

Editorial

Evaluación en la vida real de los anticoagulantes orales de acción directa y el cierre de la orejuela en situaciones clínicas complejas



Real-world assessment of direct oral anticoagulants and left atrial appendage closure in complex clinical situations

José Ramón López-Mínguez*, Juan Manuel Nogales-Asensio y Reyes González-Fernández

Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz, España

Historia del artículo:

On-line el 12 de julio de 2019

La fibrilación auricular no valvular (FANV) es un importante problema de salud que se hace más patente con el progresivo envejecimiento de la población¹. Desde la introducción de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), un mayor número de pacientes en riesgo de ictus, que antes se consideraba no candidatos a la anticoagulación, reciben dicho tratamiento, a pesar de lo cual persiste un número importante de pacientes que debiendo ser anticoagulados no lo son por diferentes razones², algunas de ellas en relación con el alto riesgo hemorrágico. En este contexto, se han publicado resultados muy favorables del cierre de la orejuela izquierda (OI) de pacientes con contraindicaciones a los anticoagulantes orales (ACO)³.

Revista Española de Cardiología ha publicado recientemente 3 registros sobre los pacientes con FANV⁴⁻⁶. El primero de ellos, el estudio FANTASIIA⁴, tiene como objetivo comparar la utilización de los ACOD frente a los antagonistas de la vitamina K (AVK) en España entre 2013 y 2014. Se incluyó a 2.178 pacientes ambulatorios con una media de edad de 73,8 ± 9,4 años. El 24,5% recibía ACOD y el 75,5%, AVK. Tras una mediana de seguimiento de 32,4 meses, los pacientes con ACOD tuvieron tasas más bajas de ictus (0,40 frente a 1,07 pacientes/año; p = 0,032; razón de riesgos [RR] = 0,42), hemorragias mayores (2,13 frente a 3,28 pacientes/año; p = 0,0044; RR = 0,76), muerte cardiovascular (1,20 frente a 2,45; p = 0,009; RR = 0,67) y muerte total (3,77 frente a 5,54; p = 0,016; RR = 0,86) que los pacientes con AVK. La RR de los pacientes con ACOD fue de 0,82 para el evento combinado total de ictus, embolia, hemorragia mayor y muerte. Los autores concluyen que el tratamiento con ACOD se asocia con una tendencia menor de todos los eventos graves.

El mensaje es similar al de otros registros donde se trata de trasladar los resultados de los grandes estudios aleatorizados a la vida real⁷. No obstante, incluso en este hecho, no todos los registros coinciden en esta afirmación. Así, por ejemplo, para los eventos de hemorragia grave en el registro danés con 61.678 pacientes, solo se

observa una reducción con dabigatrán y apixabán en comparación con warfarina, pero no así con el rivaroxabán⁸; y en el *US MarketScan claims data* (10.754 pacientes) incluso no se aprecia diferencia alguna a favor de los ACOD⁹. En cuanto a los eventos embólicos, tampoco hay unanimidad en las conclusiones de los registros. Así, en el registro danés no se encontraron diferencias entre los ACOD y la warfarina en la reducción de ictus isquémico, y en el *US MarketScan claims data* solo el rivaroxabán (pero no el dabigatrán o el apixabán) fue más efectivo que la warfarina en reducir los eventos tromboembólicos^{8,9}.

Por otro lado, el estudio FANTASIIA tiene la virtud de ser una comparación de lo que ocurre en España, y con el acenocumarol en lugar de la warfarina, como ya resaltan los propios autores⁴.

Los estudios aleatorizados tienen la ventaja de comparar a pacientes similares entre sí y estar bien monitorizados y auditados. Su principal limitación es, sin embargo, que su extrapolación a los pacientes de la vida real no es universal, por los exigentes criterios de inclusión y exclusión. Por ello, se calcula que no son aplicables a por lo menos un 30-35% de la población de la vida real con esa afeción¹⁰. Los registros, por otro lado, suelen tener más limitaciones metodológicas, pero pueden reflejar cómo se reproducen los hallazgos de los estudios aleatorizados en los pacientes de la vida real. Así, se sabe que el riesgo hemorrágico se multiplica espectacularmente a medida que aumentan los criterios de exclusión en el paciente¹¹.

Por ello, aunque se mantenga el mensaje positivo del uso de los ACOD en el mundo real, los eventos deberían ser mayores en los registros que en los estudios aleatorizados por tener, al menos en teoría, menos criterios de exclusión. Lo de verdad sorprendente es cuando en los registros las tasas de eventos son no ya iguales, sino menores que en los estudios aleatorizados, como ocurre con el registro FANTASIIA (p. ej., con mortalidad total con los AVK de 7,68 cada 100 pacientes/año en los estudios aleatorizados frente a 5,54 del registro, y sangrados graves de 6,16 en los estudios aleatorizados frente a 3,28 del registro)¹². Esto refleja de alguna manera unos criterios de selección aún más estrictos que en los estudios aleatorizados, lo que hace pensar que no reflejan lo que ocurre con los pacientes más complejos de la vida real. El paradigma de esto es el estudio XANTUS¹³ al comparar los resultados del rivaroxabán en la práctica clínica frente a los del estudio aleatorizado ROCKET-AF¹⁴.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.02.009>

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.02.018>

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.02.003>

* Autor para correspondencia: Hospital Universitario de Badajoz, Avda. de Elvas s/n, 06080 Badajoz, España.

Correo electrónico: lopez-minguez@hotmail.com (J.R. López-Mínguez).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.05.015>

0300-8932/© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

En el caso del estudio FANTASIA esto probablemente se deba a que entre los criterios de inclusión se exige que los pacientes lleven tomando ACO al menos los 6 meses previos a la inclusión de manera estable y continua. Es decir, excluye a los pacientes hospitalizados en ese momento, la anticoagulación no estable en los 6 meses previos o la necesidad de suspender o reiniciar los AVK en relación con procedimientos invasivos con riesgo hemorrágico. Este supone, sin lugar a dudas, el primer sesgo del estudio en cuanto a eventos en la vida real. Se sabe que este periodo es crítico. Así, numerosos estudios han mostrado que cuando más sangran los pacientes es en los primeros 6 meses tras el inicio de la terapia anticoagulante, al igual que también se sabe que cuando más fenómenos tromboembólicos se producen es al suspender dicha terapia, aunque sea transitoriamente por intervenciones, abandonos o cambios en el tratamiento antitrombótico¹⁵.

Curiosamente, en los estudios aleatorizados la diferencia entre los eventos tromboembólicos y de sangrado mayor solo llegó a ser significativa en los pacientes que no habían tomado previamente AVK, pero no llegó a ser significativa (aunque sí hubo una tendencia) en los pacientes que habían tomado previamente AVK, a pesar de sumar más de 31.000 pacientes en el metanálisis¹².

Entre las otras limitaciones importantes de este registro se encuentran, como los propios autores señalan, un peor perfil de los pacientes en el grupo de AVK, con más insuficiencia cardiaca, más insuficiencia renal y más enfermedad coronaria, siendo iguales las puntuaciones CHADS₂ y HAS-BLED. Además, el porcentaje de pacientes que cambiaron de grupo de tratamiento del primer al tercer año de acenocumarol al otro grupo no fue despreciable, del 64,6 al 51,3%, y los de los ACOD del 31,8 al 44,1%, lo que supone un incremento del 38,67% hacia el grupo de los ACOD desde el inicio del estudio. Esto lleva consigo que algunos eventos iniciales que pudieron ocurrir en este 38,67% de pacientes se hayan asignado al grupo de los pacientes con acenocumarol una vez cambiados de grupo. Finalmente, cuando se aplican las diferencias ajustadas por las variables de confusión, las diferencias no son significativas, aunque hay una tendencia.

Entre las virtudes del registro están que se refleja la tendencia al incremento de la implantación del uso de los ACOD frente a los AVK en España, del 5,4% en 2013 al 35,6% en 2018. También muestra las diferencias entre comunidades: por ejemplo, en el Principado de Asturias es del 26,2% y en Cantabria, del 56,8%. Se incide de nuevo en el control mejorable de los AVK en España, con tiempo en rango terapéutico del 61,43%.

Con todo, y sin discutir las ventajas de los ACOD, el principal mensaje desde su aparición es que ha incrementado el porcentaje de pacientes que deberían estar anticoagulados de un 57 a un 70% en los periodos de 2010-2011 a 2014-2015 como se demuestra en el estudio GARFIELD-AF. Aun así, en dicho registro, un 30% de los pacientes que deberían estar en tratamiento anticoagulante (ACO o ACOD) no lo estaban, y esta circunstancia se verificó en hasta un 40% de los pacientes con puntuación HAS-BLED > 3¹⁶. Esto se repite en varios registros contemporáneos que no se nombran aquí por falta de espacio. Otros problemas, como la infradosificación por miedo al sangrado que aumenta los ictus, la sobredosis por deterioro de la función renal que aumentan los sangrados o la falta de adherencia en ciertas poblaciones, reflejan la complejidad del tratamiento de los pacientes en la vida real.

En este sentido, otros 2 trabajos recientemente publicados en *Revista Española de Cardiología* abordan el cierre de la OI en pacientes que presentan condiciones clínicas complejas, como son el tratamiento de pacientes de edad ≥ 85 años o el de los pacientes con ictus recurrente o resistente (IR) a pesar del tratamiento con ACO^{5,6}. Estos trabajos son subestudios de los registros EWOLUTION y del estudio multicéntrico con Amplatzer Cardiac Plug respectivamente^{17,18}.

Se calcula que la prevalencia de FANV puede llegar al 18% de la población de pacientes mayores de 80 años¹⁹. El paciente muy

anciano, definido como el de edad ≥ 80 años en la mayoría de los estudios, no solo tiene mayor riesgo de ictus, sino que sangra más por sufrir mayor número de comorbilidades, tomar más fármacos (entre ellos antiinflamatorios o antiagregantes) y tener problemas de adherencia al tratamiento y más complicaciones por caídas. Así, las complicaciones de sangrado en esta población, tanto con AVK como con ACOD, oscilan entre el 9 y el 13%²⁰. Por ello, estas poblaciones están infrarrepresentadas en la mayoría de los estudios. Un trabajo de Freixa et al.²¹ (subestudio del registro multicéntrico con Amplatzer Cardiac Plug¹⁸) mostraba resultados similares de eficacia y seguridad comparando a pacientes de edad < 75 y ≥ 75 años. El trabajo de Cruz-González et al. da una vuelta de tuerca más e incrementa la edad de comparación por encima de los 85 años⁵. Este incremento de una década en la edad no es en absoluto baladí. La puntuación HAS-BLED no discrimina por tramos de edad, sino que a partir de 65 años suma un punto independientemente de que el paciente tenga 65 u 85 años. Esta limitación queda patente en estudios recientes como el ENGAGE AF-TIMI 48 donde, separando en 3 tramos de edad (< 65, 65-74 y ≥ 75 años) se producía un ligero incremento de eventos en ictus, pero sobre todo de las hemorragias, lo que deja claro que la edad influye más en el incremento de los sangrados que en el de los ictus²².

Esto tiene especial relevancia, ya que en los estudios aleatorizados o registros de los ACOD menos del 17% de los pacientes tienen antecedentes de sangrado, mientras que en los estudios de cierre de la OI oscilan entre el 50%, como en el EWOLUTION que aquí se comenta, y el 70% del Registro Ibérico II; los pacientes más ancianos son los que acumulan mayor porcentaje de estos antecedentes que motivan su exclusión^{12,17,23,24}.

Por ello, es una buena noticia que los datos que aquí se presentan sean positivos en el sentido de que la edad no afecta a la seguridad del procedimiento, incluidos los eventos durante los primeros 7 días. También es importante mencionar que el cierre de la OI mantiene su efecto positivo en la reducción del porcentaje de ictus en un 80%, lo cual concuerda con otros registros importantes con esta técnica^{18,23}. En cuanto a los sangrados, en 24 meses de seguimiento los pacientes más ancianos tenían el doble de hemorragias graves o mayores fuera del procedimiento que los otros (5,1/100 pacientes/año en ≥ 85 años frente a 2,6/100 pacientes/año en < 85 años), si bien no llegaba a ser significativo por el escaso número de pacientes del subgrupo de pacientes más ancianos. Este riesgo aumentado es intrínseco a la edad, aunque posiblemente también influya el tratamiento administrado tras la intervención para evitar la trombosis del dispositivo durante los 3-6 meses siguientes. A pesar de ello, se produce una reducción de sangrados en comparación con lo esperado para su puntuación HAS-BLED, aunque menos espectacular en los pacientes de edad ≥ 85 años (el 12 frente al 48%). En los estudios con seguimientos más largos esta cifra se hace más favorable aún, pues se reduce la influencia del tratamiento antitrombótico estricto en los primeros meses del implante, tanto en la población general como en el subgrupo de pacientes muy ancianos^{23,25}.

Finalmente, el tercer estudio, cuyo primer autor es también Cruz-González et al., trata de otro de los grupos de pacientes complejos, como son los pacientes con ictus a pesar de ACO (IR), en los que el cierre de la OI también podría ser una alternativa o añadir valor al tratamiento de estos pacientes⁶. El principal mensaje de este trabajo es que el cierre de la OI es eficaz y seguro, con complicaciones similares a las de otros grupos de pacientes sin ictus, que es efectivo en reducir las recurrencias de ictus respecto a lo esperado con las puntuaciones de riesgo (similar al grupo de control) y con una reducción muy importante de los sangrados tras el procedimiento.

Se sabe que el antecedente de ictus confiere el mayor riesgo de nuevos ictus, especialmente de origen cardioembólico. Esto sigue

siendo así en la población de pacientes que ha tenido ictus a pesar de los ACO²⁶. El argumento de cambiar a un ACOD para los pacientes que han sufrido un ictus en tratamiento con AVK es lógico. Sin embargo, dejando aparte a los pacientes con un mal control de la razón internacional normalizada, se sabe que estos pacientes también tienen más recurrencia de eventos con los ACOD¹².

Así, aunque el mensaje de los estudios aleatorizados es que la efectividad de los ACOD respecto a la warfarina se mantiene en los pacientes con ictus previo de modo similar al grupo sin ictus, lo cierto es que la efectividad para reducir las recurrencias de ictus en estos pacientes es menor, tanto de los ACOD como de los AVK. En el metanálisis de estudios aleatorizados con ACOD, los pacientes con ictus previo eran el 29,5% (el ROCKET AF es el que más de estos pacientes aporta, el 52%). En este subgrupo de pacientes, la tasa de recurrencia de eventos tromboembólicos en un seguimiento medio de 2,2 años fue del 4,94% en el grupo de ACOD y el 5,73% en el de AVK (RR = 0,86) frente al 2,33 y el 2,98% (RR = 0,78) en el grupo sin ictus previo. Estas cifras muestran el doble de eventos tromboembólicos en esta población, si bien cuando se presentan como tasa de eventos/pacientes-año su impacto clínico puede quedar más diluido¹².

Pero de nuevo, los criterios de inclusión subestiman lo que ocurre en la vida real. Esto es así porque se excluyó a los pacientes en fase aguda tras el ictus. Sin embargo, en estudios de la vida real las recurrencias de ictus al año en pacientes tratados con ACO son mayores en la prevención secundaria que en la primaria, como se muestra en el registro Darlington (el 8,6 frente al 1,6% respectivamente; $p < 0,001$) o en el estudio RAF, con tasas de eventos tromboembólicos recurrentes del 7,6% a los 90 días y de hemorragia cerebral sintomática del 3,6%^{26,27}. Estas cifras podrían ser algo mejores en el subgrupo de pacientes tratados en ese periodo de 90 días con ACOD, en el que los eventos combinados de ictus y hemorragia cerebral podrían bajar al 5% cuando se dan entre los días 3 y 14²⁸.

En el estudio de Cruz-González et al., la reducción de ictus era efectiva tanto en los pacientes con IR como sin ictus previo, aunque los porcentajes de ictus eran, de nuevo, mayores en el grupo con ictus previo (el 2,6 y el 1,2%, lo que supone respectivamente un 65 y un 78% de reducción relativa respecto a la puntuación CHA₂DS₂-VASC)⁶. Es curioso que estas cifras sean casi coincidentes con las del Registro Ibérico II, con reducciones del 74 y el 81,6% respectivamente, donde a 2 años de seguimiento el riesgo de recurrencia de ictus era mayor en los pacientes con antecedentes de ictus (RR = 2,5; $p = 0,043$). Es decir, sigue siendo una población con más riesgo. La indicación de cierre de la OI por IR en los registros oscila entre un 6,2% (Registro Ibérico II) y un 11% (registro multicéntrico con Amplatzer Cardiac Plug)^{6,23}.

El trabajo actual presenta algunas limitaciones, como no registrar el tiempo desde el evento índice hasta el cierre de la OI, no incluir a todos los pacientes con ACO previamente o ausencia de control de ecografía transesofágica (ETE) en las horas o días previos al procedimiento en algunos pacientes⁶. La realización de ETE 24-72 h antes del procedimiento del cierre de la OI siempre es importante, pero en este subgrupo de pacientes con IR lo es aún más, ya que podrían ser más susceptibles a que se produzcan trombos en el interior de la OI antes del procedimiento. Por otro lado, los estudios con menos ETE antes del implante (como es el caso de este registro con ictus preoperatorio de 2,6 frente a 0,6 en el grupo sin IR) y menos controles en el seguimiento pueden subestimar este problema.

La presencia de trombo en la OI es un factor que multiplica por 3 el riesgo de ictus²⁹. El presencia de trombos en la OI puede oscilar entre un 2% en poblaciones con bajo riesgo, como los pacientes más jóvenes ingresados para cardioversión o ablación, hasta un 4,5% en poblaciones con más riesgo (incluso bien tratados), y asciende

hasta un 10% en las poblaciones con mayor riesgo, como ancianos o pacientes con datos de disfunción del ventrículo izquierdo y péptido natriurético tipo B elevado o poca adherencia al tratamiento³⁰. En este sentido, los ACOD no han mostrado ser superiores a los AVK para eliminar los trombos de la OI (el 4,3 frente al 2,2%) en pacientes estudiados para cardioversión³¹. Además, se ha detectado que hay algunos pacientes resistentes por ciertos polimorfismos genéticos o por interacciones con fármacos tan comunes como las estatinas y el dabigatrán³². El conocimiento de la anatomía de la OI también podría tener un papel, en tanto que se ha publicado que aquellas con más ramificaciones de pequeños lóbulos y forma de cactus y coliflor tienen más porcentaje de ictus (*odds ratio* = 2,5 y 2 respectivamente)³³.

Si la recurrencia de ictus en estos pacientes es por mal control con los ACO o por una resistencia intrínseca no suele quedar claro en la mayoría de los estudios, incluido el que nos ocupa⁶. Pero posiblemente sea una mezcla de ambos aspectos. Otras causas de tromboembolia, como placas aórticas o trombos fuera de la OI, son factores que pueden influir y se pueden ver en hasta un tercio de poblaciones en riesgo, lo cual puede aumentar hasta 4 veces el riesgo de ictus recurrente²⁹.

A pesar de las limitaciones comentadas, parece desprenderse de este estudio que el cierre de la OI en estos pacientes puede ser una técnica beneficiosa y segura, si bien es un tratamiento local para un problema que puede ser multifactorial. En este sentido, el cierre de la OI se presentaría como tratamiento indudable para pacientes con IR y problemas de sangrado, pero también como opcional, o mejor complementario y sumatorio, en el caso de los pacientes con IR a pesar de estar bien tratados con ACO/ACOD.

Nos enfrentamos, pues, a una población compleja, en la que frecuentemente se mezclan el riesgo hemorrágico intrínseco de cada paciente en particular, en el momento de decidir la anticoagulación, junto con un recorrido de expectativa vital en el que irán surgiendo condiciones o comorbilidades que harán aún más compleja esta decisión (aparición de sangrados, necesidad de implante de *stents* por enfermedad coronaria, etc.). Por otro lado, los datos de los estudios de cierre de la OI han mostrado ser una opción razonablemente segura para estos pacientes complejos, si bien la complejidad de realizar estudios aleatorizados en pacientes con alto riesgo hemorrágico o contraindicación para los anticoagulantes que comparen los ACOD o sus alternativas con dicha técnica intervencionista hace que persista cierta incertidumbre científica que esperamos se pueda ir resolviendo en los próximos años.

CONFLICTO DE INTERESES

J.R. López-Mínguez es *proctor* de Abbott para el cierre de la OI. Los demás autores no tienen conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Pérez-Villacastín J, Pérez Castellano N, Moreno Planas J. Epidemiology of atrial fibrillation in Spain in the past 20 years. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:561-565.
- Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al. GLORIA-AF Investigators. The Changing Landscape for Stroke Prevention in AF: Findings From the GLORIA-AF Registry Phase 2. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:777-785.
- Sharma D, Reddy VY, Sandri M, et al. Left atrial appendage closure in patients with contraindications to oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2190-2192.
- Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Ruiz Ortiz M, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in real-world patients with nonvalvular atrial fibrillation. The FANTASIA study. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:14-20.
- Cruz-González I, Ince H, Kische S, et al. Left atrial appendage occlusion in patients older than 85 years. Safety and efficacy in the EWOLUTION registry. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:21-27.
- Cruz-González I, González-Ferreiro R, Freixa X, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke despite oral anticoagulation (resistant stroke) Results from the Amplatzer Cardiac Plug registry. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:28-345.

7. Li G, Holbrook A, Jin Y, et al. Comparison of treatment effect estimates of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin between observational studies using propensity score methods and randomized controlled trials. *Eur J Epidemiol.* 2016;31:541–561.
8. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GY. 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:i 3189.
9. Martinez BK, Sood NA, Bunz TJ, et al. Effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, and rivaroxaban versus warfarin in frail patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e008643.
10. Lee S, Monz BU, Clemens A, Brueckmann M, Lip GYH. Representativeness of the dabigatran, apixaban and rivaroxaban clinical trial populations to real-world atrial fibrillation patients in the United Kingdom: a cross-sectional analysis using the General Practice Research Database. *BMJ Open.* 2012;2:e001768.
11. Levi M, Hovingh K. Bleeding complications in patients on anticoagulants who would have been disqualified for clinical trials. *Thromb Haemost.* 2008;100:1047–1051.
12. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, 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;383:955–962.
13. Camm AJ, Amarencio P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37:1145–1153.
14. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. for the ROCKET AF Investigators Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883–891.
15. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with AF. *Circulation.* 2007;115:2689–2696.
16. Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, et al. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart.* 2017;103:307–314.
17. Boersma LV, Schmidt B, Betts TR, et al. EWOLUTION investigators Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *Eur Heart J.* 2016;37:2465–2474.
18. 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.
19. Gomez-Doblas JJ, Muniz J, Martin JJ, et al. Prevalence of atrial fibrillation in Spain Ofrece study results. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:259–269.
20. Annoni G, Mazzola P. Real-world characteristics of hospitalized frail elderly patients with atrial fibrillation: can we improve the current prescription of anticoagulants? *J Geriatr Cardiol.* 2016;13:226–232.
21. Freixa X, Gafoor S, Regueiro A, et al. Comparison of efficacy and safety of left atrial appendage occlusion in patients aged <75 to ≥75 years. *Am J Cardiol.* 2016;117:84–90.
22. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003432.
23. López-Mínguez JR, Nogales-Asensio JM, Infante De Oliveira E, et al. Long-term event reduction after left atrial appendage closure Results of the Iberian Registry II. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72:449–455.
24. Levi M, Hovingh K. Bleeding complications in patients on anticoagulants who would have been disqualified for clinical trials. *Thromb Haemost.* 2008;100:1047–1051.
25. López-Mínguez JR, Nogales-Asensio JM, Infante de Oliveira E, et al. La escala de HASBLED es un pobre predictor de sangrados en pacientes de 80 o más años con contraindicaciones para anticoagulantes a los que se realiza cierre de orejuela izquierda. *Registro Ibérico II Rev Esp Cardiol.* 2018;71(Supl1):1061.
26. Mazurek M, Shantsila E, Lane DA, et al. Secondary versus primary stroke prevention in atrial fibrillation insights from the Darlington Atrial Fibrillation Registry. *Stroke.* 2017;48:2198–2205.
27. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation effect of anticoagulation and its timing: The RAF Study. *Stroke.* 2015;46:2175–2182.
28. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants (RAF-NOACs) Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e007034.
29. Chan KL. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 1998;128:639–647.
30. Mahajan R, Brooks AG, Sullivan T, et al. Importance of the underlying substrate in determining thrombus location in atrial fibrillation: implications for left atrial appendage closure. *Heart.* 2012;98:1120–1126.
31. Kim YG, Choi J, Kim MN, et al. Non-Vitamin K. antagonist oral anticoagulants versus warfarin for the prevention of spontaneous echo-contrast and thrombus in patients with atrial fibrillation or flutter undergoing cardioversion: A trans-esophageal echocardiography study. *PLoS One.* 2018;13:e0191648.
32. Zhi-Chun G, Xiao-Wei M, Xiao-Yuan Z. Left atrial appendage thrombus formation in a patient on dabigatran therapy associated with ABCB1 and CES-1 genetic defect. *Front Pharmacol.* 2018;9:491.
33. Di Biase LD, Santangeli P, Anselmino M, et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:531–538.