

Artículo original

Anticoagulación oral directa a dosis bajas frente a tratamiento antiagregante plaquetario doble tras el cierre de la orejuela izquierda: resultados a 1 año del ensayo ADALA



Eduardo Flores-Umanzor^a, Ignacio Cruz-González^{b,c}, Pedro Cepas-Guillén^a, Xavi Millán^d, Pablo Antúnez-Muiños^a, Lluís Asmarats^d, Ana Laffond^{b,c}, Ander Regueiro^a, Sergio López-Tejero^{b,c}, Chi-Hion Pedro Li^d, Laura Sanchis^a, Josep Rodés-Cabau^{a,e}, Dabit Arzamendi^d y Xavier Freixa^{a,*}

^a Departamento de Cardiología, Instituto Cardiovascular, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Barcelona, España

^b Departamento de Cardiología, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^d Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau, IIB Sant Pau, Barcelona, España

^e Quebec Heart and Lung Institute, Laval University, Quebec City, Quebec, Canadá

Historia del artículo:

Recibido el 6 de noviembre de 2025

Aceptado el 14 de noviembre de 2025

On-line el 13 de febrero de 2026

Palabras clave:

Cierre de la orejuela izquierda

Fibrilación auricular

Tratamiento antitrombótico

RESUMEN

Introducción y objetivos: El ensayo ADALA mostró un perfil de eficacia y seguridad más favorable con la administración de dosis bajas de anticoagulantes orales directos (ACOD) que con el tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) 3 meses después del cierre de la orejuela izquierda (COI), pero los resultados tras pasar al tratamiento antiagregante plaquetario simple (TAPS) siguen siendo inciertos. Este estudio presenta los resultados a 1 año centrándose en los resultados obtenidos tras el cambio a TAPS.

Métodos: El ensayo ADALA fue un ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico en el que participaron 91 pacientes con fibrilación auricular y contraindicaciones para la anticoagulación oral. Tras un COI llevado a cabo con éxito, se aleatorizó a los pacientes a recibir tratamiento con dosis bajas de ACOD o TAPD durante 3 meses, seguido de TAPS. El objetivo principal fue una combinación de episodios tromboembólicos, formación de un trombo relacionado con el dispositivo (TRD) o hemorragias mayores tras 1 año de seguimiento.

Resultados: A los 12 meses, el objetivo principal fue significativamente menor en el grupo con dosis bajas de ACOD en comparación con el grupo de TAPD (el 9,1 frente al 32,6%; HR = 0,25; IC95%, 0,08–0,74; p = 0,013), principalmente debido a la menor incidencia de TRD (el 0 frente al 11,6%; p = 0,023). El número de episodios de hemorragia mayor fue inferior con dosis bajas de ACOD (el 9,1 frente al 19,6%; p = 0,167), y la tasa de hemorragias se redujo de forma significativa (el 13,6 frente al 37,0%; p = 0,013). En el análisis de referencia se observaron diferencias significativas durante los primeros 3 meses (p < 0,001), pero no desde los 3 a los 12 meses (p = 0,195). Todos los casos de TRD tratados con dosis bajas de ACOD (n = 4) se resolvieron por completo sin presentar hemorragia.

Conclusiones: En comparación con el TAPD, la administración de dosis bajas de ACOD redujo la aparición de episodios tromboembólicos y hemorrágicos durante el primer año tras el COI, como consecuencia de la menor incidencia de TRD temprano. La ausencia de TRD tras la suspensión del tratamiento con dosis bajas de ACOD respalda su uso durante 3 meses, seguido de TAPD, en esta población de alto riesgo.

© 2025 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

Low-dose direct oral anticoagulation vs dual antiplatelet therapy after left atrial appendage occlusion: 1-year results from the ADALA trial

ABSTRACT

Introduction and objectives: The ADALA trial showed a more favorable efficacy-safety profile with low-dose direct oral anticoagulation (LD-DOAC) vs dual antiplatelet therapy (DAPT) at 3 months after left atrial appendage occlusion (LAO). However, outcomes after switching both regimens to single antiplatelet therapy (SAPT) remain uncertain. This study reports the 1-year results, focusing on outcomes after the switch to SAPT.

Methods: The ADALA trial was a multicenter, randomized clinical trial that enrolled 91 patients with atrial fibrillation and contraindications to oral anticoagulation. After successful LAO, participants were randomized to receive LD-DOAC or DAPT for 3 months, after which all patients transitioned to SAPT. The

Keywords:

Left atrial appendage occlusion

Atrial fibrillation

Antithrombotic treatment

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: freixa@clinic.cat (X. Freixa).

✉ @freixa_xavier @ejfu0209 @icruzgonzalez @StructuralBCN @pedro_cepas @lsanchisruiz

primary endpoint was a composite of thromboembolic events, device-related thrombus (DRT), or major bleeding at 1-year.

Results: At 12 months, the primary endpoint was significantly lower in the LD-DOAC group compared with the DAPT group (9.1% vs 32.6%; HR, 0.25; 95%CI, 0.08–0.74; $P = .013$), mainly driven by a reduction in DRT (0% vs 11.6%; $P = .023$). Major bleeding was numerically lower with LD-DOAC (9.1% vs 19.6%; $P = .167$), and total bleeding events were significantly reduced (13.6% vs 37.0%; $P = .013$). Landmark analysis showed significant differences during the initial 3 months ($P < .001$) but not from 3 to 12 months ($P = .195$). All DRT cases treated with LD-DOAC ($n = 4$) resolved completely without bleeding.

Conclusions: LD-DOAC reduced thromboembolic and bleeding events compared with DAPT during the first year after LAAO, driven by a marked reduction in early DRT. No DRT events occurred after LD-DOAC withdrawal, supporting a strategy of LD-DOAC for 3 months followed by SAPT in this high-risk population.

© 2025 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Cardiología.

Abreviaturas

ACO: anticoagulantes orales
 ACOD: anticoagulantes orales directos
 COI: cierre de la orejuela izquierda
 FA: fibrilación auricular
 TAPS: tratamiento antiagregante plaquetario doble

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente y se estima que su prevalencia se habrá duplicado en 2050¹. La FA se asocia con un aumento de 5 veces en la incidencia de ictus en comparación con las personas que no padecen FA². Los anticoagulantes orales (ACO) continúan siendo el tratamiento principal para la prevención cardioembólica, ya que reducen el riesgo de ictus isquémico y la mortalidad por cualquier causa en pacientes con FA^{3,4}. Sin embargo, un número considerable de pacientes no son aptos para los ACO a largo plazo. En estos pacientes, el cierre de la orejuela izquierda (COI) mediante intervención percutánea se ha convertido en una alternativa válida a los ACO crónico^{5,6}.

Aunque el perfeccionamiento de las intervenciones ha optimizado los resultados del COI, quedan varias preguntas importantes sin resolver. El trombo relacionado con el dispositivo (TRD) es una de las principales preocupaciones después del COI, ya que se asocia con un mayor riesgo de episodios tromboembólicos^{7,8}. El tratamiento antitrombótico (TAT) intensivo durante el periodo posoperatorio inmediato es la estrategia más ampliamente aceptada para prevenir el TRD, pero conlleva un mayor riesgo de hemorragia⁹. Por tanto, la definición de TAT óptimo para equilibrar la seguridad y eficacia continúa siendo una cuestión fundamental.

El tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) ha sido tradicionalmente el TAT más recomendado después del COI, extrapolado en gran medida de la práctica de la cardiología intervencionista¹⁰. Con todo, su uso es empírico, sin evidencia aleatorizada, y los datos observacionales sugieren un mayor riesgo de hemorragia^{9,11}. Se ha propuesto la administración de anticoagulantes orales directos (ACOD) a dosis bajas como una alternativa prometedora, que podría reducir tanto las cifras de hemorragias como las de TRD después del COI^{12,13}.

El ensayo ADALA se diseñó para ofrecer evidencia aleatorizada que comparara la administración de ACOD a dosis bajas y el TAPD en este contexto. Los resultados iniciales a los 3 meses mostraron que los ACOD a dosis bajas se asociaban con un equilibrio más

favorable entre eficacia y seguridad que el TAPD, debido principalmente a una menor incidencia de TRD¹⁴. Sin embargo, más allá de esta fase inicial, el TAT se redujo a tratamiento antiagregante plaquetario simple (TAPS) en todos los pacientes, independientemente de la estrategia aleatorizada. El impacto clínico de esta transición continúa sin estar claro. Por tanto, el presente estudio recoge los resultados al año del ensayo ADALA, cuyo objetivo específico era evaluar la incidencia de episodios tromboembólicos y hemorrágicos tras la reducción a TAPS después del tratamiento aleatorizado inicial de 3 meses.

MÉTODOS

Diseño del estudio

El ensayo ADALA fue un ensayo clínico aleatorizado, en abierto, prospectivo, multicéntrico e iniciado por investigadores, en el cual participaron pacientes a quienes se les realizó con éxito un COI. Los detalles del diseño del ensayo ADALA se han publicado anteriormente¹⁵. El comité de ética del Hospital Clínic aprobó inicialmente el protocolo del estudio y, posteriormente, las demás instituciones participantes. Cabe destacar que no se incluyó en el estudio a los pacientes que habían sufrido un síndrome coronario agudo o una coronariopatía que requiriera TAPD. Un comité independiente de episodios clínicos que desconocía la asignación del tratamiento confirmaron los acontecimientos adversos. Este estudio siguió las directrices de presentación de informes CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*).

Población de estudio

Los pacientes con FA no valvular a quienes se les realizó un COI satisfactorio sin complicaciones operatorias en las primeras 4 horas eran candidatos potenciales. La idoneidad de los pacientes se basó en los siguientes criterios de inclusión: *a*) pacientes adultos mayores de 18 años con FA no valvular (paroxística, persistente o permanente); *b*) evaluación del riesgo de ictus en la FA, como la puntuación CHADS₂ (insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad, diabetes, ictus [doble]) ≥ 1 o CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años [doble], diabetes mellitus, ictus [doble], enfermedad vascular, edad 65–74 años y sexo [mujer]) ≥ 2 ; *c*) anatomía adecuada para el COI; *d*) contraindicaciones para ACO crónico (absolutas o relativas), y *e*) capacidad para dar el consentimiento informado y ser objeto de seguimiento (por teléfono y visitas clínicas). Los criterios de exclusión fueron: *a*) prótesis mecánicas, evidencia de trombo, ateroma aórtico complejo o enfermedad carotídea sintomática; *b*) cualquier indicación de triple TAT (TAPD + ACO); *c*) contraindica-

ción para una ecocardiografía transesofágica (ETE); d) recuento plaquetario $< 40.000 \text{ mm}^3$; e) contraindicación para el apixabán durante 3 meses (insuficiencia renal grave con aclaramiento de creatinina $< 15 \text{ ml/h}$, hepatopatía grave definida como una puntuación Child-Pugh de clase B o C, o hemorragia grave previa con la mitad de la dosis de apixabán) o alergia al fármaco; f) contraindicación para cualquier forma de tratamiento anticoagulante o antiagregante plaquetario; g) antecedentes de drogadicción o alcoholismo, o razones psicosociales que impidan el seguimiento del paciente; h) mujeres en edad fértil, e i) cualquier otra comorbilidad con una esperanza de vida < 1 año. Se aleatorizó a 91 pacientes; a 1 paciente que retiró el consentimiento después de la intervención se le excluyó del análisis posterior.

Evaluación de la idoneidad y aleatorización

Se aleatorizó a los pacientes que cumplían los criterios de inclusión/exclusión y firmaron el formulario de consentimiento informado en 2 grupos 1:1: TAPD o ACOD a dosis bajas. La aleatorización se realizó mediante un sistema informático centralizado con bloques de 10 pacientes. Los datos de los pacientes se cargaron en una base de datos con una interfaz web segura. La asignación del tratamiento no fue desconocida para los participantes ni para los investigadores locales; sin embargo, el comité de criterios de valoración clínicos desconocía la asignación de los pacientes.

Tratamiento del estudio

Las intervenciones COI se realizaron según los protocolos de cada centro participante. El tipo de dispositivo se dejó a criterio de los investigadores responsables del caso. Siempre que los cirujanos utilizaran dispositivos aprobados para el COI (con marca CE) y tuvieran experiencia con ellos (> 20 casos), se permitió el uso de cualquier dispositivo para el COI oclusivo en el estudio. Los detalles relativos a la intervención del COI y las características especiales de los dispositivos de cierre se han publicado en otra parte¹⁶ y se detallan en el diseño del estudio¹⁵.

Cuatro horas después de la intervención, los pacientes recibieron una primera dosis de ACOD en dosis baja (apixabán, 2,5 mg) o clopidogrel (600 mg). Posteriormente, los pacientes del grupo de ACOD a dosis bajas recibieron apixabán, 2,5 mg cada 12 horas, durante los primeros 3 meses tras el COI, seguido de ácido acetilsalicílico, 100 mg al día, mientras que los del grupo de TAPD se trataron con ácido acetilsalicílico, 100 mg al día, más clopidogrel, 75 mg por día, durante los primeros 3 meses después del COI, seguido de ácido acetilsalicílico, 100 mg al día. La dosis estándar de apixabán en el protocolo preespecificado era de 5 mg cada 12 horas. No obstante, dado que más del 95% de los pacientes habían tenido hemorragias previas y el 100% presentaban un mayor riesgo de hemorragia, se seleccionó el uso de apixabán, 2,5 mg cada 12 horas, como tratamiento estándar en el grupo de ACOD. Los pacientes que presentaron acontecimientos adversos (episodios tromboembólicos, trombosis relacionada con el dispositivo o hemorragia) recibieron tratamiento a criterio del equipo médico local.

Protocolo de seguimiento

El seguimiento clínico y mediante técnicas de imagen se realizó al mes, a los 3 y a los 12 meses después de la intervención inicial. El seguimiento mediante técnicas de imagen se llevó a cabo con ETE o tomografía computarizada (TC). La visita clínica incluyó evaluaciones específicas de episodios trombóticos y hemorrágicos, y

acontecimientos adversos generales y graves. En los pacientes con cualquier episodio tromboembólico clínico, TRD o hemorragia grave (resultados incluidos en el criterio de valoración primario), se continuó, se interrumpió o se modificó el TAT según los criterios del médico responsable del tratamiento.

Criterios de valoración del estudio

El criterio de valoración principal fue una combinación de seguridad (hemorragia grave definida como hemorragia ≥ 3 según el *Bleeding Academic Research Consortium* [BARC]) y eficacia (episodios tromboembólicos, como ictus, embolia sistémica y TRD) en los primeros 12 meses tras el éxito del COI.

El éxito de la intervención se definió como el implante del dispositivo de COI sin complicaciones graves, como muerte, ictus, o cualquier complicación que requiriera tratamiento quirúrgico o endovascular¹⁷.

La definición de hemorragia grave se basó en el BARC¹⁸ correspondiente a los tipos 3 y 5: tipo 3 a, con hemorragia con una reducción de la hemoglobina de 3-5 g/dl o necesidad de transfusión sanguínea; tipo 3 b, con hemorragia con una reducción de la hemoglobina $> 5 \text{ g/dl}$, taponamiento cardiaco o hemorragia que requiera intervención quirúrgica (excluidas las hemorragias cutáneas, dentales, nasales y hemorroidales) o fármacos vasoactivos intravenosos; tipo 3 c, con hemorragia intracraneal (sin incluir microhematomas, malignización intrarraquídea o hemorrágica) o hemorragia intraocular que interfiera en la visión, y tipo 5, con hemorragia mortal (tipo 5 a: probable; tipo 5 b: confirmada).

El TRD se definió como cualquier trombo con un diámetro $\geq 1 \text{ mm}$ sobre la superficie del dispositivo de COI en la ETE^{19,20}. Respecto a la TC, el TRD se definió como un engrosamiento hipoatenuado de alto grado ($> 3 \text{ mm}$)¹⁹. Las fugas peridispositivo se clasificaron según el ancho del chorro de color evaluado por ETE: irrelevante ($< 1 \text{ mm}$), leve (1-3 mm) o importante ($> 3 \text{ mm}$). El COI completo se definió como la ausencia de cualquier fuga importante ($> 3 \text{ mm}$) en la última ETE/TC¹⁷. La hemorragia leve se definió como cualquier episodio hemorrágico no incluido en la definición anterior de hemorragia grave.

Para evaluar la seguridad de la intervención, se incluyeron todos los episodios clínicos ocurridos durante el ingreso hospitalario o en los primeros 7 días después de la intervención. A tal fin, los episodios clínicos se definieron según el consenso del *Valve Academic Research Consortium* (VARC)²¹, que incluye mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio, ictus (isquémico y hemorrágico) o accidente isquémico transitorio, embolia sistémica, hemorragia grave y complicaciones de la intervención, como embolización del dispositivo, derrame pericárdico grave o complicaciones vasculares.

Análisis estadísticos

El presente estudio se planteó inicialmente para evaluar la superioridad del tratamiento con ACOD a dosis bajas frente al TAPD a los 3 meses. Se decidió que la aparición de un primer episodio del criterio de valoración principal entre 152 pacientes ofrecería al ensayo una potencia del 80% (con un valor de p bilateral de 0,05) para detectar una reducción del 16% en el riesgo del criterio de valoración principal en el grupo de ACOD a dosis bajas frente al grupo de TAPD. Dado que la tasa de participación fue considerablemente inferior a lo previsto como consecuencia de la pandemia de la COVID-19, la inscripción se interrumpió prematuramente cuando se había incluido en el estudio el 60% del tamaño estimado de la muestra.

Todos los análisis se realizaron según el principio de intención de tratar. Las variables cualitativas se presentan en frecuencias

(porcentajes) y las diferencias se evaluaron mediante la prueba de la χ^2 (o la prueba de Fisher cuando fue necesario). Las variables continuas expresan media \pm desviación estándar (DE) o mediana [intervalo intercuartílico]. Se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para garantizar una distribución normal. Las variables continuas se compararon mediante la prueba de la *t* de Student o la prueba de la *U* de Mann-Whitney, según correspondiera. Los criterios de valoración compuestos se evaluaron como el tiempo transcurrido hasta el primer episodio, cualquiera que fuera el componente individual que se produjera primero. La incidencia acumulada de cada grupo se evaluó con el método de Kaplan-Meier y se comparó mediante la prueba de *log-rank*, seguida del modelo de riesgos proporcionales de Cox. El efecto del tratamiento se estimó con *hazard ratios* y los correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se incluyó un método de análisis de la supervivencia con punto temporal de referencia tanto a los 3 meses como a los 3 y a los 12 meses.

Se utilizaron valores de *p* bilaterales con un nivel de significación alfa $\leq 0,05$ para todas las pruebas. Los análisis estadísticos se realizaron con el *software* STATA (V 14.0, StataCorp LP, College Station, Estados Unidos). Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, con el número NCT05632445, y en el Registro de Ensayos Clínicos de la Unión Europea, con el número 2018-001013-32.

RESULTADOS

Las características iniciales, operatorias y hospitalarias se muestran en la [tabla 1](#). A los 12 meses, el criterio de valoración compuesto principal se produjo con menos frecuencia en el grupo de tratamiento con ACOD a dosis bajas que en el grupo con TAPD (el 9,1 frente al 32,6%; HR = 0,25; IC95%, 0,08-0,74; *p* = 0,013), principalmente debido a una menor tasa de TRD (el 0 frente al 11,6%; *p* = 0,023) ([tabla 2](#) y [figura 1](#)). No se notificaron ictus isquémicos ni embolias sistémicas en ninguno de los 2 grupos ([tabla 2](#) y [tabla 3](#)). La mortalidad por cualquier causa fue baja, con solo 2 muertes en el grupo con TAPD.

El criterio de valoración principal de seguridad de episodios hemorrágicos graves (BARC ≥ 3) se produjo en el 9,1% de los pacientes en el grupo de ACOD a dosis bajas frente al 19,6% en el grupo con TAPD (HR = 0,44; IC95%, 0,14-1,44; *p* = 0,167). Los resultados secundarios se muestran en la [figura 2](#). Cuando se tuvieron en cuenta todos los episodios hemorrágicos (graves y leves), el tratamiento con ACOD a dosis bajas se asoció con una menor incidencia (el 13,6 frente al 37,0%; HR = 0,31; IC95%, 0,12-0,78; *p* = 0,013) ([figura 3](#)). El tipo y la gravedad de la hemorragia se detallan en la [tabla 4](#).

El análisis temporal mostró que, entre el inicio del estudio y los 3 meses, el grupo de tratamiento con ACOD a dosis bajas presentó una reducción notable de la tasa del criterio de valoración principal (el 4,6 frente al 21,7%; *p* = 0,018) y un número significativamente menor de episodios hemorrágicos (el 4,6 frente al 28,3%; *p* = 0,002). Sin embargo, entre los 3 y los 12 meses, no se observaron diferencias en los criterios de valoración de eficacia o seguridad, con tasas de episodios más bajas en ambos grupos (el 4,7 frente al 0%; *p* = 0,162, y el 10,9 frente al 9,1%; *p* = 0,782, respectivamente). En comparación con los primeros 3 meses, solo se observó un nuevo TRD en el grupo con TAPD. El análisis de la supervivencia con punto temporal de referencia confirmó que las diferencias más significativas se limitaron al periodo inicial de 3 meses (valor *p* de *log-rank* < 0,001), sin diferencias entre las estrategias de TAT tras la reducción entre los 3 y los 12 meses (valor *p* de *log-rank* = 0,195) ([figura S1](#)).

La [figura 4](#) muestra el diagnóstico por imagen y las tendencias del TRD detectadas durante el seguimiento. De los 5 pacientes con

TRD en el seguimiento, 4 recibieron ACOD a dosis bajas (media dosis de apixabán), y 1, heparina de bajo peso molecular. Todos mostraron una reducción del trombo hasta su resolución completa sin episodios clínicos asociados de ictus o hemorragia. De estos 5 pacientes, 3 experimentaron TRD recurrente tras el paso de ACOD a dosis bajas a TAPS ([figura S2](#)); en todos ellos, la reintroducción de ACOD a dosis bajas fue eficaz y se mantuvo posteriormente como tratamiento definitivo.

DISCUSIÓN

Según lo que se sabe, el estudio ADALA es el primer ensayo clínico aleatorizado que compara 2 pautas de TAT (ACOD a dosis bajas frente al TAPD) tras un COI. Los resultados iniciales del ensayo ADALA a los 3 meses mostraron que el uso de ACOD a dosis bajas durante 3 meses después del COI se asociaba con un mejor equilibrio entre eficacia y seguridad que con TAPD¹⁴. El presente estudio evaluó los criterios de evaluación a los 12 meses de ACOD a dosis bajas frente al TAPD tras un COI, incluida la reducción a TAPS después de los primeros 3 meses.

Las principales conclusiones se pueden resumir de la siguiente manera: en primer lugar, a los 12 meses, la pauta de ACOD a dosis bajas durante los primeros 3 meses después de un COI, seguido de TAPS, se asoció con una reducción significativa del criterio de valoración principal compuesto (episodios tromboembólicos, TRD y hemorragia grave) en comparación con el TAPD, principalmente a consecuencia de una menor incidencia de TRD. En segundo lugar, el tratamiento con ACOD a dosis bajas se asoció con menores tasas generales de hemorragia, en especial durante los primeros 3 meses tras la intervención, sin aumentar las complicaciones isquémicas. En tercer lugar, los ACOD a dosis bajas al parecer eran una estrategia prometedora no solo para la prevención del TRD, sino también para su tratamiento ([figura 5](#)).

La pauta óptima de TAT tras el COI continúa sin estar clara. Los primeros ensayos clínicos y registros adoptaron el TAPD (ácido acetilsalicílico y clopidogrel) como tratamiento empírico estándar, extrapolado principalmente del cierre percutáneo del foramen oval, con el objetivo de prevenir la trombosis relacionada con el dispositivo más que los episodios embólicos asociados a la fibrilación auricular. Más recientemente, han surgido estrategias basadas en ACOD como alternativas prometedoras para mejorar el equilibrio entre la protección tromboembólica y el riesgo de hemorragia. Carvalho et al.²² realizaron un gran metanálisis en red de 41 estudios que incluyó a 12.451 pacientes con FA y COI. Compararon distintas estrategias antitrombóticas prescritas al alta tras el COI. Su análisis sugirió que la monoterapia con ACOD tenía las tasas más bajas de episodios tromboembólicos y hemorragias graves en esta población de alto riesgo. Sin embargo, la mayoría de los estudios incluidos fueron observacionales y, por tanto, conllevaban un riesgo de sesgo.

En este contexto, el ensayo ADALA ha aportado una valiosa evidencia¹⁴. Los resultados del seguimiento a los 3 meses mostraron que el tratamiento con ACOD a dosis bajas superó al TAPD, pues redujo las cifras de TRD, y disminuyó la combinación de episodios hemorrágicos graves y leves. No obstante, continúa sin estar claro si el beneficio persistió más allá del seguimiento de 3 meses, ya que el cambio del tratamiento de ACOD a dosis bajas al TAPS podría estar asociado con un mayor riesgo de TRD, una cuestión que aún no se ha abordado adecuadamente.

En el ensayo ADALA, no se observaron episodios clínicos tromboembólicos. Sin embargo, 5 pacientes tuvieron episodios de TRD, todos ellos en el grupo con TAPD: 4 casos en los primeros 3 meses tras el COI y 1 después de un seguimiento de 3 meses. Estos datos respaldan la seguridad del tratamiento con ACOD a dosis bajas después de un COI, ya que no se observó un aumento del

Tabla 1
Características iniciales, de la intervención y hospitalarias

Variables	Total (n = 90)	ACOD-DB (n = 44)	TAPD (n = 46)
Edad (años)	76,6 ± 8,1	76,2 ± 7,2	77,1 ± 8,9
Varones	60 (66,7)	29 (65,9)	31 (67,4)
Índice de masa corporal (kg/m ²)	27,7 ± 5,3	27,4 ± 5,2	28,0 ± 5,4
FA permanente	56 (62,2)	28 (63,6)	28 (60,9)
Hipertensión	74 (82,2)	35 (79,6)	39 (84,8)
Diabetes	35 (38,9)	16 (36,4)	19 (41,3)
Tabaquismo	3 (3,3)	2 (4,6)	1 (2,2)
Insuficiencia cardiaca crónica	13 (14,4)	6 (13,6)	7 (15,2)
CP previa	15 (16,7)	8 (18,2)	7 (15,2)
Ictus isquémico previo	17 (18,9)	8 (18,2)	9 (19,6)
Episodio hemorrágico previo	86 (95,6)	43 (97,7)	43 (93,5)
Tipo de episodio hemorrágico			
Gastrointestinal	60 (69,8)	28 (65,1)	32 (74,4)
Intracraneal	16 (18,6)	12 (27,9)	4 (9,3)
Abdominal/renal	8 (9,3)	3 (7,0)	5 (11,6)
Hemorragia ORL	2 (2,3)	0	2 (4,7)
Pulmonar	0	0	0
Hemorragias graves previas	53 (58,9)	26 (59,1)	27 (58,7)
Número de episodios hemorrágicos	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)
Anemia previa	33 (36,7)	16 (36,4)	17 (37,0)
Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASC	4,0 ± 1,5	4,0 ± 1,5	4,0 ± 1,6
Puntuación HAS-BLED	3,5 ± 1,2	3,5 ± 1,0	3,6 ± 1,4
Creatinina (mg/dl)	1,36 ± 1,8	1,27 ± 1,7	1,46 ± 2,0
Hemoglobina (mg/l)	118 ± 38,6	120 ± 38,8	115 ± 38,9
Recuento plaquetario (10 ⁻⁹ /l)	188,6 ± 63,0	196,2 ± 66,5	180,5 ± 59,0
FEVI (%)	58,2 ± 7,3	59,2 ± 6,9	57,3 ± 7,7
Indicación de COI			
Contraindicación relativa de ACO	61 (67,8)	29 (65,9)	32 (69,6)
Riesgo de hemorragia conocido	29 (32,2)	15 (34,1)	14 (30,4)
Tipo de dispositivo			
Amulet (Abbott, Estados Unidos)	61 (67,8)	31 (70,4)	30 (65,2)
Watchman (Boston Scientific, Estados Unidos)	21 (23,3)	11 (25,0)	10 (21,7)
Lambre (Lifetech Scientific, China)	8 (8,9)	2 (4,6)	6 (13,1)
Tamaño del dispositivo (mm)	23,8 ± 5,4	23,8 ± 5,6	23,7 ± 5,2
Intervención satisfactoria	90 (100)	44 (100)	46 (100)
Pacientes con EAG relacionados con la intervención o el dispositivo ≤ 7 días*	1 (1,1)	0	1 (2,2)
Muerte por cualquier causa (relacionada con la intervención)	0	0	0
Embolización del dispositivo	0	0	0
Ictus isquémico	0	0	0
Taponamiento cardíaco	0	0	0
Complicación del acceso vascular	0	0	0
Hemorragia grave (BARC ≥ 3)	1 (1,1)	0	1 (2,2)

ACO: anticoagulantes orales; ACOD: anticoagulantes orales directos; ACOD-DB: anticoagulantes orales directos a dosis bajas; BARC: *Bleeding Academic Research Consortium*; CHA₂DS₂-VASC: insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años [doble], diabetes mellitus, ictus [doble], enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo [mujer]; COI: cierre de la orejuela izquierda; CP: coronariopatía; EAG: episodios adversos graves; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HAS-BLED: hipertensión, función renal/hepática anormal, ictus, antecedentes de hemorragia, labilidad de la razón internacional normalizada, edad avanzada y toma concomitante de fármacos/alcohol; ORL: otorrinolaringológica; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

* EAG importantes: muerte, ictus, embolia, hemorragia grave, embolización del dispositivo y complicación vascular mayor. Los participantes pueden haber tenido > 1 tipo de EAG importante.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

Tabla 2

Criterios de valoración a los 12 meses de seguimiento

Criterios de valoración	ACOD-DB	TAPD	Hazard ratio	
	n = 44	n = 46	(IC95%)	p
Criterio de valoración principal	4 (9,1)	15 (32,6)	0,25 (0,08-0,74)	0,013
Criterio de valoración de la eficacia principal	0 (0,0)	5 (10,9)	NA	0,024
Ictus isquémico	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Embolia sistémica	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Trombo relacionado con el dispositivo*	0 (0,0)	5 (11,6)	NA	0,023
Criterio de valoración de la seguridad principal (hemorragia grave)	4 (9,1)	9 (19,6)	0,44 (0,14-1,44)	0,167
Mortalidad por cualquier causa	0 (0,0)	2 (4,3)	NA	0,163
Todas las hemorragias (graves y leves)	6 (13,6)	17 (37,0)	0,31 (0,12-0,78)	0,013

ACOD: anticoagulantes orales directos; ACOD-DB: anticoagulantes orales directos a dosis bajas; IC95%: intervalo de confianza del 95%; NA: no aplicable; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

Los valores expresan n (%).

* La distribución según tipo de dispositivo fue la siguiente: 3 con Lambre, 1 con Watchman y 1 con Amulet.

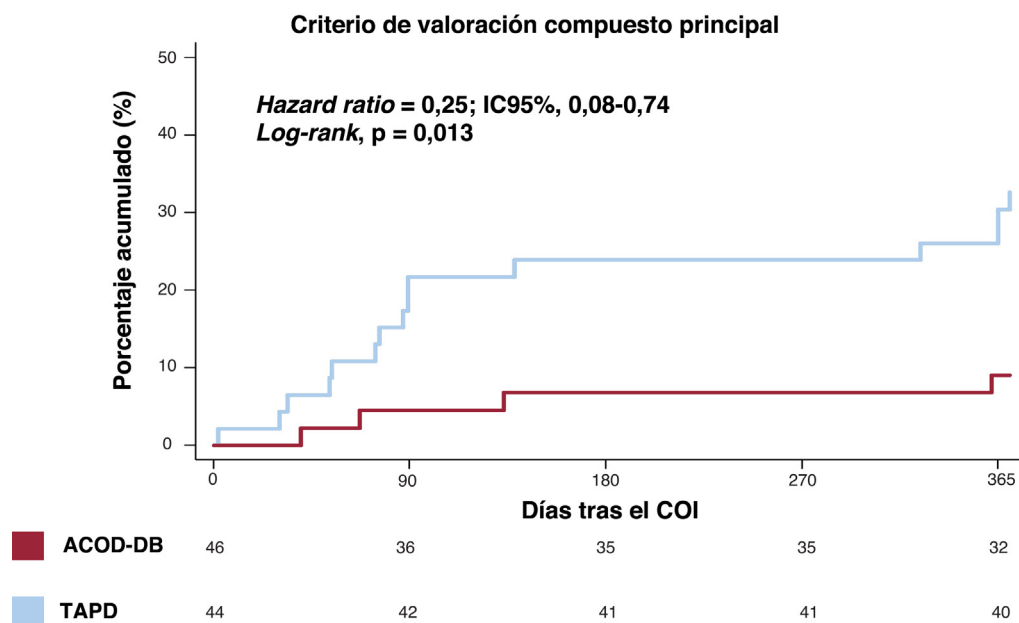


Figura 1. Criterio de valoración compuesto principal: episodios tromboembólicos, trombo relacionado con el dispositivo y hemorragias graves definidas. Tasas estimadas de Kaplan-Meier del criterio de valoración compuesto principal (por intención de tratar). ACOD-DB: anticoagulantes orales directos a dosis bajas; COI: cierre de la orejuela izquierda; IC95%: intervalo de confianza del 95%; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

Tabla 3

Criterios de valoración a los 3 meses y a los 3-12 meses de seguimiento

Criterios de valoración	3 meses de seguimiento			3-12 meses de seguimiento		
	ACOD-DB n = 44	TAPD n = 46	p	ACOD-DB n = 44	TAPD n = 46	p
Criterio de valoración principal	2 (4,6)	10 (21,7)	0,018	4 (9,5)	7 (16,3)	0,354
Criterio de valoración de la eficacia principal	0	4 (8,7)	0,045	0	2 (4,7)	0,162
Ictus isquémico	0	0	-	0	0	-
Embolia sistémica	0	0	-	0	0	-
Trombo relacionado con el dispositivo	0	4 (8,7)	0,045	0	2 (4,7) ^a	0,162
Criterio de valoración de la seguridad principal	2 (4,6)	6 (13,0)	0,17	4 (9,1) ^b	5 (10,9) ^b	0,782
Mortalidad por cualquier causa	0	0	-	0	2 (4,3)	0,163
Todas las hemorragias (graves y leves)	2 (4,6)	13 (28,3)	0,002	6 (13,6) ^c	7 (15,2) ^c	0,833

ACOD: anticoagulantes orales directos; ACOD-DB: anticoagulantes orales directos a dosis bajas; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

Los valores expresan n (%).

^a Un trombo relacionado con el dispositivo recidivante en el grupo con TAPD.

^b Cuatro hemorragias graves recidivantes (2 por ACOD-DB nuevos y 2 por TAPD).

^c Cinco hemorragias recidivantes (2 por ACOD-DB nuevos y 3 por TAPD).

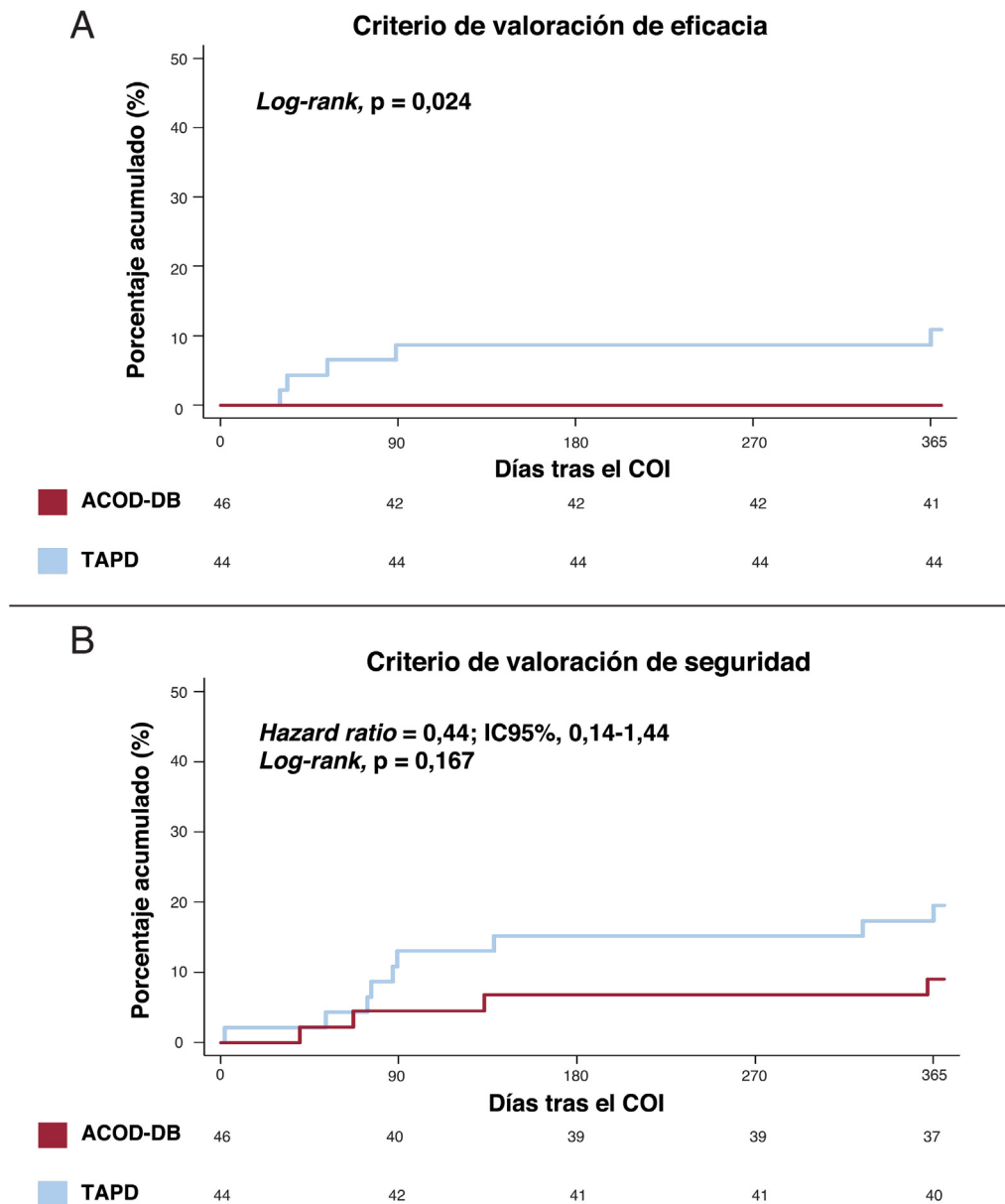


Figura 2. Tasas estimadas de Kaplan-Meier del criterio de valoración principal de eficacia (ictus isquémico/embolia sistémica, trombos relacionados con el dispositivo) (A) y del criterio de valoración principal de seguridad (hemorragia grave de tipo BARC ≥ 3) (B). ACOD-DB: anticoagulantes orales directos a dosis bajas; COI: cierre de la orejuela izquierda; IC95%: intervalo de confianza del 95%; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

riesgo de TRD tras la reducción de ACOD a dosis baja a TAPS. De hecho, los resultados observados concuerdan con estudios observacionales previos, en los que no se notificaron casos de TRD tras la reducción de la dosis de ACOD a la mitad²³.

Además, el ensayo ADALA destaca el distinto riesgo de hemorragia del tratamiento con ACOD a dosis bajas y el TAPD después de un COI. El exceso significativo de las cifras de hemorragia con el TAPD se limitó a los primeros 3 meses, que desapareció tras la transición a TAPS. Este dato es especialmente importante dado que la hemorragia continúa siendo una de las principales complicaciones tras un COI, con tasas de hemorragia grave notificadas cercanas al 10% el primer año, a menudo derivadas de un TAT intensivo temprano²⁴. Cabe destacar que el ensayo ADALA se llevó a cabo exclusivamente con apixabán, 2,5 mg/12 h, en el grupo de tratamiento con ACOD a dosis bajas para evitar la variabilidad. De hecho, la mitad de la dosis de apixabán se ha asociado con resultados favorables en cuanto a episodios hemorrágicos en pacientes con FA²², especialmente en

relación con las hemorragias gastrointestinales^{25–27}. Su eficacia y perfil de seguridad se han demostrado en otros contextos, donde han mostrado una tasa muy baja de hemorragias graves, incluso en comparación con el placebo²⁸. Es difícil prever si estos resultados se pueden trasladar a otros ACOD en el contexto del COI. En este sentido, el ensayo ANDES (NCT03568890), actualmente en curso, no solo confirmará los resultados de este ensayo en la muestra más amplia (n = 510), sino que también evaluará distintas estrategias de ACOD, ya que se asignará a los pacientes a quienes se les ha realizado un COI a cualquier ACOD frente al TAPD.

Por último, más allá de su papel en la prevención del TRD, la mitad de la dosis de apixabán también puede ser una opción prometedora para su tratamiento. En el ensayo ADALA, se trató con éxito a 4 de los 5 pacientes con TRD con la mitad de la dosis de apixabán. Aunque su uso para el tratamiento del TRD no formaba parte del protocolo del estudio y se dejó a criterio del médico responsable, la evidencia observacional respalda este enfoque²⁹. Todos los pacientes con TRD tratados con dosis bajas de apixabán

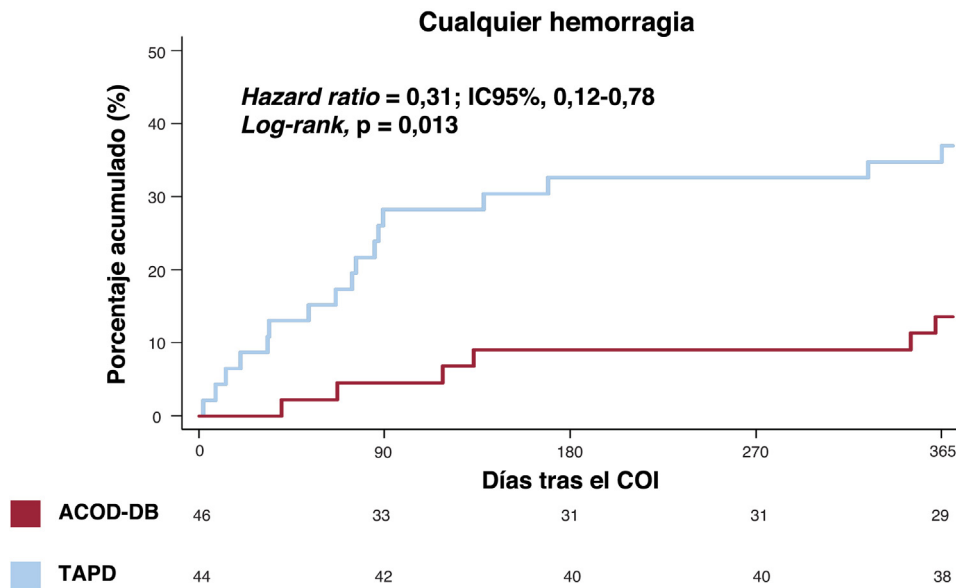


Figura 3. Tasas estimadas de Kaplan-Meier de cualquier episodio hemorrágico. ACOD-DB: anticoagulantes orales directos a dosis bajas; COI: cierre de la orejuela izquierda; IC95%: intervalo de confianza del 95%; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

Tabla 4
Episodios hemorrágicos

N.º	Grupo de estudio	Tipo de hemorragia	Clasificación BARC	Días tras la aleatorización	Número de episodios	Tratamiento antitrombótico tras el episodio
1	TAPD	Hematuria	III	2	1	Ácido acetilsalicílico (se interrumpe el clopidogrel)
2	TAPD	Gastrointestinal	II	8	1	Sin cambios
3 ^a	TAPD	Hematuria	I	13	2	Sin cambios
4	TAPD	Gastrointestinal	II	20	2	Ácido acetilsalicílico (se interrumpe el clopidogrel)
5	TAPD	Gastrointestinal	II	33	1	Ácido acetilsalicílico (se interrumpe el clopidogrel)
6	TAPD	Gastrointestinal	I	34	1	Sin cambios
7	ACOD-DB	Hematuria	III	40	2	Clopidogrel (se interrumpen los ACOD-DB)
8	TAPD	Gastrointestinal	III	53	1	Ácido acetilsalicílico (se interrumpe el clopidogrel)
9	TAPD	Gastrointestinal	II	66	1	Ácido acetilsalicílico (se interrumpe el clopidogrel)
10	ACOD-DB	Gastrointestinal	III	67	1	Se interrumpen los ACOD-DB. Sin TAT
11	TAPD	Gastrointestinal	III	74	1	Se interrumpe el TAPD. Sin TAT
12	TAPD	Gastrointestinal	III	76	1	Clopidogrel (se interrumpe el ácido acetilsalicílico)
13	TAPD	Hematuria	II	85	2	AAS (se interrumpe el clopidogrel)
14	TAPD	Gastrointestinal	III	87	1	Clopidogrel (se interrumpe el ácido acetilsalicílico)
15	TAPD	Gastrointestinal	III	89	1	AAS (se interrumpe el clopidogrel)
16	ACOD-DB	Gastrointestinal	I	118	3	Sin TAT (se interrumpe el ácido acetilsalicílico)
17	ACOD-DB	Gastrointestinal	III	133	1	Ácido acetilsalicílico ^b (sin cambios)
18	TAPD	Gastrointestinal	III	138	2	Sin TAT (se interrumpe el ácido acetilsalicílico)
19	TAPD	Gastrointestinal	I	169	1	Sin TAT (se interrumpe el ácido acetilsalicílico)
20	TAPD	Gastrointestinal	III	324	1	Sin TAT (se interrumpe el ácido acetilsalicílico)
21	ACOD-DB	Hematoma	I	345	1	Ácido acetilsalicílico (sin cambios)
22	ACOD-DB	Gastrointestinal	III	357	2	Sin TAT (se interrumpe el ácido acetilsalicílico)
23	TAPD	Gastrointestinal	III	360	1	Sin TAT (se interrumpe el ácido acetilsalicílico)

AAS: ácido acetilsalicílico; ACOD: anticoagulantes orales directos; ACOD-DB: anticoagulantes orales directos a dosis bajas; BARC: *Bleeding Academic Research Consortium*; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TAT: tratamiento antitrombótico.

^a Pacientes con dosis completas de ACOD (apixabán, 5 mg/12 h) debido a tromboembolia pulmonar no complicada.

^b Miocardiopatía isquémica.

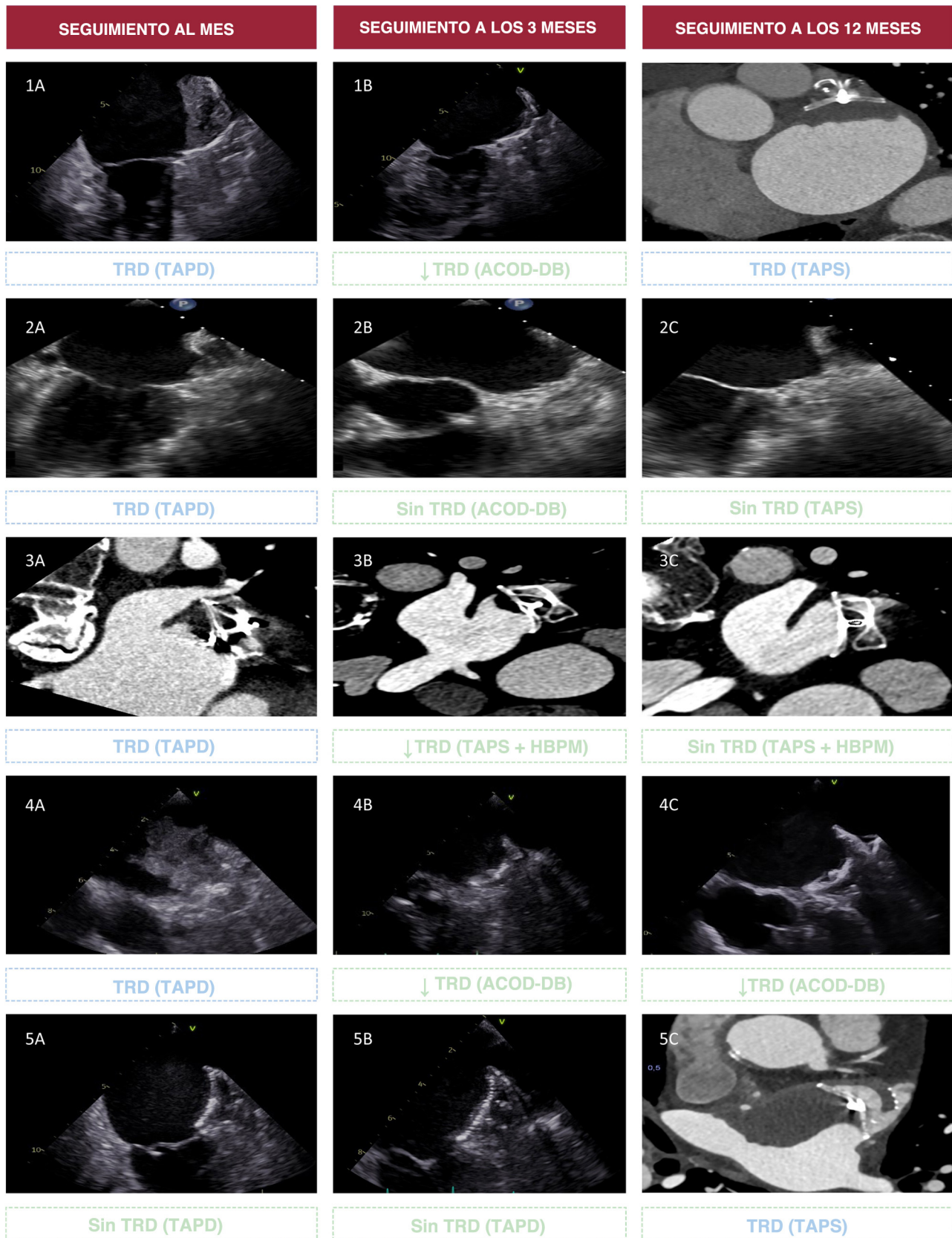


Figura 4. Trombo relacionado con el dispositivo (TRD) a lo largo del tiempo. Ejemplos representativos de detección y resolución del TRD al mes, a los 3 y a los 12 meses de seguimiento. Cada fila ilustra la evolución temporal del TRD en pacientes individuales. Los cambios en el tratamiento antitrombótico y el estado correspondiente del TRD (presencia o resolución) se indican debajo de cada imagen. ACOD-DB: anticoagulantes orales directos a dosis bajas; HBPM: heparina de bajo peso molecular; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TAPS: tratamiento antiagregante plaquetario simple.

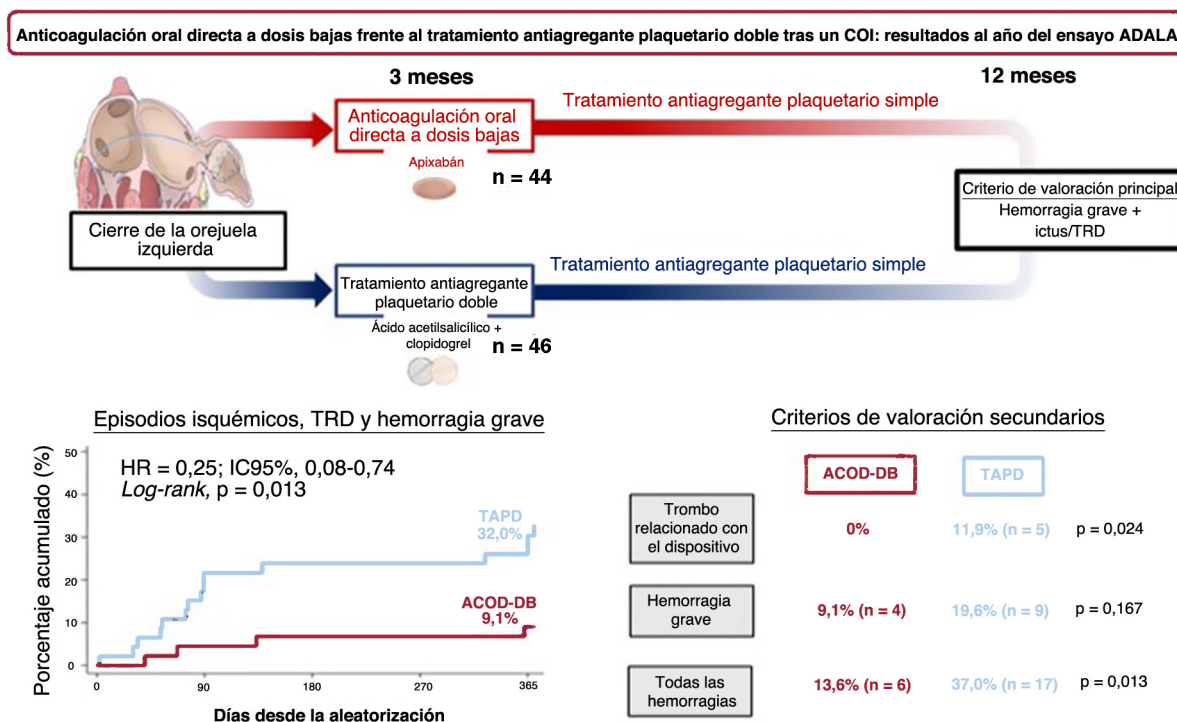


Figura 5. Ilustración central. Tratamiento con anticoagulantes orales directos a dosis bajas frente al tratamiento antiagregante plaquetario doble tras el cierre de la orejuela izquierda: resultados al año del ensayo ADALA. El uso de anticoagulantes orales directos a dosis bajas durante 3 meses tras el cierre de la orejuela izquierda se asoció con un equilibrio más favorable entre la eficacia (protección tromboembólica) y la seguridad (prevención de hemorragias mayores) a los 12 meses de seguimiento, en comparación con el tratamiento antiagregante plaquetario doble, ambas pautas seguidas de ácido acetilsalicílico. ACOD-DB: anticoagulantes orales directos a dosis bajas; COI: cierre de la orejuela izquierda; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TRD: trombo relacionado con el dispositivo.

mostraron una resolución progresiva del trombo sin episodios clínicos, lo que subraya el valor del seguimiento sistemático y el ajuste terapéutico oportuno. Cabe destacar que, en este estudio, 3 de los 5 pacientes con TRD volvieron a presentarlo tras la reducción a TAPS. Sin embargo, se trató a todos con éxito ACOD a dosis bajas, que se continuó como tratamiento a largo plazo. Esta observación refuerza el potencial papel del tratamiento con ACOD a dosis bajas después de un COI, ya que al parecer es tan eficaz para la prevención como para el tratamiento del TRD.

El presente estudio tiene algunas limitaciones que deben tenerse en cuenta. Como se ha señalado anteriormente, el plan inicial era incluir a 156 pacientes. Sin embargo, el estudio se interrumpió prematuramente después de casi 1 año de haber cesado la inscripción debido a la pandemia de la COVID-19 y la posterior reducción del número de derivaciones observada esta. Por tanto, este estudio no tiene suficiente potencia para evaluar la eficacia y los resultados deben considerarse generadores de hipótesis. La segunda limitación es la ausencia de un laboratorio central para la evaluación de las imágenes. Para superar esta limitación, un comité independiente de imágenes evaluó todas las ETE y TC. En tercer lugar, se trató a ambos grupos con un único tratamiento antiagregante plaquetario después de 3 meses, lo que reduce la capacidad de atribuir resultados a largo plazo exclusivamente a la intervención aleatorizada. En cuarto lugar, el ensayo no fue enmascarado, lo que puede haber introducido un posible sesgo a pesar del comité independiente de confirmación de episodios. Además, más de 2 terceras partes de los dispositivos implantados eran Amulet (Abbott, Estados Unidos), lo que puede limitar la generalización de estos resultados a otros sistemas de COI. Por último, la población del estudio fue muy seleccionada, por lo que los resultados deben interpretarse como exploratorios y generadores de hipótesis, lo que justifica su validación en ensayos aleatorizados más amplios.

CONCLUSIONES

En este estudio, el tratamiento con ACOD a dosis bajas se asoció con menos episodios tromboembólicos y hemorrágicos que con el TAPD durante el primer año tras el COI, principalmente debido a una menor incidencia de TRD durante los primeros 3 meses. No se observaron problemas de seguridad tras la retirada del tratamiento con ACOD a dosis bajas (sin TRD a los 12 meses de seguimiento). Estos resultados sugieren que una estrategia basada en ACOD a dosis bajas en el periodo de 3 meses posterior al COI, seguida de TAPS, puede proporcionar un equilibrio más favorable entre seguridad y eficacia que el TAPD en esta población de alto riesgo.

FINANCIACIÓN

Una subvención de concurrencia competitiva de Bristol Myers Squibb financió el ensayo (EUDRACT 2018-001013-32). Los patrocinadores no participaron en el diseño y la realización del estudio, en la recopilación, análisis e interpretación de los datos ni en la preparación, revisión o aprobación del texto.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se llevó a cabo de conformidad con los principios descritos en la Declaración de Helsinki y lo aprobó el comité de ética local. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes antes de su inclusión en el estudio. Se tuvieron en cuenta las directrices SAGER; sin embargo, no se realizaron análisis de sexo/género debido a las limitaciones del tamaño de la muestra.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se utilizaron herramientas de inteligencia artificial en la preparación, redacción o edición de este artículo.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Concepto y diseño: X. Freixa y D. Arzamendi. Obtención, análisis o interpretación de los datos: X. Freixa, P. Cepas-Guillén, X. Millán, P. Antúñez-Muiños, E. Flores-Umanzor y S. López-Tejero. Redacción del artículo: E. Flores-Umanzor, X. Freixa y P. Cepas-Guillén. Revisión crítica del texto en cuanto a contenido intelectual importante: I. Cruz-González, L. Asmarats, A. Regueiro, A. Laffond, C.-H.P. Li, L. Sanchis, J. Rodés-Cabau y D. Arzamendi.

CONFLICTO DE INTERESES

X. Freixa es *proctor* de Abbott Medical y Lifetech; I. Cruz-González es *proctor* de Abbott Medical, Boston Scientific y Lifetech; D. Arzamendi es *proctor* de Abbott Medical y Boston Scientific. L. Sanchis y A. Regueiro son *proctors* de Abbott Medical. L. Sanchis es editor asociado de Revista Española de Cardiología; se ha seguido el procedimiento editorial de la revista para garantizar el tratamiento imparcial del artículo. El resto de los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recsep.2025.11.015>

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El TAT tras el COI varía considerablemente y con frecuencia se utiliza el TAPD a pesar de la escasa evidencia que lo respalda.
- Los TRD son una preocupación importante, especialmente durante el periodo posoperatorio temprano.
- Los ACOD a dosis bajas se han convertido en una alternativa prometedora para reducir los TRD sin comprometer la seguridad.
- La estrategia óptima tras el cambio a un TAPS continúa sin estar clara.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este estudio ofrece la primera comparación aleatorizada de 1 año de duración del tratamiento con ACOD a dosis bajas y el TAPD después del COI, incluidos los resultados tras la reducción a un TAPS.
- El tratamiento con ACOD a dosis bajas redujo considerablemente la tasa combinada de episodios tromboembólicos, trombos relacionados con el dispositivo y hemorragias graves en comparación con el TAPD.
- El beneficio se debió principalmente a una notable reducción de los TRD tempranos, sin que se produjeran casos tras la retirada de los ACOD a dosis bajas.
- Estos resultados respaldan una estrategia de ACOD a dosis bajas durante 3 meses seguida de un TAPS en pacientes de alto riesgo a quienes se les había realizado el COI.

BIBLIOGRAFÍA

- Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021;16:217–221.
- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e254–e743.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. Corrigendum to: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:4194.
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:104–132.
- Alkhouli M, Ellis CR, Daniels M, Coylewright M, Nielsen-Kudsk JE, Holmes DR. Left Atrial Appendage Occlusion. *JACC: Advances*. 2022;1:100136.
- Saw J, Holmes DR, Cavalcante JL, et al. SCAI/HRS Expert Consensus Statement on Transcatheter Left Atrial Appendage Closure. *JACC Cardiovasc Interv*. 2023;16:1384–1400.
- Simard JT, Hibbert B, Alkhouli AM, Abraham SN, Holmes RD. Device-related thrombus following left atrial appendage occlusion. *EuroIntervention*. 2022;18:224–232.
- Simard T, Jung RG, Lehenbauer K, et al. Predictors of Device-Related Thrombus Following Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:297–313.
- Freeman JV, Higgins AY, Wang Y, et al. Antithrombotic Therapy After Left Atrial Appendage Occlusion in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:1785–1798.
- Calabrò P, Gragnano F, Niccoli G, et al. Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Transcatheter Interventions for Structural Heart Disease. *Circulation*. 2021;144:1323–1343.
- Hildick-Smith D, Landmesser U, Ca mm AJ, et al. Left atrial appendage occlusion with the Amplatzer Amulet device: full results of the prospective global observational study. *Eur Heart J*. 2020;41:2894–2901.
- Cepas-Guillén PL, Flores-Umanzor E, Regueiro A, et al. Low Dose of Direct Oral Anticoagulants after Left Atrial Appendage Occlusion. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021;8:142.
- Della Rocca DG, Magnocavallo M, Di Biase L, et al. Half-Dose Direct Oral Anticoagulation Versus Standard Antithrombotic Therapy After Left Atrial Appendage Occlusion. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14:2353–2364.
- Freixa X, Cruz-González I, Cepas-Guillén P, et al. *JAMA Cardiol*. 2024;9:922–926.
- Flores-Umanzor EJ, Cepas-Guillén PL, Arzamendi D, Cruz-González I, Regueiro A, Freixa X. Rationale and design of a randomized clinical trial to compare two antithrombotic strategies after left atrial appendage occlusion: double antiplatelet therapy vs apixaban (ADALA study). *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;59:471–477.
- Glikson M, Wolff R, Hindricks G, et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion - an update. *Europace*. 2020;22:184.
- Tzikas A, Holmes Jr DR, Gafoor S, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion: the Munich consensus document on definitions, endpoints, and data collection requirements for clinical studies. *Europace*. 2017;19:4–15.
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123:2736–2747.
- Korsholm K, Jensen JM, Nørgaard BL, Nielsen-Kudsk JE. Detection of Device-Related Thrombosis Following Left Atrial Appendage Occlusion: A Comparison Between Cardiac Computed Tomography and Transesophageal Echocardiography. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12:e008112.
- Meier B, Blaauw Y, Khattab AA, et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *EuroIntervention*. 2015;10:1109–1125.
- Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J*. 2012;33:2403–2418.
- Carvalho PEP, Gewehr DM, Miyawaki IA, et al. Network Meta-Analysis of Initial Antithrombotic Regimens After Left Atrial Appendage Occlusion. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82:1765–1773.
- Della Rocca DG, Magnocavallo M, Di Biase L, et al. Half-Dose Direct Oral Anticoagulation Versus Standard Antithrombotic Therapy After Left Atrial Appendage Occlusion. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14:2353–2364.
- Mesnier J, Cruz-González I, Guedeney P, et al. Early Nonprocedural Bleeding After Left Atrial Appendage Occlusion. *JACC Cardiovasc Interv*. 2024;17:1765–1776.
- Zieliński K, Pracoń R, Konka M, et al. Incidence and Predictors of Clinically Significant Bleedings after Transcatheter Left Atrial Appendage Closure. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:13802.
- Archontakis Barakakis P, Kokkinidis DG, Li W, et al. Safety of Direct Oral Anticoagulants for Gastrointestinal Hemorrhage in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis of Real-world Studies. *J Clin Gastroenterol*. 2023;57:1045–1053.

27. Radadiya D, Devani K, Brahmhatt B, Reddy C. Major gastrointestinal bleeding risk with direct oral anticoagulants: Does type and dose matter?- A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33:e50–e58.
28. Piazza G, Bikdeli B, Pandey AK, et al. Apixaban for Extended Treatment of Provoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2025;393:1166–1176.
29. Flores-Umanzor E, Cepas-Guillen P, Regueiro A, et al. Treatment of Device-Related Thrombosis After Left Atrial Appendage Occlusion: Initial Experience With Low-Dose Apixaban. *Cardiovasc Revasc Med.* 2022;40:201–203.