

## Artículo original

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



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

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

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

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

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

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

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

## Historia del artículo:

Recibido el 22 de febrero de 2023

Aceptado el 16 de junio de 2023

On-line el 30 de junio de 2023

## Palabras clave:

Cierre percutáneo de la orejuela izquierda

Fibrilación auricular

Antiplaquetario

Trombosis

Hemorragia

Lambre

Ictus

Embolia

## RESUMEN

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

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

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

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

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

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

## ABSTRACT

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

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

## Keywords:

Left atrial appendage closure

Atrial fibrillation

Antiplatelets

Thrombosis

Bleeding

LAmbré

Stroke

Embolism

\* Autor para correspondencia.

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

✉@llagostera\_marc

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

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

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

## Abreviaturas

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

## INTRODUCCIÓN

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

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

Los regímenes propuestos tras el CPOI han sido diferentes con el paso del tiempo y en función del tipo de dispositivo utilizado. Estos esquemas de tratamiento han ido evolucionando desde regímenes más agresivos iniciales con el dispositivo WATCHMAN (Boston Scientific, Estados Unidos) en pacientes sin contraindicación previa a los ACO (6 semanas de tratamiento con ACO + ácido acetilsalicílico [AAS], seguido de tratamiento antiagregante plaquetario doble [TAPD] durante 6 meses y después AAS indefinidamente)<sup>5</sup> hasta los esquemas más simplificados actuales para pacientes con contraindicación a los ACO, que recomiendan generalmente un mínimo de 3 meses de TAPD seguidos de tratamiento antiagregante plaquetario simple (TAPS) indefinidamente<sup>8–11</sup>.

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

## MÉTODOS

### Diseño del estudio

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

### Selección de pacientes y procedimiento

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

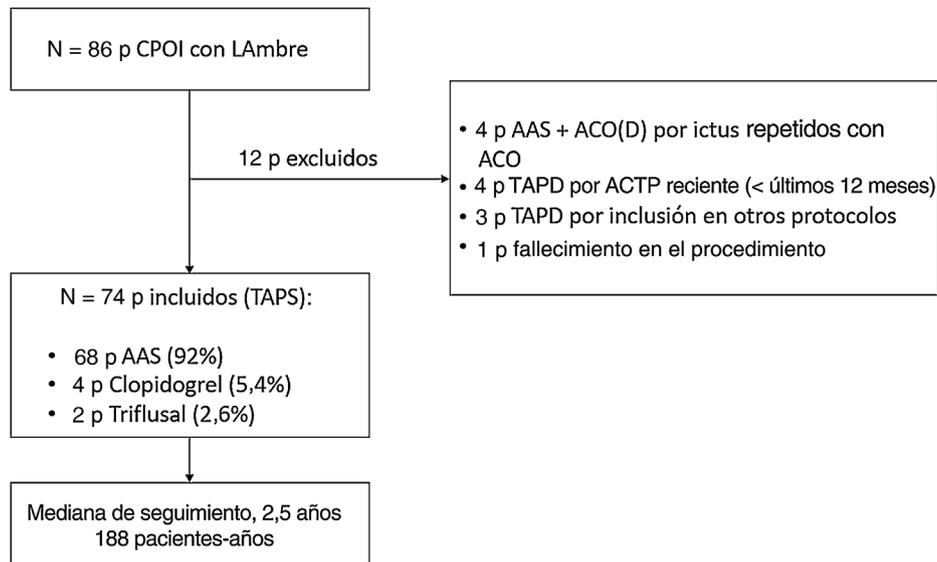
Cardiólogos intervencionistas expertos en CPOI realizaron los procedimientos con apoyo de equipo de anestesia e imagen cardíaca. Se obtuvo ecocardiograma transesofágico (ETE) o ecografía intracardiaca (8%) de todos los pacientes para descartar la existencia previa de trombo en la orejuela izquierda y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

### Ética en investigación

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

### Evaluación basal

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



**Figura 1.** Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio. AAS: ácido acetilsalicílico; ACO(D): anticoagulantes orales de acción directa; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CPOI: cierre percutáneo de la orejuela izquierda; p: pacientes; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TAPS: tratamiento antiagregante plaquetario simple.

izquierda y la función ventricular y determinación de valvulopatías). Durante el procedimiento de CPOI, se recogieron datos técnicos (tamaño del dispositivo empleado, tiempo del procedimiento, tamaño de la orejuela izquierda por fluoroscopia y éxito del procedimiento) y clínicos (estancia hospitalaria y complicaciones locales y durante el ingreso).

### Seguimiento y definición de eventos

Se realizó un seguimiento clínico presencial a los 3 y los 12 meses tras el CPOI. Se trató a todos los pacientes con TAPS durante como mínimo 1 mes tras el procedimiento. La suspensión del TAPS fue a discreción del cardiólogo tratante según antecedentes clínicos relevantes (cardiopatía isquémica, vasculopatía periférica...), el riesgo hemorrágico del paciente (por eventos previos y su gravedad, así como valoración de HAS-BLED) y los datos del ETE de seguimiento (presencia de fugas residuales).

Se realizó seguimiento del dispositivo por imagen mediante ETE al mes y a los 12 meses del CPOI. Se recogieron la presencia de fugas periprotésicas y su tamaño, así como imágenes que indicaran TRD. Las TRD se confirmaron mediante tomografía computarizada (TC) cardíaca sincronizada. En caso de hallarse trombosis, se comunicó directamente al equipo para valoración y tratamiento precoces.

Se definieron como eventos primarios el combinado de eventos isquémicos durante el seguimiento: ictus, accidente isquémico transitorio, embolia sistémica o TRD. Se recogieron también la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa.

Se definió como evento secundario la presencia de eventos hemorrágicos durante el seguimiento. Los eventos hemorrágicos se clasificaron según la escala de la *Bleeding Research Academy Consortium* (BARC)<sup>18</sup>, y se consideró hemorragia mayor todo evento catalogado como BARC  $\geq$  3a (3a: hemorragia con caída de hemoglobina  $>$  3 g/dl o cualquier necesidad de transfusión con hemorragia evidente; 3b: hemorragia con caída de hemoglobina  $>$  5 g/dl o necesidad de cirugía/fármacos vasopresores; 3c: hemorragia intraocular o intracraneal; 5: hemorragia mortal).

### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics versión 25. Las variables continuas se expresan como

media  $\pm$  desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] en función de su distribución normal. Las variables categóricas se expresan como frecuencias y porcentajes. Los eventos durante el seguimiento se expresan como porcentaje del total y como tasa de eventos cada 100 pacientes-año. Se calculó la tasa predicha de ictus isquémico de la puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc según la proporción ajustada por uso de AAS<sup>19</sup>. Se calculó la tasa predicha de hemorragia mayor según la cohorte global de la escala de riesgo HAS-BLED<sup>17</sup>. La reducción de riesgo relativa se calculó como (tasa anual estimada % - tasa anual observada %) / tasa anual estimada %.

## RESULTADOS

### Población del estudio

En total, 86 pacientes se sometieron a CPOI con dispositivo LAmbré entre mayo de 2017 y marzo de 2021; de ellos, 74 entraron en el protocolo de estudio. Se excluyó a 12 pacientes por razones que se resumen en la [figura 1](#).

### Características basales

Los datos basales y los antecedentes de los participantes incluidos en el estudio se resumen en la [tabla 1](#). Se trata de una población con una mediana de edad de 77 [72-83] años y un gran volumen de comorbilidades (hipertensión arterial, 92%; diabetes mellitus tipo 2, 49%; enfermedad renal crónica, 72%), riesgos isquémico y hemorrágico muy altos (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 4 [3-6] y HAS-BLED 4 [4-5]). El 81% de los pacientes ya habían sufrido antes al menos 1 evento hemorrágico mayor, cuyo origen más frecuente fue el gastrointestinal (66,7%), seguido del ictus hemorrágico (20%). El 31% de los pacientes ya habían sufrido antes 1 evento isquémico cerebral (ictus/accidente isquémico transitorio). Tres pacientes (4%) presentaron una complicación aguda durante el procedimiento: 2 presentaron hematoma femoral (que no requirió intervención quirúrgica) y 1, taponamiento cardíaco que requirió una pericardiocentesis emergente que la resolvió. Tras el procedimiento se dio de alta a todos los pacientes con TAPS (el 92% con AAS).

**Tabla 1**  
Características basales de los participantes del estudio (N=74)

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

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

### Seguimiento por imagen

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

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

### Seguimiento clínico

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

**Tabla 2**  
Resultados del seguimiento mediante imagen al mes y al año (n=74)

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

ETE: ecocardiograma transesofágico.

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

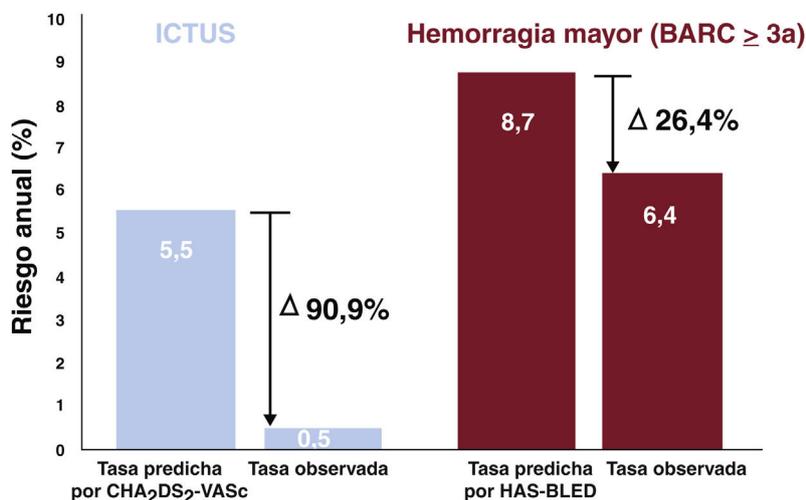
**Tabla 3**  
Eventos clínicos durante el seguimiento (n=74)

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

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

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

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



**Figura 2.** Tasas predichas y observadas de ictus y hemorragia mayor con el uso de tratamiento antiagregante plaquetario simple tras el CPOI. BARC: *Bleeding Academy Research Consortium*; CPOI: cierre percutáneo de orejuela izquierda.

**Tabla 4**

Características de los eventos hemorrágicos mayores (BARC ≥ 3a) ocurridos durante el seguimiento

	Tipo de hemorragia	BARC	Repetición de la hemorragia	Mismo tipo de repetición de la hemorragia	Tiempo tras CPOI (meses)	TAPS durante repetición de la hemorragia	HAS-BLED	Muerte	Tiempo hasta muerte tras hemorragia (meses)
1	Gastrointestinal	3b	Sí	Sí	47	No	5	Sí	8
2	Gastrointestinal	3a	Sí	No	16	Sí	6	No	—
3	Gastrointestinal	3a	Sí	Sí	24	No	4	Sí	10
4	Gastrointestinal	3a	Sí	Sí	1	Sí	5	Sí	13
5	Desconocido	3a	No	—	9	No	4	No	—
6	Gastrointestinal	3a	Sí	Sí	1	Sí	5	No	—
7	Gastrointestinal	3a	Sí	Sí	6	Sí	4	Sí	14
8	Desconocido	3a	Sí	No	0	Sí	5	No	—
9	Gastrointestinal	3a	Sí	Sí	27	Sí	6	No	—
10	Cerebral	3c	No	—	1	Sí	5	No	—
11	Gastrointestinal	3b	Sí	Sí	6	Sí	5	No	—
12	Gastrointestinal	3b	Sí	Sí	4	Sí	5	Sí	1

BARC: *Bleeding Academic Research Consortium*; CPOI: cierre percutáneo de la orejuela izquierda; TAPS: tratamiento antiagregante plaquetario simple.

durante el seguimiento (41,6%), con una media de 9 meses hasta el fallecimiento tras el evento hemorrágico. Los eventos hemorrágicos se describen con mayor detalle en la [tabla 4](#). Dos pacientes (2,7%) fallecieron por causa cardiovascular, en ningún caso relacionada con el dispositivo; 19 (25,7%) fallecieron por otras causas durante el seguimiento, una mediana de 2 [1-2,6] años tras el CPOI. Las muertes no cardiovasculares se analizan con detalle en la [tabla 1 del material adicional \(figura 3\)](#).

## DISCUSIÓN

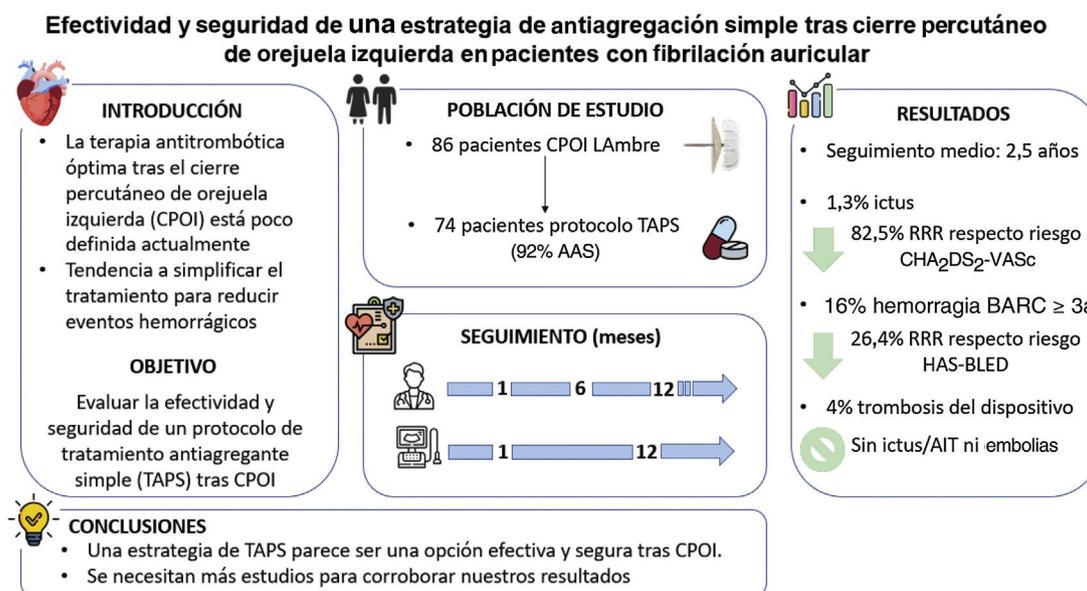
Los resultados de este estudio, que evalúa la seguridad y la efectividad de una estrategia de TAPS tras el CPOI, se resumen en 3 puntos clave:

1. Estos pacientes presentaron una muy baja tasa de eventos isquémicos embólicos tras una mediana de 2,5 años de seguimiento.
2. La incidencia de TRD con el uso de TAPS es similar a la de otros estudios y no tuvo implicación clínica embólica.
3. Los eventos hemorrágicos se redujeron en un 2,3% en términos absolutos y en un 26% respecto al riesgo de hemorragia teórico.

## Trombosis relacionada con el dispositivo

El tratamiento antitrombótico tras el CPOI se prescribe con el objetivo de evitar la TRD y, por consiguiente, la aparición de nuevos eventos embólicos sistémicos. Sin embargo, el proceso biológico de endotelización de dispositivos intracardiacos no se conoce por completo y se desconoce cuánto tiempo es necesario para completar dicho proceso<sup>20,21</sup>.

Tanto la incidencia como las consecuencias clínicas (embólicas) de la TRD tras el CPOI son muy variables según las series publicadas. Se describe una incidencia anual de un 0,9-7,2% en los estudios más recientes<sup>21</sup>. En el registro europeo más amplio, publicado por los investigadores de EWOLUTION con dispositivo WATCHMAN<sup>12</sup>, se describe una incidencia de TRD (identificada por ETE o TC) del 4,1% (34/835 pacientes), que en el 91% se detectaron antes de los 90 días tras el implante (mediana, 54 días). Ninguno de los casos de TRD sufrió eventos tromboembólicos como ictus/accidente isquémico transitorio o embolia periférica durante un seguimiento de 21 meses. De modo similar, en el estudio retrospectivo multicéntrico del Amplatzer Cardiac Plug<sup>22</sup>, la incidencia de TRD (diagnosticada por ETE) fue del 3,2% y no se asoció con eventos tromboembólicos.



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

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

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

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

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

### Prevención de ictus

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

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

**Tabla 5**

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

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

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

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

### Eventos hemorrágicos

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

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

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

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

### Limitaciones

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

### CONCLUSIONES

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

### FINANCIACIÓN

No hay fondos de financiación en este estudio.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

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

## CONFLICTO DE INTERESES

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

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

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

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

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

## ANEXO A. MATERIAL ADICIONAL

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

## BIBLIOGRAFÍA

- Hindriks G, Potpara T, Dagres N, et al. The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;42:373–498.
- Skurk C, Landmesser U. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention – state of the art as provided in an updated EHRA/EAPCI consensus statement and future perspectives. *EuroIntervention*. 2020;15:1117–1119.
- Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prophylaxis in Patients with Atrial Fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation*. 2013;127:720–729.
- Holmes DR, Kar S, Price MJ, et al. Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients with Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1–12.
- Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009;374:534–542.
- Lempereur M, Aminian A, Freixa X, et al. Device-associated thrombus formation after left atrial appendage occlusion: A systematic review of events reported with the Watchman, the Amplatzer Cardiac Plug and the Amulet: Device-Related Thrombosis After LAAO. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;90:E111–E121.
- Fauchier L, Cinaud A, Brigadeau F, et al. Device-related Thrombosis After Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1528–1536.
- Gloekler S, Shakir S, Doblies J, et al. Early results of first versus second generation Amplatzer occluders for left atrial appendage closure in patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2015;104:656–665.
- Schmidt B, Chun KRJ. Antithrombotic therapy after left atrial appendage closure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13:105–109.
- Huang H, Liu Y, Xu Y, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure with the LAMbre Device for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:2188–2194.
- Nusca A, Bressi E, Colaiori I, Miglionico M, Di Sciascio G. Antiplatelet therapy in valvular and structural heart disease interventions. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8:678–693.
- Boersma LV, Ince H, Kische S, et al. Evaluating Real-world Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation Patients Receiving the WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology: Final 2-Year Outcome Data of the EWOLUTION Trial Focusing on History of Stroke and Hemorrhage. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12:e006841.
- Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2964–2975.
- Turagam MK, Reddy VY, Dukkipati SR. EWOLUTION of Watchman Left Atrial Appendage Closure to Patients with Contraindication to Oral Anticoagulation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12:e007257.
- Ledwoch J, Sievert K, Boersma LVA, et al. Initial and long-term antithrombotic therapy after left atrial appendage closure with the WATCHMAN. *EP Eur*. 2020;22:1036–1043.
- Lip GYH, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. *Chest*. 2010;137:263–272.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A Novel User-friendly Score (HAS-BLED) to Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010;138:1093–1100.
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123:2736–2747.
- Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33:1500–1510.
- Ellis CR, Piccini JP. Left Atrial Appendage Closure: Two Steps Forward, One Step Back. *Circulation*. 2018;138:886–888.
- Saw J, Nielsen-Kudsk JE, Bergmann M, et al. Antithrombotic Therapy and Device-Related Thrombosis Following Endovascular Left Atrial Appendage Closure. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:1067–1076.
- Saw J, Tzikas A, Shakir S, et al. Incidence and Clinical Impact of Device-Associated Thrombus and Peri-Device Leak Following Left Atrial Appendage Closure with the Amplatzer Cardiac Plug. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:391–399.
- Dukkipati SR, Kar S, Holmes DR, et al. Device-related Thrombus After Left Atrial Appendage Closure: Incidence, Predictors, and Outcomes. *Circulation*. 2018;138:874–885.
- Simard T, Jung RG, Lehenbauer K, et al. Predictors of Device-related Thrombus Following Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:297–313.
- Park JW, Sievert H, Kleinecke C, et al. Left atrial appendage occlusion with LAMbre in atrial fibrillation: Initial European experience. *Int J Cardiol*. 2018;265:97–102.
- Burysz M, Litwinowicz R, Bryndza M, Skowronek R, Ogorzeja W, Bartus K. Percutaneous left atrial appendage closure using the LAMbre device. First clinical results in Poland. *Adv Interv Cardiol*. 2019;15:251–254.
- Reinsch N, Ruprecht U, Buchholz J, Edel C, Kälsch H, Neven K. Initial experience of percutaneous left atrial appendage closure using the LAMbre device for thromboembolic prevention. *J Cardiovasc Med*. 2018;19:491–496.
- Lam YY. A new left atrial appendage occluder (Lifetech LAMbre™ Device) for stroke prevention in atrial fibrillation. *Cardiovasc Revasc Med*. 2013;14:134–136.
- Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*. 2016;11:1170–1179.
- Korsholm K, Nielsen K, Jensen J, Jensen H, Andersen G, Nielsen-Kudsk J. Transcatheter left atrial appendage occlusion in patients with atrial fibrillation and a high bleeding risk using aspirin alone for post-implant antithrombotic therapy. *EuroIntervention*. 2017;12:2075–2082.
- Weise FK, Bordignon S, Perrotta L, et al. Short-term dual antiplatelet therapy after interventional left atrial appendage closure with different devices. *EuroIntervention*. 2018;13:2138–2146.
- Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thürmel K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:29–40.