50%)	78 (27,8%)	<b>0,000</b>
<b>AIT previo</b>	7 (6,1%)	19 (6,7%)	0,828
<b>Embolia sistémica</b>	10 (8,8%)	50 (17,8%)	<b>0,025</b>
<b>Insuficiencia cardiaca</b>	18 (15,8%)	108 (38,3%)	<b>0,000</b>
<b>Cardiopatía isquémica</b>	16 (14%)	82 (29,2%)	<b>0,002</b>
<b>Enfermedad vascular periférica</b>	6 (5,3%)	46 (16,3%)	<b>0,003</b>
<b>Enfermedad renal crónica avanzada (FGe &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	3 (2,6%)	42 (14,9%)	<b>0,000</b>
<b>Hepatopatía</b>	2 (1,8%)	16 (5,7%)	0,093

*Reproducción de la tabla 21. Características basales de los pacientes con COI y hemorragia intracraneal frente al resto de cierres e indicaciones.*

### Tratamiento antitrombótico previo al cierre

A la hora de analizar los resultados en cuanto al tratamiento antitrombótico que presentaba el grupo de HIC frente al resto de indicaciones de cierre debemos destacar, en primer lugar, la ausencia de este. La **abstención terapéutica** es precisamente el dato más llamativo entre los pacientes con FA e indicación de ACO indefinida que han sufrido un sangrado cerebral. Más del 15 % de los mismos estaría sin recibir ningún tipo de tratamiento, cifra llamativamente superior al 2,48% del resto de enfermos con COI ( $p < 0,001$ ) y que ejemplifica muy bien la falta de evidencia o consenso médico en esta complicación tan grave como es la HIC.

	Hemorragia intracraneal	Otras indicaciones	p
<b>AAS en monoterapia</b>	29 (26,9%)	33 (12,7%)	0,001
<b>Inhibidor ADP en monoterapia</b>	1 (0,9%)	12 (4,6%)	0,119
<b>DAPT</b>	3 (2,7%)	22 (7,8%)	0,062
<b>Anti-vitamina K</b>	35 (31,5%)	73 (25,9%)	0,259
<b>Heparina de bajo peso molecular</b>	15 (13%)	54 (19,1%)	0,145
<b>Anticoagulantes de acción directa</b>	14 (12,2%)	81 (28,7%)	0,000
<b>Abstención terapéutica</b>	18 (15,6%)	7 (2,48%)	0,000

*Reproducción de la tabla 22. Diferencias entre las terapias antitrombóticas previas al cierre entre los diferentes grupos de indicación.*

Otro dato a destacar es la generalización del uso de ácido acetil salicílico entre los pacientes con FA y sangrado cerebral (26,9%), práctica habitual, pero sin ninguna evidencia científica que la respalde y que a día de hoy sabemos incluso contraindicada. Estas cifras son claramente superiores a las objetivadas en el resto de pacientes con COI (26,9% vs 12,7%;  $p < 0,001$ ) y podrán ser discutidas más adelante con detenimiento.

## Resultados del procedimiento

Una de las tablas más interesantes y con mayor peso en el estudio, serán los resultados en cuanto al procedimiento en función de la indicación del cierre. El grupo con antecedente de sangrado cerebral podría ser, a priori, de mayor riesgo y por tanto sus resultados de seguridad, eventos intraquirúrgicos, negativos. Como se objetiva en el análisis adjunto, no existe ninguna diferencia en cuanto a la técnica, resultados ni complicaciones hospitalarias descritas:

Anestesia general: en más de la mitad de los casos el procedimiento requirió de la anestesia del enfermo, tanto en el grupo HIC como en el resto de cierres (59,5% vs 55,4%;  $p=0,46$ ), sin diferencias significativas.

Técnicas de imagen intraprocedimiento: nuevamente no se identifican diferencias entre grupos, lo cual descarta sesgos en cuanto al procedimiento o la técnica empleada. La generalización del uso de sondas micro ocurrió de manera similar en ambos brazos de la comparación (39,6% en el grupo HIC y 42,2% en el resto;  $p=0,643$ ).

Es decir, estos primeros datos nos hablan de que técnicamente el procedimiento se realizó sin diferencia alguna, siguiendo para todos los enfermos el mismo procedimiento estipulado en las distintas etapas del registro. La necesidad inicial de intubación y anestesia general o el desarrollo e implementación de la sedación consciente y las sondas microETE no presentó ninguna diferencia entre grupos.

Oclusión completa: con un 96,5% de éxito y un 95,4%, respectivamente, podemos considerar al COI como un procedimiento con unos resultados excepcionales en nuestro centro y con independencia del tipo de población o indicación analizadas.

Fugas peridispositivos: nuevamente, considerando los 3 mm como valor de referencia para establecer la fuga (sensibilidad aumentada respecto a los estudios iniciales), los pacientes con *leaks* periprotésicos fueron reducidos, 3,5% en el grupo de sangrados cerebrales y 6% en el resto de indicaciones, sin diferencias significativas ( $p=0,307$ ).

Sangrados pericárdicos: tan solo se dio un caso de taponamiento cardiaco intraquirúrgico y este ocurrió en el grupo contrario a los pacientes con HIC. Con más de 100 pacientes analizados es un dato a destacar que esta población de tan alto riesgo hemorrágico no haya presentado más complicaciones durante la técnica, demostrando una vez más su seguridad.

Ictus isquémicos o hemorrágicos: de manera similar a lo descrito previamente, únicamente un paciente del grupo de cierre *común* sufrió un evento isquémico durante el procedimiento. Probablemente este sea el dato que mayor seguridad y respaldo otorga a esta técnica sobre los pacientes con sangrado cerebral. Una de las críticas a la hora de dar a conocer esta técnica en pacientes con HIC es la posible contraindicación para administrar anticoagulantes como la heparina y aún más, asegurar niveles de anticoagulación durante el procedimiento que nos permitan realizar el cierre con seguridad. Pues al contrario de lo que podría pensarse, la técnica no se ha asociado con un exceso de riesgo de sangrados durante el procedimiento, datos concordantes con los resultados presentados en diversas series de casos o subanálisis descritos hasta la fecha.

Con esta evidencia creciente se pretende respaldar un recurso pujante como es el COI en una población tan específica y de tan alto riesgo. Si bien debemos insistir, una vez más, en la importancia de la selección de candidatos tras la valoración conjunta por neurología y cardiología, pero sí estamos llegando a un momento en el cual hay que tener en mente el cierre de orejuela como recurso habitual para la mayoría de estos enfermos. Conocido el alto riesgo embólico y de sangrado, el COI puede situarse como una de las alternativas más atractivas para estos enfermos.

		<b>Hemorragia intracraneal</b>	<b>Otras indicaciones</b>	<b>p</b>
<b>Tipo de anestesia</b>	Local	45 (40,5%)	125 (44,6%)	0,461
	General	66 (59,5%)	155 (55,4%)	
<b>Modalidad de imagen</b>	ETE (sonda X8-3t)	70 (60,87%)	160 (56,73%)	0,958
	Micro-ETE (sonda S8-3t)	44 (39,6%)	119 (42,2%)	0,643
	ICE	1 (1,4%)	3 (2%)	0,768
Contraste (ml)		177,71 ± 108,6	157,13 ± 87,68	0,089
Tiempo de fluoroscopia (min)		14,28 ± 6,36	14,59 ± 6,8	0,757
Oclusión completa		111 (96,5%)	269 (95,4%)	0,613
<b>Shunt residual</b>		5 (4,3%)	20 (7,1%)	0,307
• Intradispositivo		1 (0,9%)	3 (1,06%)	
• Peridispositivo		4 (3,5%)	17 (6,03%)	
<b>Complicaciones mayores intraprocedimiento</b>		1 (0,9%)	7 (2,5%)	0,480
• Taponamiento		0	1 (0,4%)	
• Ictus		0	1 (0,4%)	
• Embolización del dispositivo		1 (0,9%)	0	
• Complicación vascular		0	1 (0,4%)	
• Otras		0	5 (1,8%)	

*Reproducción de la tabla 23. Resultados intraprocedimiento comparando los grupos de sangrado cerebral frente al resto de indicaciones.*

### Resultados intrahospitalarios

Como indicábamos anteriormente, uno de los aspectos fundamentales a la hora de valorar o analizar los resultados de una nueva técnica o indicación, son sus resultados intrahospitalarios. Conceptos como mortalidad durante el ingreso, días de estancia, consumo de recursos, complicaciones acontecidas... son algunos de los indicadores siempre presentes a la hora de hacer balance.

Si veíamos la importancia que estos resultados tenían dentro del grupo global de COI al tratarse de una terapia invasiva en una población mayoritariamente anciana y pluripatológica, más relevancia aún si cabe cobrará el análisis específico de una población tan seleccionada y complicada como es la de pacientes con el antecedente de sangrado intracraneal y FA.

Mortalidad: quizás el primer valor a analizar en la mayoría de registros clínicos, la mortalidad hospitalaria, fue anecdótica. Como señalábamos en los resultados globales, tan solo 3 pacientes fallecieron durante el ingreso asociado al intervencionismo. Un único paciente del grupo HIC (0,9%) y dos pacientes en el resto de cierres (0,7%), sin ninguna diferencia entre ambas poblaciones.

Estancia hospitalaria: Con estancias medias inferiores a las 48 horas, no se evidencia ninguna diferencia entre los pacientes con sangrado cerebral y el resto de indicaciones (1,67 días frente a 1,72 días;  $p=0,863$ ).

Ingreso en UCIC: nuevamente datos parejos, cercanos al 60% en ambos grupos. Como hemos comentado con anterioridad estos resultados se han visto claramente mejorados en los últimos tres años tras la instauración del intervencionismo guiado por sondas micro-ETE y la posibilidad de prescindir de una anestesia general e intubación orotraqueal.

Eventos isquémicos: Sin diferencias estadísticamente significativas, la seguridad del procedimiento en el grupo de sangrados cerebrales es tal que no se registró ningún ACV isquémico durante la hospitalización, por uno (0,4%) que sí ocurrió en el resto de cierres. AIT se registraron tres, uno en el grupo de HIC y dos en el resto de procedimientos, todos ellos con recuperación completa y sin secuelas.

**Sangrados:** hemorragias mayores (*BARC 3*) se identificaron 10 durante el ingreso y tan solo una de ellas (0,9%) tuvo lugar en los pacientes con HIC. Las 9 restantes (3,2%) se computaron al grupo contrario, si bien no se encontraron diferencias significativas ( $p=0,18$ ).

**Complicaciones vasculares:** tampoco hubo diferencias en la afectación vascular secundaria al acceso, describiéndose hematomas, fistulas o pseudoaneurismas en una baja proporción de enfermos con independencia del grupo al que correspondiesen.

**Derrame pericárdico:** tampoco es más frecuente en los pacientes con el antecedente de sangrado intracraneal, tanto es así que los 5 casos registrados con derrames moderados o graves (dos de ellos con necesidad de pericardiocentesis urgente) se dieron en el resto de COI.

	<b>Hemorragia intracraneal</b>	<b>Otras indicaciones</b>	<b>p</b>
<b>Estancia intrahospitalaria (días)</b>	1,67 ± 2,26	1,72 ± 2,14	0,863
<b>Ingreso en UCIC</b>	43 (60,6%)	135 (59,5%)	0,870
<b>Mortalidad intrahospitalaria</b>	1 (0,9%)	2 (0,7%)	0,844
<b>Ictus</b>			
• <b>Isquémico</b>	0	1 (0,4%)	0,374
• <b>AIT</b>	1 (0,9%)	2 (0,7%)	0,847
<b>Embolia sistémica</b>	0	0	NS
<b>Derrame pericárdico</b>			
• <b>≥ moderado</b>	0	5 (1,77%)	0,328
• <b>Pericardiocentesis</b>	0	2 (0,71%)	1
<b>Sangrado mayor</b>	1 (0,9%)	9 (3,2%)	0,180
<b>Complicaciones vasculares</b>	10 (8,7%)	13 (4,6%)	0,114
• <b>Hematoma femoral</b>	4 (3,6%)	7 (2,5%)	
• <b>Pseudoaneurisma</b>	1 (0,9%)	2 (0,7%)	
• <b>Fístula AV</b>	1 (0,9%)	3 (1,1%)	
<b>Terapia de reemplazo renal con HD</b>	0	13 (4,8%)	0,026

*Reproducción de la tabla 24. Resultados intrahospitalarios del cierre en los grupos de pacientes con sangrado cerebral frente al resto de indicaciones de COI. Destaca la similitud de resultados, tanto en eficacia como seguridad.*



### Tratamiento antitrombótico al alta

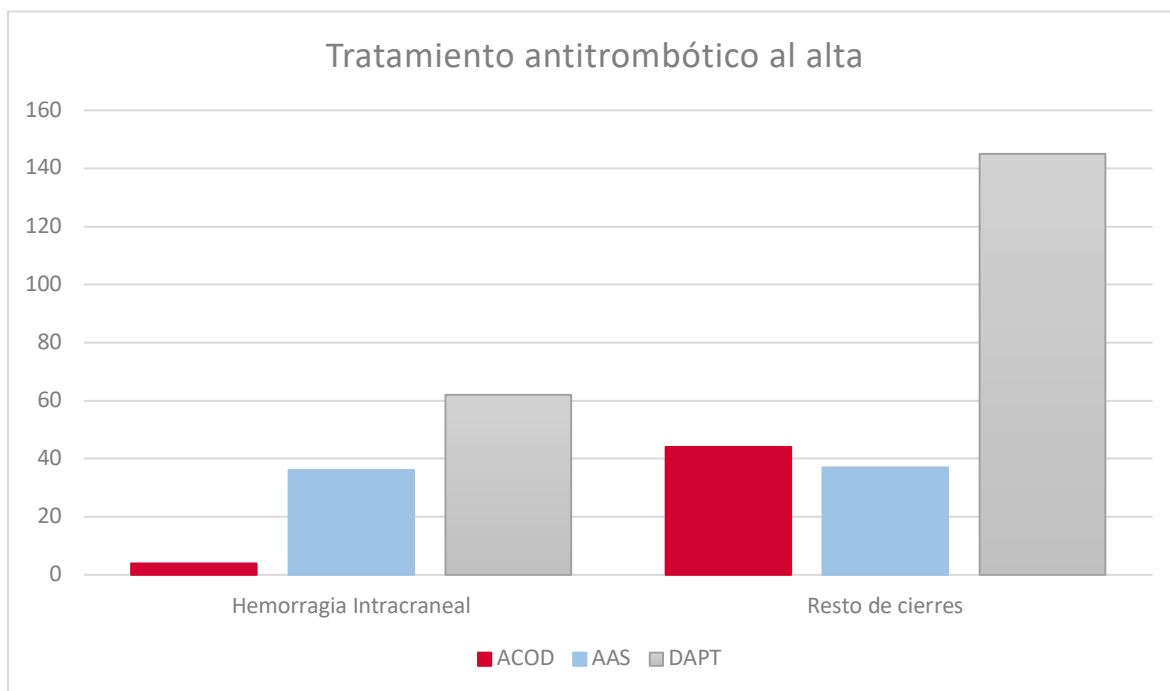
La descripción de la terapia médica acompañante al alta hospitalaria de los grupos de cierre por sangrado cerebral frente al resto de indicaciones resultará de especial interés y nos permite objetivar dos tendencias significativas.

**En primer lugar**, y a pesar de ser el grupo de mayor riesgo de sangrado probablemente, los enfermos con HIC y cierre, reciben en más del 50% de los casos doble terapia antiagregante con AAS y clopidogrel durante 45 días; como el resto de pacientes sometidos a cierre ( $p=0,85$ ). Sí hay que destacar la menor prescripción de terapias anticoagulantes y el aumento significativo de la monoterapia con aspirina (31,3% frente a tan solo el 13,1% del resto de cierres;  $p<0,001$ ). Esto parece lógico pues asumimos que se trata de pacientes de muy alto riesgo de sangrado, especialmente cerebral y las consecuencias que este puede conllevar.

	<b>Hemorragia intracraneal</b>	<b>Otras indicaciones</b>	<b>p</b>
<b>AAS en monoterapia</b>	36 (31,3%)	37 (13,12%)	0,000
<b>Clopidogrel en monoterapia</b>	1 (0,87%)	9 (3,19%)	0,295
<b>DAPT (AAS + inhibidor de ADP)</b>	62 (53,9%)	145 (51,41%)	0,852
• Clopidogrel	62		
• Ticagrelor	0	1	
• Prasugrel	0	1	
<b>Anti-vitamina K</b>	1 (0,87%)	7 (1,8%)	0,451
<b>Enoxaparina</b>	4 (3,48%)	42 (14,89%)	0,002
<b>Anticoagulante acción directa</b>	4 (3,48%)	44 (11,08%)	0,001

*Adaptación de la tabla 25. Comparativa entre los tratamientos antitrombóticos al alta de los enfermos con cierre por sangrado cerebral frente al resto de indicaciones.*

**En segundo lugar,** y también de una manera destacable (y estadísticamente



*Reproducción del gráfico 4. Comparación del tratamiento antitrombótico al alta en los pacientes con antecedente de hemorragia intracraneal y el resto de indicaciones*

significativa) nos encontramos con la mínima prescripción de terapias anticoagulantes en pacientes con cierre tras un sangrado cerebral (**gráfico 4**). Por ejemplo, los ACOD suponen más del 10% (44 enfermos) de fármacos indicados tras un COI en pacientes sin antecedente de HIC y en cambio este tipo de moléculas prácticamente nunca se indicaba si existía el antecedente de sangrado cerebral (4 enfermos, 3,5%;  $p=0,001$ ). Datos similares se observan con el resto de terapias anticoagulantes.

Nuevamente, el antecedente de una HIC nos marcará a la hora de elegir la terapia adyuvante. Por suerte veremos que estas diferencias no suponen un aumento de eventos en el seguimiento.

### Resultados a largo plazo del cierre percutáneo

Conocidos los buenos resultados del COI respecto a los datos estimados en las escalas predictoras CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc y HASBLED, menos evidencia existe en relación al intervencionismo en una población de tanto riesgo como los enfermos con sangrado intracraneal. Analizamos los resultados a largo plazo en eficacia y seguridad de los COI en el grupo HIC comparándolos con el resto de cierres.

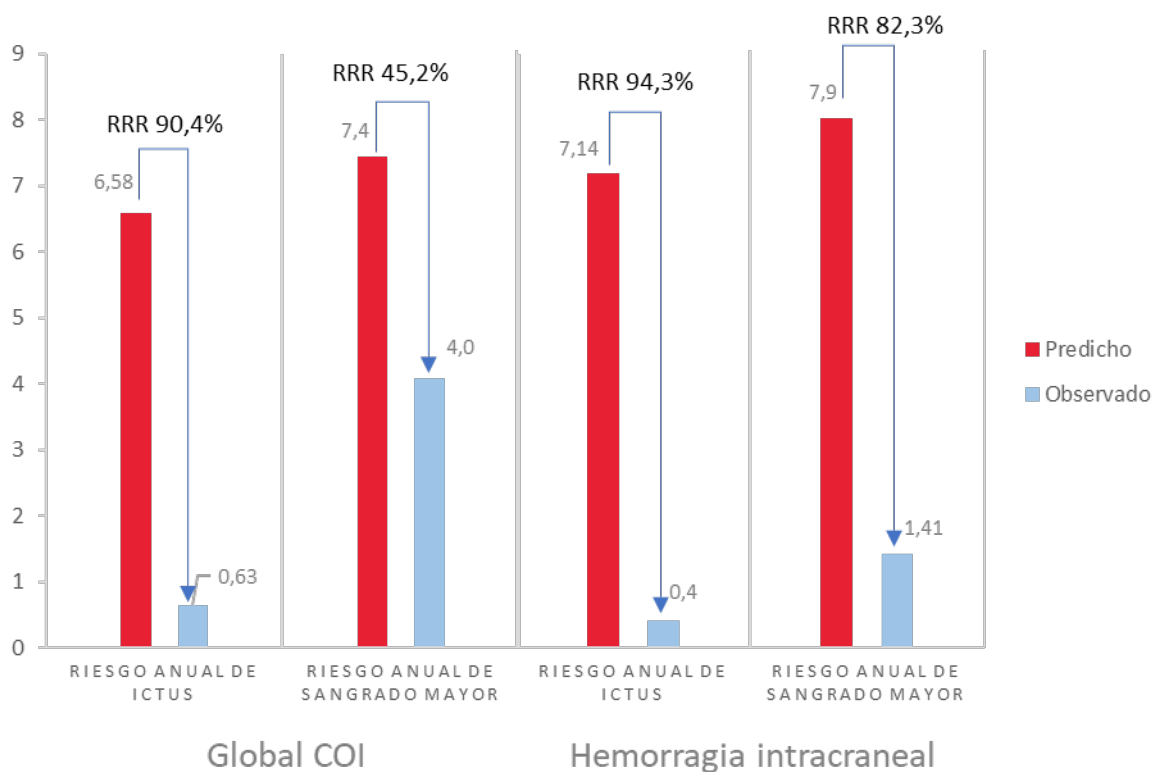
	<b>Hemorragia intracraneal</b>	<b>Otras indicaciones</b>	<b>p</b>
<b>Tiempo de seguimiento (meses)</b>	51,19 ± 30	25,36 ± 22,2	0,000
<b>Mortalidad durante el seguimiento</b>	30 (26,09%)	87 (30,85%)	0,431
<b>Mortalidad de causa cardiovascular</b>	3 (2,61%)	20 (7,09%)	0,096
<b>MACE</b>	41 (35,6%)	121 (41,62%)	0,061
<b>Ictus</b>			
• <b>Ictus isquémico</b>	2 (1,72%)	5 (4,35%)	1
• <b>AIT</b>	1 (0,85%)	1 (0,35%)	0,478
<b>Embolia sistémica</b>	0	0	-
<b>Sangrado</b>			0,001
• <b>Digestivo</b>	4 (3,48%)	22 (7,8%)	
• <b>Intracraneal</b>	3 (2,61%)	0	
• <b>ORL</b>	0	3 (1,06%)	
• <b>Genitourinario</b>	1 (0,85%)	3 (1,06%)	
<b>Reingreso</b>	38 (32,76%)	131 (46,45%)	0,058
<b>Trombo sobre dispositivo</b>	5 (4,35%)	7 (2,48%)	0,328
<b>Fuga residual</b>	13 (11,3%)	37 (13,12%)	0,371
• <b>Intradispositivo</b>	0	5 (1,79%)	
• <b>Peridispositivo</b>	13 (11,3%)	32 (11,35%)	

*Reproducción de la tabla 26. Resultados durante el seguimiento de eficacia y seguridad del procedimiento de cierre de orejuela en pacientes con HIC frente al resto de indicaciones de oclusión.*

Destacamos los buenos datos en cuanto a mortalidad del grupo de HIC, incluso inferior al resto de los pacientes sometidos al intervencionismo (sin diferencias significativas). La incidencia de ictus o AIT fue similar y sí se objetiva un exceso de sangrados intracraneales (incidencia acumulada del 2,6%) en comparación con los pacientes que no presentaban hemorragia cerebral previa, algo lógico al haber descrito ya en varias ocasiones el exceso de riesgo de resangrados que supone el antecedente de HIC. Aun así, con tan solo un 2,6% de sangrados estos datos son mucho mejores a los estimados o descritos en otras series de enfermos con el antecedente de sangrados

cerebrales. Por el contrario, otro tipo de sangrados como los digestivos fueron menos prevalentes dentro del grupo HIC, aunque estas diferencias, dada la baja casuística de complicaciones, no alcanzó diferencias significativas.

Para finalizar, hay que destacar que el cierre percutáneo en pacientes con el antecedente de sangrado intracraneal redujo el riesgo de sangrados en términos absolutos en un 6,5% y relativos del 82% (incidencia anual de hemorragias del 1,4%) respecto al predicho por las escalas y su correspondiente puntuación asignada. En cuanto a la incidencia anual de ictus isquémicos se obtuvo un 0,4% de eventos (RAR 6,7% y RRR 94%). **El gráfico 11** adjunto ejemplifica muy bien estos datos y la importancia que puede tener esta técnica en este perfil de pacientes de tan alto riesgo.



*Reproducción del gráfico 5 Reducción relativa del riesgo de ictus y sangrado mayor con respecto al predicho por las escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc y HASBLED en toda la muestra de pacientes y en los pacientes con hemorragia intracraneal.*

### Tratamiento antitrombótico durante el seguimiento

El tratamiento médico adyuvante que terminaron recibiendo los pacientes sometidos a cierre vemos que varió en función de la indicación. Así nos encontramos con la terapia única con AAS como elección mayoritaria en el grupo de pacientes con HIC (67,82%), claramente superior al resto de cierres ( $p=0,01$ ).

Muy representativo del alto riesgo hemorrágico de estos enfermos es la abstención terapéutica en un número muy elevado de enfermos, significativamente entre aquellos con el antecedente de sangrado cerebral (15,6% frente al 9,9%;  $p=0,03$ ). Siguiendo con ello, se identifica un porcentaje muy superior de cierres con anticoagulación mantenida o reiniciada durante el seguimiento dentro del grupo que no había sufrido hemorragias cerebrales.

	<b>Hemorragia intracraneal</b>	<b>Otras indicaciones</b>	<b>p</b>
<b>AAS en monoterapia</b>	78 (67,82%)	156 (55,32%)	0,01
<b>Clopidogrel en monoterapia</b>	4 (3,48%)	16 (5,67%)	0,08
<b>DAPT (AAS + clopidogrel)</b>	4 (3,48%)	27 (9,57%)	0,045
<b>Anti-vitamina K</b>	3 (2,6%)	3 (1,06%)	0,216
<b>Enoxaparina</b>	3 (2,6%)	3 (1,06%)	0,216
<b>Anticoagulante acción directa</b>	5 (4,35%)	29 (10,28%)	0,06
<b>Ausencia de tratamiento</b>	18 (15,6%)	28 (9,9%)	0,03

*Reproducción de la tabla 27. Estrategias antitrombóticas durante el seguimiento de los pacientes sometidos a cierre tanto en el grupo HIC como en el resto de indicaciones.*

Una vez más, el antecedente del sangrado intracraneal marcará las decisiones clínicas, a la espera de estudios aleatorizados que puedan establecer pautas específicas, pero que a día de hoy no se esperan, y por ello tiene aún más valor el trabajo realizado durante años por los cardiólogos, neurólogos y demás especialidades implicadas en el manejo de estos enfermos en nuestro entorno. El seguimiento de estos primeros pacientes y el análisis de los datos recogidos supone un respaldo científico al buen hacer clínico diarios de todos estos profesionales.

## 7.4 Comparación entre grupos: precoz y tardío

Por último, tenemos la comparativa entre el momento, el tiempo, en el que realizar el cierre de orejuela tras una hemorragia intracraneal. Este dato nunca antes ha sido investigado y por ello, junto con las importantes implicaciones clínicas y prácticas que podría conllevar, se convirtió en el objetivo principal de nuestro trabajo.

Hemos visto la idoneidad del COI en los pacientes con HIC, con reducciones del 90% del RR respecto a ictus embólicos o del 80% frente a los sangrados, datos muy similares a los publicados por *A. Tzikas* y colaboradores en el subanálisis del registro ACP (174), donde ya mostraban una reducción del 75% del riesgo de ictus y del 79% de sangrados. También en estos registros se comprobó la seguridad de la técnica, con datos similares al resto de indicaciones de cierre, sin describir un aumento de los sangrados o complicaciones, al igual que vimos en nuestras comparativas previas. Sin embargo, nunca antes se había investigado a cerca del momento idóneo para plantear el COI.

La corta vida de la técnica, poco más de una década en la que han ido aumentando sus indicaciones e instaurándose como una solución indispensable para muchos enfermos; los estudios de seguridad iniciales, alejados de la práctica clínica diaria y que establecían estrictos criterios de selección (ausencia de sangrados los meses previos, FG superiores a 30 ml/min/m<sup>2</sup>, posibilidad de ACO, ...), hacían muy difícil la obtención de estos datos.

La posibilidad de retirar la ACO, reducir el riesgo de nuevos sangrados, y controlar el riesgo embólico, con un procedimiento cada vez más seguro y eficaz, hizo que desde un primer momento el número de casos referidos para el cierre destacara sobre el de otras indicaciones en principio más frecuentes en nuestro medio. No tardaría en aparecer la cuestión que centra este estudio, “¿cuándo podemos realizar el cierre de orejuela izquierda tras una hemorragia intracraneal?”.

Desde hace años es objeto de debate el momento más indicado para reiniciar la ACO en pacientes con FA e indicación de ACO permanente que han sufrido un sangrado cerebral. Decenas de publicaciones han sido repasadas a lo largo de la obra junto con más de veinte guías de práctica clínica de diferentes países y especialidades, y ninguna establece con evidencia ni determinación la respuesta a esta pregunta, siendo necesario a

día de hoy continuar individualizando en función de parámetros tan variables como: tipo de hemorragia, localización, lesiones residuales, secuelas o comorbilidades del paciente.

Sí parece existir consenso en que los pacientes con HIC tienen un alto riesgo de volver a sangrar, especialmente en los tres primeros meses tras el evento inicial. También algunas de las publicaciones citadas con anterioridad nos indicaban la necesidad de reiniciar la ACO como medida profiláctica de fenómenos embólicos de manera precoz, entre las 4-12 semanas tras el sangrado. Este riesgo beneficio debería ser siempre analizado previamente por el equipo sanitario responsable de los pacientes.

Con todo, si pudiéramos dar solidez a nuestra hipótesis inicial de trabajo en la cual el COI es, al menos, igual de seguro y eficaz realizado de manera **precoz** (en los primeros 90 días tras el sangrado) que de forma diferida (grupo **tardío**, más de 90 días tras el evento), estableceríamos una alternativa con potenciales ventajas para este perfil de pacientes: reducir el tiempo sin tratamiento o medidas protectoras frente al ictus, prescindir de la ACO, reducir el riesgo de sangrados o planificar el proceso desde el mismo momento del ingreso, optimizando recurso y evitando inercias terapéuticas al alta.

Estas y otras cuestiones son las que discutiremos en los siguientes párrafos, entrando en los resultados de nuestra muestra y las limitaciones que los mismos nos puedan generar.

### Características basales

Dentro de la población de intervencionismo (COI) ante sangrado intracraneal (hic) y FA (n=115) realizamos dos grupos en función del momento del cierre y el tiempo transcurrido con respecto a la hemorragia intracraneal.

- a) **Grupo precoz:** cierre realizado en los primeros 90 días (68 enfermos)
- b) **Grupo tardío:** cierre realizado tras los primeros 90 días (47 enfermos)

Cohortes sin diferencias en cuanto a las características basales (edad, sexo, riesgo embólico y hemorrágico) y con ligeras diferencias en alguno de los FRCV clásicos como la dislipemia o diabetes, más prevalente en el grupo de cierre precoz, o comorbilidades como la insuficiencia cardiaca o la enfermedad renal crónica, en el brazo tardío; significación probablemente no importante y debida al azar dado el número de eventos registrados en cada brazo (**tabla 28**).

Destacar el número tan elevado de enfermos a los cuales se les realizó el cierre de manera precoz (68), en los primeros 90 días tras el sangrado cerebral. Esto es en gran parte debido a las buenas impresiones obtenidas por los médicos responsables del proyecto, que se traducen como hemos visto en secciones anteriores, en un número creciente de pacientes derivados para COI en los últimos años.



	<b>Grupo precoz (n = 68)</b>	<b>Grupo tardío (n = 47)</b>	<b>P</b>
<b>Edad (años)</b>	78,06 ± 6,82	79,11 ± 7,19	0,436
<b>Sexo (varón)</b>	38 (55,9%)	32 (69,6%)	0,141
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc</b>	4,88 ± 1,45	5,04 ± 1,41	0,558
<b>HASBLED</b>	3,87 ± 0,77	3,93 ± 0,62	0,618
<b>Hipertensión arterial</b>	61 (89,7%)	39 (82,98%)	0,432
<b>Dislipemia</b>	41 (60,3%)	18 (38,3%)	0,027
<b>Diabetes mellitus</b>	40 (58,82%)	14 (29,79%)	0,003
<b>Tabaquismo</b>	5 (7,6%)	5 (10,64%)	0,548
<b>Ictus isquémico previo</b>	31 (45,6%)	26 (55,32%)	0,252
<b>AIT previo</b>	4 (5,9%)	3 (6,38%)	1
<b>Embolismo sistémico</b>	6 (9%)	4 (8,51%)	0,962
<b>Insuficiencia cardiaca</b>	7 (10,3%)	11 (23,4%)	0,05
<b>Cardiopatía isquémica</b>	10 /14,7%)	6 (12,77%)	0,802
<b>Enfermedad vascular periférica</b>	3 (4,4%)	3 (6,38%)	0,621
<b>Enfermedad renal crónica avanzada (FGe &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	0	3 (6,38%)	0,035
<b>Hepatopatía</b>	2 (2,9%)	0	0,246

*Reproducción de la tabla 28: características basales de los dos grupos de pacientes con HIC y COI en función del momento del cierre (Precoz o Tardío). Grupos muy similares, sin grandes diferencias que nos hagan pensar en sesgos significativos.*

### Tratamiento antitrombótico previo al cierre

Los pacientes que se sometían al COI tras un sangrado cerebral no presentaron diferencias en cuanto a los fármacos prescritos hasta el procedimiento. Una vez más, destacar que cerca del 30% estaba antiagregado como única “*terapia*” para prevenir eventos embólicos, cuando desde hace años sabemos que esto es totalmente insuficiencia.

Además, más del 10% de los pacientes con cierre en los primeros 90 días, acudía al procedimiento con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), porcentaje que se disparaba hasta el 17% en el grupo de cierre tardío. Esta práctica no es del todo extraña en determinado perfil de paciente de alto riesgo, como el aquí tratado o los oncológicos o postoperados.

Un dato muy significativo es el incremento de enfermos sin tratamiento alguno, sin protección embólica alguna, que recibían el cierre de orejuela con una demora superior a los 90 días (19% frente a tan solo un 10% de abstención terapéutica en el grupo precoz;  $p=0,002$ ). Esto es, pacientes que durante largo periodo de tiempo estuvieron sin protección frente al ictus embólico por el alto riesgo de sangrado que presentaban.

	<b>Cierre precoz (n = 68)</b>	<b>Cierre tardío (n = 47)</b>	<b>p</b>
<b>AAS en monoterapia</b>	19 (27,94%)	10 (21,28%)	0,493
<b>Clopidogrel en monoterapia</b>	0	1 (2,13%)	0,398
<b>DAPT</b>	2 (2,94%)	1 (2,13%)	1
• <b>Clopidogrel</b>	1 (1,47%)	1	
• <b>Ticagrelor</b>	1 (1,47%)	0	
<b>Anti-vitamina K</b>	21 (30,88%)	14 (29,79%)	0,958
<b>Heparina de bajo peso molecular</b>	7 (10,3%)	8 (17%)	0,292
<b>Anticoagulantes de acción directa</b>	10 (14,7%)	4 (8,5%)	0,318
<b>Abstención terapéutica</b>	7 (10,3%)	9 (19,1%)	0,002

*Reproducción de la tabla 29: Resumen del tratamiento antitrombótico que permite objetivar diferencias significativas entre los pacientes con COI en los primeros 90 días frente al cierre diferido.*

Varios son los puntos a discutir respecto a la terapia antitrombótica previa al cierre de estos enfermos.

En primer lugar, señalar que la decisión acerca de la terapia farmacológica fue tomada de manera consensuada entre los equipos de neurología y cardiología que indicaron y aceptaron el COI. Con ello se muestra una vez más la falta de evidencia o criterio científico a la hora de reiniciar o no, o incluso anticoagulación o antiagregación, en este perfil de pacientes. Este será uno de los sesgos que comentaremos detenidamente en las limitaciones del trabajo, pues todos los pacientes fueron sometidos al COI y se trata por tanto de una población seleccionada, pues hemos visto en numerosos registros que las tasas de absentismo terapéutico suelen ser incluso mucho mayores a las aquí obtenidas. Esta misma limitación, insalvable al tratarse de un registro de casos de cierre, nos abriría una nueva incógnita y posible fortaleza del COI precoz, pues no sabemos cómo evolucionaron muchos pacientes hasta la realización del cierre, acumulándose el riesgo hasta la realización del mismo.

En segundo lugar, justificar la heterogeneidad de resultados, observándose terapias anticoagulantes, antiagregantes, dobles terapias o ausencia de medicación previa al cierre en un mismo centro y con unos mismos profesionales implicados en el procedimiento. Como venimos comentando, la falta de resultados sólidos y la complejidad y variabilidad entre pacientes y lesiones, hace imposible protocolizar completamente nuestras actuaciones, manteniendo una gran importancia la valoración clínica de los médicos responsables del enfermo. Sí hay que decir que este mismo problema se objetiva en todos los estudios realizados hasta el momento, incluyéndose perfiles de pacientes muy diferentes y tratamientos médicos variados.

### Resultados del procedimiento

Uno de los datos más interesantes, por lo novedoso, de comentar es el momento del cierre. El tiempo medio hasta el intervencionismo fue de tan solo 33,4 días ( $\pm 21,95$ ) en el grupo precoz frente a los más de 267 días ( $\pm 244,18$ ) en el brazo diferido. Hemos señalado ya la importancia de contar con un grupo de cierre precoz tan numeroso (68 pacientes), más teniendo en cuenta que habitualmente los estudios publicados hasta la fecha establecían restricciones en cuanto a los antecedentes de sangrados y por supuesto el tiempo de los mismos (al menos 6 meses tras un evento agudo en los estudios de seguridad).

		<b>Cierre precoz (n = 68)</b>	<b>Cierre tardío (n = 47)</b>	<b>p</b>
<b>Tiempo hemorragia-procedimiento (días)</b>		33,41 $\pm$ 21,95	267,04 $\pm$ 244,18	0,000
<b>Tipo de anestesia</b>				0,468
• <b>Local</b>		29 (42,65%)	16 (34,04%)	
• <b>General</b>		38 (55,88%)	28 (59,57%)	
<b>Modalidad de imagen</b>	ETE (sonda X8-3t)	40 (58,82%)	30 (63,83%)	0,214
	Micro-ETE (sonda S8-3t)	28 (41,18%)	16 (34,04%)	0,567
	ICE	0	1 (2,13%)	0,217
<b>Contraste (ml)</b>		168,91 $\pm$ 107,46	193 $\pm$ 110,31	0,278
<b>Tiempo de fluoroscopia (min)</b>		14,52 $\pm$ 5,85	13,86 $\pm$ 7,29	0,701
<b>Oclusión completa</b>		64 (94,1%)	46 (98%)	0,091
<b>Shunt residual</b>		4 (5,9%)	1 (2,13%)	0,119
• <b>Intradispositivo</b>		0		
• <b>Peridispositivo</b>		4 (5,9%)	1 (2,13%)	
<b>Complicaciones mayores intraprocedimiento</b>		1 (1,47%)	1 (2,13%)	0,398
• <b>Taponamiento</b>		0	0	-
• <b>Ictus</b>		0	1 (2,13%)	1
• <b>Embolización del dispositivo</b>		1 (1,47%)	0	0,409
• <b>Complicación vascular</b>		0	0	-
• <b>Sangrados</b>		0	0	-

*Reproducción de la tabla 30: resultados intraprocedimiento de los grupos precoz y tardío. Sin diferencias en cuanto a la técnica y sin eventos o complicaciones durante la misma.*

No se objetivaron diferencias durante el procedimiento quirúrgico de cierre entre los dos grupos analizados. Técnica muy segura con complicaciones excepcionales, un único ictus isquémico en el grupo diferido y una embolización de dispositivo en el grupo precoz, fueron las únicas complicaciones intraprocedimiento.

El COI una vez más demostró sus elevadas tasas de éxito con oclusiones completas en el 95% y 98% de los casos (precoz y tardío respectivamente, sin diferencias;  $p=0,091$ ). Fugas peridispositivos significativas (mayores a 3 mm) se describieron en 4 enfermos del grupo precoz y un único paciente del tardío ( $p=0,119$ ).

Las técnicas de imagen empleadas y la anestesia que precisaron los enfermos no difirieron de manera significativa.

El dato más esperado sería el análisis de los posibles sangrados cerebrales en el grupo precoz de cierre, al necesitarse heparinizar enfermos con una HIC las semanas previas. Como vemos no hubo ninguna complicación y al menos sí podríamos generar la hipótesis de que el COI precoz tras una HIC en población seleccionada parece ser una técnica igual de segura y eficaz que en el resto de pacientes.

### Complicaciones intrahospitalarias

Veníamos comentando que el cierre precoz, en los primeros días tras un sangrado cerebral, podría entrañar dudas acerca de su seguridad, especialmente en lo que respecta a los sangrados. Por ello, los resultados obtenidos de su evolución intrahospitalaria son de gran interés para nuestra práctica clínica diaria.

Podemos ver que se trata de un procedimiento seguro independientemente del momento de realización. Sin complicaciones destacables por sangrado en ninguno de los dos grupos, principal incógnita del grupo precoz (se describió un único sangrado digestivo significativo en el grupo precoz). Ninguna hemorragia intracraneal (resangrados) ni aumentos de volúmenes clínicamente relevantes (no se describió ninguna complicación cerebral durante su estancia hospitalaria) a nivel de posibles hematomas.

Incluso un dato siempre reportado, la mortalidad, permaneció prácticamente nula (un único evento en el grupo tardío y como consecuencia de las secuelas iniciales del sangrado, sin relación con el procedimiento).

	<b>Cierre precoz (n = 68)</b>	<b>Cierre tardío (n = 47)</b>	<b>p</b>
<b>Estancia intrahospitalaria (días)</b>	1,27 ± 1,2	2,36 ± 3,28	0,026
<b>Ingreso en UCIC</b>	28 (41,18%)	15 (31,92%)	0,579
<b>Mortalidad intrahospitalaria</b>	0	1 (2,13%)	-
<b>Ictus</b>			
• <b>Isquémico</b>	0	1	-
• <b>AIT</b>	1 (47%)	0	-
<b>Embolia sistémica</b>	0	0	-
<b>Derrame pericárdico grave</b>	0	0	-
<b>Sangrado mayor</b>	1 (1,47%)	0	-
<b>Complicaciones vasculares</b>	5 (7,35%)	1 (2,13%)	-
• <b>Hematoma femoral</b>	3 (4,5%)	1 (2,13%)	
• <b>Pseudoaneurisma</b>	1 (1,47%)	0	
• <b>Fístula AV</b>	1 (1,47%)	0	
<b>Terapia de reemplazo renal con HD</b>	0	0	-

*Reproducción de la tabla 31: Evolución hospitalaria de ambos grupos de cierre por HIC.*

### Tratamiento antitrombótico al alta

Como muestran los datos, no hubo diferencias en cuanto al tratamiento médico al alta. El esquema de doble terapia antiagregante es el más usado (>50%) pero seguido muy de cerca por la estrategia de monoantiagregación con ácido acetil salicílico, en la tercera parte de los casos. La anticoagulación tras el cierre fue anecdótica y sin diferencias entre ambos grupos. Es decir, se comprueba al igual que ocurría con la comparativa entre el grupo HIC frente al resto de indicaciones de cierre, una tendencia hacia esquemas antitrombóticos menos “intensivos”, dadas las características o antecedentes de estos enfermos. Aunque no tendría sentido hablar de ausencia de diferencias dentro de nuestra muestra, dado el limitado número de eventos en una población ya de por sí escasa y muy seleccionada, tampoco existe a día de hoy ningún dato específico sobre esta población y como hemos indicado, será difícil de obtener en los próximos años.

	<b>Cierre precoz (n = 68)</b>	<b>Cierre tardío (n = 47)</b>	<b>p</b>
<b>AAS en monoterapia</b>	23 (33,82%)	13 (27,66%)	0,891
<b>Clopidogrel en monoterapia</b>	1 (1,47%)	0	-
<b>DAPT (AAS + inhibidor de ADP)</b>	36 (52,94%)	26 (55,32%)	0,958
<b>Anti-vitamina K</b>	1 (1,47%)	0	-
<b>Enoxaparina</b>	1 (1,47%)	3 (6,38%)	0,298
<b>Anticoagulante acción directa</b>	3 (4,41%)	1 (2,13%)	0,786

*Reproducción de la tabla 32: Esquemas terapéuticos al alta.*

### Resultados a largo plazo del cierre percutáneo

Probablemente este sea el apartado de mayor interés en el resto de publicaciones acerca del cierre de orejuela: la seguridad y eficacia a largo plazo del intervencionismo. Así vimos en las dos secciones anteriores los buenos resultados y la reducción de riesgo, en términos absolutos y relativos, que suponía el COI frente a las estimaciones dadas por las escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc y HASBLED. En cambio, en esta novedosa comparativa entre los grupos precoz y tardío el principal interés se centraba en las posibles complicaciones precoces, donde ya hemos visto que no existían complicaciones.

	<b>Cierre precoz (n = 68)</b>	<b>Cierre tardío (n = 47)</b>	<b>p</b>
<b>Tiempo de seguimiento (meses)</b>	51,19 ± 30	25,36 ± 22,2	0,000
<b>Mortalidad durante el seguimiento</b>	8 (11,76%)	22 (46,8%)	0,000
<b>Mortalidad de causa cardiovascular</b>	1 (1,47%)	2 (4,26%)	0,594
<b>MACE</b>	14 (20,5%)	28 (59,6%)	0,002
<b>Ictus</b>			
• <b>Ictus isquémico</b>	2 (2,99%)	0	0,515
• <b>AIT</b>	1 (1,47%)	0	1
<b>Embolia sistémica</b>	0	0	-
<b>Sangrado</b>	3 (4,5%)	6 (12,77%)	0,062
• <b>Digestivo</b>	1 (1,47%)	4 (8,51%)	
• <b>Intracranial</b>	1 (1,47%)	2 (4,26%)	
• <b>Genitourinario</b>	1 (1,47%)	0	
<b>Reingreso</b>	17 (25%)	21 (30,88%)	0,01
<b>Trombo sobre dispositivo</b>	4 (5,88%)	1 (2,13%)	0,651
<b>Fuga residual</b>			
• <b>Intradispositivo</b>	0	0	
• <b>Peridispositivo</b>	6 (9,23%)	7 (14,89%)	0,211

*Reproducción de la tabla 33: Seguimiento a largo plazo de los eventos en relación a la eficacia y seguridad del cierre de orejuela en pacientes con sangrado intracranial: comparación y significación entre los grupos de cierre precoz y diferido.*

En cuanto al seguimiento a largo plazo destaca ya no solo la seguridad del cierre precoz; ahora podemos comprobar cómo, de manera muy significativa, estos pacientes presentan una excelente evolución ambulatoria a largo plazo (incluso con tiempos de seguimiento superiores al resto de grupos analizados, con medias de hasta 51 meses).



Quizás debamos detenernos en los, cuanto menos sorprendentes, datos obtenidos en relación a la mortalidad por todas las causas: tan solo del 11,76% en el grupo precoz frente al 46,8% del grupo de cierre diferido (significación estadística alcanzada,  $p < 0,001$ ). Esto por un lado respaldaría nuestra hipótesis inicial de que el cierre temprano es un recurso factible en nuestro medio y en este perfil de pacientes tan complicado, demostrando eficacia y seguridad ya no solo durante el procedimiento sino también en el largo seguimiento analizado en nuestra muestra. Por otro lado, nos debería hacer pensar y analizar las posibles diferencias entre poblaciones, buscando alguna explicación a las diferencias tan significativas obtenidas. Quizás la selección inicial de pacientes, óptimos candidatos a un cierre temprano o tal vez el tiempo de espera hasta el cierre y las posibles complicaciones surgidas de la misma, podrían ser alguna de ellas. Con nuestro trabajo no podemos más que sugerir hipótesis, muy lógicas y con una base fisiopatológica que como clínicos entendemos y respaldamos, pero que deberán ser contrastadas en futuros ensayos aleatorizados.

De manera muy visual se registran estos datos en las curvas de *Kaplan-Meier* para mortalidad por todas las causas en ambos grupos temporales de cierre.

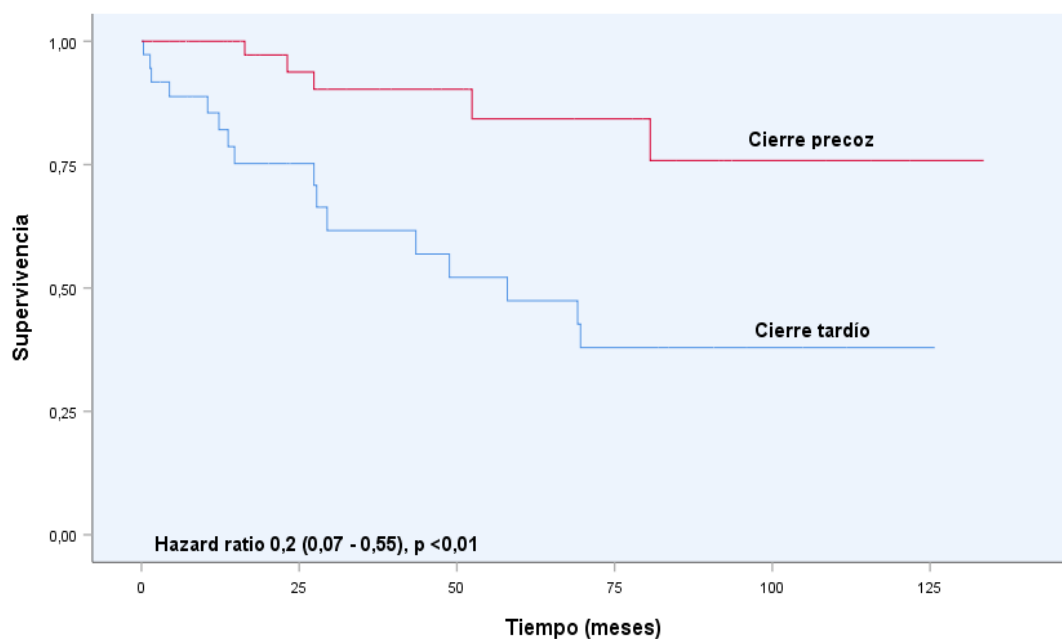
Respecto al resto de eventos registrados en el MACE (ictus, AIT, sangrados) no se identificaron diferencias significativas entre los grupos. Una variable de gran interés como los sangrados intracraneales durante el seguimiento en esta población, recordemos, de mayor riesgo que el resto de indicaciones de COI habituales; tampoco presentó cifras destacables. Tan solo se documentó un episodio (1,47%) en el grupo de cierre temprano y dos (4,26%) en el tardío.

En este tipo de procedimientos hemos visto que uno de los test estadísticos a reportar es el número de eventos por año, tanto a nivel de ictus isquémico como hemorragias. A la hora de realizar esta técnica con los brazos precoz y tardío comprobamos que:

El seguimiento del cierre precoz de orejuela presentaba una incidencia anual de ictus del 0,63%, lo que suponía una reducción absoluta del riesgo del 6,3% y relativa del 90% respecto a las estimaciones de la escala  $CHA_2DS_2VASc$ .

En cuanto a las hemorragias, la incidencia en el cierre precoz se situó en el 0,32% anual, con una reducción absoluta del 7,5% y relativa del 95% respecto a la predicción por la escala HASBLED.

Los datos con la oclusión tardía también son favorables al COI, sin eventos isquémicos durante el seguimiento y con una incidencia de sangrados algo más elevada, 3,3% anual; suponiendo aun así una reducción del riesgo absoluto del 4,8% y relativo del 58% respecto al predicho por la estimación HASBLED.



*Reproducción de la figura 16. Análisis de supervivencia (curvas de Kaplan Meier) donde se objetiva de manera muy visual la superioridad del cierre precoz frente al diferido en los enfermos con sangrado cerebral.*

### Tratamiento antitrombótico durante el seguimiento

Los esquemas de fármacos, terapias antitrombóticas que presentan los pacientes al final de su seguimiento, pueden conllevar importantes implicaciones en cuanto a los eventos o resultados finales obtenidos. Destaca, al igual que en el resto de cierres de orejuela, la terapia única con AAS como tratamiento definitivo para una mayoría de enfermos. Sin embargo, sí se objetivan diferencias muy significativas ( $p=0,002$ ) a la hora de cuantificar la abstención terapéutica o retirada de todos los fármacos antitrombóticos, estrategia muy prevalente entre el grupo de pacientes con cierre tardío (25,5% frente a tan solo el 8,8% en el grupo precoz). Entre las posibles explicaciones a estos hallazgos, más allá del limitado número de casos, podríamos relacionarlo con el mayor número de eventos durante el seguimiento, incluido los sangrados (y de ahí la retirada de todos los fármacos), el posible sesgo de selección de los pacientes o los eventos ocurridos hasta el cierre (diferido) entre los que podrían estar nuevos episodios de sangrados graves que obligasen a ser más precavidos con los esquemas antitrombóticos. Sugerencias todas en un campo donde en los próximos años seguiremos encontrando debate y publicaciones continuas a cerca de las distintas opciones a nuestra disposición, con este tipo de pacientes y procedimientos.

	<b>Cierre precoz</b>	<b>Cierre tardío</b>	<b>p</b>
<b>AAS en monoterapia</b>	49 (72,06%)	29 (61,7%)	0,448
<b>Clopidogrel en monoterapia</b>	2 (2,99%)	2 (4,26%)	0,644
<b>DAPT (AAS + clopidogrel)</b>	2 (2,99%)	2 (4,26%)	0,868
<b>Anti-vitamina K</b>	1 (1,47%)	2 (4,26%)	0,561
<b>Enoxaparina</b>	3 (4,41%)	0	0,174
<b>Anticoagulante acción directa</b>	5 (7,35%)	0	0,086
<b>Abstención terapéutica</b>	6 (8,8%)	12 (25,5%)	0,002

*Reproducción de la tabla 34. Tratamiento médico antitrombótico durante el seguimiento.*



**LIMITACIONES**



## 8 Limitaciones

1. El tipo de estudio realizado, registro de casos consecutivos, conlleva una serie de sesgos y limitaciones intrínsecas del mismo que no pueden ser obviadas.
2. Se produjeron 11 pérdidas de seguimiento, que podrían afectar a los resultados del estudio.
3. Se trata de un estudio unicéntrico, por lo que los resultados del estudio pueden estar condicionados por la experiencia de los operadores y, por tanto, no ser extrapolables a otros centros.
4. A pesar de tratarse de uno de los centros europeos con más volumen de casos de cierre de orejuela izquierda, la muestra es limitada y las conclusiones no deberían pasar de hipótesis que precisen de estudios aleatorizados para refrendarse.
5. El periodo de inclusión de los pacientes en el estudio es largo, por lo que pueden existir variaciones en cuanto a la técnica, experiencia de los operadores, etc. con impacto en los resultados.
6. Las diferencias en términos de supervivencia y eventos durante el seguimiento entre los pacientes con cierre precoz y tardío podría estar condicionada por un sesgo de selección y la falta de ajuste del riesgo.
7. No se realizó un análisis en función de los tipos de hemorragia intracraneal por la heterogeneidad de los cuadros clínicos y la complejidad en el análisis, por lo que pueden existir diferencias en función del tipo de hemorragia que no han sido analizadas en este estudio.

## **Limitaciones**

8. La gran heterogeneidad de enfermos en un registro de estas características impide obtener conclusiones sólidas en varios de los subanálisis que se podrían realizar en cuanto a la terapia antitrombótica, los distintos dispositivos utilizados o las fugas evidenciadas durante el seguimiento.



**CONCLUSIONES**





## 9 Conclusiones

1. El cierre de orejuela izquierda es una alternativa segura y eficaz en la prevención de eventos embólicos en los pacientes con fibrilación auricular y necesidad de anticoagulación permanente.
2. El motivo de indicación del cierre de orejuela izquierda (sangrado cerebral frente a otras indicaciones) no mostró diferencias significativas en cuanto a la eficacia o seguridad del cierre.
3. El cierre de orejuela izquierda es, en nuestro trabajo, una alternativa segura y eficaz en los pacientes con antecedente de hemorragia intracraneal. Presenta reducciones del riesgo de ictus y nuevos sangrados muy significativas respecto a los datos previstos (94% y 82% respectivamente).
4. Los pacientes con cierre de orejuela izquierda por hemorragia intracaneal no presentaron diferencias en incidencia de eventos isquémicos o hemorrágicos ni eventos clínicos adversos durante el seguimiento en comparación con los pacientes con cierre de orejuela por otros motivos, a pesar de que el riesgo inicial estimado por las escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc y HASBLED era incluso mayor.
5. El cierre precoz, realizado en los primeros 90 días tras un sangrado cerebral, no mostró un aumento de complicaciones durante el procedimiento ni la estancia hospitalaria respecto al cierre tardío.
6. No se objetivaron diferencias entre los cierres realizados de manera temprana o tardía en el seguimiento a largo plazo en cuanto a sangrados ni eventos embólicos. Incluso, en términos de mortalidad se observa un beneficio a favor del cierre precoz. Estos datos podrían estar influenciados por las limitaciones propias del estudio pero respaldan la seguridad y eficacia del procedimiento realizado en las primeras semanas.





## **BIBLIOGRAFÍA**



## 10 Bibliografía

1. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation | EP Europace | Oxford Academic [Internet]. [cited 2022 Jul 22]. Available from: <https://academic.oup.com/europace/article/23/10/1612/6247378?login=false>
2. Renda G, Ricci F, Giugliano RP, De Caterina R. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar 21;69(11):1363–71.
3. Chiang CE, Okumura K, Zhang S, Chao TF, Siu CW, Wei Lim T, et al. 2017 consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on stroke prevention in atrial fibrillation. *J Arrhythmia*. 2017 Aug 1;33(4):345–67.
4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016 Nov 1;18(11):1609–78.
5. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: Executive summary. *Europace*. 2018 Aug 1;20(8):1231–42.
6. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015 Oct 1;17(10):1467–507.
7. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Bax JJ, Boriani G, Dan GA, 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*. 2021 Feb 1;42(5):373–498.
8. Andrade JG, Verma A, Mitchell LB, Parkash R, Leblanc K, Atzema C, et al. 2018 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2018 Nov 1;34(11):1371–92.

9. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 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 Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019 Jul 9;140(2):e125–51.
10. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. Erratum: 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation (EP Europace (2021) 23 (1612-1676) DOI: 10.1093/europace/euab065). *Europace*. 2021 Oct 1;23(10):1676.
11. Sankaranarayanan R, Kirkwood G, Visweswariah R, Fox D. How does Chronic Atrial Fibrillation Influence Mortality in the Modern Treatment Era? *Curr Cardiol Rev*. 2015 May 18;11(3):190–8.
12. Schäfer A, Flierl U, Berliner D, Bauersachs J. Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in Elderly Patients. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020 Aug 1;34(4):555–68.
13. Tracer H, Welch R. Screening for atrial fibrillation with electrocardiography. *Am Fam Physician*. 2019 Mar 1;99(6):383–4.
14. Tertulien T, Youmans QR, Essien UR. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement on Screening for Atrial Fibrillation. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2022 May 24;327(20):2021.
15. Davidson KW, Mangione C, Ogedegbe G. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement on Screening for Atrial Fibrillation-Reply. *JAMA* [Internet]. 2022 May 24 [cited 2022 Jul 22];327(20):2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35608587/>
16. De Caterina R, Kelly P, Monteiro P, Deharo JC, De Asmundis C, López-De-Sá E, et al. Characteristics of patients initiated on edoxaban in Europe: baseline data from edoxaban treatment in routine clinical practice for patients with atrial fibrillation (AF) in Europe (ETNA-AF-Europe). *BMC Cardiovasc Disord*

- [Internet]. 2019 Jul 12 [cited 2022 Jul 22];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31299906/>
17. Krishnamurthi R V., Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Heal*. 2013;1(5).
  18. Lip GYH, Fauchier L, Freedman SB, Van Gelder I, Natale A, Gianni C, et al. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Prim*. 2016 Mar 31;2:1–26.
  19. Cunha PS, Laranjo S, Heijman J, Oliveira MM. The Atrium in Atrial Fibrillation - A Clinical Review on How to Manage Atrial Fibrotic Substrates. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2022 Jul 4 [cited 2022 Jul 22];9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35859594/>
  20. Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan G-A, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) and National Cardiac Societies document reviewers, and Author/Task Force Member affiliations: listed in the Appendix. [cited 2022 Jul 22]; Available from: [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)
  21. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011 Mar 15;123(10).
  22. Nikolaidou T, Channer KS. Chronic atrial fibrillation: A systematic review of medical heart rate control management. *Postgrad Med J*. 2009 Jun;85(1004):303–12.
  23. Lévy S. Current atrial fibrillation guidelines and therapy algorithms: Are they adequate? *J Interv Card Electrophysiol*. 2009 Aug;25(2):111–6.
  24. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al.



- 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Mar 15;57(11):e101–98.
25. Lip GYH, Lin HJ, Chien KL, Hsu HC, Su TC, Chen MF, et al. Comparative assessment of published atrial fibrillation stroke risk stratification schemes for predicting stroke, in a non-atrial fibrillation population: The Chin-Shan Community Cohort Study. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 20;168(1):414–9.
  26. Curtis AB. Update on the clinical management of atrial fibrillation: Guidelines and beyond. *Postgrad Med*. 2011 Nov;123(6):7–20.
  27. 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*. 2014 Feb 25;129(8):837–47.
  28. Lane DA, Lip GYH. Patient's values and preferences for stroke prevention in atrial fibrillation: Balancing stroke and bleeding risk with oral anticoagulation. *Thromb Haemost*. 2014 Jan 30;111(3):381–3.
  29. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 Update. Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, high blood pressure research council, and the quality of care and outcomes in research interdisciplinary working group. *Stroke*. 2007 Jun;38(6):2001–23.
  30. Samuelson RM, Levy EI, Siddiqui AH, Hopkins LN. The cost of stroke prevention. *Stroke*. 2009 Feb;40(2).
  31. Diener HC. Secondary prevention of ischaemic stroke and TIA. *Cardiovasc J Afr*. 2008 Jul;19(4):229.
  32. 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*. 2021;E364–467.
33. Ziaeeian B, Xu H, Matsouaka RA, Xian Y, Khan Y, Schwamm LS, et al. US Surveillance of Acute Ischemic Stroke Patient Characteristics, Care Quality, and Outcomes for 2019. *Stroke* [Internet]. 2022 Jul 18 [cited 2022 Jul 22]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35862201/>
34. Parry M, Van Spall HGC, Mullen K-A, Mulvagh SL, Pacheco C, Colella TJ, et al. The Canadian Women’s Heart Health Alliance Atlas on the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Cardiovascular Disease in Women - Chapter 6: Sex- and Gender-Specific Diagnosis and Treatment. *CJC open* [Internet]. 2022 Jul [cited 2022 Jul 22];4(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35865023/>
35. Hess PL, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Singer DE, Freeman J V., et al. Absence of Oral Anticoagulation and Subsequent Outcomes Among Outpatients with Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2017 Apr 1;130(4):449–56.
36. Okumura K, Akao M, Yoshida T, Kawata M, Okazaki O, Akashi S, et al. Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020 Oct 29;383(18):1735–45.
37. Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, Kumar R, Nurmeev I, Hege K, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2020 Jan 1;7(1):e18–27.
38. Lee SR, Choi EK, Kwon S, Han K Do, Jung JH, Cha MJ, et al. Effectiveness and Safety of Contemporary Oral Anticoagulants among Asians with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2019 Aug 1;50(8):2245–9.
39. Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2022 Jul 22];39(5):1647–52. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18322260/>
40. Lauritano EC, Sepe FN, Mascolo MC, Boverio R, Ruiz L. Diagnosis and Acute Treatment of Ischemic Stroke. *Rev Recent Clin Trials* [Internet]. 2022 Jun 20 [cited 2022 Jul 22];17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35718980/>
  41. Zhu WG, Xiong QM, Hong K. Meta-analysis of CHADS2 versus CHA2DS2-VASc for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients independent of anticoagulation. *Texas Hear Inst J*. 2015;42(1):6–15.
  42. Ivănescu AC, Buzea CA, Delcea C, Dan GA. Stroke Risk Scores as Predictors of Severe Outcomes in Atrial Fibrillation: A Comprehensive Review. *Am J Ther*. 2021 May 7;28(3):E319–34.
  43. Yang HJ, Wang GJ, Shuai W, Shen CJ, Kong B, Huang H. The Value of the CHADS 2 and CHA 2 DS 2-VASc Score for Predicting the Prognosis in Lacunar Stroke with or without Atrial Fibrillation Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2022 Jul 22];28(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31477449/>
  44. Zheng N, Zhang J. External validation and comparison of CHA 2 DS 2-VASc-RAF and CHA 2 DS 2-VASc-LAF scores for predicting left atrial thrombus and spontaneous echo contrast in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* [Internet]. 2022 Jul 13 [cited 2022 Jul 22]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35831771/>
  45. Cao M, Guo H, Zhao X, Li X, Sun C. Refinement of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores predict left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation patients. *J Int Med Res*. 2022 Feb 1;50(1).
  46. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2022 Jul 22];138(5):1093–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20299623/>
  47. Lip GYH, Laroche C, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, et al. “Real-

- World” antithrombotic treatment in atrial fibrillation: The eorp-af pilot survey. *Am J Med.* 2014;127(6).
48. Pamukcu B, Lane DA, Lip GYH. The assessment of stroke and bleeding risk in atrial fibrillation: Where are we now? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010 Dec;8(12):1703–10.
  49. Lip GYH. Can we predict stroke in atrial fibrillation? *Clin Cardiol.* 2012 Jan;35(SUPPL. 1):21–7.
  50. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1139–51.
  51. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883–91.
  52. 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.* 2011 Sep 15;365(11):981–92.
  53. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Mercuri M, Choi Y, et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF–TIMI 48 Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Sep 13;68(11):1169–78.
  54. Magnani G, Giugliano RP, Ruff CT, Murphy SA, Nordio F, Metra M, et al. Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and heart failure: insights from ENGAGE AF-TIMI 48. *Eur J Heart Fail.* 2016 Sep 1;18(9):1153–61.
  55. 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.* 2013 Nov 28;369(22):2093–104.
  56. 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.* 2013 Nov 28;369(22):2093–104.

57. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2022 Jun 16];38(2):423–30. Available from:  
<https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.STR.0000254600.92975.1f>
58. Kim D, Yang P-S, Sung J-H, Jang E, Yu HT, Kim T-H, et al. Effectiveness and Safety of Anticoagulation Therapy in Frail Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2022 Jun;53(6):1873–82.
59. Weitz JI. New oral anticoagulants: a view from the laboratory. *Am J Hematol*. 2012 May;87(SUPPL. 1):S133–6.
60. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno PR, Pujadas E, et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Oct 20;76(16):1815–26.
61. Di Minno A, Spadarella G, Spadarella E, Tremoli E, Di Minno G. Gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulation: Current treatment and pharmacological perspectives. *Thromb Res*. 2015 Dec 1;136(6):1074–81.
62. 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. *Lancet*. 2014;383(9921):955–62.
63. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GYH. Comparative effectiveness and safety of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with Atrial fibrillation: Propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016;353.
64. Xing LY, Barcella CA, Sindet-Pedersen C, Bonde AN, Gislason GH, Olesen JB. Dose reduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A Danish nationwide cohort study. *Thromb Res*. 2019 Jun 1;178:101–9.
65. Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, Hippisley-Cox J. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary

- care. *BMJ* [Internet]. 2018 Jul 4 [cited 2022 Jul 24];362:k2505. Available from: <https://www.bmj.com/content/362/bmj.k2505>
66. Von Kummer R, Broderick JP, Campbell BCV, Demchuk A, Goyal M, Hill MD, et al. The heidelberg bleeding classification: Classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy. *Stroke* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jun 16];46(10):2981–6. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STROKEAHA.115.010049>
  67. Shi ZS, Liebeskind DS, Loh Y, Saver JL, Starkman S, Vespa PM, et al. Predictors of subarachnoid hemorrhage in acute ischemic stroke with endovascular therapy. *Stroke*. 2010 Dec;41(12):2775–81.
  68. Apostolaki-Hansson T, Ullberg T, Pihlsgård M, Norrving B, Petersson J. Prognosis of Intracerebral Hemorrhage Related to Antithrombotic Use: An Observational Study from the Swedish Stroke Register (Riksstroke). *Stroke*. 2021;966–74.
  69. Apostolaki-Hansson T, Ullberg T, Norrving B, Petersson J. Prognosis for intracerebral hemorrhage during ongoing oral anticoagulant treatment. *Acta Neurol Scand*. 2019 May 1;139(5):415–21.
  70. Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris A, Hert L, Peters N, Lyrer P, et al. Early start of DOAC after ischemic stroke. *Neurology*. 2016;87(18).
  71. Cucchiara B. How long should we wait to start oral anticoagulation after cardioembolic stroke? *Neurology*. 2016 Nov 1;87(18):1852–3.
  72. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol*. 2012 Jun;11(6):503–11.
  73. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883–91.
  74. Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris A, Hert L, Peters N, Lyrer P, et al. Early start of DOAC after ischemic stroke. *Neurology* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2022 Jun 16];87(18):1856–62. Available from: <https://n.neurology.org/content/87/18/1856>

75. Nguyen NY, Frishman WH. Restarting Oral Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation after an Intracranial Hemorrhage. *Cardiol Rev.* 2020 Jul 1;28(4):190–6.
76. Camerlingo M, Salvi P, Belloni G, Gamba T, Cesana BM, Mamoli A. Intravenous heparin started within the first 3 hours after onset of symptoms as a treatment for acute nonlacunar hemispheric cerebral infarctions. *Stroke.* 2005 Nov;36(11):2415–20.
77. Sandercock P. Full heparin anticoagulation should not be used in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2003 Jan 1;34(1):231–2.
78. Fisher M, Moonis M. Considering the role of heparin and low-molecular-weight heparins in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2002;33(7):1927–33.
79. Labovitz AJ, Rose DZ, Fradley MG, Meriwether JN, Renati S, Martin R, et al. Early Apixaban Use following Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: Results of the AREST Trial. *Stroke.* 2021;1164–71.
80. Shoamanesh A, Patrice Lindsay M, Castellucci LA, Cayley A, Crowther M, de Wit K, et al. Canadian stroke best practice recommendations: Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage, 7th Edition Update 2020. *Int J Stroke.* 2021 Apr 1;16(3):321–41.
81. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013 Mar;44(3):870–947.
82. Zahuranec DB, Gonzales NR, Brown DL, Lisabeth LD, Longwell PJ, Eden S V., et al. Presentation of intracerebral haemorrhage in a community. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Mar;77(3):340–4.
83. Sacco S, Marini C, Toni D, Olivieri L, Carolei A. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Stroke.* 2009 Feb;40(2):394–9.
84. Morgenstern LB, Hemphill JC, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage:

- A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2010 Sep;41(9):2108–29.
85. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* [Internet]. 2015 Jul 4 [cited 2022 Apr 6];46(7):2032–60. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STR.0000000000000069>
  86. Gross BA, Jankowitz BT, Friedlander RM. Cerebral Intraparenchymal Hemorrhage: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019 Apr 2;321(13):1295–303.
  87. Volgman AS, Nair G, Lyubarova R, Merchant FM, Mason P, Curtis AB, et al. Management of Atrial Fibrillation in Patients 75 Years and Older: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jan 18;79(2):166–79.
  88. Sembill JA, Kuramatsu JB, Schwab S, Huttner HB. Resumption of oral anticoagulation after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurol Res Pract* [Internet]. 2019 Dec [cited 2022 Jan 15];1(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33324878/>
  89. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021 Oct 1;23(10):1612–76.
  90. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139–51.
  91. Mügge A, Kühn H, Nikutta P, Grote J, Lopez JA, Daniel WG. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: Identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Mar 1;23(3):599–607.
  92. Pennec PY, Jobic Y, Blanc JJ, Bezon E, Barra JA. Assessment of Different Procedures for Surgical Left Atrial Appendage Exclusion [3]. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(6):2168–9.



93. Odell JA, Blackshear JL, Davies E, Byrne WJ, Kollmorgen CF, Edwards WD, et al. Thoracoscopic obliteration of the left atrial appendage: Potential for stroke reduction? *Ann Thorac Surg*. 1996;61(2):565–9.
94. Lindsay BD. Obliteration of the left atrial appendage: A concept worth testing. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(2):515.
95. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 1996 [cited 2022 Jul 7];61(2):755–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8572814/>
96. Rivera-Caravaca JM, Esteve-Pastor MA, Camelo-Castillo A, Ramírez-Macías I, Lip GYH, Roldán V, et al. Treatment strategies for patients with atrial fibrillation and anticoagulant-associated intracranial hemorrhage: an overview of the pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;1867–81.
97. García-Fernández MA, Torrecilla EG, Román DS, Azevedo J, Bueno H, Moreno MM, et al. Left atrial appendage Doppler flow patterns: implications on thrombus formation. *Am Heart J*. 1992;124(4):955–61.
98. Ernst G, Stöllberger C, Abzieher F, Veit-Dirscherl W, Bonner E, Bibus B, et al. Morphology of the left atrial appendage. *Anat Rec*. 1995;242(4):553–61.
99. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983–8.
100. Al-Saady NM, Obel OA, Camm AJ. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart* [Internet]. 1999 Nov 1 [cited 2022 Jul 7];82(5):547–54. Available from: <https://heart.bmj.com/content/82/5/547>
101. Dave AS, Valderrábano M. Approaches to Left Atrial Appendage Closure: Device Design, Performance, and Limitations. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2017 Jul 1;13(3):106–13.
102. Zhang S, Li HX, Sun FL, Guo ZW, Zhu M, Feng J, et al. Left atrial appendage amputation using a modified appendage clip: an experimental canine study. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Nov 5;133(21):2644–6.
103. Domínguez H, Madsen CV, Westh ONH, Pallesen PA, Carranza CL,

- Irmukhamedov A, et al. Does Left Atrial Appendage Amputation During Routine Cardiac Surgery Reduce Future Atrial Fibrillation and Stroke? *Curr Cardiol Rep.* 2018 Oct 1;20(10).
104. Cheng Y, Conditt G, Yi G, Tellez A, Corcoran M, Rousselle S, et al. First in vivo evaluation of a flexible self-apposing left atrial appendage closure device in the canine model. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015 Jul 1;86(1):173–81.
  105. Chatterjee S, Alexander JC, Pearson PJ, Feldman T. Left atrial appendage occlusion: lessons learned from surgical and transcatheter experiences. *Ann Thorac Surg [Internet].* 2011 Dec [cited 2022 Jul 7];92(6):2283–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22029943/>
  106. Lee RJ, Hanke T. The Strengths and Weaknesses of Left Atrial Appendage Ligation or Exclusion (LARIAT, AtriaClip, Surgical Suture). *Interv Cardiol Clin [Internet].* 2022 Apr 1 [cited 2022 Jul 7];11(2):205–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35361465/>
  107. Bonow RO, O’Gara PT, Adams DH, Badhwar V, Bavaria JE, Elmariah S, et al. 2019 AATS/ACC/SCAI/STS Expert Consensus Systems of Care Document: Operator and Institutional Recommendations and Requirements for Transcatheter Mitral Valve Intervention: A Joint Report of the American Association for Thoracic Surgery, the American College of Cardiology, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and The Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jul 7;76(1):96–117.
  108. Baumgartner H, de Backer J, Babu-Narayan S V., Budts W, Chessa M, Diller GP, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2021 Feb 7;42(6):563–645.
  109. Agricola E, Ancona F, Brochet E, Donal E, Dweck M, Faletra F, et al. The structural heart disease interventional imager rationale, skills and training: a position paper of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021 May 1;22(5):471–9.
  110. Chhatrwalla AK, Vemulapalli S, Szerlip M, Kodali S, Hahn RT, Saxon JT, et al. Operator Experience and Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Repair in the

- United States. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Dec 17;74(24):2955–65.
111. Chambers JB, Prendergast B, Iung B, Rosenhek R, Zamorano JL, Piérard LA, et al. Standards defining a “heart valve centre”: ESC working group on valvular heart disease and European association for cardiothoracic surgery viewpoint. *Eur Heart J*. 2017 Jul 21;38(28):2177–83.
  112. Lancellotti P, Rosenhek R, Pibarot P, Iung B, Otto CM, Tornos P, et al. ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper-heart valve clinics: Organization, structure, and experiences. *Eur Heart J*. 2013 Jun 1;34(21):1597–606.
  113. Corrigendum to: 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2022 Jun 1;43(21):2022–2022.
  114. Lancellotti P, Magne J, Dulgheru R, Clavel MA, Donal E, Vannan MA, et al. Outcomes of Patients with Asymptomatic Aortic Stenosis Followed Up in Heart Valve Clinics. *JAMA Cardiol*. 2018 Nov 1;3(11):1060–8.
  115. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* [Internet]. 2022 Feb 12 [cited 2022 Jul 8];43(7):561–632. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/7/561/6358470>
  116. Nishimura RA, O’Gara PT, Bavaria JE, Brindis RG, Carroll JD, Kavinsky CJ, et al. 2019 AATS/ACC/ASE/SCAI/STS Expert Consensus Systems of Care Document: A Proposal to Optimize Care for Patients With Valvular Heart Disease: A Joint Report of the American Association for Thoracic Surgery, American College of Cardiology, American Society of Echocardiography, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2019 May 28;73(20):2609–35.

117. Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, Adebayo OM, Adedoyin RA, Afarideh M, et al. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990-2017. *Circulation*. 2020;1670–80.
118. Iung B, Delgado V, Rosenhek R, Price S, Prendergast B, Wendler O, et al. Contemporary presentation and management of valvular heart disease: The EUobservational research programme valvular heart disease II survey. *Circulation*. 2019 Jan 1;140(14):1156–69.
119. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2015 Nov 21;36(44):3075–123.
120. Bartus K, Han FT, Bednarek J, Myc J, Kapelak B, Sadowski J, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Suture Ligation Using the LARIAT Device in Patients With Atrial Fibrillation: Initial Clinical Experience. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 9;62(2):108–18.
121. Bartus K, Han FT, Bednarek J, Myc J, Kapelak B, Sadowski J, et al. Percutaneous left atrial appendage suture ligation using the lariat device in patients with atrial fibrillation: Initial clinical experience. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 9;62(2):108–18.
122. Gianni C, Di Biase L, Trivedi C, Mohanty S, Gökoğlan Y, Güneş MF, et al. Clinical Implications of Leaks Following Left Atrial Appendage Ligation with the LARIAT Device. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 May 23;9(10):1051–7.
123. Bartus K, Gafoor S, Tschopp D, Foran JP, Tilz R, Wong T, et al. Left atrial appendage ligation with the next generation LARIAT+ suture delivery device: Early clinical experience. *Int J Cardiol*. 2016 Jul 15;215:244–7.
124. Lee RJ. Clinical Significance of Leaks Following Left Atrial Appendage Ligation with the LARIAT Suture Delivery Device. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 May 23;9(10):1058–60.
125. Lee RJ, Hanke T. The Strengths and Weaknesses of Left Atrial Appendage Ligation or Exclusion (LARIAT, AtriaClip, Surgical Suture). *Interv Cardiol Clin*. 2022 Apr 1;11(2):205–17.

126. Voskoboinik A, Lee RJ. Anatomic Considerations for Epicardial and Endocardial Left Atrial Appendage Closure. *Card Electrophysiol Clin.* 2020 Mar 1;12(1):39–45.
127. Koneru JN, Badhwar N, Ellenbogen KA, Lee RJ. LAA ligation using the LARIAT suture delivery device: Tips and tricks for a successful procedure. *Hear Rhythm.* 2014 May 1;11(5):911–21.
128. Rasekh A, Kar S, Nagaraj H, Badhwar N, Massumi A, Lakkireddy D. Differences in Experience with a New Delivery Device for LAA Ligation among Various U.S. Centers. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Feb 3;65(4):404–5.
129. Price MJ, Gibson DN, Yakubov SJ, Schultz JC, Di Biase L, Natale A, et al. Early Safety and Efficacy of Percutaneous Left Atrial Appendage Suture Ligation: Results From the U.S. Transcatheter LAA Ligation Consortium. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Aug 12;64(6):565–72.
130. Dagues N, Rolf S, Hindricks G. Percutaneous left atrial appendage suture ligation: Not ready for prime time. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Aug 12;64(6):573–5.
131. Caliskan E, Sahin A, Yilmaz M, Seifert B, Hinzpeter R, Alkadhi H, et al. Epicardial left atrial appendage AtriClip occlusion reduces the incidence of stroke in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery. *Europace.* 2018 Jul 1;20(7):e105–14.
132. Page S, Hallam J, Pradhan N, Cowie B, Phan T, McGlade D, et al. Left Atrial Appendage Exclusion Using the AtriClip Device: A Case Series. *Hear Lung Circ.* 2019 Mar 1;28(3):430–5.
133. Caliskan E, Eberhard M, Falk V, Alkadhi H, Emmert MY. Incidence and characteristics of left atrial appendage stumps after device-enabled epicardial closure. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019 Nov 1;29(5):663–9.
134. Toale C, Fitzmaurice GJ, Eaton D, Lyne J, Redmond KC. Outcomes of left atrial appendage occlusion using the AtriClip device: a systematic review. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2022 Jul 8];29(5):655–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31292605/>
135. Nakai T, Lesh MD, Gerstenfeld EP, Virmani R, Jones R, Lee RJ. Percutaneous

- Left Atrial Appendage Occlusion (PLAATO) for Preventing Cardioembolism. *Circulation* [Internet]. 2002 May 7 [cited 2022 Jul 8];105(18):2217–22. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.cir.0000015605.30810.51>
136. Omran H, Tzikas A, Sievert H, Stock F. A History of Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion with the PLAATO Device. *Interv Cardiol Clin*. 2018 Apr 1;7(2):137–42.
137. Bayard YL, Omran H, Neuzil P, Thuesen L, Pichler M, Rowland E, et al. PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: Results from the European PLAATO study. *EuroIntervention*. 2010 Jun;6(2):220–6.
138. Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, Matthews R V., Gray WA, Block PC, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2005 Jul 5 [cited 2022 Jul 8];46(1):9–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15992628/>
139. Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, Matthews R V., Gray WA, Block PC, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2005 Jul 5 [cited 2022 Jul 24];46(1):9–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15992628/>
140. 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. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2009 Aug 21 [cited 2022 Jul 8];374(9689):534–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19683639/>
141. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart

- failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022 Jan 1;24(1):4–131.
142. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: Results from the watchman left atrial appendage system for embolic protection in patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the continued access registry. *Circulation.* 2011 Feb 1;123(4):417–24.
143. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prophylaxis in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* [Internet]. 2013 Feb 12 [cited 2022 Jul 8];127(6):720–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circulationaha.112.114389>
144. 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: The PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 8;64(1):1–12.
145. 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.* 2019 Dec 10;74(23):2878–89.
146. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017 Dec 19 [cited 2022 Jul 8];70(24):2964–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29103847/>
147. Ruiz-Salmerón RJ, Ronquillo-Japón M, Robles-Pérez C, Iglesias-Blanco M, Rubio-Iglesias C, la Borbolla RG de, et al. Una década de cierre percutáneo de la orejuela izquierda: desde el procedimiento hasta el beneficio a largo plazo. *REC Interv Cardiol.* 2021 Jun 17;
148. Cruz-González y I, González-Calle D. Cierre percutáneo de la orejuela izquierda: una década de evidencias. *REC Interv Cardiol.* 2021 Jun 17;

149. Price MJ, Slotwiner D, Du C, Freeman J V, Turi Z, Rammohan C, et al. Clinical Outcomes at 1 Year Following Transcatheter Left Atrial Appendage Occlusion in the United States. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2022 Apr 11 [cited 2022 Jul 8];15(7):741–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35393108>
150. 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* [Internet]. 2020 Jun 30 [cited 2022 Jul 10];75(25):3122–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32586585/>
151. 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*. 2022 Jan 4;79(1):1–14.
152. Turagam MK, Osmancik P, Neuzil P, Dukkipati SR, Reddy VY. Left Atrial Appendage Closure Versus Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020 Dec 8 [cited 2022 Jul 11];76(23):2795–7. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2020.08.089>
153. Price MJ, Gibson DN, Yakubov SJ, Schultz JC, Di Biase L, Natale A, et al. Early Safety and Efficacy of Percutaneous Left Atrial Appendage Suture Ligation: Results From the U.S. Transcatheter LAA Ligation Consortium. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014 Aug 8 [cited 2022 Jul 8];64(6):565. Available from: </pmc/articles/PMC4524558/>
154. Cruz-González I, Freixa X, Fernández-Díaz JA, Moreno-Samos JC, Martín-Yuste V, Goicolea J. Left Atrial Appendage Occlusion With the LAmbre Device: Initial Experience. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2018 Sep;71(9):755–6.
155. YL B, H O, P N, L T, M P, E R, et al. PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: results from the European PLAATO study. *EuroIntervention* [Internet]. 2010 Jun 1 [cited 2022 Jul 12];6(2):220–6. Available from: <https://europemc.org/article/med/20562072>



156. Boersma LVA, Schmidt B, Betts TR, Sievert H, Tamburino C, Teiger E, et al. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Aug 14 [cited 2022 Jul 12];37(31):2465–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26822918/>
157. 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: The ASAP Study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 Jun 25 [cited 2022 Jul 12];61(25):2551–6. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2013.03.035>
158. Mínguez JRL, Asensio JMN, Gragera JE, Costa M, González IC, De Carlos FG, et al. Two-year clinical outcome from the Iberian registry patients after left atrial appendage closure. *Heart* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2022 Jul 12];101(11):877–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25573984/>
159. Kim JS, Lee H, Suh Y, Pak HN, Hong GR, Shim CY, et al. Left Atrial Appendage Occlusion in Non-Valvular Atrial Fibrillation in a Korean Multi-Center Registry. *Circ J* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jul 12];80(5):1123–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26984716/>
160. Kefer J, Vermeersch P, Budts W, Depotter T, Aminian A, Benit E, et al. Transcatheter left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation with Amplatzer cardiac plug: the Belgian Registry. <http://dx.doi.org/10.1080/AC6868000001> [Internet]. 2017 Dec [cited 2022 Jul 12];68(6):551–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/AC.68.6.8000001>
161. Matsuo Y, Sandri M, Mangner N, Majunke N, Dähnert I, Schuler G, et al. Interventional closure of the left atrial appendage for stroke prevention: Experience of a high-volume center. *Circ J*. 2014;78(3):619–24.
162. 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*. 2016 Feb

1;11(10):1170–9.

163. Price MJ, Gibson DN, Yakubov SJ, Schultz JC, Di Biase L, Natale A, et al. Early safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from the U.S. transcatheter LAA ligation consortium. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014 Aug 12 [cited 2022 Jul 12];64(6):565–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25104525/>
164. Cruz-González I, Rama-Merchan JC, Martínez-Peralta S, López-Mesonero L, Rodríguez-Collado J, Sánchez PL. Eficacia y seguridad del cierre percutáneo de orejuela izquierda en pacientes con hemorragia intracraneal. *Rev Esp Cardiol*. 2017 Jan 1;70(1):58–60.
165. Nielsen-Kudsk JE, Johnsen SP, Wester P, Damgaard D, Airaksinen J, Lund J, et al. Left atrial appendage occlusion versus standard medical care in patients with atrial fibrillation and intracerebral haemorrhage: A propensity score-matched follow-up study. *EuroIntervention*. 2017 Jun 1;13(3):371–8.
166. Pasquini M, Charidimou A, Van Asch CJJ, Baharoglu MI, Samarasekera N, Werring DJ, et al. Variation in restarting antithrombotic drugs at hospital discharge after intracerebral hemorrhage. *Stroke* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jul 20];45(9):2643–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25082804/>
167. Ottosen TP, Grijota M, Hansen ML, Brandes A, Damgaard D, Husted SE, et al. Use of Antithrombotic Therapy and Long-Term Clinical Outcome Among Patients Surviving Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Jan 15];47(7):1837–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27301947/>
168. Giakoumettis D, Alexiou GA, Vrachatis DA, Themistoklis K, Stathis P, Vavuranakis M, et al. Antithrombotic Treatment Management in Patients with Intracerebral Hemorrhage: Reversal and Restart. *Curr Pharm Des*. 2016 Dec 7;23(9):1392–405.
169. van Nieuwenhuizen KM, van der Worp HB, Algra A, Kappelle LJ, Rinkel GJE, van Gelder IC, et al. Apixaban versus Antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intraCerebral HaEmorrhage in patients with Atrial Fibrillation (APACHE-AF): Study protocol for a randomised controlled trial.

- Trials. 2015 Sep 4;16(1).
170. Pennlert J, Asplund K, Carlberg B, Wiklund PG, Wisten A, Åsberg S, et al. Antithrombotic Treatment Following Intracerebral Hemorrhage in Patients With and Without Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2015 Aug 1;46(8):2094–9.
  171. Gathier CS, Algra A, Rinkel GJE, Van Der Worp HB. Long-term outcome after anticoagulation-associated intracerebral haemorrhage with or without restarting antithrombotic therapy. *Cerebrovasc Dis*. 2013 Sep;36(1):33–7.
  172. Ajmal M, Sipra QUAR, Pecci C, Iqbal N, Rathore S. Feasibility of Left Atrial Appendage Closure in Atrial Fibrillation Patients with a History of Intracranial Bleeding: A Systematic Review of Observational Studies. *J Interv Cardiol* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 20];2020. Available from: </pmc/articles/PMC7747006/>
  173. 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*. 2016;11:1170–9.
  174. Tzikas A, Freixa X, Llull L, Gafoor S, Shakir S, Omran H, et al. Patients with intracranial bleeding and atrial fibrillation treated with left atrial appendage occlusion: Results from the Amplatzer Cardiac Plug registry. *Int J Cardiol* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Jul 20];236:232–6. Available from: <http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167527316337056/fulltext>
  175. Beigel R, Wunderlich NC, Ho SY, Arsanjani R, Siegel RJ. The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jul 16];7(12):1251–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25496544/>
  176. Pathan F, Hecht H, Narula J, Marwick TH. Roles of Transesophageal Echocardiography and Cardiac Computed Tomography for Evaluation of Left Atrial Thrombus and Associated Pathology: A Review and Critical Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Jul 16];11(4):616–

27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29622180/>
177. Wunderlich NC, Beigel R, Swaans MJ, Ho SY, Siegel RJ. Percutaneous Interventions for Left Atrial Appendage Exclusion: Options, Assessment, and Imaging Using 2D and 3D Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Apr 1;8(4):472–88.
178. Wunderlich NC, Beigel R, Swaans MJ, Ho SY, Siegel RJ. Percutaneous Interventions for Left Atrial Appendage Exclusion: Options, Assessment, and Imaging Using 2D and 3D Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2022 Jul 16];8(4):472–88. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jcmg.2015.02.002>
179. Nucifora G, Faletra FF, Regoli F, Pasotti E, Pedrazzini G, Moccetti T, et al. Evaluation of the Left Atrial Appendage With Real-Time 3-Dimensional Transesophageal Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2011 Sep [cited 2022 Jul 16];4(5):514–23. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circimaging.111.963892>
180. Faletra FF, Saric M, Saw J, Lempereur M, Hanke T, Vannan MA. Imaging for Patient's Selection and Guidance of LAA and ASD Percutaneous and Surgical Closure. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Jul 16];14(1):3–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32682721/>
181. Faletra FF, Pedrazzini G, Pasotti E, Muzzarelli S, Dequarti MC, Murzilli R, et al. 3D TEE during catheter-based interventions. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jul 16];7(3):292–308. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24651102/>
182. Barreiro-Perez M, Cruz-González I, Moreno-Samos JC, Diaz-Peláez E, González-Calle D, González-Cebrián M, et al. Feasibility, Safety, and Utility of Microtransesophageal Echocardiography Guidance for Percutaneous LAAO Under Conscious Sedation. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2019 Jun 10 [cited 2022 Jul 16];12(11):1091–3. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jcin.2019.02.027>
183. González-Calle D, Barreiro-Perez M, Cruz-González I, Sánchez PL. ICE: Veni,

- Vidi, VICE? Sure? *JACC Cardiovasc Interv.* 2019 Oct 14;12(19):1983–4.
184. González-Calle D, Barreiro-Perez M, Sánchez Fernández PL. Better Transoral Than Transnasal Transesophageal Echocardiography With Microprobe. *Ann Thorac Surg.* 2020 Apr 1;109(4):1308–9.
185. Patti G. Intracardiac Versus Transesophageal Echocardiography for Assisting Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion?: “Veni, vidi, vICE”! *JACC Cardiovasc Interv.* 2019 Jun 10;12(11):1040–3.
186. Nielsen-Kudsk JE, Berti S, De Backer O, Aguirre D, Fassini G, Cruz-Gonzalez I, et al. Use of Intracardiac Compared With Transesophageal Echocardiography for Left Atrial Appendage Occlusion in the Amulet Observational Study. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2019 Jun 10 [cited 2022 Jul 16];12(11):1030–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31171278/>
187. Velagapudi P, Turagam MK, Kolte D, Khera S, Gupta T, Garg J, et al. Intracardiac vs transesophageal echocardiography for percutaneous left atrial appendage occlusion: A meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Jul 16];30(4):461–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jce.13820>
188. So CY, Kang G, Villablanca PA, Ignatius A, Asghar S, Dhillon D, et al. Additive value of preprocedural computed tomography planning versus stand-alone transesophageal echocardiogram guidance to left atrial appendage occlusion: Comparison of real-world practice. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2021 Sep 7 [cited 2022 Jul 16];10(17):20615. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/JAHA.120.020615>
189. Barreiro-Pérez M, Cruz-González I, Sánchez PL. Computed Tomography-X Ray Fusion in Left Atrial Appendage Closure. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Jul 16];70(10):867. Available from: <http://www.revespcardiol.org/en-computed-tomography-x-ray-fusion-in-articulo-S1885585717300774>
190. Korsholm K, Berti S, Iriart X, Saw J, Wang DD, Cochet H, et al. Expert Recommendations on Cardiac Computed Tomography for Planning Transcatheter

- Left Atrial Appendage Occlusion. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020 Feb 10;13(3):277–92.
191. Qamar SR, Jalal S, Nicolaou S, Tsang M, Gilhofer T, Saw J. Comparison of cardiac computed tomography angiography and transoesophageal echocardiography for device surveillance after left atrial appendage closure. *EuroIntervention* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Jul 16];15(8):663–70. Available from: <https://europepmc.org/article/med/31217149>
  192. Cochet H, Iriart X, Sridi S, Camaioni C, Corneloup O, Montaudon M, et al. Left atrial appendage patency and device-related thrombus after percutaneous left atrial appendage occlusion: A computed tomography study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018 Dec 1;19(12):1351–61.
  193. Behnes M, Akin I, Sartorius B, Fastner C, El-Battrawy I, Borggrefe M, et al. - LAA Occluder View for post-implantation Evaluation (LOVE) - standardized imaging proposal evaluating implanted left atrial appendage occlusion devices by cardiac computed tomography. *BMC Med Imaging.* 2016 Mar 24;16(1).
  194. 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* [Internet]. 2019 Jun 10 [cited 2022 Jul 12];12(11):1055–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31171282/>
  195. Freixa X, Cruz-González I, Regueiro A, Nombela-Franco L, Estévez-Loureiro R, Ruiz-Salmerón R, et al. Left atrial appendage occlusion as adjunctive therapy to anticoagulation for stroke recurrence. *J Invasive Cardiol.* 2019;31(8):212–6.
  196. Cepas-Guillen PL, López-Mínguez JR, García JCN, Nombela-Franco L, Benito-González T, Cruz-González I, et al. Left atrial appendage occlusion in hereditary haemorrhagic telangiectasia patients (Rendu Osler Syndrome) with non-valvular atrial fibrillation: Prevention of cardioembolic events while avoiding the long-term risks of oral anticoagulation. *Cardiovasc Revasc Med* [Internet]. 2022 Apr [cited 2022 Jul 12]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35513968/>
  197. Jackson LR, Jackson KP, Thomas KL. Percutaneous left atrial appendage

- occlusion: A review of current devices, clinical evidence, patient selection, and post procedural antithrombotic management. *Prog Cardiovasc Dis*. 2021 May 1;66:92–100.
198. Mesnier J, Cruz-González I, Arzamendi D, Freixa X, Nombela-Franco L, Peral V, et al. Early Discontinuation of Antithrombotic Treatment Following Left Atrial Appendage Closure. *Am J Cardiol* [Internet]. 2022 May 15 [cited 2022 Jul 12];171:91–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35317927/>
  199. Apostolaki-Hansson T, Ullberg T, Pihlsgård M, Norrving B, Petersson J. Reversal Treatment in Oral Anticoagulant-Related Intracerebral Hemorrhage—An Observational Study Based on the Swedish Stroke Register. *Front Neurol*. 2020 Jul 29;11:760.
  200. Li Z, You M, Long C, Bi R, Xu H, He Q, et al. Hematoma Expansion in Intracerebral Hemorrhage: An Update on Prediction and Treatment. *Front Neurol*. 2020 Jul 17;11.
  201. Sennfält S, Petersson J, Ullberg T, Norrving B. Patterns in hospital readmissions after ischaemic stroke – Anobservational study from the Swedish stroke register(Riksstroke). *Eur Stroke J* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Aug 10];5(3):286. Available from: </pmc/articles/PMC7538769/>
  202. Cruz-González I, Trejo-Velasco B, Fraile MP, Barreiro-Pérez M, González-Ferreiro R, Sánchez PL. Left Atrial Appendage Occlusion in Hemodialysis Patients: Initial Experience. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* [Internet]. 2019 Sep [cited 2022 Aug 7];72(9):792–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30683495/>
  203. Mahmood M, Lip GYH. Nonvitamin K Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Severe Renal Dysfunction. Vol. 71, *Revista Espanola de Cardiologia*. Ediciones Doyma, S.L.; 2018. p. 847–55.
  204. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalence of Atrial Fibrillation in Spain. OFRECE Study Results. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2014 Apr;67(4):259–69.
  205. Roldán Rabadán I, Anguita Sánchez M, Marín F, Quesada MA, Camacho Siles J,

- Peinado R, et al. Tratamiento antiarrítmico actual de la fibrilación auricular no valvular en España. Datos del Registro FANTASIIA. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Aug 7];69(1):54–60. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es-tratamiento-antiarritmico-actual-fibrilacion-auricular-articulo-S0300893215002092>
206. Barreiro-Pérez M, Cruz-González I, Sánchez PL. Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion: Multimodality Imaging Step-by-step. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* [Internet]. 2018 Aug [cited 2022 Aug 7];71(8):670. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29126973/>
207. Barreiro-Perez M, Cruz-González I, Moreno-Samos JC, Diaz-Peláez E, González-Calle D, González-Cebrián M, et al. Feasibility, Safety, and Utility of Microtransesophageal Echocardiography Guidance for Percutaneous LAAO Under Conscious Sedation. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2019 Jun 10 [cited 2022 Aug 7];12(11):1091–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31171287/>
208. González-Calle D, Barreiro-Perez M, Sánchez Fernández PL. Better Transoral Than Transnasal Transesophageal Echocardiography With Microprobe. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Aug 6];109(4):1308–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31499029/>
209. Sadek MM, Marbach JA, Labinaz M, Hibbert B. Imaging the Left Atrial Appendage: Which Angle Is Best? *JACC Cardiovasc Interv*. 2019 Oct 14;12(19):1983.
210. Freitas-Ferraz AB, Rodés-Cabau J, Junquera Vega L, Beaudoin J, O'Connor K, Turgeon PY, et al. Transesophageal echocardiography complications associated with interventional cardiology procedures. *Am Heart J*. 2020 Mar 1;221:19–28.
211. Freitas-Ferraz AB, Bernier M, Vaillancourt R, Ugalde PA, Nicodème F, Paradis JM, et al. Safety of Transesophageal Echocardiography to Guide Structural Cardiac Interventions. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020 Jun 30 [cited 2022 Aug 6];75(25):3164–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32586591/>
212. Patti G. Intracardiac Versus Transesophageal Echocardiography for Assisting



- Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion?: “Veni, vidi, vICE”! *JACC Cardiovasc Interv.* 2019 Jun 10;12(11):1040–3.
213. Wilkins B, Srimahachota S, de Backer O, Boonyartavej S, Lertsuwunseri V, Tumkosit M, et al. First-in-human results of the Omega left atrial appendage occluder for patients with non-valvular atrial fibrillation. *EuroIntervention.* 2021 Aug 1;17(5):376–9.
214. Cruz-González I, González Ferreiro R, Barreiro Pérez M, Sánchez Fernández PL. First-in-man percutaneous closure of left atrial appendage using the Ultraseal II device. *EuroIntervention.* 2019 Oct 4;15(9):e816–7.
215. Lakkireddy D, Thaler D, Ellis CR, Swarup V, Sondergaard L, Carroll J, et al. Amplatzer Amulet Left Atrial Appendage Occluder Versus Watchman Device for Stroke Prophylaxis (Amulet IDE): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation* [Internet]. 2021 Nov 9 [cited 2022 Aug 7];144(19):1543–52. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057063>
216. Viles-Gonzalez JF, Kar S, Douglas P, Dukkipati S, Feldman T, Horton R, et al. The Clinical Impact of Incomplete Left Atrial Appendage Closure With the Watchman Device in Patients With Atrial Fibrillation: A PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) Substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Mar 6;59(10):923–9.
217. Srinivas R, Dukkipati M, David R, Holmes J. M, Shephal K, Doshi M, Saibal Kar M, Sheldon M, Singh M, Douglas Gibson M, et al. Impact of Peridevice Leak on 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2022 Aug [cited 2022 Aug 7];80(5):469–83. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2022.04.062>
218. Boris Schmidt M, K.R. Julian Chun M. Peridevice Leaks: The Plot Hole of Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prophylaxis\*. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2022 Aug [cited 2022 Aug 7];80(5):484–5. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2022.04.063>
219. Pours JP, Jaakkola S, Lund J, Biancari F, Saraste A, Airaksinen KEJ. Effectiveness

- of Only Aspirin or Clopidogrel Following Percutaneous Left Atrial Appendage Closure. *Am J Cardiol* [Internet]. 2019 Dec 15 [cited 2022 Aug 9];124(12):1894–9. Available from: <http://www.ajconline.org/article/S0002914919310458/fulltext>
220. Patti G, Sticchi A, Verolino G, Pasceri V, Vizzi V, Brscic E, et al. Safety and Efficacy of Single Versus Dual Antiplatelet Therapy After Left Atrial Appendage Occlusion. *Am J Cardiol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Aug 9];134:83–90. Available from: <http://www.ajconline.org/article/S0002914920308572/fulltext>
221. Freeman J V, Higgins AY, Wang Y, Du C, Friedman DJ, Daimee UA, et al. Antithrombotic Therapy After Left Atrial Appendage Occlusion in Patients With Atrial Fibrillation. 2022 [cited 2022 Aug 9]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.047>
222. Unzué L, García E, Díaz-Antón B, Teijeiro-Mestre R, Rodríguez del Río M, Parra FJ. Cierre percutáneo de orejuela sin tratamiento antiagregante posterior en pacientes con antecedente de hemorragia muy grave. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2022 Aug 9];75(8):688–90. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es-cierre-percutaneo-orejuela-sin-tratamiento-articulo-S0300893222000239>
223. Della Rocca DG, Magnocavallo M, Di Biase L, Mohanty S, Trivedi C, Tarantino N, et al. Half-Dose Direct Oral Anticoagulation Versus Standard Antithrombotic Therapy After Left Atrial Appendage Occlusion. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021 Nov 8;14(21):2353–64.
224. Landi A, Valgimigli M. Antithrombotic Therapy After Left Atrial Appendage Occlusion: Half-Dose DOAC Monotherapy Is Really Enough? *JACC Cardiovasc Interv*. 2022 Jan 10;15(1):113–4.

