

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Predictores de un trombo relacionado con el dispositivo tras el cierre percutáneo de la orejuela auricular izquierda



Trevor Simard, MD,^{a,*} Richard G. Jung, BSc,^{b,*} Kyle Lehenbauer, MD,^c Kerstin Piayda, MD,^{d,e} Radoslaw Pracon, MD, PhD,^f Gregory G. Jackson, MD,^g Eduardo Flores-Umanzor, MD,^h Laurent Faroux, MD,ⁱ Kasper Korsholm, MD, PhD,^j Julian K.R. Chun, MD,^k Shaojie Chen, MD,^k Moniek Maarse, MD,^{l,m} Kristi Montrella, CRNP,ⁿ Zakeih Chaker, MD,^o Jocelyn N. Spoon, MD,^p Luigi E. Pastormerlo, MD,^q Felix Meincke, MD,^r Abhishek C. Sawant, MD,^s Carmen M. Moldovan, MD, PhD,^t Mohammed Qintar, MD,^u Mehmet K. Aktas, MD,^v Luca Branca, MD,^w Andrea Radinovic, MD,^x Pradhun Ram, MD,^y Rayan S. El-Zein, DO,^z Thomas Flautt, DO,^{aa} Wern Yew Ding, MD,^{bb} Bassel Sayegh, MD,^{cc,dd} Tomás Benito-González, MD,^{ee} Oh-Hyun Lee, MD,^{ff} Solomon O. Badejoko, MD, MPH,^{gg} Christina Paitazoglou, MD,^{hh} Nabeela Karim, MD,ⁱⁱ Ahmed M. Zaghloul, MD,^{jj} Himanshu Agrawal, MD,^{kk} Rachel M. Kaplan, MD,^{ll} Oluseun Alli, MD,^{mm} Aamir Ahmed, MD,ⁿⁿ Hussam S. Suradi, MD,ⁿⁿ Bradley P. Knight, MD,^{ll} Venkata M. Alla, MD,^{kk} Sidakpal S. Panaich, MD,^{jj} Tom Wong, MD,ⁱⁱ Martin W. Bergmann, MD,^{hh} Rashaad Chothia, MD,^{gg} Jung-Sun Kim, MD,^{ff} Armando Pérez de Prado, MD,^{ee} Raveen Bazaz, MD,^{cc} Dhiraj Gupta, MD,^{bb} Miguel Valderrabano, MD,^{aa} Carlos E. Sanchez, MD,^z Mikhael F. El Chami, MD,^y Patrizio Mazzone, MD,^x Marianna Adamo, MD,^w Fred Ling, MD,^v Dee Dee Wang, MD,^u William O'Neill, MD,^u Wojtek Wojakowski, MD,^t Ashish Pershad, MD, MS,^s Sergio Berti, MD,^q Daniel Spoon, MD,^p Akram Kawsara, MD,^o George Jabbour, MD,ⁿ Lucas V.A. Boersma, MD, PhD,^{l,m} Boris Schmidt, MD,^k Jens Erik Nielsen-Kudsk, MD,^j Josep Rodés-Cabau, MD, PhD,ⁱ Xavier Freixa, MD, PhD,^h Christopher R. Ellis, MD,^g Laurent Fauchier, MD,^{oo} Marcin Demkow, MD, PhD,^f Horst Sievert, MD,^d Michael L. Main, MD,^c Benjamin Hibbert, MD, PhD,^b David R. Holmes, JR, MD,^a Mohamad Alkhouli, MD^a

RESUMEN

ANTECEDENTES La formación de un trombo relacionado con el dispositivo (TRD) se ha considerado el talón de Aquiles del cierre de la orejuela auricular izquierda (COAI). Sin embargo, los datos existentes sobre la predicción del TRD continúan siendo limitados.

OBJETIVOS En este estudio se elaboró un registro de los TRD mediante una colaboración multicéntrica destinada a evaluar los resultados y los factores predictivos del TRD.

MÉTODOS Un total de 37 centros internacionales aportaron casos de COAI con TRD y casos sin TRD (con el mismo dispositivo y correspondientes al período de tiempo adyacente al de los casos de TRD). En este estudio se describen los patrones de tratamiento y los resultados a medio plazo de los TRD y se evalúan los factores predictivos de la formación de un TRD relacionados con el paciente y relacionados con la intervención.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

^a Department of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic School of Medicine, Rochester, Minnesota, Estados Unidos; ^b Capital Research Group, University of Ottawa Heart Institute, Ottawa, Ontario, Canadá; ^c Division of Cardiology, Saint Luke's Mid America Heart Institute, Kansas City, Missouri, Estados Unidos; ^d CardioVascular Center Frankfurt, Frankfurt, Alemania; ^e Heinrich-Heine-University, Division of Cardiology, Pulmonology and Vascular Medicine, Düsseldorf, Alemania; ^f Coronary and Structural Heart Diseases Department, National Institute of Cardiology, Varsovia, Polonia; ^g Vanderbilt Heart and Vascular Institute, Nashville, Tennessee, Estados Unidos; ^h Departamento de Cardiología, Hospital Clinic de Barcelona, Instituto de Investigación Biomédica August Pi I Sunyer, Universidad de Barcelona, Barcelona, España; ⁱ Quebec Heart and Lung Institute, Laval University, Quebec City, Quebec, Canadá; ^j Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca; ^k Cardioangiologisches Centrum Bethanien, Medizinische Klinik III, Markuskrankenhaus, Frankfurt, Alemania; ^l Cardiology, St

RESULTADOS Se incluyó en el estudio a un total de 711 pacientes (237 con TRD y 474 sin TRD). La duración del seguimiento fue similar en el grupo con TRD y el grupo sin TRD, con una mediana de 1,8 años (rango intercuartílico: 0,9-3,0 años) frente a 1,6 años (rango intercuartílico: 1,0-2,9 años), respectivamente ($p = 0,76$). Los TRD se detectaron entre los días 0 y 45, 45 y 180, 180 y 365 y > 365 en un 24,9%, 38,8%, 16,0% y 20,3% de los pacientes. La presencia de un TRD se asoció a un mayor riesgo de la variable de valoración combinada formada por la muerte, el ictus isquémico y la embolia sistémica (HR: 2,37; IC95%, 1,58-3,56; $p < 0,001$) y esta asociación se debió al ictus isquémico (HR: 3,49; IC del 95%: 1,35-9,00; $p = 0,01$). En el último seguimiento del que se tenía información, un 25,3% de los pacientes presentaban un TRD. Las medicaciones prescritas al alta después del COAI no tuvieron repercusión alguna en el TRD. En el análisis multivariable se identificaron 5 factores de riesgo para el TRD: trastorno de hipercoagulabilidad (*odds ratio* [OR]: 17,50; IC del 95%: 3,39-90,45), derrame pericárdico (OR: 13,45; IC del 95%: 1,46-123,52), insuficiencia renal (OR: 4,02; IC del 95%: 1,22-13,25), profundidad del implante > 10 mm respecto a la desembocadura de la vena pulmonar (OR: 2,41; IC del 95%: 1,57-3,69) y fibrilación auricular no paroxística (OR: 1,90; IC del 95%: 1,22-2,97). Aplicando una conversión a puntos de factores de riesgo, los pacientes con ≥ 2 puntos de riesgo para el TRD mostraron un aumento de 2,1 veces en el riesgo de TRD, en comparación con los pacientes sin ninguno de los factores de riesgo.

CONCLUSIONES El TRD después de un COAI se asocia a la aparición de eventos isquémicos. Hay factores específicos del paciente y específicos de la intervención que se asocian al riesgo de TRD y pueden facilitar la estratificación del riesgo en los pacientes remitidos a un tratamiento con un COAI. (J Am Coll Cardiol 2021;78: 297-313) © 2021 American College of Cardiology Foundation.

El cierre de la orejuela auricular izquierda (COAI) proporciona una alternativa a la anticoagulación para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular (FA) seleccionados (1,2). La experiencia creciente de los operadores, junto con las

mejoras técnicas, han reducido las complicaciones de la intervención y han acelerado un continuo crecimiento del uso del COAI (3,4). Sin embargo, continúan existiendo ciertos retos para el uso del COAI (5-7). Entre ellos se

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACO = anticoagulación oral
COAI = cierre de la orejuela auricular izquierda
ETE = ecocardiografía transesofágica
FA = fibrilación auricular
FPD = fuga peridispositivo
MACE = evento cardiaco adverso mayor
OAI = orejuela auricular izquierda
OR = *odds ratio*
RIC = rango intercuartílico
TAC = tomografía computarizada
TAPD = tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble
TAPS = tratamiento antiagregante plaquetario simple
TRD = trombo relacionado con el dispositivo

Antonius Hospital, Nieuwegein, Países Bajos; ^mLB Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, Países Bajos; ⁿ University of Pittsburgh Medical Center Heart and Vascular Institute, University of Pittsburgh, Altoona, Pensilvania, Estados Unidos; ^o Division of Cardiology, West Virginia School of Medicine, Morgantown, West Virginia, Estados Unidos; ^p International Heart Institute of Montana, Missoula, Montana, Estados Unidos; ^q Fondazione Toscana Gabriele Monasterio Massa, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa, Italia; ^r Asklepios Klinik St Georg, Hamburgo, Alemania; ^s Banner University Medical Center, Phoenix, Arizona, Estados Unidos; ^t Division of Cardiology and Structural Heart Diseases, Medical University of Silesia, Katowice, Polonia; ^u Division of Cardiology, Henry Ford Health System, Detroit, Michigan, Estados Unidos; ^v Division of Cardiology, University of Rochester Medical Center, Rochester, Nueva York, Estados Unidos; ^w Catheterization Laboratory, Cardiothoracic Department, Spedali Civili of Brescia, Brescia, Italia; ^x Arrhythmology Department, San Raffaele University Hospital, Milán, Italia; ^y Emory University Hospital, Atlanta, Georgia, Estados Unidos; ^z Division of Cardiology, OhioHealth Doctors Hospital/OhioHealth Riverside Methodist Hospital, Columbus, Ohio, Estados Unidos; ^{aa} Houston Methodist Hospital, Houston, Texas, Estados Unidos; ^{bb} Liverpool Heart and Chest Hospital, Liverpool, Reino Unido; ^{cc} Heart and Vascular Institute, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pensilvania, Estados Unidos; ^{dd} The Heart, Lung and Vascular Institute, Excela Health, Pittsburgh, Pensilvania, Estados Unidos; ^{ee} Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de León, León, España; ^{ff} Division of Cardiology, Severance Cardiovascular Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seúl, Corea; ^{gg} Division of Internal Medicine, St Joseph's Medical Center (Dignity Health), Stockton, California, Estados Unidos; ^{hh} Cardiologicum Hamburg, Hamburgo, Alemania; ⁱⁱ Royal Brompton and Harefield Hospitals, Guys' and St Thomas' National Health Service Foundation Trust, Londres, Reino Unido; ^{jj} Division of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, Iowa, Estados Unidos; ^{kk} Creighton University School of Medicine, Omaha, Nebraska, Estados Unidos; ^{ll} Northwestern University, Bluhm Cardiovascular Institute, Chicago, Illinois, Estados Unidos; ^{mm} Division of Cardiology, Novant Health Heart and Vascular Institute, Charlotte, North Carolina, Estados Unidos; ⁿⁿ Rush University Medical Center, Chicago, Illinois, Estados Unidos; y ^{oo} Service de Cardiologie, Centre Hospitalier Universitaire Trousseau Faculté de Médecine, Université François Rabelais, Tours, Francia. * Los Drs. Simard y Jung contribuyeron por igual en este trabajo.

Mihail G. Chelu, DM, PhD, fue Editor Asociado Invitado para este artículo. Christie Ballantyne, MD, fue Editor Jefe Invitado para este artículo.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 1 de febrero de 2021; original revisado recibido el 5 de abril de 2021, aceptado el 29 de abril de 2021.

encuentra el trombo relacionado con el dispositivo (TRD), que se considera un problema importante que puede afectar al éxito del uso del COAI en general (2,6,8). Los estudios publicados hasta el momento sugieren que se producen TRD en un 3% a 4% de los pacientes después del COAI, y que el TRD se asocia a una elevación significativa del riesgo de eventos isquémicos (5,6,9). El tratamiento del TRD se ve dificultado por la falta de criterios diagnósticos reproducibles, protocolos de detección óptimos y estrategias adecuadas para el tratamiento, todo lo cual está todavía por establecer (5,7). Además, la identificación de factores de riesgo para la formación del TRD ha resultado difícil, y en varios estudios pequeños se han descrito factores anatómicos del paciente, técnicos y farmacológicos discrepantes (5,6,9,10). El objetivo de este estudio fue identificar factores predictivos del TRD independientes en un registro específico, internacional y multicéntrico, con objeto de facilitar la estratificación del riesgo y la optimización de la práctica clínica para mitigar esta complicación.

MÉTODOS

COHORTE DE ESTUDIO. Los centros participantes aportaron datos de todos los casos de TRD identificados en su centro, y de 2 casos de control correspondientes para cada caso de TRD. Los casos de control se seleccionaron mediante la identificación de 2 casos sin TRD a los que se hubiera implantado el mismo tipo de dispositivo y que hubieran sido tratados en el período de tiempo adyacente al de los respectivos casos de TRD, con objeto de mitigar en lo posible el sesgo de selección. De esta forma, se creó una base de datos a nivel de pacientes, internacional, anonimizada, retrospectiva con los datos aportados por todos los centros: el registro LAAO-DRT (por su sigla en inglés). Se registró también el período de tiempo global de los casos notificados y el número total de intervenciones de COAI realizadas en ese intervalo de tiempo.

DATOS Y CRITERIOS DE VALORACIÓN DEL ESTUDIO. Se obtuvieron los datos relativos a las características iniciales, las medicaciones y las exploraciones diagnósticas previas al COAI. Se documentó la anatomía de la OAI, así como las características del implante del COAI y el diagnóstico del TRD, según lo detectado en la tomografía computarizada (TAC) o en la ecocardiografía transesofágica (ETE). Se midió la profundidad del implante desde la desembocadura de la vena pulmonar hasta la cara auricular del dispositivo para estandarizar la medición en las diversas anatomías y tipos de dispositivo (10). Se documentó la presencia de cualquier fuga peridispositivo (FPD), que se cuantificó y clasificó según fuera su tamaño de < 3 mm, 3 a 5 mm o > 5 mm. La migración del dispositivo se definió como cualquier cambio de

la posición del dispositivo (rotación o traslación) observado durante alguna de las exploraciones de imagen de seguimiento, en comparación con la posición del implante en la intervención. Se consideró que había un riesgo alto de FA en los casos en que había una miocardiopatía hipertrófica, una estenosis mitral moderada o superior, o una reparación o reemplazo previos de la válvula mitral. Los trastornos de hipercoagulabilidad incluyeron todo diagnóstico formal (previo o posterior a la intervención) de un trastorno tromboembólico arterial o venoso, incluidos los de mutación del gen de la protrombina, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, déficit de proteína C/S, factor V Leiden, trombocitosis, elevación del factor VIII y cáncer activo. Las pautas de medicación tras el COAI se clasificaron en uno de los siguientes grupos: ninguna, tratamiento antiagregante plaquetario simple (TAPS), tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble (TAPD), anticoagulación oral (ACO), TAPS más ACO, ACO más heparina (no fraccionada o heparina de bajo peso molecular). Se documentaron las pautas de medicación al alta, antes e inmediatamente después del diagnóstico de TRD y en el último seguimiento del que se dispuso de información. Se registró el seguimiento clínico hasta el último conocido del que se dispuso. Los criterios de valoración del estudio fueron los siguientes: 1) Patrones del tratamiento del TRD; 2) resultados a medio plazo del TRD registrados como eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) (combinación de los eventos de ictus isquémico, embolia sistémica y muerte), cualquier hemorragia (mayor o menor según los criterios TIMI [*Thrombolysis In Myocardial Infarction*]) y hemorragia intracraneal; y 3) factores predictivos del TRD. Otros análisis adicionales fueron los resultados según el volumen del centro y los análisis de sensibilidad de los factores predictivos de los MACE y los TRD tempranos frente a tardíos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las variables continuas se presentaron en forma de media \pm DE o de mediana (rango intercuartílico [RIC]) (es decir, la duración del seguimiento) y las variables cualitativas se presentaron mediante proporciones. Las variables continuas se compararon con la prueba de t de Student o la prueba de U de Mann-Whitney según procediera. Se utilizaron pruebas de χ^2 o pruebas exactas de Fisher para comparar las variables cualitativas. La variable principal de interés para la valoración de la eficacia fueron los MACE. La variable principal de interés para la valoración de la seguridad fue la combinación de las hemorragias definidas según los criterios TIMI y la hemorragia intracerebral. Globalmente, la incidencia de los MACE, de la combinación de eventos hemorrágicos y de cada uno de sus componentes se calculó con el empleo del método de Kaplan-Meier y los correspondientes valores de HR y de

IC bilaterales del 95% generados mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox. De forma análoga, se utilizó una regresión logística univariante para las características iniciales y de la intervención que diferían entre el grupo de TRD y el grupo control. Las variables con un valor predeterminado de $p < 0,20$ en la regresión logística univariante se incluyeron en un análisis posterior de regresión logística multivariable y se presentaron en forma de *odds ratio* (OR) e IC del 95%. Estos valores se transformaron luego en números enteros para permitir la elaboración de una puntuación clínica de riesgo de TRD (11). Todos los análisis estadísticos se realizaron con el empleo del programa SAS versión 9.4 (SAS Inc). Las figuras se elaboraron con el programa GraphPad Prism versión 8 (GraphPad Software). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la Mayo Clinic (número 20-002274) y se obtuvo la aprobación ética local en cada uno de los centros participantes.

RESULTADOS

Un total de 37 centros aportaron datos de 711, incluidos 474 casos de control con uso del mismo dispositivo y 237 casos de TRD para el análisis (tabla 1). En 24 centros en los que se dispuso de datos sobre el volumen de intervenciones, los TRD se produjeron en un 2,8% de los COAI realizados, sin que se observara ninguna asociación significativa entre el volumen del centro y la tasa de TRD (figura 1 del suplemento). Las cohortes tuvieron una distribución similar de edades y de sexos. Se observó que la cohorte de TRD tenía un mayor porcentaje de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, ictus previo, tromboembolismo venoso previo, trastornos de hipercoagulabilidad y FA de alto riesgo y no paroxística. La cohorte de TRD mostró también un valor ligeramente superior de la puntuación CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, edad 65-74 años, diabetes mellitus, ictus/accidente isquémico transitorio/tromboembolismo, enfermedad vascular, sexo femenino) ($4,6 \pm 1,6$ frente a $4,3 \pm 1,5$; $p = 0,04$), sin diferencias en la puntuación HASBLED ($3,3 \pm 1,2$ frente a $3,3 \pm 1,1$; $p = 0,86$). La morfología de la OAI no mostró diferencias entre las cohortes (figura 1A), mientras que el diámetro de la OAI fue ligeramente mayor en la cohorte de TRD ($22,3 \pm 5,9$ mm frente a $21,4 \pm 5,6$; $p = 0,04$) aunque con proporciones similares de pacientes con un diámetro de la OAI > 24 mm ($34,2\%$ frente a $28,2\%$; $p = 0,19$) (tabla 2).

CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN Y RESULTADOS DEL DISPOSITIVO. En la cohorte global, el 74,1% de los pacientes fueron tratados con un dispositivo Watchman (de primera generación en el 67,2% o FLX

TABLA 1. Parámetros demográficos

	TRD (n = 237)	Control (n = 474)	Valor de p
Edad, años	75,6 \pm 8,2	75 \pm 8,1	0,25
Sexo	146 (61,6)	303 (63,9)	0,52
IMC (kg/m ²)	28,8 \pm 5,5	28,6 \pm 6,1	0,37
Hipertensión	212 (89,5)	396 (83,5)	0,03
Dislipidemia	136 (57,4)	277 (58,4)	0,79
Diabetes mellitus	60 (25,3)	150 (31,6)	0,08
Tabaquismo	13 (5,5)	32 (6,8)	0,51
ICC	100 (42,2)	162 (34,2)	0,04
Clase funcional de la NYHA	(n = 194)	(n = 377)	0,21
I	92 (38,8)	194 (40,9)	
II	56 (23,6)	91 (19,2)	
III	23 (9,7)	32 (6,8)	
EC	83 (35,0)	195 (41,1)	0,11
IM previo	39 (16,5)	89 (18,8)	0,45
ICP previa	46 (19,4)	107 (22,6)	0,35
CABG previa	24 (10,1)	58 (12,2)	0,42
ACV previo	89 (37,6)	145 (30,6)	0,06
HIC previa	42 (17,7)	72 (15,2)	0,37
TEV previo	18 (7,6)	24 (5,1)	0,18
Estenosis carotídea	18 (7,6)	33 (7,0)	0,76
Enfermedad arterial periférica	38 (16,0)	62 (13,1)	0,29
Trastornos autoinmunitarios	8 (3,4)	11 (2,3)	0,41
Trastorno de hipercoagulabilidad	11 (4,6)	4 (0,8)	0,0009
Hemorragia previa	148 (62,4)	303 (63,9)	0,78
TIMI mayor	48 (20,3)	109 (23,0)	0,41
TIMI menor	82 (34,6)	168 (35,4)	0,82
Transfusión previa	45 (19,0)	95 (20,0)	0,74
Fibrilación/flúter (aleteo) auricular			
No paroxística	164 (69,2)	252 (53,2)	0,0001
FA de alto riesgo	9 (3,8)	5 (1,1)	0,01
Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc	4,6 \pm 1,6	4,3 \pm 1,5	0,04
> 3	172 (72,6)	322 (67,9)	0,21
Puntuación HASBLED	3,3 \pm 1,2	3,3 \pm 1,1	0,86
Medicaciones previas al COAI			
AAS	77 (32,5)	169 (35,7)	0,33
P2Y ₁₂	21 (8,9)	51 (10,8)	0,43
Clopidogrel	21 (8,9)	46 (9,7)	
Ticagrelor	0 (0,0)	4 (0,8)	
Prasugrel	0 (0,0)	1 (0,2)	
ACOD	64 (27,0)	150 (31,6)	0,2
Dabigatrán	8 (3,4)	11 (2,3)	
Rivaroxabán	18 (7,6)	46 (9,7)	
Apixabán	37 (15,6)	90 (19,0)	
Edoxabán	1 (0,4)	3 (0,6)	
Warfarina	59 (24,9)	91 (19,2)	0,08
Heparina i.v.	1 (0,4)	2 (0,4)	0,99
Heparina de bajo peso molecular i.v.	23 (9,7)	22 (4,6)	0,01

Continúa en la página siguiente

en el 6,9%), y en el 79,9% se utilizó una guía mediante ETE (figura 1B, tabla 2). No hubo diferencias entre las cohortes de TRD y de control por lo que respecta al tipo o tamaño de dispositivo implantado (tabla 1 del suplemento). La compresión del dispositivo fue similar en las cohortes de TRD y de control, tanto en el subgrupo del dispositivo Watchman ($21,0 \pm 0,2\%$ frente a $19,8 \pm 0,2\%$; $p = 0,36$) como en el del Amplatzer (Abbott) ($2,1 \pm$

TABLA 1. Continuación

	TRD (n = 237)	Control (n = 474)	Valor de p
Exploraciones previas al COAI			
FG, ml/min (n = 642)	(n = 213)	(n = 429)	0,01
> 60	105 (49,3)	259 (60,4)	
30-60	95 (44,6)	139 (32,4)	
< 30	13 (6,1)	31 (7,2)	
Hb, g/dl	13,1 ± 2,2	12,9 ± 2,0	0,16
Creatinina, mg/dl	1,3 ± 0,7	1,3 ± 1,1	0,14
FEVI, % (n = 622)	(n = 209)	(n = 413)	0,26
> 50	156 (74,6)	328 (79,4)	
35-50	40 (19,1)	58 (14,0)	
< 35	13 (6,2)	27 (6,5)	
Estenosis mitral (≥ moderada)	2 (0,8)	1 (0,2)	0,22
Insuficiencia mitral (≥ moderada)	49 (20,7)	90 (19,0)	0,59
Estenosis aórtica (≥ moderada)	5 (2,1)	17 (3,6)	0,28
Insuficiencia aórtica (≥ moderada)	14 (5,9)	24 (3,6)	0,63

Los valores corresponden a media ± DE o n (%).

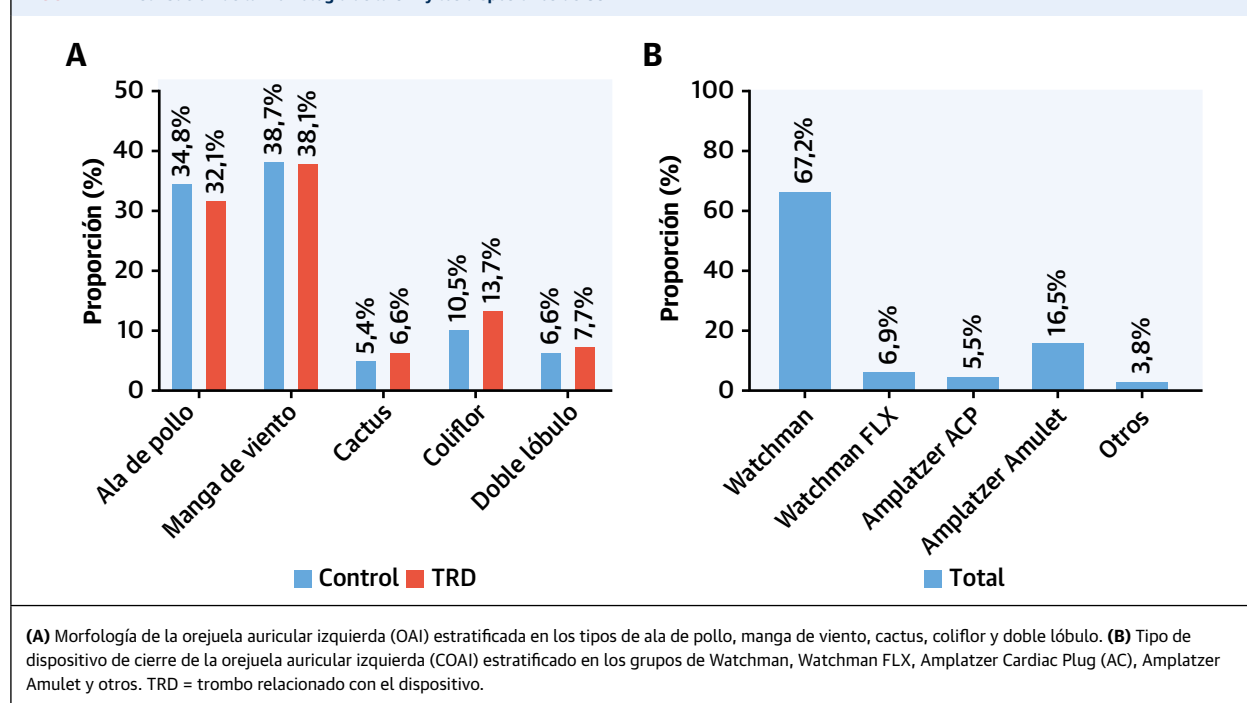
≥ moderada = como mínimo moderada; AAS = ácido acetilsalicílico; ACOD = anticoagulante oral directo; ACV = accidente cerebrovascular; CABG = cirugía de bypass arterial coronario; puntuación CHADS-VASc = Insuficiencia cardíaca congestiva, Hipertensión, Edad ≤ 75 años, Edad 65-74 años, Diabetes mellitus, Ictus/accidente isquémico transitorio/tromboembolismo, Enfermedad vascular, Sexo mujeres; COAI = cierre de la orejuela auricular izquierda; EC = enfermedad coronaria; FA = fibrilación auricular; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; FG = tasa de filtración glomerular; Hb = hemoglobina; HIC = hemorragia intracerebral; ICC = insuficiencia cardíaca congestiva; ICP = intervención coronaria percutánea; IM = infarto de miocardio; IMC = índice de masa corporal; i.v. = intravenoso; NYHA = New York Heart Association; s.c. = subcutánea; TEV = tromboembolismo venoso; TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction.

0,2% frente a 7,5 ± 0,2%; p = 0,29). El volumen de contraste empleado y el número de recapturas fueron similares. En los casos de TRD se observó una mayor profundidad del implante del dispositivo (12,0 ± 8,4 mm frente a 8,2 ± 6,5 mm; p < 0,001) y hubo una mayor pro-

porción de casos de TRD (44,3% frente a 29,1%; p < 0,001) en los que se consideró que el implante era profundo (> 10 mm por debajo del borde de la pulmonar) (10) (tabla 2). Las complicaciones de la intervención se evaluaron de forma jerarquizada y se dieron con más frecuencia en la cohorte de TRD (6,3% frente a 2,1%; p = 0,004), como consecuencia de la mayor tasa de derrames pericárdicos yatrogénicos (3,4% frente a 0,6%; p = 0,01) (tabla 2). Las pautas de medicación al alta fueron similares, excepto por una mayor frecuencia de altas sin medicación antiagregante plaquetaria ni antitrombótica en los pacientes que presentaron derrames pericárdicos (0,9% frente a 9,1%; p = 0,007). La función renal no afectó a las pautas de medicación al alta. En el seguimiento se produjo una migración del dispositivo con más frecuencia en la cohorte de TRD (2,7% frente a 0,0%; p = 0,002). La FPD se diagnosticó con más frecuencia en el seguimiento (28,0%) que en el momento del implante (6,7%), y se dio más a menudo en la cohorte de TRD (34,6% frente a 26,1%; p = 0,005). Además, se observó que en los pacientes con TRD el tamaño de la FPD era marginalmente superior (1,8 frente a 1,2 mm; p = 0,003) y se identificó en ellos una mayor proporción de pacientes con ≥ 1 fugas diferentes (34,2% frente a 24,9%; p = 0,01) (tabla 3).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL TRD. El diagnóstico del TRD se realizó mediante ETE (200 casos, 84,4%) y TAC (33 casos, 13,9%) y el número de casos en los que se utilizó la ETE más el TAC (4 casos, 1,7%) fue relativa-

FIGURA 1. Distribución de la morfología de la OAI y los dispositivos de COAI



mente bajo. De los 237 casos de TRD, 131 (55,3%) se dieron en el disco, 30 (12,7%) en el tornillo, 20 (8,4%) fueron adyacentes al dispositivo de COAI, 11 (4,6%) se encontraban en otros lugares, 2 (0,8%) estaban tanto en el tornillo como en el disco, 2 (0,8%) se encontraban en el disco y adyacentes al COAI y en 41 casos (17,3%) no se especificó la ubicación (tabla 2 del suplemento). El tiempo transcurrido hasta el diagnóstico del TRD mostró diferencias considerables, de tal manera que en un 24,9% de los casos fue de < 45 días, en un 38,8% de 45 a 180 días, en un 16,0% de 180 a 365 días y en un 20,3% fue de > 365 días (figura 2A). Dentro de estos períodos de tiempo, en los pacientes con TRD se realizaron más exploraciones de diagnóstico por la imagen y se observaron tasas de MACE superiores en los respectivos intervalos de seguimiento, en especial en los períodos de tiempo más prolongados (> 180 días) (figura 2B y 2C). Las pautas de tratamiento médico al alta después del COAI no mostraron diferencias entre la cohorte de control y la de TRD. En el momento del diagnóstico del TRD, la mayor parte de los pacientes estaban siendo tratados con un TAPS (36,3%) o un TAPD (26,2%). Inmediatamente después del diagnóstico del TRD hubo un aumento del uso de anticoagulantes con una disminución simultánea del uso de TAPS/TAPD. En el último seguimiento del que se dispuso de información, un 25,3% de los pacientes continuaba presentando el TRD, y la resolución del TRD no comportó una mejora de las tasas de MACE, si bien el número de eventos fue limitado. Además, los pacientes con un diagnóstico de TRD continuaron con una medicación antitrombótica en un mayor porcentaje de casos, con más pacientes tratados con ACO (19,0% frente a 4,2%; $p < 0,001$) o con TAPS más ACO (15,6% frente a 2,7%; $p < 0,001$) (figura 3B, figura 2 del suplemento, tabla 3 del suplemento).

RESULTADOS CLÍNICOS A MEDIO PLAZO. El seguimiento clínico hasta el último contacto médico conocido puso de manifiesto un seguimiento similar en la cohorte de control y la de TRD (mediana: 1,6 años; [RIC: 1,0-2,9 años] frente a 1,8 años [RIC: 0,9-3,0 años]; $p = 0,76$). Los MACE se dieron con una frecuencia superior en la cohorte de TRD (29,5% frente a 14,4%, HR: 2,37; IC del 95%: 1,58-3,56; $p < 0,001$), como consecuencia del aumento de la tasa de ictus isquémicos (16,9% frente a 3,6%; HR: 3,49; IC del 95%: 1,35-9,00; $p = 0,01$), y sin que hubiera diferencias en la mortalidad por cualquier causa ni en la embolia sistémica (figura 4). De igual modo, las dos cohortes presentaron unas tasas comparables de hemorragia y de hemorragia intracraneal durante el seguimiento (figura 5). En los pacientes que presentaron un TRD y sufrieron un ictus fue más frecuente el diagnóstico del TRD antes de la aparición del ictus (59,0% frente a 41,0%) (figura 6). El análisis multivariable para evaluar los factores predictivos de los MACE después del COAI

TABLA 2. Características de la intervención

	TRD (n = 237)	Control (n = 474)	Valor de p
Parámetros de la OAI	(n=168)	(n=333)	
Morfología			
Ala de pollo	54 (32,1)	116 (34,8)	0,55
Manga de viento	64 (38,1)	129 (38,7)	0,89
Cactus	11 (6,6)	18 (5,4)	0,61
Coliflor	23 (13,7)	35 (10,5)	0,29
Doble lóbulo	13 (7,7)	22 (6,6)	0,64
Brócoli	1 (0,4)	6 (1,3)	
Otros	2 (0,8)	7 (1,4)	
Dimensiones			
ETE			
Diámetro, mm	21,4 ± 5,6	20,4 ± 4,9	0,02
Longitud, mm	29,5 ± 7,0	28,1 ± 6,2	0,06
TAC			
Diámetro, mm	25,2 ± 9,5	23,8 ± 9,6	0,36
Longitud, mm	31,8 ± 15,0	31,9 ± 14,4	0,80
ETE o TAC			
Diámetro, mm	22,3 ± 5,9	21,4 ± 5,6	0,04
Diámetro > 24 mm	52 ± 34,2	83 ± 28,2	0,19
Longitud, mm	30,7 ± 8,4	29,2 ± 7,8	0,06
Tamaño del dispositivo, mm	26,7 ± 3,7	26,1 ± 3,7	0,07
Volumen de contraste, ml	74,1 ± 59,4	73,5 ± 55,9	0,80
Número de recapturas	0,4 (0,9)	0,4 (1,0)	0,26
Recapturas, ≥ 1	56 (23,6)	96 (20,3)	0,30
Profundidad de implante del COAI, mm	12 ± 8,4	8,2 ± 6,5	0,0001
Profundidad del COAI, ≥ 10 mm	105 (44,3)	138 (29,1)	0,0001
Imágenes en la intervención			0,72
ETE	188 (79,3)	380 (80,2)	
EIC	21 (8,9)	46 (9,7)	
ETE + EIC	8 (3,4)	10 (2,1)	
Complicaciones de la intervención (n = 644)	15 (6,3)	10 (2,1)	0,004
Derrame pericárdico (n = 589)	8 (3,4)	3 (0,6)	0,01
Embolización del dispositivo (n = 588)	1 (0,4)	0 (0,0)	0,33
Lugar de acceso (n = 590)	6 (2,5)	7 (1,5)	0,38
Evento embólico (n = 585)	2 (0,8)	0 (0,0)	0,11

Los valores corresponden a n (%) o media ± DE.
EIC = ecocardiografía intracardiaca; ETE = ecocardiografía transesofágica; OAI = orejuela auricular izquierda; TAC = tomografía computerizada; otras abreviaturas como en la tabla 1.

respaldaron la existencia de una asociación de la insuficiencia renal, las transfusiones previas y la presencia de un TRD con un aumento del riesgo de MACE (figura 3 del suplemento).

FACTORES PREDICTIVOS DEL TRD Y PUNTUACIÓN DE RIESGO. El análisis univariante identificó los siguientes factores como de posible riesgo para la formación de un TRD: antecedentes de hipertensión, diabetes, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad coronaria, ictus, tromboembolismo venoso, trastornos de hipercoagulabilidad, disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia renal, diámetro de la OAI > 24 mm, profundidad del implante > 10 mm, FA no paroxística, FA de alto riesgo, derrame pericárdico y presencia de una FPD (tabla 4 del suplemento). La introducción de estas variables en un

TABLA 3. Resultados

	TRD (n = 237)	Control (n = 474)	Valor de p
Resultados clínicos			
Tiempo hasta el seguimiento, años	1,6 (1,0-2,9)	1,8 (0,9-3,0)	0,76
MACE (n = 709)	70 (29,5)	68 (14,4)	0,0001
Muerte (n = 672)	36 (15,2)	55 (11,6)	0,19
Ictus isquémico (n = 597)	40 (16,9)	17 (3,6)	0,0001
Embolia sistémica (n = 611)	7 (3,0)	3 (0,6)	0,02
Ictus o embolia sistémica (n = 653)	46 (20,9)	19 (4,4)	0,0001
Hemorragia - cualquiera (n = 654)	29 (13,3)	43 (9,9)	0,19
TIMI mayor	16 (6,8)	23 (4,9)	
TIMI menor	10 (4,2)	17 (3,6)	
Otras	3 (1,3)	3 (0,7)	
HIC (n = 610)	1 (0,5)	3 (0,7)	1,00
Hemorragia recurrente (n = 587)	14 (7,3)	18 (4,6)	0,18
Resultados del dispositivo			
Migración del dispositivo (n = 623)	6 (2,7)	0 (0,0)	0,002
FPD - Total	82 (34,6)	118 (26,1)	0,005
Diagnóstico al realizar el implante	20 (8,4)	23 (4,9)	0,05
Diagnóstico en el seguimiento	79 (33,3)	107 (22,6)	0,003
Tamaño de la FPD, mm			0,51
< 3	42 ± 17,7	74 ± 15,6	
3-5	29 ± 12,2	38 ± 8,0	
> 5	8 ± 3,4	9 ± 1,9	
Tamaño máximo de la FPD, mm	1,8 ± 2,0	1,2 ± 1,6	0,003
Proporción con múltiples FPD, ≥ 1	81 (34,2)	118 (24,9)	0,01

Todos los valores corresponden a mediana (rango intercuartílico), n (%) o media ± DE. FPD = fuga peridispositivo; MACE = evento adverso cardíaco mayor; RIC = rango intercuartílico; otras abreviaturas como en la tabla 1.

modelo multivariable dio lugar a los 5 factores predictivos siguientes que aumentaban el riesgo de TRD: trastorno de hipercoagulabilidad (OR: 17,50; IC del 95%: 3,39-90,45), derrame pericárdico (OR: 13,45; IC del 95%: 1,46-123,52), insuficiencia renal (OR: 4,02; IC del 95%: 1,22-13,25), profundidad del implante > 10 mm respecto a la desembocadura de la vena pulmonar (OR: 2,41; IC del 95%: 1,57-3,69) y FA no paroxística (OR: 1,90; IC del 95%: 1,22-2,97) (figura 7). Se observó que la diabetes era un factor protector frente a la formación de un TRD, aunque es probable que esto sea un resultado espurio. Dada la elevada proporción de TRD tardíos observada, realizamos un análisis de sensibilidad para esclarecer los factores de riesgo que diferían para el TRD temprano frente al tardío. En consecuencia, dicotomizamos los TRD como tempranos (< 180 días) o tardíos (> 180 días), y los resultados respaldaron la existencia de un efecto persistente tanto de la hipercoagulabilidad como del implante profundo tanto para el TRD temprano como para el tardío. En cambio, el TRD tardío era predicho también por la hipertensión y la FPD, mientras que el TRD temprano lo era por la FA no paroxística y por el derrame pericárdico (tabla 5 del suplemento).

Para generar una puntuación de riesgo de TRD, se normalizaron estos 5 factores de riesgo de TRD a valores enteros y se incorporaron a una puntuación de riesgo del TRD (4 puntos para el trastorno de hipercoagulabilidad,

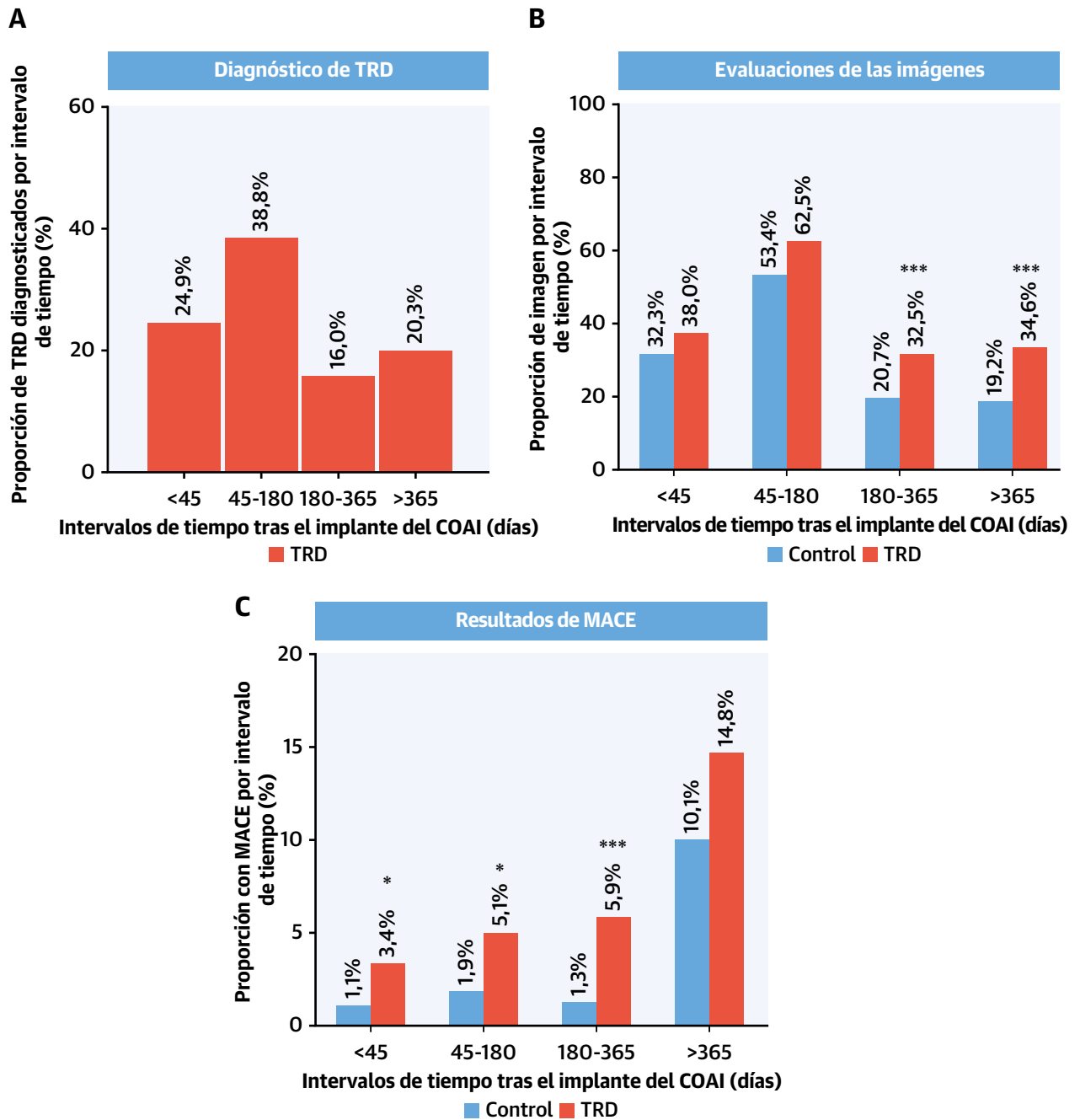
4 puntos para el derrame pericárdico y 1 punto para la insuficiencia renal, la profundidad de implante del COAI de > 10 mm respecto a la desembocadura de la vena pulmonar y FA no paroxística). A continuación se calcularon las puntuaciones de resumen para cada paciente y se dicotomizaron en una puntuación de riesgo de TRD baja (1) o una puntuación de riesgo de TRD alta (≥ 2) lo cual producía un riesgo 2,1 veces superior en los pacientes de riesgo alto en comparación con los que no tenían ningún punto de factores de riesgo (figura 8). Como método alternativo, se consideró que los factores de riesgo con 4 puntos eran factores de riesgo mayores, y los factores con 1 punto eran factores de riesgo menores. De este modo, la presencia de o bien 1 factor de riesgo mayor o bien 2 factores de riesgo menores producía un aumento de 2,1 veces en el riesgo de formación de un TRD (ilustración central).

DISCUSIÓN

Este registro LAAO-DRT, con un diseño específico, multicéntrico, y siendo el más amplio realizado hasta la fecha, documenta algunos resultados confirmatorios y otros novedosos. Confirma la existencia de una asociación entre el TRD y los eventos isquémicos mayores, y la resolución del TRD con un tratamiento de ACO en la mayoría de los pacientes. También identifica nuevos factores específicos del paciente y de la intervención que se asocian a la formación del TRD, al tiempo que los sintetiza en una puntuación de riesgo clínica para mejorar la estratificación del riesgo (ilustración central).

Las secuelas clínicas del TRD después de un COAI continúan siendo objeto de controversia. Nuestro estudio pone de manifiesto un aumento de 2 veces en la frecuencia de los MACE como consecuencia de los ictus isquémicos. Un reciente registro de la práctica clínica real (EWOLUTION [Registry on Watchman Outcomes in Real-life Utilization]) con 34 casos de TRD no mostró diferencias en la tasa de ictus isquémicos/accidentes isquémicos transitorios entre los pacientes con un COAI con TRD y los que no lo presentaron (1,7% frente a 2,2%, respectivamente; p = 0,80) (12). En cambio, otros estudios han documentado un aumento de 3 veces (5), 4 veces (9) y hasta 5 veces en la tasa de eventos isquémicos en los pacientes con un TRD en comparación con los pacientes sin TRD (6). Aunque la determinación de la repercusión exacta del TRD en los resultados isquémicos continúa teniendo un sesgo inherente debido a las diferencias existentes en las prácticas de uso de técnicas de imagen para el seguimiento, la observación persistente de un aumento de los eventos isquémicos justifica que se le preste atención. Cuando se realiza el diagnóstico, es habitual que se aplique a los pacientes un tratamiento más intensivo con medicación antitrombótica, con objeto de eliminar el trombo y mitigar el riesgo de eventos embólicos,

FIGURA 2. Análisis de la cronología del diagnóstico del TRD, las exploraciones de imagen y los MACE

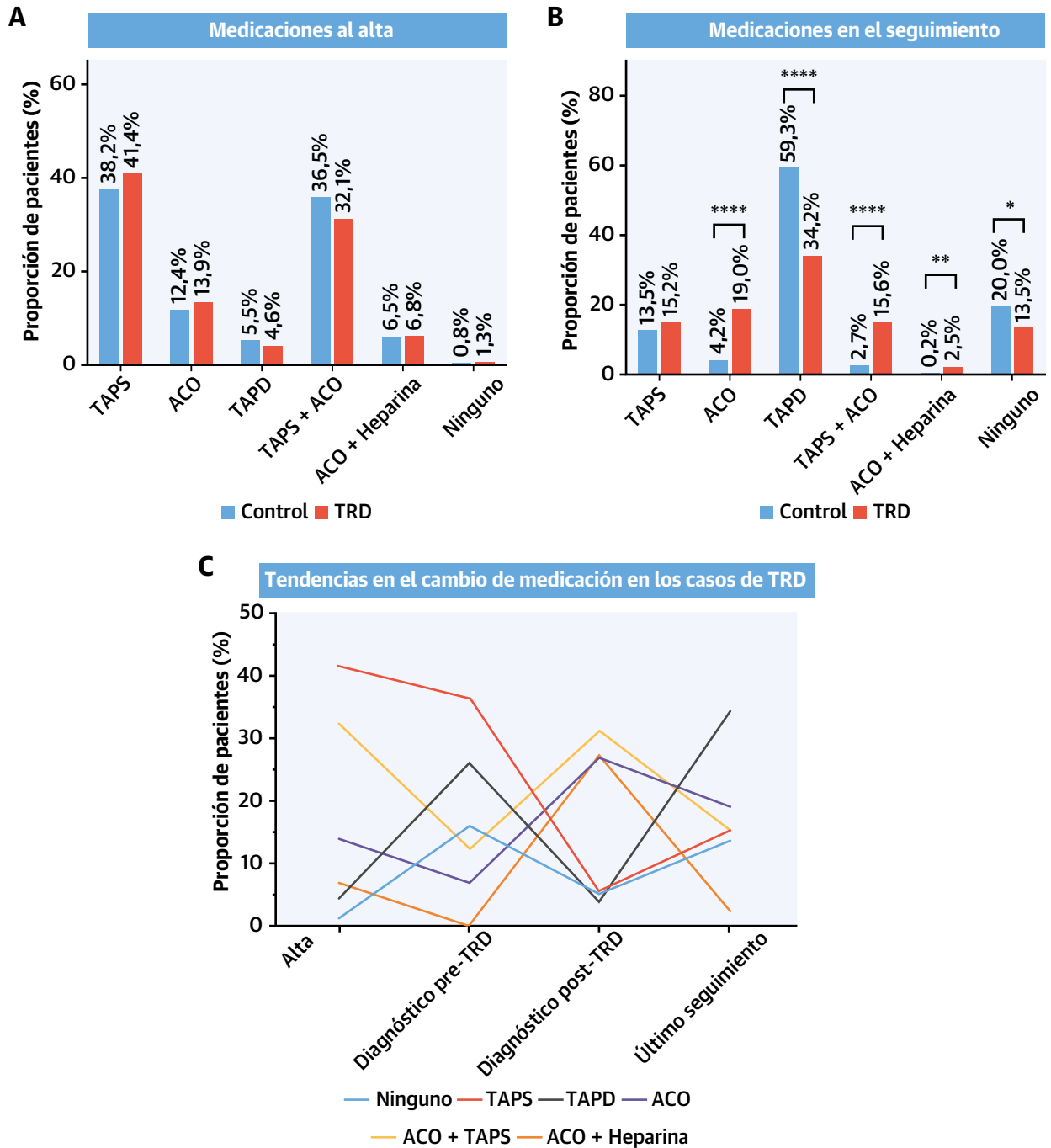


(A) De los 237 casos de TRD notificados, 59 (24,9%), 92 (38,8%), 38 (16,0%) y 48 (20,3%) lo fueron en los intervalos de tiempo de 0 a 45, 45 a 180, 180 a 365 y > 365 días, respectivamente. (B) Proporción relativa de sujetos de control y pacientes con TRD en los que se realizaron exploraciones de imagen (tomografía computarizada o ecocardiografía transesofágica) durante los intervalos de seguimiento predefinidos. (C) Proporción de sujetos de control y pacientes con TRD que presentaron eventos adversos cardíacos mayores (MACE) durante los intervalos de seguimiento predefinidos ** $p < 0,05$, *** $p < 0,001$. Abreviaturas como en la figura 1.

como se aprecia en nuestro análisis. Este enfoque permite eliminar con éxito el trombo en muchos casos, de tal manera que tan solo en una cuarta parte de los casos se observó la presencia persistente del TRD en el segui-

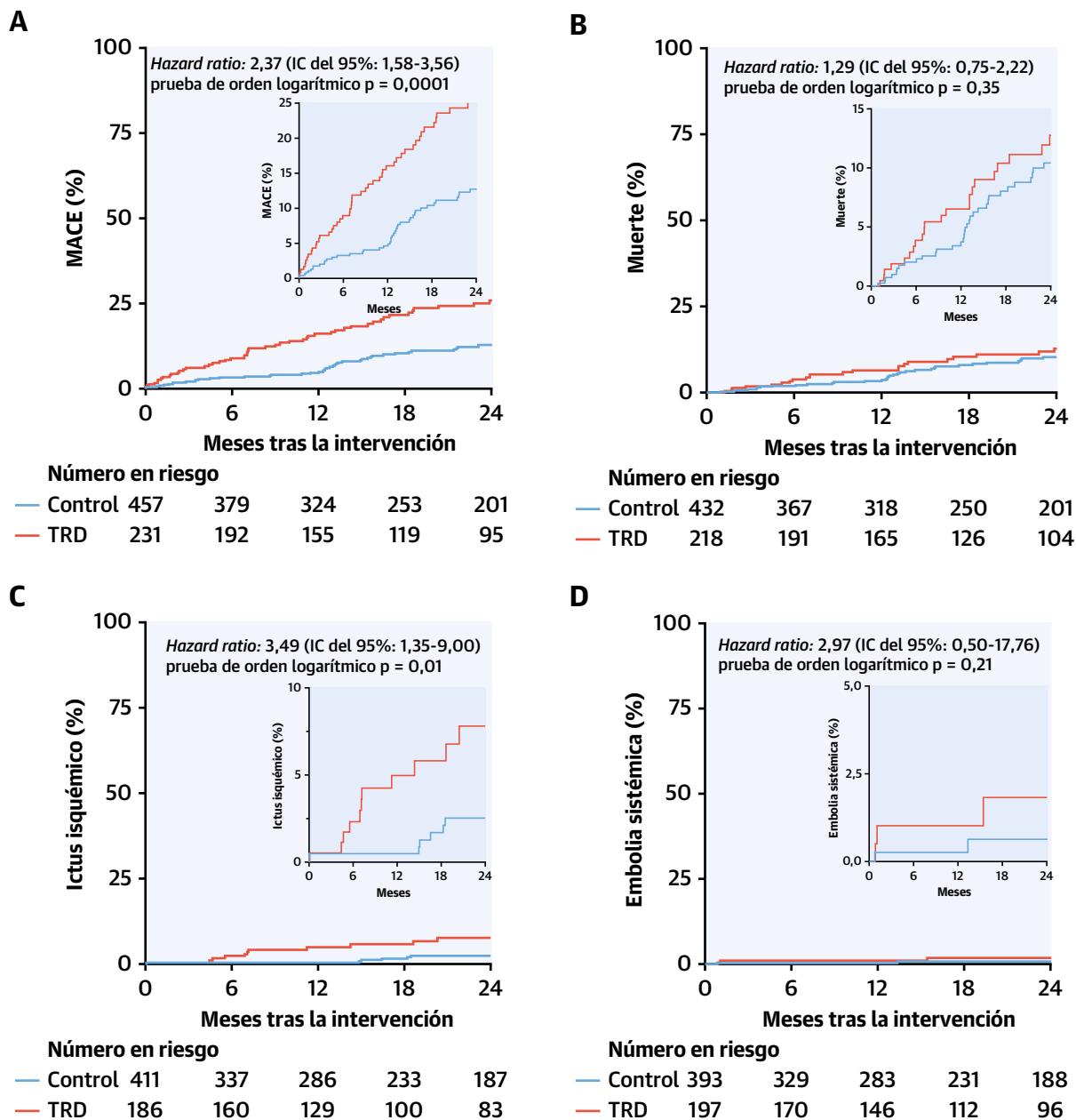
miento. Resulta tranquilizador que, a pesar del riesgo de hemorragia en esos pacientes, la cohorte que estudiamos no sugirió un aumento de las tasas de hemorragia con el tratamiento del TRD.

FIGURA 3. Medicación después del COAI



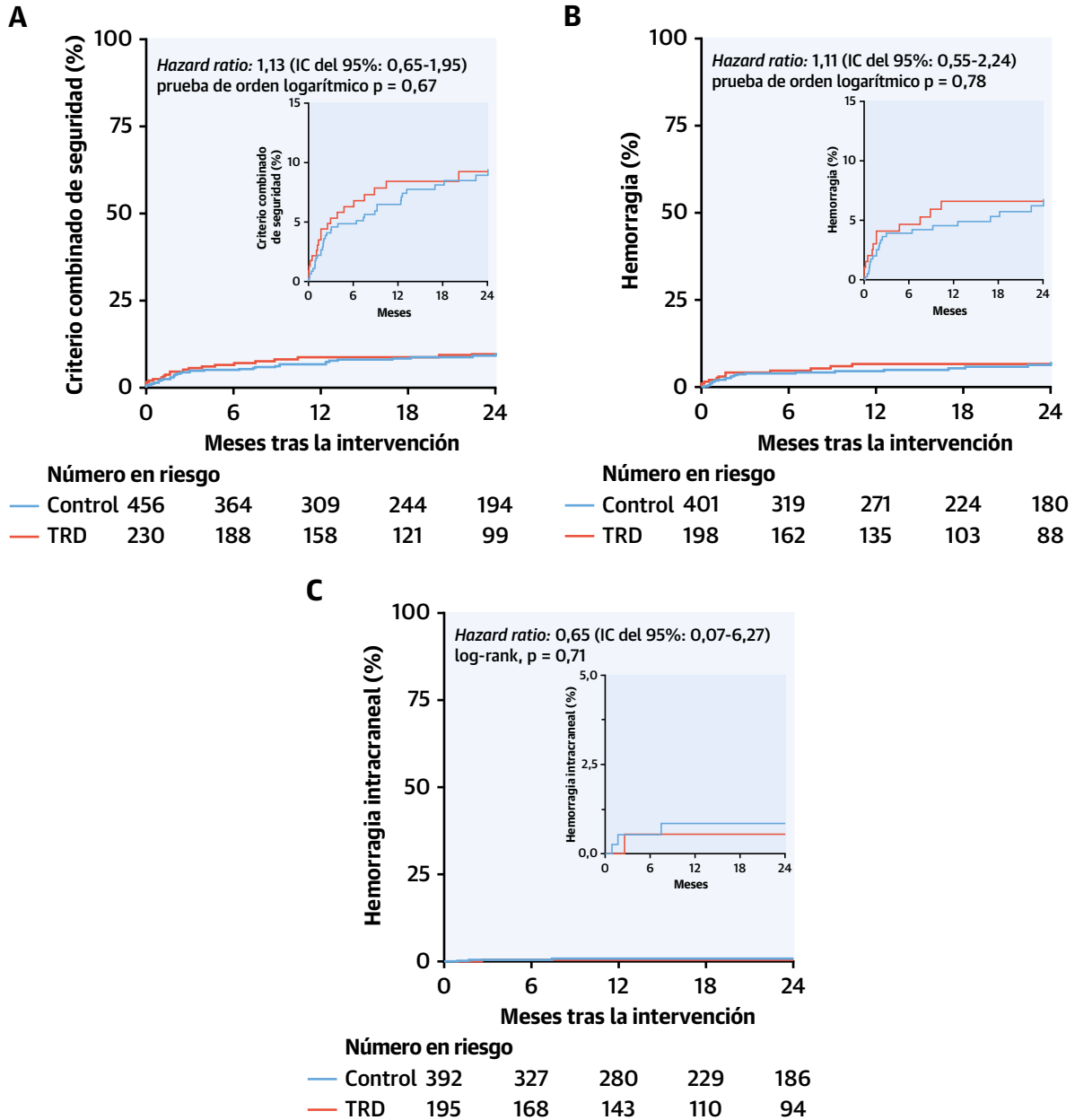
(A) Medicación al alta estratificada según el grupo de control y el grupo de TRD. (B) Medicación en el último seguimiento del que se dispuso de información, estratificada según el grupo de control y el grupo de TRD. Las diferencias entre los sujetos de control y los casos de TRD al alta y en el seguimiento se analizaron con pruebas de χ^2 . (C) Tendencias en el cambio de medicación en los casos de TRD respecto al alta, antes del diagnóstico del TRD, inmediatamente después del diagnóstico de TRD y en el último seguimiento en el que se dispuso de información. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,0001$. ACO = anticoagulación oral; TAPD = tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble; TAPS = tratamiento antiagregante plaquetario simple; otras abreviaturas como en la figura 1.

FIGURA 4. Resultados clínicos después del COAI



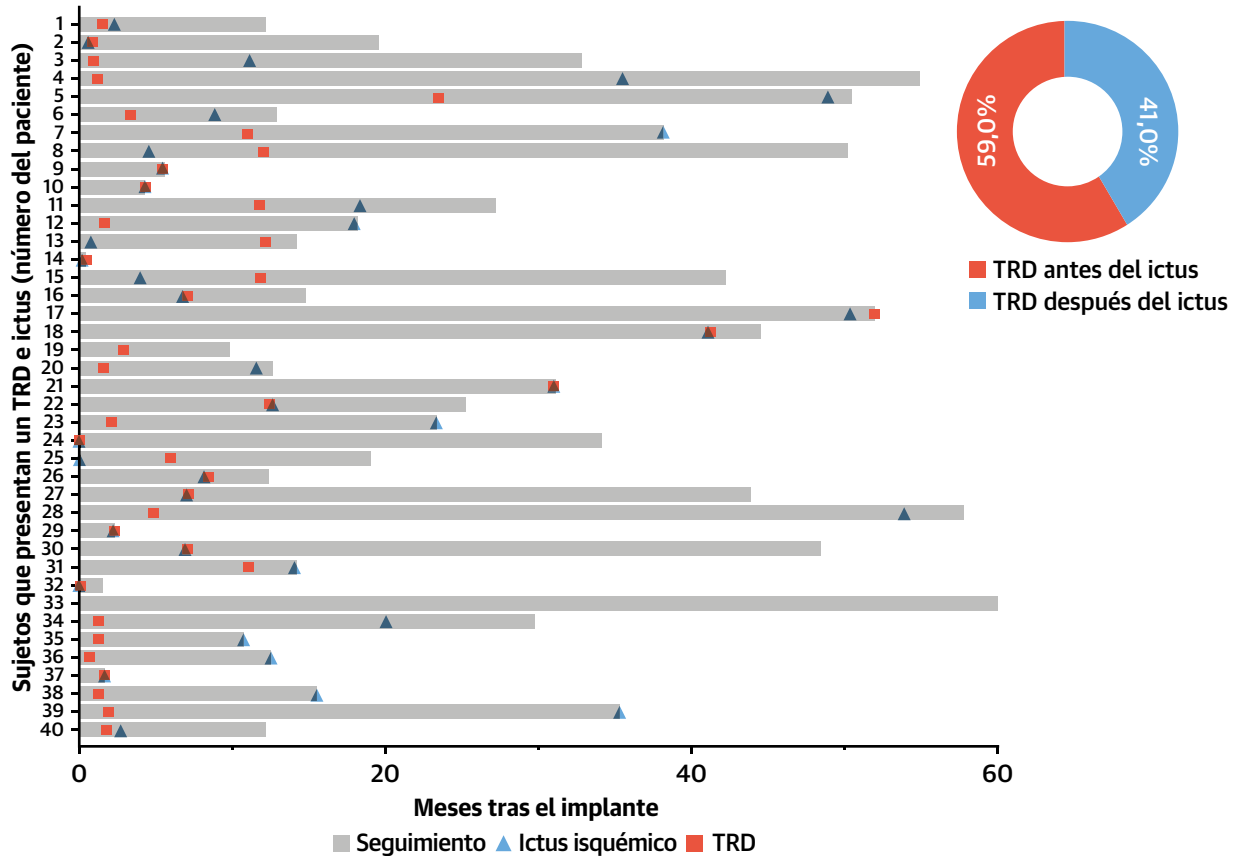
Resultados estratificados según se trate de casos de TRD (rojo) y controles sin TRD (azul). (A) Pacientes con una incidencia acumulada de MACE en los tratados con un COAI. El TRD se asoció a un aumento de las tasas de MACE (HR: 2,37; IC del 95%: 1,58-3,56; p = 0,0001). (B) Incidencia acumulada de mortalidad en los pacientes tratados con un COAI. No se observaron diferencias de mortalidad entre los pacientes con TRD y los sujetos de control (HR: 1,29; IC del 95%: 0,75-2,22; p = 0,35). (C) El TRD se asoció a un aumento de la tasa de ictus isquémicos (HR: 3,49; IC del 95%: 1,35-9,00; p = 0,01). (D) No se observaron diferencias en las tasas de embolia sistémica entre los pacientes con un TRD y los sujetos de control (HR: 2,97; IC del 95%: 0,50-17,76; p = 0,21). Se generaron las curvas de Kaplan-Meier y se compararon mediante la prueba de orden logarítmico (*log-rank*) y se evaluaron con el empleo de un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p < 0,05. Abreviaturas como en las figuras 1 y 2.

FIGURA 5. Resultados de hemorragia después del COAI



Resultados estratificados según se trate de pacientes con TRD (rojo) o sujetos de control (azul) después del COAI. **(A)** Pacientes con una incidencia acumulada de la variable combinada de valoración de la seguridad (hemorragia y hemorragia intracerebral) en los pacientes tratados con un COAI. No se observaron diferencias en la variable de valoración combinada de seguridad entre los pacientes con TRD y los sujetos de control (HR: 1,13; IC del 95%: 0,65-1,95; p = 0,67). **(B)** No se observaron diferencias en las hemorragias entre los pacientes con TRD y los sujetos de control (HR: 1,11; IC del 95%: 0,55-2,24; p = 0,78). **(C)** No se observaron diferencias en las hemorragias intracerebrales entre los pacientes con TRD y los sujetos de control (HR: 0,65; IC del 95%: 0,07-6,27; p = 0,71). Se generaron las curvas de Kaplan-Meier y se compararon mediante la prueba de orden logarítmico (*log-rank*) y se evaluaron con el empleo de un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p < 0,05. Abreviaturas como en la [figura 1](#).

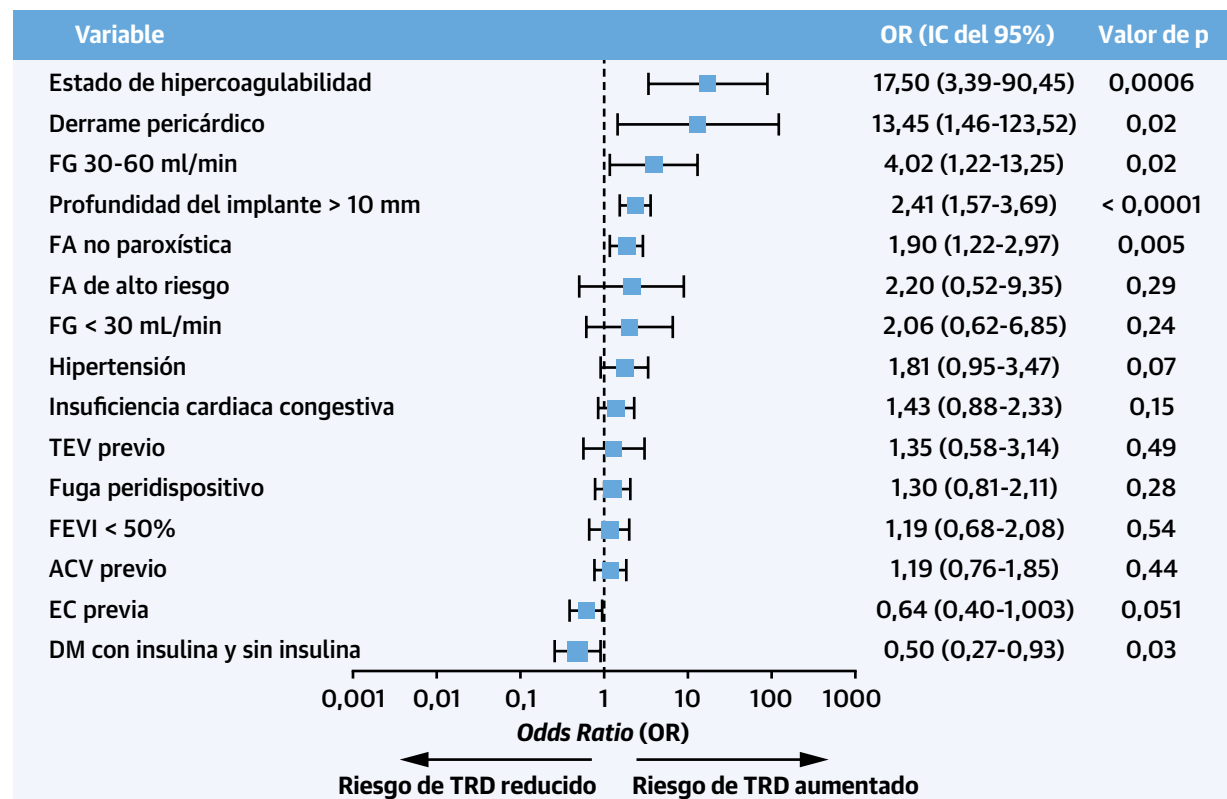
FIGURA 6. Análisis de la cronología del TRD y los ictus isquémicos



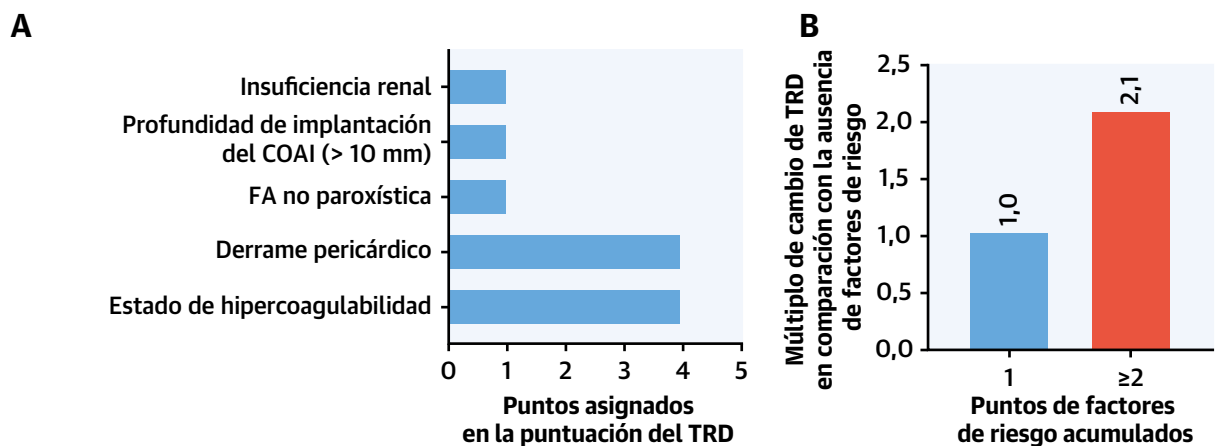
Subgrupo de los pacientes que presentaron un trombo relacionado con el dispositivo (TRD) y un ictus en la cohorte incluida. Las líneas grises indican la duración del seguimiento en cada paciente. Se indica el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico del TRD (cuadrados rojos) y hasta el ictus isquémico (triángulos azules) a lo largo del seguimiento. El recuadro resume la relación cronológica entre los diagnósticos de TRD y de ictus. Nota: En el paciente 33 hubo un seguimiento prolongado, y el gráfico se ha interrumpido, en aras de una mayor claridad, ya que presentó un ictus a los 93,7 meses, un TRD a los 129,6 meses y el último seguimiento a los 154,1 meses.

La predicción del TRD continúa siendo una prioridad en el campo del COAI, en especial si se tiene en cuenta el volumen creciente de intervenciones y su expansión a pacientes de menor edad y riesgo más bajo. Dukkipati *et al.* (5) examinaron los grupos de tratamiento con COAI de los ensayos aleatorizados de referencia de comparación del COAI con la warfarina y sus registros vinculados, en los que la incidencia de TRD fue de 65 en un total de 1735 casos (3,74%). En estos registros se utilizaron pautas de tratamiento estandarizadas con ácido acetilsalicílico y warfarina hasta 6 semanas, un TAPD a partir de las 6 semanas y hasta los 6 meses, y un TAPS a partir de entonces. En este contexto, los antecedentes previos de accidente isquémico transitorio/ictus, la FA permanente, la función del ventrículo izquierdo, la enfermedad vascular y el diámetro de la OAI fueron factores predictivos independientes para el TRD (5). En otro estudio multicéntrico publicado por Fauchier *et al.* (9), en el que 26 de 469 pacientes (5,5%) presentaron un TRD, la edad avan-

zada y los antecedentes de ictus se asociaron de manera independiente al TRD, mientras que el TAPD o la ACO al alta tuvieron un efecto protector respecto al TRD. En un estudio de Pracon *et al.* (10) (n = 99, de los que 7 tuvieron un TRD) se sugirió que el implante profundo del dispositivo podría asociarse a un mayor riesgo de formación de TRD. Además, Korsholm *et al.* (13) (n = 301, de los cuales 5 tuvieron un TRD) confirmaron estos resultados y señalaron la utilidad tanto de la ETE como del TAC para su detección. El bajo número de casos de TRD de estos estudios limitó notablemente estos modelos predictivos, y esto fue lo que inspiró, en parte, el diseño de nuestro actual registro. Nuestro estudio obtuvo información de 237 casos de TRD registrados en 37 centros de todo el mundo, junto con los de los casos de control (en una relación 1:2) de los mismos centros, con objeto de llevar a cabo un análisis multivariable para identificar factores predictivos del TRD. En nuestro registro LAAO-DRT, se identificaron 5 factores de riesgo independientes para el

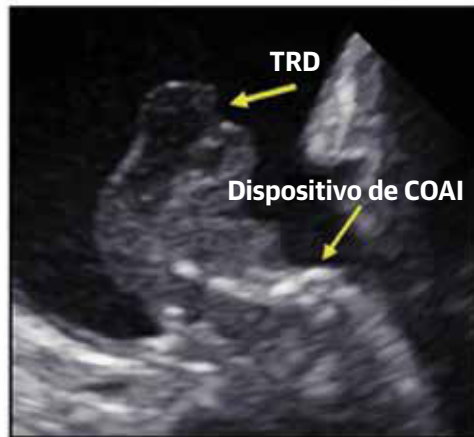
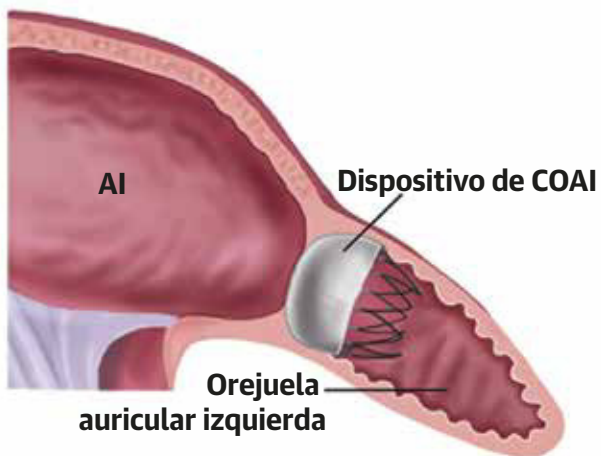
FIGURA 7. Factores predictivos del TRD después de un COAI

Las variables identificadas en la regresión logística univariable con un valor de $p < 0,20$ se incluyeron en el modelo de regresión logística multivariable final. Los datos del análisis multivariable se presentan en forma de *odds ratio* (OR) con los correspondientes IC del 95%. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. ACV = accidente cerebrovascular; DM = diabetes mellitus; EC = enfermedad coronaria; FA = fibrilación auricular; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; FG = tasa de filtración glomerular; TEV = tromboembolismo venoso; otras abreviaturas como en la **figura 1**.

FIGURA 8. Puntuación de riesgo de TRD

(A) Para generar una puntuación de riesgo de TRD, se asignó 1 punto a la insuficiencia renal, la profundidad del implante de > 10 mm desde la desembocadura de la vena pulmonar y la fibrilación auricular no paroxística, y se asignaron 4 puntos al derrame pericárdico y al estado de hipercoagulabilidad. (B) La puntuación de riesgo de TRD se clasificó en las categorías de ningún riesgo (0 puntos), riesgo bajo (1 punto) y riesgo alto (> 2 puntos), que correspondían a un aumento de 1,0 (riesgo bajo) y 2,1 veces (riesgo alto) en el riesgo de formación de un TRD en comparación con los pacientes sin ningún factor de riesgo para el TRD. Abreviaturas como en las **figuras 1 y 7**.

ILUSTRACIÓN CENTRAL TRD después del COAI



Factores de riesgo mayores

- Derrame pericárdico yatrogénico
- Estado de hipercoagulabilidad

Factores de riesgo menores

- Implante de COAI profundo (a > 10 mm del borde de la pulmonar)
- Insuficiencia renal
- FA no paroxística

1 factor de riesgo mayor

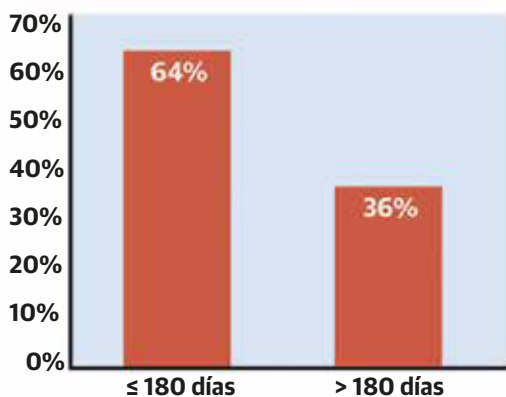
0

2 factores de riesgo menores

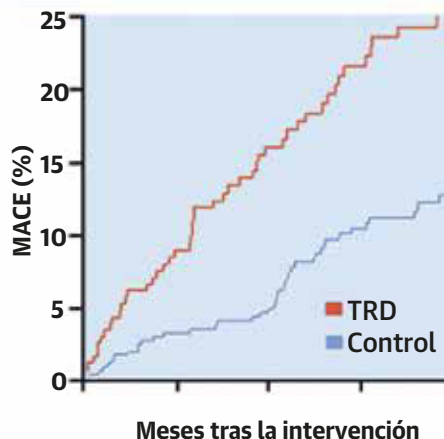
2,1 veces

Riesgo de trombo relacionado con el dispositivo (TRD)

Tiempo del diagnóstico del TRD después del COAI

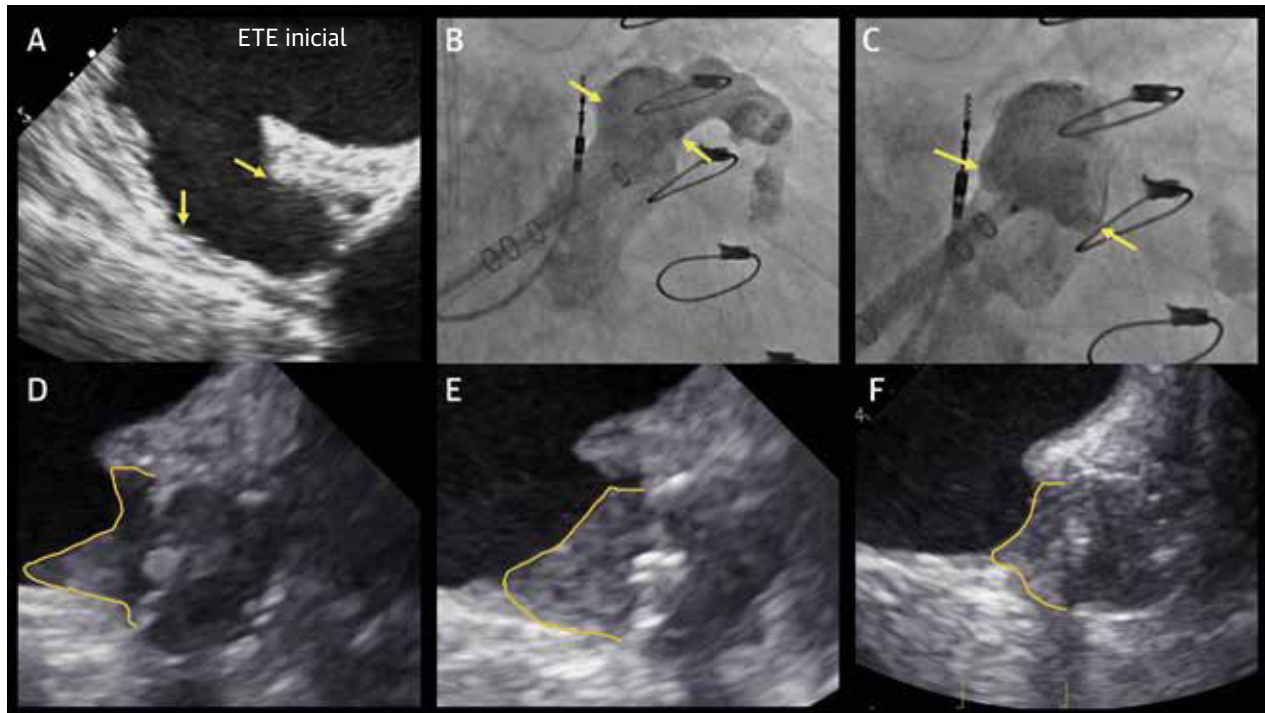


Resultados del COAI



Simard, T. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;78(4):297-313.

Tras el cierre de la orejuela auricular izquierda (COAI), la presencia de 1 factor de riesgo mayor o de 2 factores de riesgo menores comporta un aumento de 2,1 veces en el riesgo de formación de un trombo relacionado con el dispositivo (TRD) en comparación con los pacientes sin factores de riesgo para el TRD. La mayoría de los TRD (64%) se diagnostican ≤ 180 días después de la intervención de implante y se asocian a un aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE). FA = fibrilación auricular; AI = aurícula izquierda.

FIGURA 9. Profundidad del implante del dispositivo de COAI y posterior TRD persistente

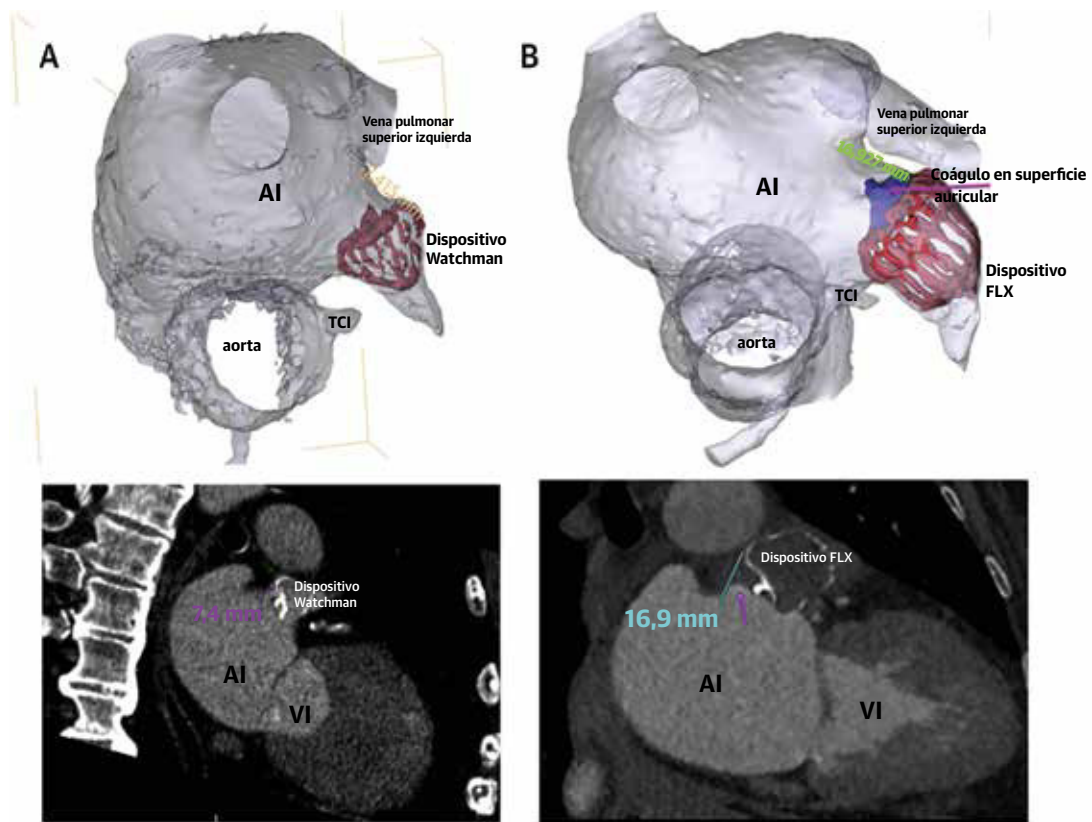
(A) Ecocardiografía transesofágica (ETE) inicial. (B) Angiografía inicial. (C) Posición del implante del COAI. Las flechas amarillas indican la posición frontal final del dispositivo de COAI con un implante profundo (profundidad de ~ 20 mm en la cara de la válvula mitral y de ~ 10 mm en la cara del borde de la pulmonar del dispositivo). Formación de un TRD después del implante evidenciada en la ETE (D) 45 días después del implante; (E) 6 meses después del implante durante el tratamiento con TAPD; (F) 1 año con un trombo organizado. Las líneas amarillas indican el borde auricular del TRD en el dispositivo de COAI. Abreviaturas como en las figuras 1 y 3.

TRD: trastorno de hipercoagulabilidad, derrame pericárdico yatrogénico, insuficiencia renal, profundidad del implante > 10 mm desde el borde de la pulmonar y FA no paroxística. La insuficiencia cardiaca congestiva, la puntuación CHA₂DS₂-VASc, el ictus previo, la FPD y la pauta de tratamiento antitrombótico al alta no fueron predictores independientes para el TRD. Estos resultados requieren un examen más detenido.

El único factor modificable independiente desde la perspectiva técnica fue la profundidad del implante. La profundidad del implante se ha descrito anteriormente considerando que las zonas de la OAI con exposición residual pueden continuar produciendo una estasis que fomenta la formación de un trombo (10) (figura 9). Las determinaciones de la profundidad se ven dificultadas por las diferencias existentes en la anatomía, los puntos de referencia anatómicos, las convenciones de medición y los tipos de dispositivos (tipo tapón frente a tipo de discolóbulo). Estos datos sugieren que una medición de la profundidad desde la desembocadura de la vena pulmonar podría ser útil para estandarizar la evaluación del implante en lo relativo a la predicción del TRD mientras se avanza en las técnicas de imagen para mejorar esta evaluación, en especial en presencia de un TRD (figura 10). De hecho,

se ha demostrado que la cobertura de la desembocadura de la pulmonar con los dispositivos de lóbulo y disco reduce las tasas de TRD tras el COAI (14). La asociación de ciertos factores de riesgo clínicos con el TRD es intuitiva. Por ejemplo, una FA permanente de larga evolución presagia una miopatía auricular progresiva, que se ha asociado a un aumento del riesgo de eventos embólicos en estudios previos de la FA (15-17). De igual modo, la hipercoagulabilidad es un factor de riesgo conocido para las complicaciones trombóticas tanto venosas como arteriales. Además, es probable que los derrames pericárdicos periintervención yatrogénicos lleven a aceptar resultados técnicos subóptimos y a una reducción del uso de fármacos antitrombóticos periintervención. Aunque será necesario estudiar la repercusión de los factores de riesgo no modificables para el TRD en la práctica clínica, parece razonable suponer que su identificación podría resultar útil para orientar las decisiones específicas para cada paciente, y tal vez la selección e implante del dispositivo y su manejo tras la intervención. La asociación de la insuficiencia renal con el TRD deberá ser explorada con mayor detalle. Esta cohorte podría mostrar una disfunción vascular global que predispusiera al TRD y a otras complicaciones trombóticas (18).

FIGURA 10. Evaluación mediante TAC y diseño asistido por ordenador del TAC tras el COAI



Se presentan dos pacientes. **(A)** Paciente 1: sin presencia de coágulo en la superficie auricular del dispositivo Watchman, con una distancia de 7,4 mm entre el borde de la pulmonar y la superficie auricular. **(B)** Paciente 2: con un coágulo en el surco auricular tras el implante más profundo de un dispositivo Watchman FLX, con una distancia entre el borde de la pulmonar y la superficie auricular de 16,9 mm. Las **flechas rosadas** indican la localización del TRD. AI = aurícula izquierda; TAC = tomografía computarizada; TCI = tronco coronario izquierdo; VI = ventrículo izquierdo.

Es de destacar que hay otros factores de riesgo que cabría pensar lógicamente que pudieran contribuir a la formación del TRD y que no estuvieron correlacionados con el TRD en este estudio. Por ejemplo, la FPD puede contribuir a producir el TRD a través de la extensión directa del trombo por detrás del dispositivo, la estasis del flujo, respuestas de cicatrización anormales e incluso la migración del dispositivo con la consiguiente mala colocación posterior (19). Aunque la FPD se observó con una frecuencia superior en la cohorte de TRD, el análisis multivariable no respaldó su consideración de factor predictivo independiente para la TRD. Es probable que esto se deba al factor de confusión del aumento de la ACO y de la frecuencia de las exploraciones de imagen al detectar un TRD, lo cual podría motivar inadvertidamente la detección de FPD. Otra observación clave fue la de que la pauta de tratamiento médico al alta tras el COAI no afectó a la presencia de TRD. Aunque esto va en contra de lo que resulta intuitivo, concuerda con los resultados de varios estudios previos y de un gran metanálisis con la inclusión

de > 12.000 pacientes (6). Ciertamente, al evaluar el riesgo de formación de TRD deben tenerse en cuenta tanto factores propios del paciente como factores propios de la intervención. Serán necesarios otros estudios para comprender mejor la contribución que puedan tener el perfil de riesgo del paciente, el material del dispositivo, las técnicas de implante y el TRD, dada la rápida evolución del panorama de los dispositivos de COAI y los métodos de intervención.

El futuro del COAI depende de que pueda asegurarse su seguridad a largo plazo teniendo en cuenta el carácter preventivo de la intervención. El TRD continúa siendo un importante problema no resuelto del COAI y ha sido objeto de una atención creciente en los últimos años. Los trabajos de ingeniería han propuesto que el TRD es una cuestión relacionada principalmente con el diseño y los materiales del dispositivo, y se ha intentado aportar varias soluciones específicas de los dispositivos para atenuar el riesgo de TRD. Entre estos enfoques se encuentra el intento de reducir al mínimo el metal expuesto en la

OAI (por ejemplo, el dispositivo Watchman FLX) o el de introducir materiales antitrombóticos en los dispositivos de nueva generación. El éxito de estas estrategias para reducir la incidencia del TRD continúa sin haberse esclarecido, aunque los datos preliminares obtenidos con el dispositivo Watchman FLX son prometedores (20). Nuestro estudio sugiere que con la actual tecnología del COAI, puede haber factores del paciente y de la intervención que contribuyan de manera importante a la formación de los TRD. Está por ver si estos factores continuarán pudiendo tener una influencia independiente con los futuros diseños de los dispositivos. No obstante, cabe plantear la hipótesis de que la atenuación del riesgo de TRD pueda requerir una mejora en la estratificación del riesgo, el diseño de los dispositivos y las técnicas de implante.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. El diagnóstico del TRD, los factores de riesgo del paciente y los eventos posteriores fueron notificados por los propios pacientes y no se estandarizaron ni fueron validados de manera independiente por un laboratorio central. Los centros incluidos en este informe fueron los que notificaron como mínimo 1 caso de TRD durante su experiencia acumulada, y ello conduce a una posible sobrevaloración de la incidencia del TRD y un sesgo de selección respecto a los centros que aportaron datos. Hubo una considerable variabilidad en las pautas de exploraciones de imagen tras el implante utilizadas por los diversos centros, lo cual contribuyó a producir la variabilidad en los tiempos transcurridos hasta la detección del TRD. Además, la menor incidencia de eventos isquémicos en la cohorte de control puede reducir la probabilidad de detectar un TRD asintomático. La cohorte está formada principalmente por dispositivos Watchman, lo cual limita la aplicabilidad amplia de estos resultados a todos los dispositivos de COAI. El intervalo de tiempo relativamente amplio observado en los múltiples centros según la experiencia del operador introduce un sesgo adicional respecto al dispositivo, los aspectos técnicos y la experiencia del centro, que hace que no se refleje necesariamente la práctica contemporánea de dispositivos y operadores.

CONCLUSIONES

El TRD después de un COAI se asocia a un aumento de la tasa de eventos isquémicos. Hay factores de riesgo del paciente y de la intervención que pueden predecir la formación de un TRD, facilitando con ello la estratificación del riesgo y la optimización de las técnicas de la intervención y del tratamiento posterior a ella.

AGRADECIMIENTOS Los autores agradecen las aportaciones de Perry S. Nemecheck, NP. (University of Rochester Medical Center) por su gran dedicación a este estudio.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El Dr. Maarse ha recibido una subvención no condicionada de Boston Scientific. El Dr. Pérez de Prado ha sido mentor de Boston Scientific. El Dr. Gupta ha sido mentor de Abbott. El Dr. Sanchez ha dictado conferencias y ha sido mentor de Boston Scientific. El Dr. Demkow ha sido mentor de Abbott y Boston Scientific. El Dr. Alkhouli ha sido consultor de Boston Scientific. El Dr. Wang ha sido consultor de Edwards LifeSciences, Boston Scientific y Neochord; y ha recibido apoyo de subvenciones de investigación de Boston Scientific asignadas al empleador, el sistema de salud Henry Ford. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr Mohamad Alkhouli, Department of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic School of Medicine, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, Minnesota 55905, Estados Unidos. Correo electrónico: Alkhouli.Mohamad@mayo.edu. Twitter: @adnanalkhouli, @tjsimard.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS:

El TRD se produce en ~ 5% de los casos tras un COAI, y se asocia a un aumento del riesgo de eventos isquémicos y MACE. Los trastornos de hipercoagulabilidad, la insuficiencia renal, la FA no paroxística y la profundidad del implante del dispositivo de > 10 mm respecto a la desembocadura de la vena pulmonar fueron factores predictivos del TRD más importantes que la pauta de medicación antitrombótica empleada para la profilaxis.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarias más investigaciones para perfeccionar la estratificación de riesgo de TRD en los pacientes a los que se practica un COAI y evaluar la repercusión de diversos aspectos del tratamiento periintervención en los resultados clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al., PREVAIL and PROTECT AF Investigators. 5-Year outcomes after left atrial appendage closure. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2964-75.
2. Holmes DR Jr., Alkhouli M, Reddy V. Left atrial appendage occlusion for the unmet clinical needs of stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc* 2019;94:864-74.
3. Grygier M, Olasińska-Wiśniewska A, Araszkiewicz A, Trojnarowska O, Babicz-Sadowska A, Lesiak M. The Watchman FLX—a new device for left atrial appendage occlusion—design, potential benefits and first clinical experience. *Postepy Kardiol Interwencyjnej* 2017;13:62-6.
4. Reddy VY, Gibson DN, Kar S, et al. Post-approval U.S. experience with left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:253-61.
5. Dukkupati SR, Kar S, Holmes DR, et al. Device-related thrombus after left atrial appendage closure. *Circulation* 2018;138:874-85.
6. Alkhouli M, Busu T, Shah K, Osman M, Alqahtani F, Raybuck B. Incidence and clinical impact of device-related thrombus following percutaneous left atrial appendage occlusion: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol EP* 2018;4: 1629-37.
7. Kaneko H, Neuss M, Weissenborn J, Butter C. Predictors of thrombus formation after percutaneous left atrial appendage closure using the WATCHMAN device. *Heart Vessels* 2017;32:1137-43.
8. Alkhouli M, Holmes DR. Remaining challenges with transcatheter left atrial appendage closure. *Mayo Clin Proc* 2020;95:2244-8.
9. 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;71:1528-36.
10. Pracon R, Bangalore S, Dzielniska Z, et al. Device thrombosis after percutaneous left atrial appendage occlusion is related to patient and procedural characteristics but not to duration of postimplantation dual antiplatelet therapy. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:e005997.
11. Hong W, Lillemo KD, Pan S, et al. Development and validation of a risk prediction score for severe acute pancreatitis. *J Transl Med* 2019;17: 146.
12. Sedaghat A, Nickenig G, Schrickel JW, et al. EWOLUTION Study Group. Incidence, predictors and outcomes of device-related thrombus after left atrial appendage closure with the WATCHMAN device—Insights from the EWOLUTION real world registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;97(7): E1019-E1024.
13. Korsholm K, Jensen JM, Nørgaard BL, Nielsen-Kudsk JE. Detection of device-related thrombosis following left atrial appendage occlusion. *Circ Cardiovasc Interv* 2019;12:e008112.
14. Freixa X, Cepas-Guillen P, Flores-Umanzor E, et al. Pulmonary ridge coverage and device-related thrombosis after left atrial appendage occlusion. *EuroIntervention* 2021;16:e1288-94.
15. Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E, Bayés de Luna A, Bayés-Genís A. Atrial failure as a clinical entity. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:222-32.
16. Sajeev JK, Kalman JM, Dewey H, Cooke JC, Teh AW. The atrium and embolic stroke: Myopathy not atrial fibrillation as the requisite determinant? *J Am Coll Cardiol EP* 2020;6:251-61.
17. Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial myopathy. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science* 2019;4: 640-54.
18. Ding WY, Gupta D, Wong CF, Lip GYH. Pathophysiology of atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Cardiovasc Res* 2021;117:1046-59.
19. Fender EA, El Sabbagh A, Al-Hijji M, Holmes DR Jr. Left atrial appendage peridevice leak presenting with stroke. *J Am Coll Cardiol Intv* 2019;12:e123-5.
20. Cruz-González I, Korsholm K, Trejo-Velasco B, et al. Procedural and short-term results with the New Watchman FLX left atrial appendage occlusion device. *J Am Coll Cardiol Intv* 2020;13: 2732-41.

PALABRAS CLAVE ACP, Amplatzer Cardiac Plug, Amulet, trombo relacionado con el dispositivo, TRD, COAI, cierre de la orejuela auricular izquierda, Watchman, Watchman FLX

APÉNDICE Pueden consultarse las figuras y las tablas complementarias en la versión *online* de este artículo.