

Cierre de la orejuela izquierda frente a anticoagulantes orales en FA e implante de *stents* coronarios. Registro DESAFIO



José Ramón López-Mínguez^a, Estrella Suárez-Corchuelo^a, Sergio López-Tejero^b, Luis Nombela-Franco^c, Xavier Freixa-Rofastes^d, Guillermo Bastos-Fernández^e, Xavier Millán-Álvarez^f, Raúl Moreno-Gómez^g, José Antonio Fernández-Díaz^h, Ignacio Amat-Santosⁱ, Tomás Benito-González^j, Fernando Alfonso-Manterola^k, Pablo Salinas-Sanguino^c, Pedro Cepas-Guillén^d, Dabit Arzamendi^f, Ignacio Cruz-González^b y Juan Manuel Nogales-Asensio^a

^a Sección de Cardiología Intervencionista, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz, España

^b Sección de Cardiología Intervencionista, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^d Sección de Cardiología Intervencionista, Servicio de Cardiología, Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos Madrid, España

^e Sección de Cardiología Intervencionista, Servicio de Cardiología, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona, España

^f Sección de Cardiología Intervencionista, Servicio de Cardiología, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

^g Sección de Cardiología Intervencionista, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^h Sección de Cardiología Intervencionista, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de La Paz, IdiPAZ, Madrid, España

ⁱ Sección de Cardiología Intervencionista, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^j Sección de Cardiología Intervencionista, Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^k Sección de Cardiología Intervencionista, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de León, León, España

RESUMEN

Introducción y objetivos: El tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) que requieren implante de *stents* coronarios es un desafío. El objetivo del estudio fue investigar si el cierre de la orejuela izquierda (COI) podría ser una opción posible y beneficiosa para estos pacientes. Para ello, se analiza el impacto del COI más tratamiento antiagregante plaquetario (AP) en comparación con la combinación de anticoagulantes orales (ACO), incluidos los ACO directos, y tratamiento AP en los resultados a largo plazo de estos pacientes

Métodos: Se analizaron los resultados de 207 pacientes con FANV sometidos consecutivamente a implante de *stents* coronarios. Recibieron ACO 146 pacientes (74 acenocumarol, 71 ACO de acción directa) y en 61 se realizó COI. La mediana de seguimiento fue de 35 meses. Los pacientes también recibieron tratamiento AP por prescripción de su cardiólogo. El estudio recibió la debida supervisión ética.

Resultados: La edad (media: 75,7 años) y el antecedente de accidente vascular cerebral fueron similares en ambos grupos, aunque el grupo de COI presentó más características desfavorables (antecedente de enfermedad de las arterias coronarias [CHA₂DS₂-VASc], antecedente de hemorragias significativas [BARC ≥ 2] y HAS-BLED). La aparición de acontecimientos adversos graves (muerte, accidente vascular cerebral, accidente isquémico transitorio, hemorragia grave) y cardiovasculares graves (muerte de causa cardiaca, accidente vascular cerebral, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio) fue significativamente mayor en el grupo de ACO que en el de COI: 19,75 frente a 9,06% (HR = 2,18; p = 0,008) y 6,37 frente a 1,91% (HR = 3,34; p = 0,037), respectivamente.

Conclusiones: La combinación de COI y tratamiento AP en pacientes con FANV conlleva mejor pronóstico clínico a largo plazo que el tratamiento con ACO y terapia AP, a pesar de las características basales desfavorables del grupo de COI.

Palabras clave: Stent. Orejuela. Fibrilación auricular. Anticoagulantes.

Left atrial appendage occlusion vs oral anticoagulants in AF and coronary stenting. The DESAFIO registry

ABSTRACT

Introduction and objectives: The treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAf) who need coronary stenting is challenging. The objective of the study was to determine whether left atrial appendage occlusion (LAAO) could be a feasible option and benefit these patients. To this end, we studied the impact of LAAO plus antiplatelet drugs vs oral anticoagulants (OAC) (including direct OAC) plus antiplatelet drugs in these patients' long-term outcomes.

* Autor para correspondencia.

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

Recibido el 6 de febrero de 2023. Aceptado el 19 de abril de 2023. Online el 26 de julio de 2023.

2604-7306 / © 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Permyer Publications. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND 4.0.

Methods: The results of 207 consecutive patients with NVAF who underwent coronary stenting were analyzed. A total of 146 patients were treated with OAC (75 with acenocoumarol, 71 with direct OAC) while 61 underwent LAAO. The median follow-up was 35 months. Patients also received antiplatelet therapy as prescribed by their cardiologist. The study received the proper ethical oversight.

Results: Age (mean 75.7 years), and the past medical history of stroke were similar in both groups. However, the LAAO group had more unfavorable characteristics (history of coronary artery disease [CHA₂DS₂-VASc], and significant bleeding [BARC \geq 2] and HAS-BLED). The occurrence of major adverse events (death, stroke/transient ischemic events, major bleeding) and major cardiovascular events (cardiac death, stroke/transient ischemic attack, and myocardial infarction) were significantly higher in the OAC group compared to the LAAO group: 19.75% vs 9.06% (HR, 2.18; $P = .008$) and 6.37% vs 1.91% (HR, 3.34; $P = .037$), respectively.

Conclusions: In patients with NVAF undergoing coronary stenting, LAAO plus antiplatelet therapy produced better long-term outcomes compared to treatment with OAC plus antiplatelet therapy despite the unfavorable baseline characteristics of the LAAO group.

Keywords: Stents. Atrial appendage. Atrial fibrillation. Anticoagulants.

Abreviaturas

ACO: anticoagulantes orales. **AIT:** accidente isquémico transitorio. **COI:** cierre de la orejuela izquierda. **FANV:** fibrilación auricular no valvular. **FAP:** fármacos antiagregantes plaquetarios. **ICP:** intervención coronaria percutánea.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con fibrilación auricular (FA) tratados con una intervención coronaria percutánea (ICP) e implante de *stent* son un subgrupo en el que el tratamiento antitrombótico es especialmente complejo. En este desafiante escenario, la terapia anticoagulante es el tratamiento de elección para la prevención de accidentes cerebrovasculares y la terapia antiagregante plaquetaria doble (TAPD) lo es para prevenir la trombosis del *stent* y futuros eventos coronarios. No obstante, combinar ambos fármacos aumenta el riesgo hemorrágico¹.

Un problema que solo puede ir a más pues la prevalencia de la FA y la enfermedad coronaria van aumentando con la edad y cada vez hay más poblaciones de pacientes ancianos².

La incidencia de la enfermedad coronaria en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) es del 30%. De hecho, casi el 20% de los pacientes son revascularizados, sobre todo mediante ICP³. Además, entre el 6 y el 8% de los pacientes ingresados por síndrome coronario agudo (SCA) presentan FA⁴. Los mayores índices de mortalidad de estos pacientes (2 y 3 veces más altos a los 5 años) también podrían deberse, entre otros factores, a tener que combinar fármacos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios (FAP) y al alto índice de eventos hemorrágicos asociados⁵. De hecho, el efecto que provocan las hemorragias en la mortalidad por cualquier causa tras el alta y a los 2 años se ha asociado a índices crudos de mortalidad por cualquier causa más altos (13,0 frente al 3,2%; $p < 0,0001$; *hazard ratio* [HR] = 5,03; $p < 0,0001$), con un mayor tamaño de efecto que el del infarto de miocardio tras el alta (HR = 1,92; $p < 0,009$)⁶.

El cierre de la orejuela izquierda (COI) ha demostrado ser capaz de reducir las hemorragias comparado con los anticoagulantes orales (ACO) en pacientes de alto riesgo hemorrágico⁷⁻⁹. Esta estrategia también permitiría a los pacientes seguir con la TAPD posiblemente minimizando los eventos isquémicos con menos episodios hemorrágicos que el tratamiento combinado anticoagulante/antiagregante plaquetario.

Nuestro objetivo fue determinar si el COI podría ser viable que beneficiara a estos pacientes. En este sentido, nos propusimos estudiar cómo influye el COI + FAP frente a ACO (incluidos los de acción directa [ACOD]) + FAP en los resultados a largo plazo de estos pacientes en la prevención de la mortalidad y los eventos isquémicos y hemorrágicos (figura 1).

MÉTODOS

Este fue un estudio multicéntrico y observacional de 2 cohortes históricas de pacientes. En 2021, se pidió a 11 centros españoles que participaran en un registro de pacientes tratados del COI con una indicación para interrumpir la administración de ACO ante la presencia de riesgo hemorrágico alto cuando esta indicación coexistía con la del TAPD tras implante de *stent*. La fase de inscripción se prolongó hasta marzo de 2021. Se realizó una comparativa entre pacientes tratados del COI y una serie consecutiva de pacientes con indicación para anticoagulación, tratados con implante de *stent* sin COI entre marzo de 2014 y marzo de 2021, un período que coincidió, en parte, con el período de inclusión de pacientes con COI. Los datos de la intervención se obtuvieron tanto de los registros hospitalarios como de las salas de hemodinámica de los centros participantes.

El uso del tratamiento antitrombótico y la indicación para el COI se dejaron a criterio del cardiólogo tratante. En todos los pacientes, el implante del dispositivo de cierre se indicó para la prevención primaria de eventos tromboticos y hemorrágicos. Los criterios de exclusión fueron *a)* contraindicación formal para terapia anticoagulante; *b)* paciente con cierre percutáneo previo de la orejuela izquierda fuera del marco temporal de la ICP especificado en el estudio; *c)* COI indicado por sangrado significativo o evento tromboembólico después de iniciar el tratamiento antitrombótico tras ICP; *d)* negativa a ser incluido en el estudio o a firmar el consentimiento informado; *e)* imposibilidad de obtener el seguimiento clínico. Es importante aclarar que, al tratarse de un estudio de la vida real, se incluyó a pacientes con hemorragias previas cuyos cardiólogos, en aquel momento, no consideraron oportuno proceder con el COI, razón por la cual, cuando se realizó la ICP, pudieron ser valorados para el COI. No obstante, los pacientes tratados del COI antes o después de la ICP por cuadros hemorrágicos no fueron considerados aptos para el estudio.

Los pacientes del grupo a tratamiento médico fueron todos incluidos consecutivamente en el centro de coordinación para garantizar la calidad de los datos porque eran el grupo más grande y podían plantear un mayor desafío a efectos de seguimiento. La presencia de historias clínicas digitalizadas a nivel regional en el centro de coordinación y el rigor del seguimiento garantizaron una recogida de datos de alta calidad para estos pacientes.

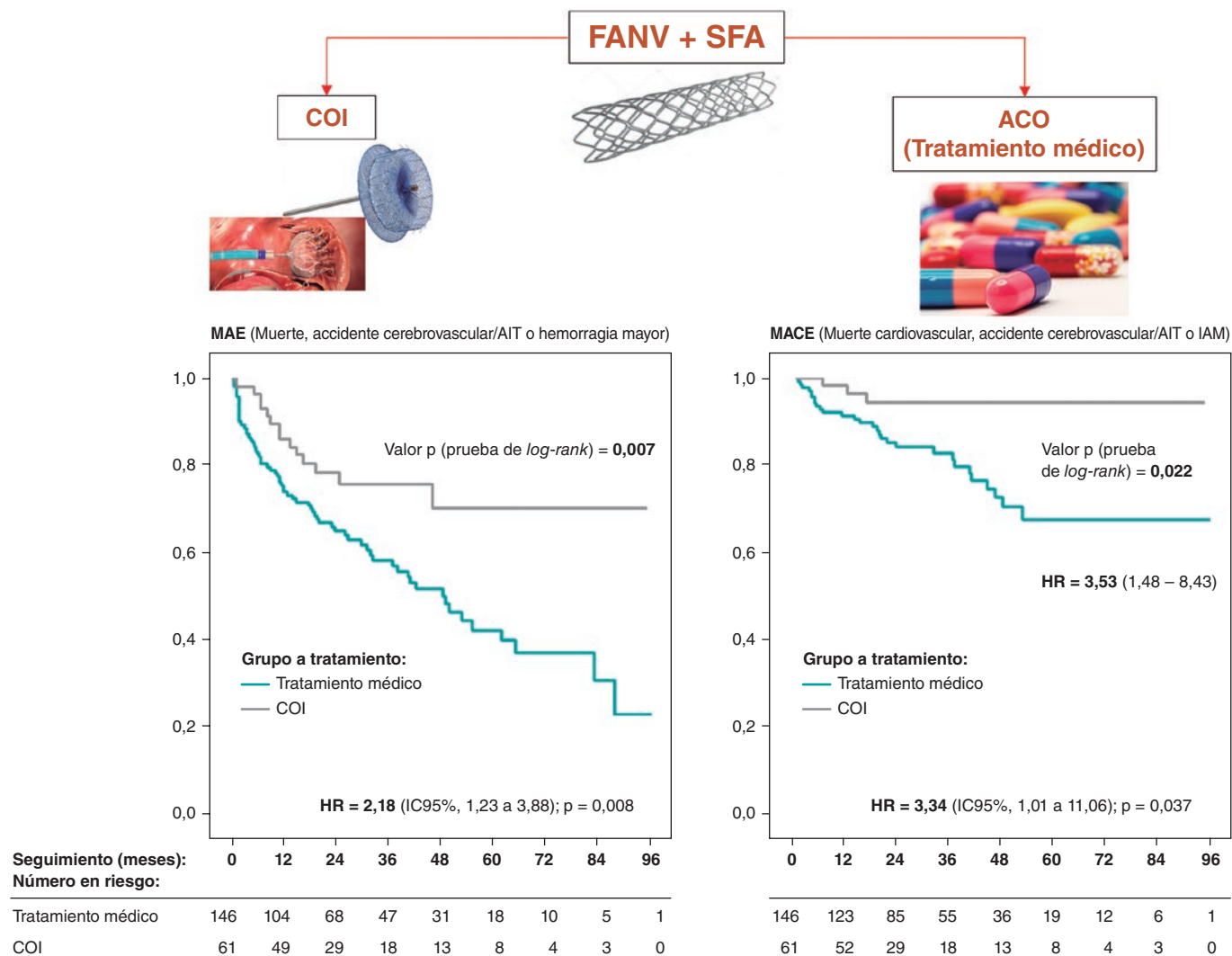


Figura 1. Figura central. ACO: anticoagulantes orales; AIT: accidente isquémico transitorio; COI: cierre de la orejuela izquierda; FANV: fibrilación auricular no valvular; HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; MAE: eventos adversos mayores; SFA: stent farmacoactivo.

Intervención coronaria percutánea y cierre de la orejuela izquierda

La indicación del COI la estableció el médico tratante tras valorar la anatomía coronaria. El COI se realizó durante el período peri-ICP (antes, en el mismo momento o en un plazo de 6 meses tras la ICP). Tanto la técnica de implantación como el tipo de dispositivo y el tratamiento antitrombótico posterior al implante quedaron a criterio del operador. Como indicación IIb, la inclusión de estos pacientes fue limitada y, por regla general, siguió una estrategia de evitar suspender el tratamiento antiagregante antiplaquetario y/o el temor a sangrado con la combinación antitrombótica. Fueron consecutivos, pero podían pasar varios meses entre uno y otro debido a estas circunstancias.

Seguimiento y definiciones de los resultados clínicos

Todos los pacientes fueron seguidos clínicamente tras la ICP, incluso en el grupo en el que, luego, se realizó el COI. Durante el seguimiento, se recopilaban prospectivamente los siguientes eventos: muerte, hemorragia, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio e infarto agudo de miocardio (IAM). Los objetivos compuestos se definieron como eventos adversos mayores (definidos

como el objetivo principal) e incluyeron la muerte, las hemorragias mayores o los accidentes cerebrovasculares/accidentes isquémicos transitorios. Los eventos cardiovasculares adversos mayores, por su parte, incluyeron la muerte cardiovascular, los accidentes cerebrovasculares/accidentes isquémicos transitorios y los IAM. Las hemorragias se clasificaron según los criterios del *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC)¹⁰. Solo se registraron las hemorragias BARC ≥ 2 que se clasificaron como importantes y las BARC ≥ 3 que se clasificaron como mayores (hemorragias mortales y/o sintomáticas en un área u órgano crítico [intracraneal, intrarraquídeo, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, pericárdico o intramuscular con síndrome compartimental] y/o causantes de caídas de los niveles de hemoglobina ≥ 2 g/l [1,24 mmol/l] o que requiriesen transfusiones ≥ 2 unidades de sangre total o glóbulos rojos).

No hubo pérdidas en el grupo del COI y solo se perdieron 5 pacientes del grupo a tratamiento médico (3,4%) (sin eventos conocidos) antes de la fecha de finalización del estudio.

Métodos estadísticos

Las variables continuas se expresaron como media ± desviación estándar o mediana (percentiles 25-75) según la distribución de los

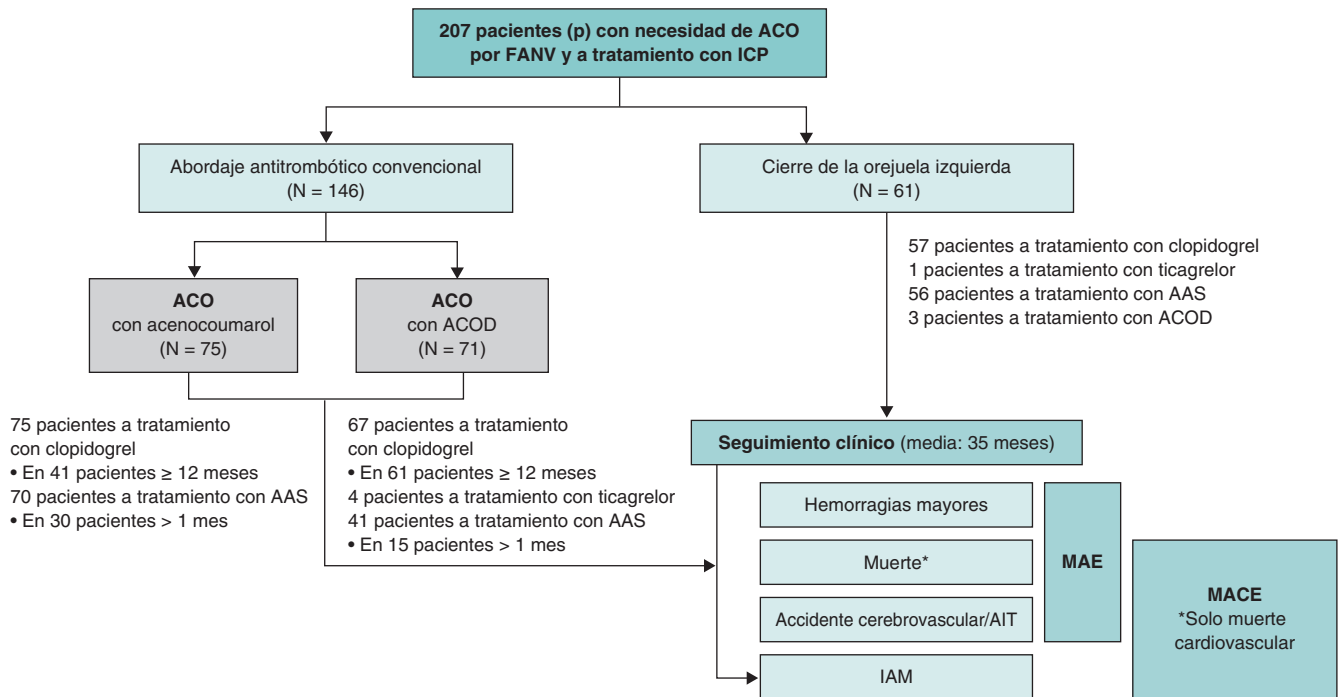


Figura 2. Diagrama de flujo del estudio. AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulantes orales; ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AIT: accidente isquémico transitorio; IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervención coronaria percutánea; FANV: fibrilación auricular no valvular; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; MAE: eventos adversos mayores; p: pacientes.

datos. Las variables categóricas se compararon utilizando la prueba X^2 o la prueba exacta de Fisher y las numéricas se analizaron empleando la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney. La tasa de incidencia ajustada observada en relación a la densidad de eventos (número de eventos durante el seguimiento dividido por la suma de personas-tiempo de la población en riesgo) se expresó por cada 100 pacientes-años. La supervivencia libre de eventos se analizó empleando los métodos de Kaplan-Meier y Cox. Todos los datos se analizaron utilizando el paquete de software estadístico SPSS V.22.0.

Cuestiones de índole ética

El protocolo del estudio DESAFIO (Implante de SFA en pacientes con fibrilación auricular seguido de dispositivo ocluser para el COI) fue aprobado por el comité ético de cada uno de los hospitales participantes. Por su parte, todos los pacientes dieron su consentimiento informado, por escrito, para participar en este estudio. Todas las intervenciones se realizaron con arreglo a los preceptos establecidos en la Declaración de Helsinki. El centro al que pertenecían los autores aprobó el análisis de los datos. Al tratarse de un estudio observacional no se consideró necesario el registro.

RESULTADOS

En líneas generales, 146 pacientes recibieron tratamiento antitrombótico convencional con ACO (75 con el antagonista de la vitamina K [AVK] acenocoumarol y 71 con ACOD) y 61 fueron tratados del COI. La mediana de seguimiento tras la ICP fue de 35 meses (figura 2).

Las características de los 2 grupos se muestran en la tabla 1 y se clasifican según su posible impacto en los eventos isquémico-trombóticos o hemorrágicos.

No se observaron diferencias significativas en variables tales como la edad (media: 75,5 años), la hipertensión arterial, la diabetes, el sexo, la FA permanente o paroxística o la historia clínica de accidentes cerebrovasculares o tromboembolismos entre los 2 grupos.

No obstante, sí se observaron más características desfavorables en el grupo COI y diferencias significativas en los antecedentes de enfermedad coronaria (43,2% frente al 75,4%; $p < 0,001$), CHA_2DS_2-VASc ($4,07 \pm 1,70$ frente a $4,56 \pm 1,53$; $p < 0,033$), hemorragias importantes (BARC ≥ 2) (8,9 frente al 49,2%; $p < 0,001$), riesgo hemorrágico alto (definido como hemorragias previas o HAS-BLED ≥ 3) (19,9 frente al 62,3%; $p < 0,001$) y puntuación obtenida en la escala HAS-BLED ($1,63 \pm 1,09$ frente a $2,49 \pm 1,18$; $p < 0,001$) entre los grupos ACO y COI, respectivamente.

La tabla 2 muestra las características asociadas a la ICP de los 2 grupos y la tabla 3 los diferentes tipos de hemorragias y su clasificación. Tal y como se muestra en la tabla 3, el 41% de los pacientes del grupo COI presentaban hemorragias GI frente al 6,8% de los pacientes del grupo a tratamiento médico.

En el grupo que recibió intervención, la relación temporal entre el COI y la ICP fue: en 4 pacientes (6,6%), el COI se realizó, de media, 35 días antes que la ICP; en 4 (6,6%), en la misma intervención, mientras que en 53 pacientes (86,9%), 75 días después de la ICP. Se emplearon dispositivos Amplatzer Amulet (Abbott, Estados Unidos), WATCHMAN (Boston Scientific, Estados Unidos) y LAmbre (Lifetech Scientific, China) en 50 (82%), 9 (14,8%) y 2 (3,2%) pacientes, respectivamente.

En cuanto al régimen antitrombótico que se administró entre la ICP y el COI, 30 pacientes recibieron tratamiento antiagregante plaquetario triple y 23, TAPD. Tras el COI, la mayoría siguió a TAPD (tabla 4).

Resultados clínicos

Los índices de eventos adversos mayores y eventos cardiovasculares adversos mayores fueron mucho mayores en el grupo COI: 19,75 frente al 9,06% (HR = 2,18; $p = 0,008$) y 6,37 frente al 1,91% (HR = 3,34; $p = 0,037$) (tabla 5, figura 3A), respectivamente. La mediana de seguimiento fue de 29,6 y 23,3 meses para los grupos a tratamiento médico y COI, respectivamente (tabla 6).

Tabla 1. Características basales

	TM (N = 146)	Acenocoumarol (N = 75)	ACOD (N = 71)	COI (N = 61)	p ^a	p ^b
<i>Edad</i>	75,7 ± 8,8	75,1 ± 8,8	76,4 ± 8,8	75,8 ± 8,9	0,947	0,664
Edad ≥ 75 años	88 (60,3)	41 (54,7)	47 (66,2)	36 (59,0)	0,866	0,359
Edad, 65-74 años	36 (24,7)	23 (30,7)	13 (18,3)	17 (27,9)	0,629	0,206
<i>Sexo femenino</i>	41 (28,1)	22 (29,3)	19 (26,8)	14 (23,0)	0,446	0,703
<i>Características tromboticas</i>						
FA paroxística	79 (54,1)	38 (50,7)	41 (57,7)	27 (44,3)	0,196	0,301
FA permanente	66 (45,5)	37 (49,3)	30 (42,9)	34 (55,7)	0,180	0,249
Insuficiencia cardíaca crónica	28 (19,2)	15 (20,0)	13 (18,3)	18 (29,5)	0,103	0,257
Hipertensión arterial	121 (82,9)	65 (86,7)	56 (78,9)	55 (90,2)	0,180	0,171
DM	71 (48,6)	33 (44,0)	38 (53,5)	24 (39,3)	0,222	0,243
Antecedentes de accidente cerebrovascular/AIT/TE	27 (18,5)	11 (14,7)	16 (22,5)	15 (24,6)	0,320	0,303
Antecedentes de accidente cerebrovascular/AIT	24 (16,4)	9 (12,0)	15 (21,1)	15 (24,6)	0,172	0,145
EC previa	63 (43,2)	36 (48,0)	27 (38,0)	46 (75,4)	< 0,001	< 0,001
IAM previo	25 (17,1)	12 (16,0)	13 (18,3)	24 (39,3)	0,001	0,003
ICP previa	45 (30,8)	27 (36,0)	18 (25,4)	42 (68,9)	< 0,001	< 0,001
EPA previo	14 (9,6)	5 (6,7)	9 (12,7)	14 (23,0)	0,010	0,021
EPA/AMI/revascularización previos	59 (40,4)	32 (42,7)	27 (38,0)	48 (78,7)	< 0,001	< 0,001
CHADS ₂	2,48 ± 1,31	2,35 ± 1,24	2,62 ± 1,39	2,67 ± 1,34	0,340	0,292
CHADS-VASc	4,07 ± 1,70	3,92 ± 1,68	4,11 ± 1,75	4,56 ± 1,53	0,033	0,082
<i>Características hemorrágicas</i>						
PA > 160 mmHg	14 (9,6)	8 (10,7)	6 (8,5)	10 (16,4)	0,163	0,347
Insuficiencia hepática o renal	38 (26,0)	23 (30,7)	15 (21,1)	22 (36,1)	0,147	0,156
Díálisis	4 (2,7%)	4 (5,3)	0	7 (11,5)	0,017	0,014
Accidente cerebrovascular/AIT previos	24 (16,4)	9 (12,0)	15 (21,1)	15 (24,6)	0,172	0,145
Hemorragias previas	13 (8,9)	9 (12,0)	4 (5,6)	30 (49,2)	< 0,001	< 0,001
Riesgo hemorrágico alto	29 (19,9)	19 (25,3)	10 (14,1)	37 (60,7)	< 0,001	< 0,001
INR lábil	10 (6,8)	8 (10,7)	2 (2,8)	6 (9,8)	0,463	0,158
Edad > 65	124 (84,9)	64 (85,3)	60 (84,5)	53 (86,9)	0,716	0,927
Fármacos anti-inflamatorios	9 (6,2)	5 (6,7)	4 (5,6)	11 (18,0)	0,008	0,030
Abuso de alcohol/drogas	5 (3,4)	2 (2,7)	3 (4,2)	2 (3,3)	0,999	0,872
HAS-BLED	1,63 ± 1,09	1,72 ± 1,24	1,54 ± 0,91	2,49 ± 1,18	< 0,001	< 0,001

Los datos de los grupos entre paréntesis expresan porcentajes. ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AIT: accidente isquémico transitorio; COI: cierre de la orejuela izquierda; DM: diabetes mellitus; EC: enfermedad coronaria; EPA: edema pulmonar agudo; FA: fibrilación auricular; IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervención coronaria percutánea; INR: cociente internacional normalizado; PA: presión arterial; revasc: revascularización; TE: tromboembolismo; TM: tratamiento médico.

^a COI frente a TM.

^b COI frente a acenocoumarol frente a ACOD.

Los índices de muerte, accidente cerebrovascular/accidente cerebrovascular agudo y hemorragia importante, expresados por cada 100 pacientes-años, fueron mayores en el grupo de pacientes tratados con ACO que con COI. Como el índice de accidentes cerebrovasculares fue mayor de lo esperado en el grupo ACO, se investigaron las posibles razones de esta observación. Así, de los 19 pacientes con accidentes cerebrovasculares, al menos, 13 tenían una predisposición patológica que podría haber aumentado el riesgo: a)

suspensión del tratamiento por cirugía: 3 casos; b) suspensión del tratamiento por hemorragias: 2 casos; y c) infradosificación: 9 casos (4 de los cuales estaban en el grupo de AVK con un cociente internacional normalizado < 2).

La figura 3B muestra diferencias hemorrágicas significativas entre el grupo COI y el ACO y la tabla 5 los diferentes eventos hemorrágicos por grupo; se observó una tendencia favorable en el grupo

Tabla 2. Intervención coronaria percutánea: indicaciones y tipo

	TM (N = 146)	Acenocoumarol (N = 75)	ACOD (N = 71)	COI (N = 61)	p ^a	p ^b
<i>Indicación para ICP</i>						
Angina estable	15 (10,3)	6 (8,0)	9 (12,7)	12 (19,7)	0,067	0,132
SCASEST	94 (64,4)	55 (73,3)	39 (54,9)	43 (70,5)	0,397	0,044
SCACEST	37 (25,3)	14 (18,7)	23 (32,4)	6 (9,8)	0,012	0,005
Número de vasos enfermos	1,76 ± 0,77	1,71 ± 0,71	1,82 ± 0,83	2,02 ± 1,06	0,091	0,116
Número de vasos tratados	1,32 ± 0,52	1,36 ± 0,56	1,27 ± 0,48	1,30 ± 0,53	0,782	0,575
Número de lesiones tratadas	1,50 ± 0,78	1,45 ± 0,72	1,55 ± 0,83	1,48 ± 0,77	0,835	0,736
Número de stents	1,71 ± 0,96	1,64 ± 0,78	1,75 ± 1,10	1,69 ± 1,04	0,984	0,827
ICP sobre TCI	11 (7,5)	7 (9,3)	4 (5,6)	6 (9,8)	0,582	0,617
ICP sobre DA proximal	37 (25,3)	15 (20,0)	23 (31,0)	19 (31,1)	0,391	0,227
ICP sobre bifurcación	3 (2,1)	2 (2,7)	1 (1,4)	2 (3,3)	0,601	0,772
ICP por reestenosis/trombosis del stent	3 (2,1)	1 (1,3)	2 (2,8)	1 (1,6)	1	0,793
ICP por stents solapados	20 (13,7)	2 (2,7)	18 (25,4)	8 (13,1)	0,911	< 0,001
ICP por IAM recurrente	2 (1,4)	1 (1,3)	1 (1,4)	6 (9,8)	0,009	0,016

Los datos de los grupos entre paréntesis expresan porcentajes. ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; COI: cierre de la orejuela izquierda; DA: descendente anterior; IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervención coronaria percutánea; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SFA: *stent* farmacológico; TCI: tronco común izquierdo; TM: tratamiento médico.

^a COI frente a TM.

^b COI frente a acenocoumarol frente a ACOD.

Tabla 3. Historia clínica de hemorragias previas a la intervención coronaria percutánea en cada grupo

	TM (N = 146)	Acenocoumarol (N = 75)	ACOD (N = 71)	COI (N = 61)	p ^a	p ^b
<i>Características</i>						
Necesidad de transfusión	5 (3,4)	4 (5,3)	1 (1,4)	13 (21,3)	< 0,001	< 0,001
Necesidad de hospitalización	6 (4,1)	5 (6,7)	1 (1,4)	23 (37,7)	< 0,001	< 0,001
Caída de los niveles de Hb en 3-5 g/dl	4 (2,7)	3 (4,0)	1 (1,4)	11 (18,0)	< 0,001	< 0,001
Caída de los niveles de Hb > 5 g/dl	0	0	0	5 (8,2)	0,002	0,002
<i>Puntuación BARC</i>						
Tipo 2	9 (6,2)	4 (5,3)	3 (4,2)	8 (13,1)	0,097	< 0,001
Tipo 3a	5 (3,4)	5 (6,7)	1 (1,4)	10 (16,4)	0,002	< 0,001
Tipo 3b	0	0	0	6 (9,8)	0,002	< 0,001
Tipo 3c	0	0	0	6 (9,8)	0,001	0,004
<i>Tipo de hemorragia</i>						
Intracraneal	0	0	0	6 (9,8)	0,001	0,001
GI	10 (6,8)	8 (10,7)	2 (2,8)	25 (41,0)	< 0,001	< 0,001
Otro tipo	3 (2,1)	1 (1,3)	2 (2,8)	2 (3,3)	0,267	0,463

Los datos de los grupos entre paréntesis expresan porcentajes. ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; BARC: *Bleeding Academic Research Consortium*; COI: cierre de la orejuela izquierda; GI: gastrointestinal; Hb: hemoglobina; ICP: intervención coronaria percutánea; SFA: *stent* farmacológico; TM: tratamiento médico.

^a COI frente a TM.

^b COI frente a acenocoumarol frente a ACOD.

Tabla 4. Tratamiento antiagregante plaquetario tras intervención coronaria percutánea o cierre de la orejuela izquierda

	Acenocoumarol (N = 75)	ACOD (N = 71)	COI (N = 61)	p
AAS	70 (93,3)	41 (57,7)	56 (91,8)	< 0,001
AAS > 1 mes	39 (57,1)	15 (29,7)	31 (50,8)	< 0,001
Clopidogrel	75 (100)	67 (94,4)	57 (93,4)	0,091
Clopidogrel ≥ 6 meses	41 (57,7)	61 (92,4)	28 (57,1)	< 0,001
Ticagrelor	0	4 (5,6)	1 (1,6)	0,077
ACOD	0	71 (100)	3 (4,9)	–
Curso de 1 mes a tratamiento antiagregante plaquetario triple	39 (57,1)	15 (29,7)	0	< 0,001
Curso de 6 meses a tratamiento antiagregante plaquetario triple	3 (4)	5 (7)	0	< 0,001
TD > 6 meses	54 (72)	65 (91,5)	1 (1,6)	< 0,001

Los datos de los grupos entre paréntesis expresan porcentajes. AAS: ácido acetilsalicílico; ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; COI: cierre de la orejuela izquierda; TD: terapia doble (anticoagulación + antiagregante plaquetario).

Tabla 5. Eventos adversos mayores y eventos cardiovasculares adversos mayores durante el seguimiento

	TM (N = 146; 449 p-a)	Acenocoumarol (N = 75; 277 p-a)	ACOD (N = 71; 175 p-a)	COI (N = 61; 158 p-a)	HR (IC95%)	p ^a	p ^b
Mortalidad total	49 (10,84)	35 (12,68)	14 (7,99)	11 (6,95)	1,56 (0,81-3,01)	0,184	0,081
Mortalidad cardiovascular	4 (0,89)	2 (0,72)	2 (1,14)	1 (0,63)	1,41 (0,17-14,05)	0,691	0,850
Accidente cerebrovascular/AIT	19 (4,59)	11 (4,31)	8 (5,05)	2 (1,27)	3,59 (0,84-15,54)	0,084	0,150
IAM	4 (0,91)	4 (1,52)	0	1 (0,63)	1,44 (0,19-15,40)	0,628	0,167
ICP	7 (1,68)	5 (2,08)	2 (1,14)	1 (0,63)	2,67 (0,29-20,09)	0,415	0,314
Hemorragia BARC ≥ 2	42 (11,56)	28 (13,14)	14 (9,33)	7 (4,57)	2,53 (1,22-6,05)	0,014	0,002
Hemorragia BARC ≥ 3	31 (7,99)	22 (9,48)	9 (5,77)	6 (3,88)	2,06 (0,93-5,36)	0,072	0,011
Compuesto de mortalidad/accidente cerebrovascular - AIT/Hemorragia BARC ≥ 2	76 (23,52)	47 (24,54)	29 (21,79)	15 (9,80)	2,40 (1,38-4,17)	0,002	0,001
Compuesto de mortalidad/accidente cerebrovascular - AIT/Hemorragia BARC ≥ 3 (MAE)	68 (19,75)	43 (20,43)	25 (18,02)	14 (9,06)	2,18 (1,23-3,88)	0,008	0,004
Compuesto de mortalidad cardiovascular/accidente cerebrovascular/AIT/IAM (MACE)	25 (6,37)	15 (6,16)	10 (6,32)	3 (1,91)	3,34 (1,01-11,06)	0,037	0,069

Los datos de los grupos entre paréntesis expresan porcentajes. Los valores absolutos y los porcentajes se expresan por cada 100 pacientes-años. a: años; ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AIT: accidente isquémico transitorio; BARC: *Bleeding Academic Research Consortium*; COI: cierre de la orejuela izquierda; IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervención coronaria percutánea; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; MAE: eventos adversos mayores; p: pacientes.

^a TM frente al COI.

^b COI frente a acenocoumarol frente a ACOD.

COI incluso frente a los ACOD en lo referente a las hemorragias relevantes.

En el análisis multivariado (regresión de Cox), solo la puntuación obtenida en la escala HAS-BLED (HR = 1,30; IC95%, 1,04-1,62; p = 0,019) y la asignación al tratamiento médico (HR = 3,42; IC95%, 1,57-7,42; p = 0,002) fueron predictores independientes de eventos adversos mayores. Por otro lado, tanto la puntuación obtenida en la escala CHA₂DS₂-VASc (HR = 1,24; IC95%, 1,01-1,53; p = 0,043) como la asignación al tratamiento médico (HR = 3,71; IC95%, 1,11-12,37; p = 0,033) fueron predictores independientes de eventos cardiovasculares adversos mayores.

En la población COI se informaron las siguientes complicaciones asociadas a la intervención: 1 paciente con una fistula arteriovenosa que no precisó cirugía vascular, 2 pacientes con derrame pericárdico, 1 paciente que requirió pericardiocentesis y otro con broncoespasmo tras la extubación que se resolvió, sin complicaciones, con tratamiento médico.

DISCUSIÓN

Nuestro principal hallazgo fue que, en pacientes con FANV tratados con *stents* coronarios, COI + FAP mejoró los resultados a largo plazo frente a ACO (ACOD incluidos) + FAP. Estos hallazgos son significativos teniendo en cuenta las características desfavorables del grupo COI. El beneficio del COI se mantuvo sobre los 2 subgrupos ya en tratamiento con acenocoumarol como con ACOD. En lo referente a la seguridad, hubo significativamente menos hemorragias (BARC 2 y 3) con el COI que con el acenocoumarol. No hubo diferencias hemorrágicas significativas entre el grupo COI y el ACOD, aunque sí menos eventos en el grupo COI, sobre todo, BARC ≥ 2.

Durante los últimos años, 4 estudios sobre ACOD y varios metanálisis han venido a confirmar que el TAPD (ACOD + P2Y₁₂, generalmente clopidogrel) se asocia con menos hemorragias que el tratamiento antiagregante plaquetario triple (warfarina + clopidogrel + ácido acetilsalicílico). También que este tratamiento rara vez se

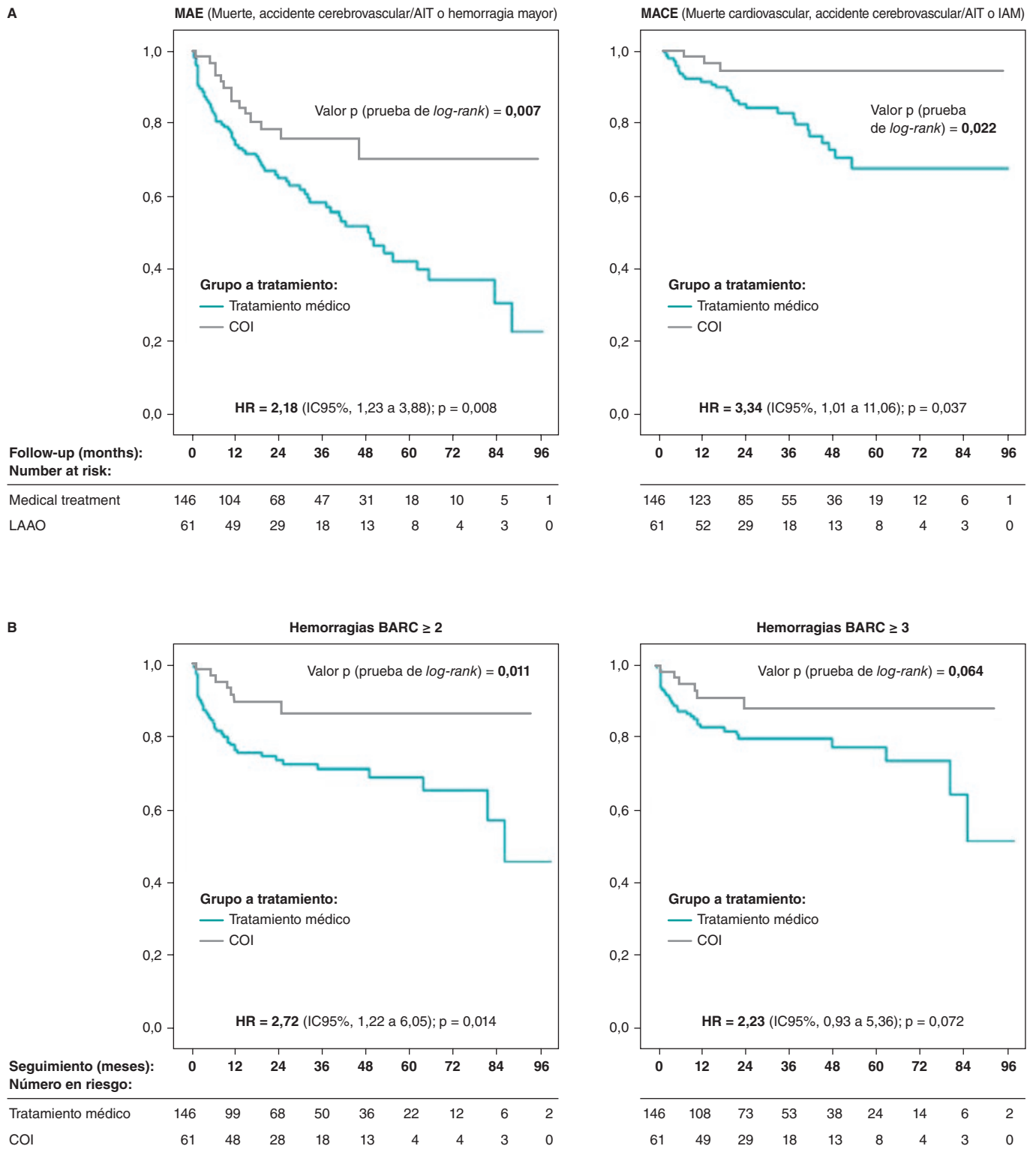


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de eventos adversos mayores y eventos cardiovasculares adversos mayores (A) y libre de eventos hemorrágicos (B) durante el seguimiento. AIT: accidente isquémico transitorio; BARC: *Bleeding Academic Research Consortium*; COI: cierre de la orejuela izquierda; HR: *hazard ratio*; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; MAE: eventos adversos mayores.

asocia a peores resultados en eventos isquémico-trombóticos¹¹⁻¹⁶. No cabe duda de que estos resultados son importantes y han dado forma a las nuevas recomendaciones publicadas por sociedades científicas sobre el manejo de estos pacientes¹⁷.

No obstante, los índices hemorrágicos siguen siendo muy altos en esta población. Además, estudios publicados aseguran que la suma de AVK + ácido acetilsalicílico ya ha demostrado ser menos eficaz que el TAPD¹.

Tabla 6. Tasas de eventos a los 12 y 36 meses

	TM (146 p)	COI (61 p)
MAE a los 12 m	37 (30,5)	8 (14,13)
MAE a los 36 m	54 (20,5)	13 (10,8)
MAE total	68 (19,75)	14 (9,06)
MACE a los 12 m	11 (8,28)	2 (3,41)
MACE a los 36 m	18 (5,92)	3 (2,43)
MACE total	25 (6,37)	3 (1,91)

Las tasas de eventos expresan el número absoluto de eventos (por cada 100 pacientes-años). Los datos de los grupos entre paréntesis expresan porcentajes. m: meses; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; MAE: eventos adversos mayores; p: pacientes.

Los estudios PIONEER¹¹ y REDUAL¹⁴ confirmaron un índice medio anual de hemorragias tras un seguimiento de 12 meses con TAPD consistente en ACOD + clopidogrel del 16,9 y 20,2%, respectivamente. Se debe mencionar que los datos del estudio AUGUSTUS sobre el apixaban son, solo, de 6 meses, lo cual explicaría, al menos en parte, el menor índice hemorrágico descrito^{11,12,14,15}.

Estudios anteriores comparadores de TAPD con ácido acetilsalicílico y clopidogrel en pacientes sin FA arrojaron índices hemorrágicos más bajos que la combinación de AVK + ácido acetilsalicílico¹⁸.

El seguimiento clínico de la mayoría de los estudios de ACOD ha sido corto (de los 6 meses del AUGUSTUS¹⁵ hasta los 14 meses del REDUAL¹⁴). Nuestro estudio informó de un seguimiento de 35 meses. Aunque se sabe que los episodios hemorrágicos son más habituales durante el primer año en ambos grupos, se observó que, más allá del primer año, las curvas se separaban favoreciendo al grupo COI (figura 3B). Esto ya se había observado en grandes registros sobre el COI¹⁹. Como estos tratamientos son de por vida, el riesgo de sangrado recurrente y la posibilidad de intervenciones quirúrgicas, en un futuro, en pacientes > 70-75 años en los que se debe suspender el uso de ACO obliga a valorar otras alternativas terapéuticas. Se sabe que el índice de eventos tromboembólicos, accidentes cerebrovasculares principalmente, es significativo los primeros días después de interrumpir los ACO²⁰.

Asimismo, la aparición de SCA recurrentes en pacientes que ya han sufrido eventos coronarios no es algo infrecuente. El 12% de los 9.615 pacientes de registro de Melbourne tuvieron que ser hospitalizados 1 año después de sufrir un SCA²¹. En algunos de estos pacientes hay que volver a realizar una nueva ICP, lo cual nos vuelve al debate de si administrar, o no, tratamiento combinado.

Cabe destacar que los criterios de exclusión especificados en estos estudios limitan la extrapolación de los resultados a la población general de pacientes hospitalizados. Se calcula que los resultados de estos estudios podrían extrapolarse a menos de dos tercios de los pacientes en la práctica clínica habitual²².

En la mayoría de los estudios realizados sobre ACOD en pacientes con FA tratados de ICP, no se registra el historial de hemorragias previas salvo, indirectamente, en pacientes con hemorragias GI previas y, en cualquier caso, estos pacientes están ampliamente infrarepresentados. En este sentido, el 1,3% tenía antecedentes hemorrágicos GI en el subgrupo ACOD + clopidogrel del estudio PIONEER frente al 5% del grupo warfarina + clopidogrel del estudio WOEST^{14,23}. En nuestro estudio, el 10,7%, 2,8% y 41% de los pacientes de los grupos de ACO, ACOD y COI, respectivamente, tenían antecedentes hemorrágicos GI. Como era de esperar, al no ser un estudio aleatorizado, los cardiólogos fueron más propensos a solicitar el COI en pacientes con antecedentes hemorrágicos.

Aunque estos 4 estudios informan sobre las puntuaciones obtenidas en la escala HAS-BLED, el valor predictivo de este parámetro, aunque útil, es mucho menor que los antecedentes hemorrágicos, sobre todo en pacientes con antecedentes hemorrágicos y edades > 75 años, tal y como se observa en los grandes estudios realizados sobre el COI^{24,25}.

Por último, los eventos isquémicos mostraron una significación favorable al grupo TAPD frente al grupo a tratamiento antitrombótico (1,6 frente al 6,2%; p = 0,01 y 0,5 frente al 2,7%: p = 0,01), respectivamente¹.

Limitaciones

El número de pacientes fue pequeño y nuestro estudio no aleatorizado. Por eso nuestros resultados solo deben considerarse generadores de hipótesis en este estudio piloto. A pesar de ser un estudio observacional sin control de los sesgos de confusión en su diseño, la mayoría de las variables basales se distribuyeron equitativamente entre los diferentes grupos siendo los riesgos hemorrágicos y trombóticos aún más desfavorables en el grupo COI. No obstante, no se puede descartar un sesgo de selección en los pacientes del grupo COI.

El índice de accidentes cerebrovasculares del grupo a tratamiento médico fue mayor de lo esperado en los estudios más importantes realizados a este respecto. Esto fue, probablemente, el resultado de las comorbilidades asociadas que aumentan la probabilidad de nuevas hospitalizaciones por intervenciones invasivas que, a su vez, requieren cambiar el tratamiento anticoagulante a modo de terapia puente hasta la realización de estas intervenciones. A la larga, esto aumenta el índice de accidentes cerebrovasculares en esta población frente a aquellos tratados del COI. Esto, sin embargo, es un reflejo del mundo real. Se deben realizar más estudios que nos ayuden a determinar cuál es la mejor estrategia terapéutica en estos complicados pacientes.

CONCLUSIONES

En pacientes con FANV tratados con stents coronarios, la estrategia COI + FAP ofrece mejores resultados a largo plazo en lo que respecta a los eventos adversos mayores y eventos cardiovasculares adversos mayores que el tratamiento con ACO (ACOD incluidos) + FAP a pesar de las características más desfavorables descritas en el grupo COI.

El beneficio favorable del grupo COI se mantuvo tanto en los grupos AVK como ACOD. Hubo muchos menos eventos hemorrágicos (BARC 2 y 3) tras el COI que en el grupo AVK, no así entre los grupos COI y ACOD (aunque sí menos eventos en el grupo COI, sobre todo, BARC ≥ 2).

FINANCIACIÓN

Esta investigación no ha recibido ninguna subvención del sector público ni privado, así como tampoco de ninguna organización sin ánimo de lucro.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Los autores garantizan que todos los investigadores se hacen responsables de la veracidad de los datos contenidos en este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

F. Alfonso-Manterola y R. Moreno-Gómez son editores asociados de *REC: Interventional Cardiology*. Se ha seguido el procedimiento oficial establecido en la revista para garantizar la gestión imparcial del manuscrito. J.R. López-Minguez declaró haber recibido honorarios

como consultor por su trabajo como *proctor* para Abbott sobre el cierre de la orejuela izquierda. L. Nombela-Franco declaró haber recibido subvenciones o contratos por su papel como *proctor* para Abbott, Edwards Lifesciences y Products and Features y honorarios como conferenciante de Abbot, Edwards Lifesciences y Boston Scientific; X. Freixa-Rofastes declaró haber recibido honorarios como consultor por su trabajo como *proctor* para Abbott y Boston Scientific; X. Millán-Alvárez declaró haber recibido honorarios como consultor de Abbott y Boston Scientific y pagos u honorarios por su participación en conferencias, presentaciones, paneles de conferenciantes, redacción de manuscritos o eventos educativos organizados por Abbott; P. Salinas-Sanguino declaró haber recibido honorarios como conferenciante de Abbott y Boston Scientific y tener intereses económicos o de otro tipo vinculados a su labor como *proctor* para Abbott; D. Arzamendi declaró haber recibido honorarios como consultor por su papel como *proctor* para Abbott y Boston Scientific; I. Cruz-González declaró haber recibido honorarios como consultor por su trabajo como *proctor* y/o asesor para Abbott, Boston Scientific y Lifetech. Los demás autores no declararon ningún conflicto de intereses.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Hay cada vez más evidencias de que el COI se erige como alternativa terapéutica al uso de ACO en pacientes con FANV y antecedentes hemorrágicos significativos o alto riesgo hemorrágico.
- El COI tiene una eficacia similar a los ACO en la prevención de la aparición de tromboembolismos y se asocia a un menor riesgo hemorrágico, sobre todo, 1 año después de la intervención.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Los resultados del estudio sugieren que el COI es una alternativa favorable a los ACO en pacientes con FANV y cardiopatía isquémica que requieren *stents* coronarios y terapias basadas en FAP.
- Las observaciones resumidas en este estudio demuestran que, en el contexto del mundo real, la combinación COI + FAP reduce el índice de eventos adversos mayores y eventos cardiovasculares adversos mayores más de lo que lo hace el tratamiento con ACO + FAP.

AGRADECIMIENTOS

Redacción médica por cortesía del Dr. Javier Arranz-Nicolás de Medical Statistics Consulting (MSC), Valencia (España) bajo supervisión de los autores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A Clinical Trial Comparing Three Antithrombotic-Drug Regimens after Coronary-Artery Stenting. *N Engl J Med.* 1998;339:1665-1671.
2. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137:e67-e492.
3. KraleV S, Schneider K, Lang S, Süselbeck T, Borggreffe M. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PLoS One.* 2011;6:e24964-e24964.
4. González-Pacheco H, Márquez MF, Arias-Mendoza A, et al. Clinical features and in-hospital mortality associated with different types of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome with and without ST elevation. *J Cardiol.* 2015;66:148-154.
5. Rohla M, Vennekate CK, Tentzeris I, et al. Long-term mortality of patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention with stent implantation for acute and stable coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2015;184:108-114.
6. Génèreux P, Giustino G, Witzembichler B, et al. Incidence, Predictors, and Impact of Post-Discharge Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1036-1045.
7. Busu T, Khan SU, Alhaji M, Alqahtani F, Holmes DR, Alkhouli M. Observed versus Expected Ischemic and Bleeding Events Following Left Atrial Appendage Occlusion. *Am J Cardiol.* 2020;125:1644-1650.
8. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al. 4-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Versus Nonwarfarin Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:1-14.
9. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2964-2975.
10. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. *Circulation.* 2011;123:2736-2747.
11. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Eng J Med.* 2017;377:1513-1524.
12. Capodanno D, Huber K, Mehran R, et al. Management of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Patients Undergoing PCI. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:83-99.
13. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, et al. Safety and efficacy outcomes of double vs triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J.* 2019;40:3757-3767.
14. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Eng J Med.* 2016;375:2423-2434.
15. Lopes RD, Leonardi S, Wojdyla DM, et al. Stent Thrombosis in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Stenting in the AUGUSTUS Trial. *Circulation.* 2020;141:781-783.
16. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet.* 2019;394:1335-1343.
17. Cheung CC, Nattel S, Macle L, Andrade JG. Management of Atrial Fibrillation in 2021: An Updated Comparison of the Current CCS/CHRS, ESC, and AHA/ACC/HRS Guidelines. *Can J Cardiol.* 2021;37:1607-1618.
18. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized Multicenter Comparison of Conventional Anticoagulation Versus Antiplatelet Therapy in Unplanned and Elective Coronary Stenting. *Circulation.* 1998;98:1597-1603.
19. 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.
20. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003074.
21. Yudi MB, Clark DJ, Farouque O, et al. Trends and predictors of recurrent acute coronary syndrome hospitalizations and unplanned revascularization after index acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2019;212:134-143.
22. 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.
23. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2013;381:1107-1115.
24. López-Mínguez JR, Nogales-Asensio JM, Infante De Oliveira E, et al. Major Bleeding Predictors in Patients with Left Atrial Appendage Closure: The Iberian Registry II. *J Clin Med.* 2020;9:2295.
25. Tarantini G, D'Amico G, Schmidt B, et al. The Impact of CHA2DS2-VASc and HAS-BLED Scores on Clinical Outcomes in the Amplatzer Amulet Study. *JACC: Cardiovasc Interv.* 2020;13:2099-2108.