

# Anticoagulación tras el reemplazo quirúrgico o percutáneo de la válvula aórtica con una bioprótesis



Tarun Chakravarty, MD,<sup>a</sup> Akshar Patel, MD,<sup>a</sup> Samir Kapadia, MD,<sup>b</sup> Matthias Raschpichler, MD,<sup>a</sup> Richard W. Smalling, MD,<sup>c</sup> Wilson Y. Szeto, MD,<sup>d</sup> Yigal Abramowitz, MD,<sup>a</sup> Wen Cheng, MD,<sup>a</sup> Pamela S. Douglas, MD,<sup>e</sup> Rebecca T. Hahn, MD,<sup>f</sup> Howard C. Herrmann, MD,<sup>d</sup> Dean Kereiakes, MD,<sup>g</sup> Lars Svensson, MD, PHD,<sup>b</sup> Sung-Han Yoon, MD,<sup>a</sup> Vasilis C. Babaliaros, MD,<sup>h</sup> Susheel Kodali, MD,<sup>f</sup> Vinod H. Thourani, MD,<sup>i</sup> Maria C. Alu, MS,<sup>f</sup> Yangbo Liu, PhD,<sup>j</sup> Thomas McAndrew, PhD,<sup>j</sup> Michael Mack, MD,<sup>k</sup> Martin B. Leon, MD,<sup>f,j</sup> Raj R. Makkar, MD<sup>a</sup>

## RESUMEN

**ANTECEDENTES** Son escasas las evidencias existentes respecto a las repercusiones de los anticoagulantes (AC) tras el reemplazo de la válvula aórtica (AVR) por una bioprótesis en la hemodinámica de la válvula y en los resultados clínicos.

**OBJETIVOS** El estudio tuvo como objetivo evaluar las repercusiones de los AC tras un AVR con bioprótesis sobre la hemodinámica valvular y los resultados clínicos.

**MÉTODOS** Se recopilaron los datos sobre el tratamiento antiagregante plaquetario y antitrombótico. Se realizaron ecocardiografías a los 30 días y a 1 año del AVR. Se utilizó un modelo de regresión lineal y un modelo proporcional de Cox con ajuste por puntuación de propensión para evaluar la repercusión de los AC en la hemodinámica valvular y en los resultados clínicos, respectivamente.

**RESULTADOS** Se estudió a un total de 4.832 pacientes tratados con un AVR con una válvula bioprotésica (reemplazo percutáneo de la válvula aórtica [TAVR], n = 3.889 y AVR quirúrgico [SAVR], n = 943) de la cohorte agrupada de los ensayos aleatorizados PARTNER 2 (*Placement of Aortic Transcatheter Valves*) y de registros no aleatorizados. Tras aplicar un ajuste respecto al tamaño valvular, el diámetro del anillo, la fibrilación auricular y la fracción de eyección en el momento de la evaluación de la hemodinámica, no se observó una diferencia significativa en los valores medios de los gradientes valvulares o las áreas del orificio valvular aórtico entre los pacientes dados de alta con AC y los dados de alta sin AC, en la cohorte de TAVR ni tampoco en la cohorte de SAVR. Hubo un porcentaje significativamente superior de pacientes dados de alta sin AC que presentaron un aumento del gradiente medio > 10 mm Hg en el período comprendido entre 30 días y 1 año, en comparación con lo observado en los dados de alta con AC (2,3% frente a 1,1%, p = 0,03). No hubo una asociación independiente entre los AC después del TAVR y los resultados adversos (muerte, p = 0,15; rehospitalización, p = 0,16), mientras que los AC después del SAVR se asociaron a una frecuencia significativamente inferior de los ictus (*hazard ratio* [HR]: 0,17, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,05-0,60; p = 0,006).

**CONCLUSIONES** A corto plazo, la administración temprana de AC tras un AVR con una bioprótesis no produjo eventos clínicos adversos, no influyó de manera significativa en la hemodinámica de la válvula aórtica (gradientes o área de la válvula aórtica) y se asoció a una disminución de las tasas de ictus después del SAVR (pero no después del TAVR). Queda por determinar si el uso temprano de AC tras un AVR con una bioprótesis tiene o no alguna repercusión en los resultados a largo plazo. (*Placement of AoRTic TraNscathetER Valves* [PARTNER II A]; NCT01314313) (J Am Coll Cardiol 2019;74:1190-200) © 2019 Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation.



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

Del <sup>a</sup>Smidt Heart Institute, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California; <sup>b</sup>Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio; <sup>c</sup>University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, Texas; <sup>d</sup>University of Pennsylvania, Filadelfia, Pennsylvania; <sup>e</sup>Duke University Medical Center/Duke Clinical Research Institute, Durham, North Carolina; <sup>f</sup>Columbia University Irving Medical Center/NewYork-Presbyterian Hospital, New York, New York; <sup>g</sup>The Christ Hospital, Cincinnati, Ohio; <sup>h</sup>Emory University, Atlanta, Georgia; <sup>i</sup>Medstar Heart & Vascular Institute, Washington Hospital Center, Washington, DC; <sup>j</sup>Cardiovascular Research

El reemplazo percutáneo de la válvula aórtica (TAVR) es el patrón de referencia en el tratamiento de los pacientes con estenosis aórtica (EA) sintomática grave de riesgo intermedio a alto (1-8). Los ensayos clínicos aleatorizados que están en marcha actualmente están evaluando también el uso del TAVR en los pacientes con EA sintomática grave de riesgo bajo; en los pacientes con EA asintomática; y en los pacientes con EA moderada e insuficiencia cardiaca. Ha habido también una tendencia a pasar de las válvulas aórticas mecánicas a las bioprotésicas en el reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica (SAVR) debido al envejecimiento de la población con EA grave y su perfil de mayor riesgo quirúrgico; el riesgo hemorrágico asociado a la anticoagulación a lo largo de la vida; y la disponibilidad del tratamiento *valve-in-valve* percutáneo como opción terapéutica ante la degeneración de las bioprótesis quirúrgicas (9). Con la ampliación de las indicaciones para el TAVR, el uso creciente de válvulas quirúrgicas bioprotésicas y los informes recientes de trombosis subclínica en las valvas tanto en las válvulas bioprotésicas percutáneas como en las quirúrgicas (10-15), existe un considerable interés por la farmacoterapia adyuvante con fármacos antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes (AC) después de un AVR, para la prevención de la trombosis de las bioprótesis y para optimizar en mayor medida la hemodinámica y la durabilidad de las válvulas y los resultados clínicos.

La estrategia antitrombótica y antiagregante plaquetaria óptima después de una AVR con una bioprótesis no está clara. La farmacoterapia adyuvante después de un TAVR consistió inicialmente en el empleo de un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble (TAPD) con ácido acetilsalicílico y clopidogrel, ya que esta fue la pauta de medicación utilizada en los ensayos PARTNER (*Placement of Aortic Transcatheter Valves*) y

*CoreValve IDE* (1-5,7,8). Pero hay diferencias importantes en el tipo y duración de la farmacoterapia utilizada tras el TAVR (16) y el SAVR. La guía de 2014 del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* para el tratamiento de las valvulopatías recomendó el uso de un TAPD con ácido acetilsalicílico y clopidogrel durante 6 meses después del TAVR y la anticoagulación durante 3 meses después del SAVR (17). En la reciente actualización de la guía, sin disponer de evidencias que lo respalden, se ha recomendado el empleo de 3 meses

de anticoagulación no solo tras el SAVR sino también tras el TAVR en los pacientes con un riesgo bajo de hemorragia (18). Aunque la trombosis de la válvula protésica tiene una prevalencia inferior en los pacientes tratados con anticoagulantes (10, 11), no se sabe cuál es la repercusión de un uso sistemático de anticoagulación tras el AVR con bioprótesis en la hemodinámica de la válvula y en los resultados clínicos. Además, las complicaciones hemorrágicas después de un TAVR se asocian a una morbilidad y mortalidad significativas (19, 20). Recientemente, el ensayo controlado y aleatorizado GALILEO (*Global Study Comparing a rivaroxaban-based Antithrombotic Strategy to an anti-platelet-based Strategy After Transcatheter aortic valve replacement to Optimize Clinical Outcomes* [NCT02556203]) (21) se ha interrumpido de forma prematura debido a un aumento del riesgo de eventos adversos con la anticoagulación en comparación con el tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble. En el presente subestudio de los ensayos PARTNER 2 y de los registros no aleatorizados, evaluamos las repercusiones del empleo de AC después de un AVR con bioprótesis comparando la hemodinámica valvular y los resultados clínicos en los pacientes que fueron dados de alta con AC con lo observado en los pacientes dados de alta sin AC.

#### ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- EA = estenosis aórtica
- AVR = reemplazo de la válvula aórtica
- TAPD = tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble
- SAVR = reemplazo quirúrgico de válvula aórtica
- TAVR = reemplazo percutáneo de la válvula aórtica
- AIT = accidente isquémico transitorio

Foundation, New York, New York; and <sup>k</sup>Baylor Scott & White Health, Plano, Texas. El ensayo PARTNER 2 fue financiado por Edwards Lifesciences. El Dr. Chakravarty ha sido mentor y consultor de Edwards Lifesciences y Medtronic. El Dr. Szeto ha recibido subvenciones de Edwards Lifesciences y Medtronic; y ha sido consultor de MicroInterventional Devices. La Dra. Douglas tiene contratos de laboratorio central con Edwards Lifesciences. La Dra. Hahn tiene contratos de laboratorio central con Edwards Lifesciences. El Dr. Hermann ha recibido apoyo de subvenciones de Abbott Vascular, Boston Scientific, Edwards Lifesciences y Medtronic; y ha sido consultor de Edwards Lifesciences. El Dr. Kereiakes ha sido consultor de Boston Scientific, Abbott Vascular y REVA Medical Inc. El Dr. Svensson ha formado parte, sin remuneración, del comité ejecutivo del ensayo PARTNER (Edwards Lifesciences); posee acciones de Cardiosolutions y ValvXchange; y tiene derechos de propiedad intelectual en Posthorax. El Dr. Babaliarios ha sido consultor de Edwards Lifesciences y Abbott Vascular. El Dr. Kodali ha sido consultor de Abbott Vascular, Merrill Lifesciences y Claret Medical; y ha formado parte del consejo asesor científico de Thubrikar Aortic Valve, Inc., Dura Biotech y Biotrace Medical. El Dr. Thourani ha formado parte de consejos asesores de Abbott Vascular, Gore Vascular, Bard Medical, JenaValve y Boston Scientific. El Dr. Mack ha formado parte, sin remuneración, del comité ejecutivo del ensayo PARTNER (Edwards Lifesciences). El Dr. Leon ha formado parte, sin remuneración, del comité ejecutivo del ensayo PARTNER (Edwards Lifesciences); El Dr. Makkar ha recibido subvenciones de Edwards Lifesciences y St. Jude Medical; y ha sido consultor de Abbott Vascular, Cordis y Medtronic. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 28 de agosto de 2018; original revisado recibido el 16 de junio de 2019, aceptado el 18 de junio de 2019.

## MÉTODOS

**DISEÑO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN DE PACIENTES.** El análisis que se presenta en este manuscrito incluye la cohorte agrupada de todos los pacientes tratados con un AVR con bioprótesis en los ensayos aleatorizados PARTNER 2 y en los registros no aleatorizados. El ensayo PARTNER2 fue un estudio prospectivo multicéntrico en el que se incluyó a pacientes con EA sintomática grave. La cohorte agrupada incluyó las de los ensayos aleatorizados PARTNER 2A (pacientes de riesgo intermedio) (8) y PARTNER 2B (pacientes inoperables) (22) así como las de los registros no aleatorizados de la válvula Sapien-XT para el tratamiento *valve-in-valve* (23) y el acceso alternativo; y de la válvula Sapien 3 en pacientes de riesgo intermedio (7) y de riesgo alto (24). El diseño de los ensayos aleatorizados PARTNER 2A y 2B así como el de los registros no aleatorizados de las válvulas Sapien-XT y Sapien 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, California, Estados Unidos) se han publicado ya con anterioridad (7, 8, 22-24). En el ensayo PARTNER 2A se incluyó a pacientes con EA sintomática grave, de riesgo intermedio, a los que se asignó aleatoriamente un TAVR con la válvula Sapien-XT o un SAVR. En el ensayo PARTNER 2B se incluyó a pacientes con EA sintomática grave, inoperables, a los que se asignó aleatoriamente el tratamiento con las válvulas Sapien-XT o Edwards-Sapien. Los pacientes incluidos presentaban una EA sintomática grave de una válvula aórtica nativa de tres valvas (área de la válvula aórtica de  $<0,8$  cm<sup>2</sup> con un gradiente valvular aórtico medio de  $\geq 40$  mm Hg o una velocidad máxima del chorro aórtico de  $\geq 4,0$  m/s) o una degeneración sintomática de bioprótesis valvulares aórticas implantadas quirúrgicamente. El equipo cardiaco clasificó a los pacientes en los grupos de riesgo intermedio, riesgo alto o inoperables, basándose en la puntuación de la *Society of Thoracic Surgery* (STS) y/o en la presencia de trastornos coexistentes.

Para los análisis se utilizó la población de pacientes tratados que sobrevivieron hasta el alta tras un TAVR o un SAVR. Se recopilaron los datos relativos a eventos clínicos, tratamiento antiagregante plaquetario y tratamiento antitrombótico en formularios de recogida de datos en el momento del alta y en cada visita de seguimiento en la consulta exigida por el protocolo. Se excluyeron del análisis los eventos clínicos aparecidos hasta el momento del alta, así como los que estaban relacionados principalmente con la intervención inicial. El protocolo del ensayo PARTNER 2 no exigía la administración de AC después de un AVR con bioprótesis, tanto si se trataba de un TAVR como si era un SAVR. La administración de AC al dar de alta al paciente se basó en las indicaciones clínicas que determinaron los médicos encargados del tratamien-

to. Después de un TAVR, se recomendó un tratamiento durante 6 meses con ácido acetilsalicílico y clopidogrel. Se realizaron ecocardiografías seriadas a los 30 días y 1 año después del AVR, que fueron analizadas de manera independiente por un laboratorio central de ecocardiografía. Todos los eventos clínicos fueron validados por el comité de eventos clínicos, y el comité de vigilancia de datos y seguridad examinó todos los acontecimientos adversos.

**VARIABLES DE VALORACIÓN DEL ESTUDIO.** El objetivo principal del estudio fue evaluar las repercusiones de los AC después de un AVR con bioprótesis sobre la hemodinámica valvular y sobre los resultados clínicos. Se evaluaron los resultados por separado para los pacientes tratados con un TAVR y los tratados con un SAVR. Se utilizaron los valores medios de gradiente transvalvular y de áreas de la válvula aórtica para evaluar la hemodinámica valvular. Se incluyeron en el análisis los siguientes criterios clínicos de valoración: muerte, infarto de miocardio, rehospitalización, ictus, accidente isquémico transitorio (AIT), hemorragia, reintervención sobre la válvula aórtica y disfunción de la válvula protésica (estenosis o insuficiencia). Todos los parámetros de valoración clínica se definieron según los criterios del VARC2 (25).

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO.** Las variables continuas se expresan en forma de media  $\pm$  DE y se compararon con pruebas bilaterales de t de Student o pruebas de suma de rango de Wilcoxon, según procediera. Las variables cualitativas se expresan en forma de número (%) y se compararon con la prueba de  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher, según procediera. Las tasas de eventos se expresan en forma de estimaciones de Kaplan-Meier y se compararon con la prueba de orden logarítmico (*log-rank*). La repercusión de los AC en la hemodinámica de la válvula se evaluó a los 30 días y a 1 año en los pacientes tratados con un TAVR y en los tratados con un SAVR, por separado. Se utilizó un modelo de regresión lineal para realizar una comparación ajustada de los pacientes que fueron dados de alta con AC con los que fueron dados de alta sin AC. Se utilizaron los valores iniciales del diámetro medio del anillo, el tamaño valvular, la fibrilación auricular en la situación inicial, y la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) en el momento de valoración para aplicar un ajuste tanto en los pacientes tratados con TAVR como en los tratados con SAVR. Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad añadiendo al modelo de regresión el resultado observado en el momento del alta. Estimamos que había una correlación del 53,8% y del 38,0% entre el diámetro medio del anillo en la situación inicial y el tamaño de la válvula en los pacientes tratados con TAVR y con SAVR evaluados por separado mediante el coeficiente de correlación de Pearson; en consecuencia se consideró apropiado la inclusión de ambos en el mismo modelo.

**TABLA 1** Parámetros demográficos y características clínicas en la situación inicial

	TAVR			SAVR		
	AC (n = 1.137)	No AC (n = 2.752)	Valor de p	AC (n = 342)	No AC (n = 601)	Valor de p
Edad, años	82,6 ± 7,1	81,8 ± 8,0	0,005	82,2 ± 6,1	81,2 ± 7,1	0,03
Varones	696 (61,2)	1551 (56,4)	0,005	208 (60,8)	311 (51,7)	0,007
Hipertensión	1.053 (92,6)	2.550 (92,7)	0,96	326 (95,3)	568 (94,5)	0,59
Dislipidemia	887 (78,0)	2.251 (81,8)	0,007	275 (80,4)	497 (82,7)	0,38
Diabetes mellitus	389 (34,2)	994 (36,1)	0,09	108 (31,6)	220 (36,6)	0,12
Tabaquismo previo/actual	600 (52,8)	1.380 (50,1)	0,14	162 (47,4)	300 (49,9)	0,45
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	28,9 ± 6,6	28,3 ± 6,5	0,12	28,4 ± 6,0	28,4 ± 6,3	0,98
EPOC	402 (35,4)	875 (31,8)	0,03	103 (30,3)	180 (30,2)	0,96
Enfermedad renal crónica	102 (9,0)	242 (8,8)	0,86	17 (5,0)	34 (5,7)	0,65
Anemia	240 (21,1)	575 (20,9)	0,88	60 (17,5)	128 (21,3)	0,17
Trombocitopenia	61 (5,4)	137 (5,0)	0,69	14 (4,1)	18 (3,0)	0,37
Coagulopatía	39 (3,4)	37 (1,3)	< 0,0001	7 (2,0)	8 (1,3)	0,40
Hemorragia previa/actual	80 (10,2)	203 (11,0)	0,59	38 (11,1)	66 (11,1)	0,99
Puntuación STS	7,9 ± 4,3	7,3 ± 4,0	< 0,0001	5,8 ± 1,9	5,8 ± 1,8	0,88
Insuficiencia cardíaca congestiva	996 (87,6)	2.359 (85,7)	0,12	293 (85,7)	500 (83,2)	0,32
Enfermedad coronaria	784 (69,0)	1.953 (71,0)	0,21	235 (68,7)	392 (65,2)	0,28
Miocardopatía	155 (13,6)	317 (11,5)	0,07	37 (10,8)	65 (10,8)	1,00
Enfermedad arterial periférica	349 (30,7)	846 (30,7)	0,98	101 (29,5)	203 (33,8)	0,18
Enfermedad carotídea	227 (20,0)	570 (20,7)	0,60	64 (18,7)	122 (20,3)	0,56
Infarto de miocardio previo	209 (18,4)	490 (17,8)	0,67	55 (16,1)	112 (18,6)	0,32
Fracción de eyección, %	54,3 ± 13,4	55,4 ± 13,1	0,02	54,5 ± 11,4	54,1 ± 12,1	0,60
Ictus/AIT previo	234 (20,6)	487 (17,7)	0,04	67 (19,6)	90 (15,0)	0,07
Ictus	137 (12,0)	277 (10,1)	0,07	42 (12,3)	55 (9,2)	0,13
AIT	109 (9,6)	245 (8,9)	0,50	32 (9,4)	37 (6,2)	0,11
Fibrilación/flúter auricular	872 (76,7)	636 (23,1)	< 0,0001	208 (60,8)	125 (20,8)	< 0,0001
Fibrilación auricular	848 (74,6)	604 (21,9)	< 0,0001	207 (60,5)	121 (20,1)	< 0,0001
Flúter auricular	104 (9,1%)	82 (3,0)	< 0,0001	22 (6,4)	18 (3,0)	0,01

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

AC = anticoagulación; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAVR = reemplazo quirúrgico de válvula aórtica; STS = Society of Thoracic Surgery; TAVR = reemplazo percutáneo de la válvula aórtica; AIT = accidente isquémico transitorio.

La repercusión de los AC en los resultados clínicos observados tras el alta hasta al cabo de 1 año, en los pacientes tratados con un TAVR y los tratados con un SAVR por separado, se evaluó con el empleo de un modelo de riesgos proporcionales de Cox con un ajuste mediante puntuación de propensión. Se calculó una puntuación de propensión mediante regresión logística con el uso de AC al alta como parámetro binario. Se incluyeron en el modelo todas las covariables enumeradas en la **tabla 1** más la FEVI (%) en la situación inicial, el riesgo alto frente al riesgo intermedio y la vía de acceso transfemoral frente a otras vías alternativas. Dado que algunas de las complicaciones de la intervención tienen también repercusiones en la elección de la pauta de medicación antitrombótica así como en los resultados clínicos a medio plazo, se incluyó también la aparición de alguna complicación intrahospitalaria (incluidas las de ictus/AIT, infarto de miocardio, complicación vascular mayor, hemorragia mayor/con peligro para la vida, lesión renal aguda en estadio 3 y oclusión coronaria) como covariable adicional en el modelo proporcional de Cox. Se llevó a cabo un análisis de la curva de características operativas del receptor

para confirmar la validez del modelo de propensión (**figura 1 online**). En los modelos proporcionales de Cox en los pacientes tratados con un TAVR se introdujo también un ajuste respecto al uso de post-dilatación. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el empleo del programa SAS versión 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, Estados Unidos).

## RESULTADOS

El estudio se resume esquemáticamente en la **figura 1**. Se incluyó en el análisis a un total de 4.832 pacientes que sobrevivieron hasta el alta del hospital. De ellos, 3.889 fueron tratados con un TAVR, y 943 con un SAVR. De los 3.889 pacientes tratados con un TAVR, 993 de riesgo intermedio y 1.240 pacientes inoperables fueron tratados con implantes de válvulas Sapien-XT, mientras que 583 pacientes de riesgo alto/inoperables y 1.073 de riesgo intermedio fueron tratados con implantes de válvulas Sapien 3. La media de seguimiento fue de 1,7 ± 0,8 años en la cohorte de TAVR y de 2,1 ± 0,9 años en la cohorte de SAVR. De los 3.889 pacientes a los que se practicó un

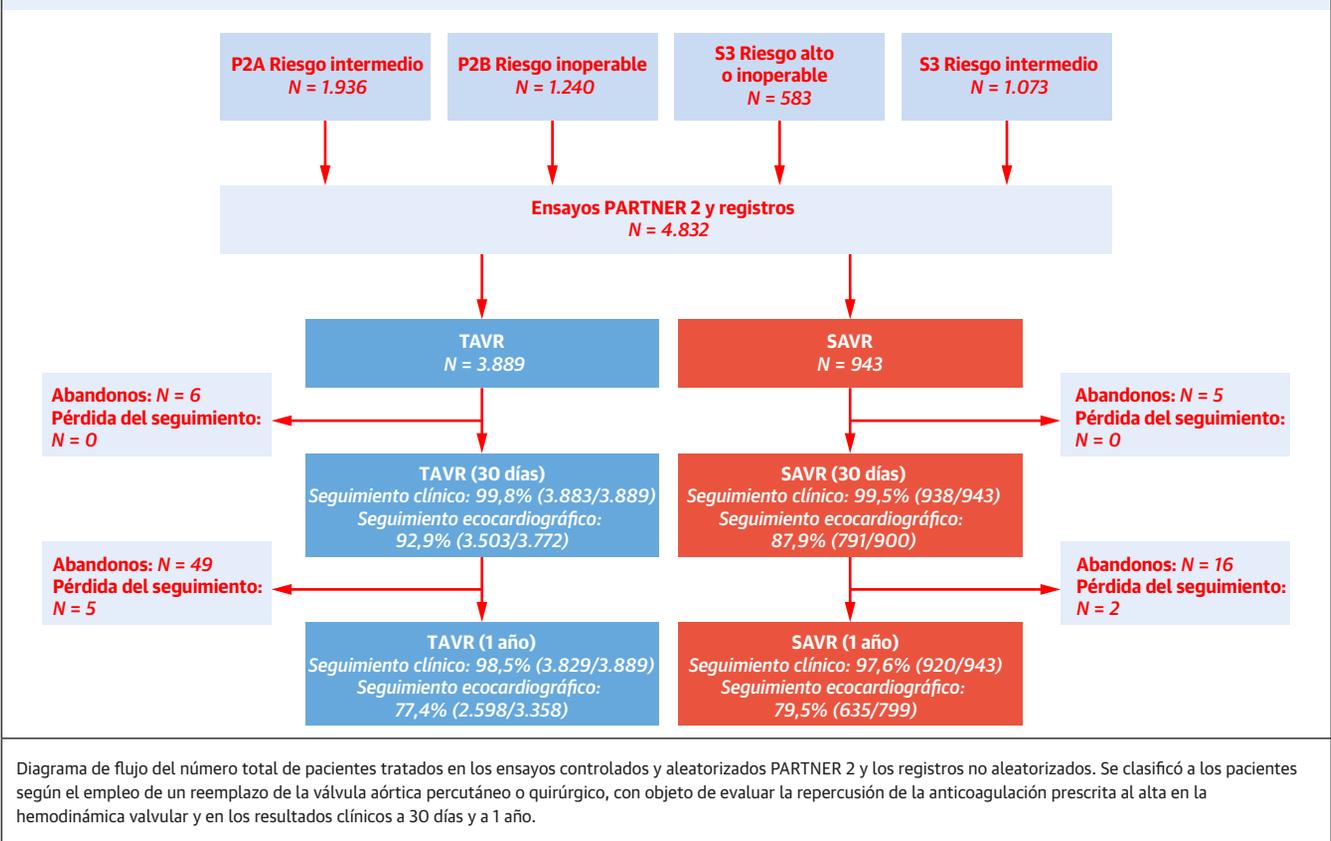
**FIGURA 1** Diagrama de flujo de la formación de la cohorte

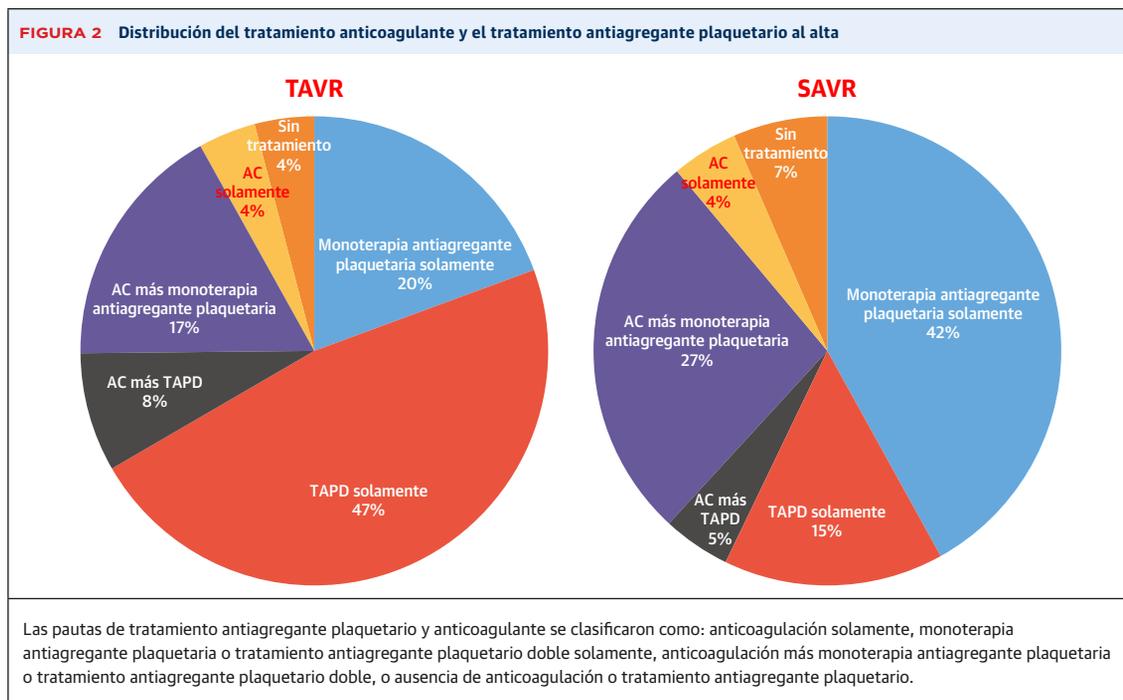
Diagrama de flujo del número total de pacientes tratados en los ensayos controlados y aleatorizados PARTNER 2 y los registros no aleatorizados. Se clasificó a los pacientes según el empleo de un reemplazo de la válvula aórtica percutáneo o quirúrgico, con objeto de evaluar la repercusión de la anticoagulación prescrita al alta en la hemodinámica valvular y en los resultados clínicos a 30 días y a 1 año.

TAVR y que sobrevivieron hasta el alta, en 3.523 (90,6%) se realizó un TAVR para una EA de una válvula nativa, mientras que se practicó una intervención aórtica *valve-in-valve* por una degeneración de una válvula aórtica bioprótesis implantada quirúrgicamente en 366 (9,4%) pacientes. Las características clínicas y ecocardiográficas en la situación inicial se resumen en la **tabla 1**. Los pacientes que fueron dados de alta con AC después de un TAVR presentaban una comorbilidad significativamente mayor, con puntuaciones STS más altas y una mayor incidencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ictus/AIT previos y fibrilación/flúter (aleteo) auricular. De igual modo, en los pacientes quirúrgicos dados de alta con anticoagulación hubo una mayor incidencia de ictus/AIT previos y de fibrilación/flúter auricular. Se utilizó con más frecuencia el tamaño mayor de la válvula bioprótesis en los pacientes dados de alta con anticoagulación, en comparación con los que fueron dados de alta sin anticoagulantes, tanto en los tratados con un TAVR (20/23 mm: 35,1% frente a 43,5%,  $p < 0,0001$ ; y 26/29 mm: 64,9% frente a 56,5%,  $p < 0,0001$ ) como en los pacientes quirúrgicos (17/19/21 mm: 27,5% frente a 48,0%,  $p = 0,002$ ; 23/25 mm: 55,7% frente a 49,7%,  $p = 0,08$  y 27/29 mm: 6,7% frente a 2,4%,  $p = 0,001$ ). Los pacientes dados de alta con anticoagulación después de

un TAVR tenían un diámetro medio del anillo aórtico superior al de los pacientes dados de alta sin anticoagulación ( $25,0 \pm 2,5$  mm frente a  $24,2 \pm 2,2$  mm,  $p < 0,001$ ).

#### DISTRIBUCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE Y EL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO DESPUÉS DEL AVR CON BIOPRÓTESIS.

La distribución del uso de AC y de antiagregantes plaquetarios se presenta en la **figura 2**. Hubo un mayor porcentaje de pacientes dados de alta con AC en los tratados con un SAVR que en los tratados con un TAVR (36,3% frente a 29,2%,  $p < 0,0001$ ). Se observaron tendencias similares a los 30 días (35,5% frente a 28,0%,  $p < 0,0001$ ) y a 1 año (30,8% frente a 27,3%,  $p = 0,049$ ). La prescripción de una monoterapia antiagregante plaquetaria, sin AC, fue más probable al alta después de un SAVR (42,0% frente a 19,4%,  $p < 0,0001$ ), mientras que en los pacientes tratados con un TAVR fue más probable el alta con un TAPD solamente (47,2% frente a 15,2%,  $p < 0,0001$ ). En los pacientes tratados con un TAVR, hubo una proporción similar de pacientes de riesgo alto y de riesgo intermedio en tratamiento con AC en el momento del alta (29,7% frente a 28,8%,  $p = 0,52$ ), a los 30 días (29,3% frente a 27,0%,  $p = 0,11$ ) y a 1 año (27,3% frente a 27,3%,  $p = 0,98$ ).



**ANTICOAGULACIÓN Y HEMODINÁMICA VALVULAR.** La hemodinámica valvular se resume en la **tabla 2**. Los pacientes dados de alta con AC después de un TAVR presentaron unos gradientes medios de la válvula aórtica significativamente inferiores a los 30 días ( $10,6 \pm 5,0$  mm Hg frente a  $11,4 \pm 5,4$  mm Hg,  $p < 0,0001$ ) y a 1 año ( $11,1 \pm 5,1$  mm Hg frente a  $12,0 \pm 5,7$  mm Hg,  $p = 0,0001$ ), en comparación con los datos de alta sin AC. El empleo de AC al alta después de un TAVR se asoció también a un valor superior del área de la válvula aórtica a los 30 días ( $1,64 \pm 0,46$  cm<sup>2</sup> frente a  $1,60 \pm 0,44$  cm<sup>2</sup>,  $p = 0,004$ ) y a 1 año ( $1,61 \pm 0,45$  cm<sup>2</sup> frente a  $1,56 \pm 0,43$  cm<sup>2</sup>,  $p = 0,03$ ), en comparación con la falta de uso de AC. Se observaron valores inferiores de los gradientes medios de la válvula aórtica a los 30 días ( $10,4 \pm 4,5$  mm Hg frente a  $11,2 \pm 4,3$  mm Hg,  $p = 0,009$ ) y a 1 año ( $11,1 \pm 4,4$  mm Hg frente a  $11,8 \pm 4,4$  mm Hg,  $p = 0,05$ ) en los pacientes quirúrgicos que fueron dados de alta con AC en comparación con los que fueron dados de alta sin AC. El área de la válvula aórtica no mostró diferencias significativas en la cohorte quirúrgica entre los pacientes dados de alta con AC y los datos de alta sin AC. Dado que la hemodinámica valvular se ve influida por el tamaño de la válvula, las dimensiones del anillo aórtico y la fibrilación auricular y la FEVI en el momento de evaluar la hemodinámica, examinamos la hemodinámica tras aplicar un ajuste para esas covariables. Las diferencias existentes en los gradientes valvulares aórticos o en las áreas de la válvula aórtica en las cohortes de tratamiento percutáneo o quirúrgico dejaron de ser significativas tras el ajuste respecto a esas covariables. Hubo un porcentaje significativamente superior de

pacientes dados de alta sin AC que presentaron un aumento del gradiente medio de  $> 10$  mm Hg entre los 30 días y 1 año, en comparación con lo observado en los datos de alta con AC (2,3% [IC del 95%: 1,71% a 3,01%] frente a 1,1% [IC del 95%: 0,005% a 2,00%],  $p = 0,03$ ) (**figura 3**).

**ANTICOAGULACIÓN Y RESULTADOS CLÍNICOS. Resultados clínicos sin ajustar.** Los resultados clínicos sin ajustar se presentan en las **tablas 1 y 2 online**. No hubo diferencias en la incidencia de la reintervención sobre la válvula aórtica ni de la disfunción de la válvula protésica (insuficiencia o estenosis) en los pacientes dados de alta con AC en comparación con los datos de alta sin AC, ni en la población tratada por vía percutánea ni en la tratada quirúrgicamente. Los pacientes que fueron dados de alta con AC después de un TAVR presentaron un aumento de la incidencia de muerte ( $p = 0,002$ ), rehospitalización ( $p < 0,0001$ ) y hemorragia ( $p = 0,002$ ), sin que se apreciaran diferencias en la incidencia de ictus/AIT (4,9% frente a 4,1%,  $p = 0,24$ ). El empleo de AC al alta después de un SAVR se asoció a una disminución significativa de las tasas de ictus (1,7% frente a 5,5%,  $p = 0,01$ ), sin que hubiera diferencias en las tasas de muerte o de rehospitalización.

**RESULTADOS CLÍNICOS AJUSTADOS.** Se utilizó un modelo proporcional de Cox ajustado con puntuación de propensión para determinar la posible existencia de una asociación independiente entre el empleo de AC después de un TAVR/SAVR y los resultados clínicos (**tabla 3, ilustración central**). En la **tabla 3 online** se resume la comparación

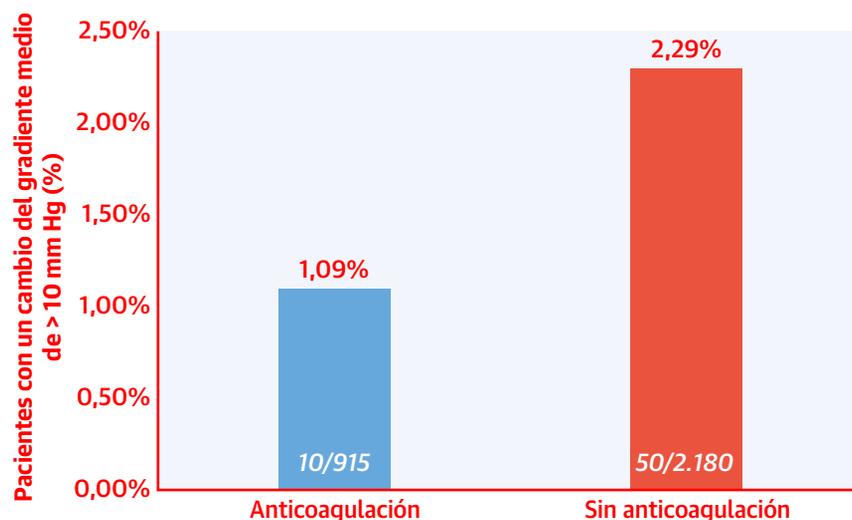
**TABLA 2** Comparación de la hemodinámica valvular en los pacientes dados de alta con anticoagulación y los dados de alta sin anticoagulación después de un reemplazo de la válvula aórtica con una bioprótesis

	AC		No AC		Valor de p sin ajustar	Valor de p ajustado *	Análisis de sensibilidad†
<b>Reemplazo percutáneo de la válvula aórtica: gradientes medios</b>							
30 días	1.018	10,6 ± 5,0	2.484	11,4 ± 5,4	< 0,0001	0,83	0,55
1 año	732	11,1 ± 5,1	1.865	12,0 ± 5,7	0,0001	0,85	0,82
<b>Reemplazo percutáneo de la válvula aórtica: área de la válvula aórtica</b>							
30 días	971	1,64 ± 0,46	2.344	1,60 ± 0,44	0,004	0,049	0,02
1 año	681	1,61 ± 0,45	1.735	1,56 ± 0,43	0,03	0,10	0,22
<b>Reemplazo quirúrgico de válvula aórtica: gradientes medios</b>							
30 días	285	10,4 ± 4,5	506	11,2 ± 4,3	0,009	0,89	0,98
1 año	231	11,1 ± 4,4	401	11,8 ± 4,4	0,05	0,56	0,89
<b>Reemplazo quirúrgico de válvula aórtica: área de la válvula aórtica</b>							
30 días	264	1,50 ± 0,44	466	1,46 ± 0,43	0,23	0,30	0,25
1 año	221	1,42 ± 0,41	371	1,42 ± 0,41	0,88	0,43	0,68

Los valores corresponden a n o a media ± DE. \*Valores de p ajustados respecto al diámetro medio del anillo en la situación inicial, el tamaño de la válvula, la fibrilación auricular en la situación inicial, la fracción de eyección ventricular izquierda en el momento de la valoración. † Valores de p ajustados respecto al diámetro medio del anillo en la situación inicial, el tamaño de la válvula, la fibrilación auricular en la situación inicial, la fracción de eyección ventricular izquierda en el momento de la valoración y lo observado al alta.  
AC = anticoagulación.

equilibrada de las variables iniciales tras el ajuste por puntuación de propensión. Después de introducir un ajuste respecto a las covariables, no se observó una asociación independiente entre los AC después del TAVR y los resultados adversos (muerte,  $p = 0,15$ ; rehospitalización,  $p = 0,16$ ), excepto por un aumento significativo de las tasas

de hemorragia menor (HR: 1,72; IC del 95%: 1,13 a 2,61,  $p = 0,01$ ). A pesar del ajuste respecto a las diferencias en las características iniciales, la AC después de un SAVR continuó mostrando una asociación significativa con unas tasas inferiores de ictus, en comparación con la ausencia de uso de AC (HR: 0,17; IC del 95%: 0,05 a 0,60,  $p = 0,006$ ).

**FIGURA 3** Proporción de pacientes con un cambio del gradiente medio de > 10 mm Hg

La proporción de pacientes con un cambio del gradiente medio de > 10 mm Hg durante el seguimiento tras un reemplazo de la válvula aórtica con una bioprótesis fue mayor en los pacientes que no fueron dados de alta con tratamiento anticoagulante que en los que sí fueron dados de alta con tratamiento anticoagulante.

## DISCUSIÓN

Los resultados principales de este estudio son los siguientes: los AC después del alta no influyeron de manera significativa en la hemodinámica de la válvula aórtica; como mínimo a corto plazo, los AC no se asociaron a diferencias en las tasas de reintervención sobre la válvula aórtica o de degeneración estructural de la válvula; los AC utilizados después de un AVR con bioprótesis no influyeron en los resultados clínicos, excepto por un menor número de ictus en los pacientes quirúrgicos dados de alta con AC.

El uso de AC después de un reemplazo de la válvula aórtica con bioprótesis (TAVR o SAVR) no se asoció de manera independiente a una mejora global de los gradientes valvulares o el área de la válvula aórtica. Los gradientes medios de la válvula aórtica fueron inferiores en el grupo de AC después de un TAVR a los 30 días; sin embargo, es probable que estos resultados se debieran a los gradientes valvulares inferiores en el momento del alta en la cohorte tratada con AC, como sugiere el análisis de sensibilidad realizado con la inclusión de los gradientes medios al alta en el modelo de ajuste. El estudio demostró una durabilidad excelente tanto de las bioprótesis percutáneas como de las quirúrgicas durante un periodo de hasta 1 año. No se observó un aumento notable de los gradientes que sugiriera una trombosis o estenosis valvulares en ningún paciente. Tan solo un 2% de los pacientes presentó un aumento de los gradientes de > 10 mm Hg al cabo de 1 año. Hubo una proporción significativamente superior de pacientes dados de alta sin AC que presentaron un aumento del gradiente medio > 10 mm Hg entre los 30 días y 1 año, en comparación con los dados de alta con AC. Estos resultados son coherentes con los de otros estudios publicados anteriormente en los que se ha descrito una asociación entre la ausencia de tratamiento con AC y un aumento de los gradientes medios transvalvulares durante el seguimiento (26-28). Los informes de trombosis de válvulas aórticas bioprotésicas han motivado un notable interés por el estudio de la asociación entre los AC y la hemodinámica valvular aórtica después de un AVR. La trombosis de la válvula bioprotésica incluye todo un espectro que va de la presencia de un engrosamiento valvar hipoatenuado (HALT, del inglés *hypo-attenuated leaflet thickening*) (con movilidad normal de la valva) a la trombosis valvar subclínica (asociada con HALT y una reducción del movimiento valvar) y a la trombosis valvar clínicamente significativa (con aumento de los gradientes o síntomas). Aunque en múltiples estudios grandes se ha descrito un aumento de los gradientes transvalvulares en los pacientes con una trombosis de una válvula bioprotésica (11, 12, 15), unos pocos estudios con una potencia estadística insuficiente por su pequeño tamaño muestral no observaron una in-

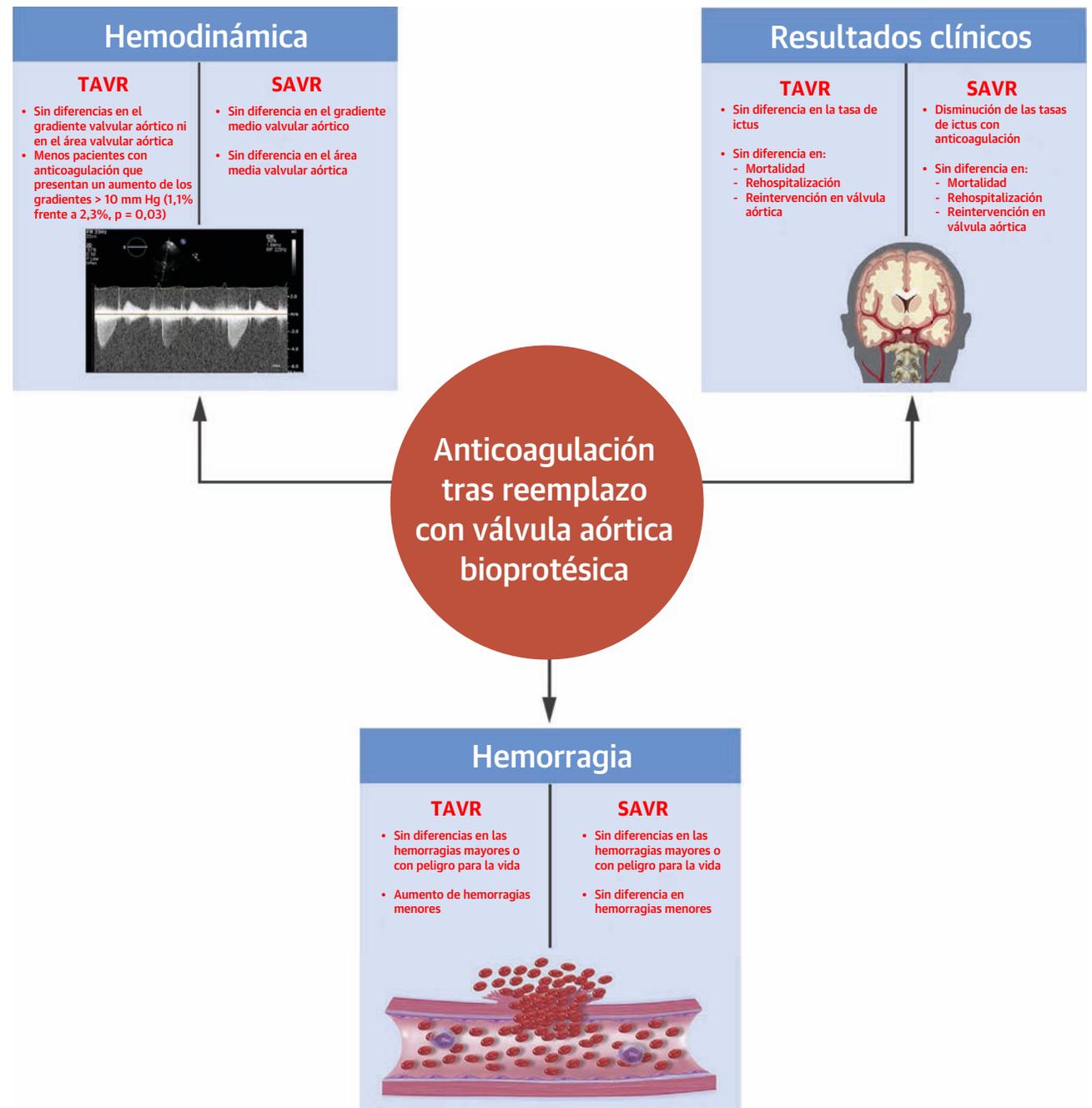
**TABLA 3** Repercusión de la anticoagulación en los resultados ajustados tras el reemplazo quirúrgico o percutáneo de la válvula aórtica

	Reemplazo percutáneo de la válvula aórtica		Reemplazo quirúrgico de válvula aórtica	
	HR ajustada	Valor de p	HR ajustada	Valor de p
Muerte o ictus o rehospitalización	1,26 (1,01-1,58)	0,05	1,05 (0,76-1,46)	0,75
Muerte	1,26 (0,92-1,74)	0,15	0,97 (0,61-1,53)	0,88
Rehospitalización	1,21 (0,93-1,58)	0,16	0,97 (0,65-1,45)	0,89
Ictus/AIT	1,48 (0,89-2,45)	0,13	0,27 (0,11-0,68)	0,006
Ictus	1,30 (0,68-2,48)	0,43	0,17 (0,05-0,60)	0,006
AIT	1,66 (0,76-3,63)	0,20	0,56 (0,14-2,28)	0,42
Infarto de miocardio	0,71 (0,20-2,53)	0,60	0,59 (0,11-3,02)	0,52
Cualquier hemorragia	1,21 (0,83-1,77)	0,32	2,43 (0,65-9,10)	0,19
Hemorragia con peligro para la vida o invalidante	1,55 (0,94-2,57)	0,09	1,95 (0,73-5,22)	0,18
Hemorragia mayor	1,03 (0,56-1,90)	0,91	0,93 (0,43-2,02)	0,85
Hemorragia menor	1,72 (1,13-2,61)	0,01	1,48 (0,91-2,42)	0,11
Reintervención sobre la válvula aórtica	1,34 (0,39-4,65)	0,64	n. p.	n. p.
Disfunción de válvula protésica				
IA de moderada a grave*	1,14 (0,46-2,81)	0,78	n. p.	n. p.
Estenosis aórtica significativa†	n. p.	n. p.	n. p.	n. p.

\*Presencia de insuficiencia moderada o grave y signos clínicos, síntomas o eventos que indiquen un deterioro de la función cardiovascular o valvular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva de nueva aparición o agravamiento de la ya existente, rehospitalización por agravamiento de los síntomas, reintervención o muerte). † Presencia de estenosis posible o significativa y signos clínicos, síntomas o eventos que indiquen un deterioro de la función cardiovascular o valvular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva de nueva aparición o agravamiento de la ya existente, rehospitalización por agravamiento de los síntomas, reintervención o muerte).  
IA = insuficiencia aórtica; HR = hazard ratio; n. p. = no procede; AIT = accidente isquémico transitorio.

fluencia de la trombosis valvar subclínica en los gradientes valvulares (14, 29). Los AC, pero no en cambio el TAPD, son eficaces para la prevención y también para el tratamiento de la trombosis de una válvula bioprotésica (10, 11). La diferencia existente en los gradientes valvulares aórticos entre los pacientes con o sin una trombosis valvar subclínica, aun siendo estadísticamente significativa, es pequeña (11). Los resultados de nuestro estudio no respaldan la hipótesis de que la reducción de la incidencia de la trombosis valvar subclínica de las válvulas cardíacas percutáneas observada en los pacientes tratados con AC se traduzca en una reducción de los gradientes valvulares aórticos o una mejora de las áreas de la válvula aórtica, como mínimo a corto plazo.

Los AC no afectaron a la incidencia de reintervenciones sobre la válvula aórtica o de disfunción de la válvula protésica (estenosis o insuficiencia). Nosotros utilizamos la definición del VARC2 de la disfunción de la válvula protésica en nuestro estudio, ya que estos resultados fueron validados por el comité de eventos clínicos con un diseño ciego. Recientemente, Dvir et al. (30) han propuesto una nueva clasificación de la degeneración estructural de la válvula que se basa en estadios que reflejan el proceso de degeneración de la bioprótesis. Es posible que esta clasi-

**ILUSTRACIÓN CENTRAL** Repercusión de la anticoagulación en la hemodinámica valvular y en los resultados clínicos tras un reemplazo de la válvula aórtica con una bioprótesisChakravarty, T. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(9):1190-200.

La anticoagulación al alta después de un reemplazo de la válvula aórtica con una bioprótesis no se asoció a un resultado clínico adverso, no tuvo una repercusión significativa en la hemodinámica valvular y se asoció a una disminución de las tasas de ictus después del SAVR (pero no después del TAVR). SAVR = reemplazo quirúrgico de válvula aórtica; TAVR = reemplazo percutáneo de la válvula aórtica.

ficación sea más sensible para detectar la disfunción de las válvulas protésicas. En un análisis sin ajustar, los resultados clínicos (muerte, rehospitalización, hemorragia) fueron peores en los pacientes tratados con AC después de un TAVR o un SAVR. El empleo de AC después de un AVR no se prescribió como farmacoterapia sistemática, sino por trastornos médicos coexistentes. Los pacientes dados de alta con AC tenían comorbilidades significativamente superiores. Esta población de pacientes con comorbilidades que requieren el empleo de AC, en especial la fibrilación auricular, tiene de manera inherente un mayor riesgo de resultados adversos. La incidencia de la fibrilación auricular preexistente oscila entre el 30% y el 40% en los pacientes a los que se practica un AVR con una bioprótesis (1, 2, 4, 5, 31). En otro 8% a 9% adicional de pacientes después de un TAVR y en un 15% a 25% de pacientes después de un SAVR se produce una fibrilación auricular de nueva aparición (2, 5, 6, 31). Tanto la fibrilación auricular preexistente (32) como la fibrilación auricular de nueva aparición (33, 34) son factores predictivos independientes para la mortalidad y para los eventos tromboembólicos después de un AVR con una bioprótesis. Tras aplicar un ajuste para estas diferencias en las características iniciales, no hubo diferencias en los resultados clínicos en los pacientes que recibieron tratamiento con AC. Las tasas de ictus continuaron siendo inferiores en los pacientes tratados con AC después de un SAVR pero no después de un TAVR. La asociación entre los AC y la reducción de las tasas de ictus después de un SAVR resulta intrigante. Esto se debe, posiblemente, a la mayor incidencia de la fibrilación auricular de nueva aparición después del SAVR (2, 5, 6, 31). También es posible que la disminución de la incidencia de la trombosis valvar subclínica en los pacientes quirúrgicos tratados con AC contribuyera a reducir las tasas de ictus. En los registros no aleatorizados, la trombosis valvar subclínica se asoció a un aumento del riesgo de AIT (10, 11).

**CONSECUENCIAS CLÍNICAS.** Los resultados de nuestro estudio sugieren que, en los pacientes con indicaciones clínicas para el uso de AC y un riesgo hemorrágico aceptable a los que se practica un AVR con una bioprótesis, es seguro iniciar un tratamiento con AC en el momento del alta. Es posible que los AC no afecten a la hemodinámica valvular, pero aportan un beneficio significativo en cuanto a las tasas de ictus después de un SAVR. En estudios anteriores se ha evaluado la repercusión de los AC administrados después de un AVR con una bioprótesis (tanto TAVR como SAVR); sin embargo, estos estudios tuvieron limitaciones debidas a sus resultados poco uniformes, el seguimiento incompleto, la falta de una evaluación de las ecocardiografías en un laboratorio central y la ausencia de una validación sistemática de los eventos clínicos (35-38). Los ensayos PARTNER2, así como los registros, dado

su diseño de estudio riguroso y la supervisión de los estudios, superan estas limitaciones y proporcionan un modelo robusto para evaluar las repercusiones de la farmacoterapia adyuvante tras un AVR con una bioprótesis (35, 37-41). Hasta donde nosotros sabemos, este es el primer estudio en el que se evalúa la repercusión del uso de AC después de un AVR con una bioprótesis (TAVR o SAVR) sobre la hemodinámica valvular en una cohorte amplia de pacientes, con el empleo de un laboratorio central de ecocardiografía y una validación de los resultados clínicos por un comité de eventos clínicos.

Nuestro estudio incluyó tan solo las válvulas Sapien expandibles con balón; en consecuencia, los resultados no pueden extrapolarse a otros tipos de válvulas. Los resultados de nuestro estudio no pueden generalizarse respecto a la instauración de un tratamiento con AC en todos los pacientes después de un TAVR. No estudiamos si la instauración sistemática de AC después de un TAVR en pacientes sin una indicación clínica preexistente para los AC afecta o no a los resultados clínicos. Esto tiene especial importancia, ya que el ensayo GALILEO, en el que se comparaba la estrategia de tratamiento de uso sistemático de AC con rivaroxabán después de un TAVR con el uso de un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble en pacientes sin indicaciones clínicas para los AC, ha sido interrumpido prematuramente debido al aumento de riesgo de eventos adversos observado con los AC. La repercusión del empleo sistemático de AC después del TAVR se está evaluando actualmente en el estudio en marcha ATLANTIS (*Anti-Thrombotic Strategy After Trans-Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis* [NCT02664649]) (42).

**LIMITACIONES DEL ESTUDIO.** El estudio no aborda la repercusión de los anticoagulantes orales directos utilizados después de un AVR con bioprótesis. Tan solo un 5% de los pacientes fueron dados de alta con anticoagulantes orales directos. No se realizó una tomografía computarizada tras el AVR para evaluar las repercusiones de los AC en la trombosis valvar subclínica. Tan solo un pequeño porcentaje de los pacientes tratados con un TAVR o un SAVR fueron dados de alta con un tratamiento de tan solo AC. Por consiguiente, el efecto real de esta pauta de medicación es difícil de evaluar en el presente estudio. Aunque no se dispuso de ecocardiografías realizadas en el seguimiento en una parte de los pacientes, las ecocardiografías no disponibles no mostraron ningún sesgo sistemático en los ensayos PARTNER ni en los registros; así pues, es improbable que la falta de ecocardiografías haya afectado a los resultados del estudio. El estudio no tiene la potencia estadística necesaria para evaluar la repercusión de diferentes pautas de tratamiento con antiagregantes plaquetarios o con AC sobre la hemodinámica valvular o los resultados clínicos. En este estudio no se

abordó la repercusión del cambio de grupo de tratamiento de AC en los resultados. Hubo una concordancia significativa entre la presencia de fibrilación auricular y el uso de AC; sin embargo, en los formularios de recogida de datos no se registró la indicación clínica para iniciar el uso de AC después del AVR con una bioprótesis. Tan solo un ensayo clínico aleatorizado podría aportar una evaluación real de la repercusión que tiene la anticoagulación en la hemodinámica valvular y en los resultados clínicos.

## CONCLUSIONES

En este análisis del ensayo PARTNER 2 de los pacientes de riesgo intermedio y alto a los que se practicó un AVR con una bioprótesis, al menos a corto plazo, el empleo temprano de AC tras el AVR con bioprótesis no influyó de manera significativa en la hemodinámica valvular ni en la durabilidad/degeneración de la válvula; no se asoció a eventos clínicos adversos; y se asoció a una disminución de las tasas de ictus después del SAVR (pero no después del TAVR). Un seguimiento a más largo plazo permitirá determinar si los AC administrados tras el alta se asocian a diferencias clínicamente relevantes en la hemodi-

námica valvular y/o tienen efectos en la durabilidad de la válvula.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Raj R. Makkar, Cedars-Sinai Heart Institute, 8700 Beverly Boulevard, Los Angeles, California 90048, Estados Unidos. Correo electrónico: makkar@chshs.org.

## PERSPECTIVAS

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

La anticoagulación reduce el riesgo de ictus después de un AVR quirúrgico, pero no tras un AVR percutáneo, y no tiene una repercusión reseñable en la hemodinámica valvular.

### PERSPECTIVA TRASLACIONAL:

Serán necesarios ensayos aleatorizados para evaluar el efecto de la anticoagulación tras un TAVR sobre la hemodinámica valvular, la durabilidad de la válvula y los resultados clínicos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-607.
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-98.
- Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2485-91.
- Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1972-81.
- Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370:1790-8.
- Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017;376:1321-31.
- Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet* 2016;387:2218-25.
- Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609-20.
- Zhao DF, Seco M, Wu JJ, et al. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement in middle-aged adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2016;102:315-27.
- Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, et al. Possible Subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves. *N Engl J Med* 2015;373:2015-24.
- Chakravarty T, Sondergaard L, Friedman J, et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet* 2017;389:2383-92.
- Hansson NC, Grove EL, Andersen HR, et al. Transcatheter aortic valve thrombosis: incidence, predisposing factors, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2059-69.
- Ruile P, Jander N, Blanke P, et al. Course of early subclinical leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve implantation with or without oral anticoagulation. *Clin Res Cardiol* 2017;106:85-95.
- Yanagisawa R, Hayashida K, Yamada Y, et al. Incidence, predictors, and mid-term outcomes of possible leaflet thrombosis after TAVR. *J Am Coll Cardiol Img* 2017;10:1-11.
- Pache G, Schoechlin S, Blanke P, et al. Early hypo-attenuated leaflet thickening in balloon-expandable transcatheter aortic heart valves. *Eur Heart J* 2016;37:2263-71.
- Cerrato E, Nombela-Franco L, Nazif TM, et al. Evaluation of current practices in transcatheter aortic valve implantation: the WRITTEN (WoRld-wide TAVI ExperieNce) survey. *Int J Cardiol* 2017;228:640-7.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2438-88.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:252-89.
- Genereux P, Cohen DJ, Williams MR, et al. Bleeding complications after surgical aortic valve replacement compared with transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER I Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1100-9.
- Genereux P, Cohen DJ, Mack M, et al. Incidence, predictors, and prognostic impact of late bleeding complications after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2605-15.
- Windecker S, Tijssen J, Giustino G, et al. Trial design: rivaroxaban for the prevention of major cardiovascular events after transcatheter aortic valve replacement: rationale and design of the GALILEO study. *Am Heart J* 2017;184:81-7.
- Webb JG, Doshi D, Mack MJ, et al. A randomized evaluation of the SAPIEN XT transcatheter

heart valve system in patients with aortic stenosis who are not candidates for surgery. *J Am Coll Cardiol Intv* 2015;8:1797-806.

23. Webb JG, Mack MJ, White JM, et al. Transcatheter aortic valve implantation within degenerated aortic surgical bioprostheses: PARTNER 2 valve-in-valve registry. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:2253-62.
24. Herrmann HC, Thourani VH, Kodali SK, et al. One-year clinical outcomes with SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in high-risk and inoperable patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2016;134:130-40.
25. Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1438-54.
26. Del Trigo M, Munoz-Garcia AJ, Wijeyesundera HC, et al. Incidence, timing, and predictors of valve hemodynamic deterioration after transcatheter aortic valve replacement: multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67: 644-55.
27. Overtchouk P, Guedeney P, Rouanet S, et al. Long-term mortality and early valve dysfunction according to anticoagulation use: the FRANCE TAVI registry. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:13-21.
28. Del Trigo M, Munoz-Garcia AJ, Latib A, et al. Impact of anticoagulation therapy on valve haemodynamic deterioration following transcatheter aortic valve replacement. *Heart* 2018;104: 814-20.
29. Sondergaard L, De Backer O, Kofoed KF, et al. Natural history of subclinical leaflet thrombosis affecting motion in bioprosthetic aortic valves. *Eur Heart J* 2017;38:2201-7.
30. Dvir D, Bourguignon T, Otto CM, et al. Standardized definition of structural valve degeneration for surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves. *Circulation* 2018;137:388-99.
31. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016; 374:1609-20.
32. Seeger J, Gonska B, Rodewald C, Rottbauer W, Wöhrle J. Apixaban in patients with atrial fibrillation after transfemoral aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol Intv* 2017;10:66-74.
33. Ruel M, Masters RG, Rubens FD, et al. Late incidence and determinants of stroke after aortic and mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2004;78:77-83; discussion 83-4.
34. Filardo G, Hamilton C, Hamman B, Hebel JF Jr., Adams J, Grayburn P. New-onset postoperative atrial fibrillation and long-term survival after aortic valve replacement surgery. *Ann Thorac Surg* 2010;90:474-9.
35. ElBardissi AW, DiBardino DJ, Chen FY, Yamashita MH, Cohn LH. Is early antithrombotic therapy necessary in patients with bioprosthetic aortic valves in normal sinus rhythm? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:1137-45.
36. Sundt TM, Zehr KJ, Dearani JA, et al. Is early anticoagulation with warfarin necessary after bioprosthetic aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1024-31.
37. Merie C, Kober L, Skov Olsen P, et al. Association of warfarin therapy duration after bioprosthetic aortic valve replacement with risk of mortality, thromboembolic complications, and bleeding. *JAMA* 2012;308:2118-25.
38. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, et al. Early anticoagulation of bioprosthetic aortic valves in older patients: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:971-7.
39. Gurevich S, Oestreich B, Kelly RF, et al. Routine use of anticoagulation after transcatheter aortic valve replacement: initial safety outcomes from a single-center experience. *Cardiovasc Revasc Med* 2018;19 5 Pt B:621-5.
40. Hiremath PG, Kearney K, Smith B, et al. Early transcatheter aortic valve function with and without therapeutic anticoagulation. *J Invasive Cardiol* 2017;29:391-6.
41. Holy EW, Kebernik J, Allali A, El-Mawardy M, Richardt G, Abdel-Wahab M. Comparison of dual antiplatelet therapy versus oral anticoagulation following transcatheter aortic valve replacement: a retrospective single-center registry analysis. *Cardiol J* 2017;24:649-59.
42. Collet JP, Berti S, Cequier A, et al. Oral anti-Xa anticoagulation after trans-aortic valve implantation for aortic stenosis: the randomized ATLANTIS trial. *Am Heart J* 2018;200:44-50.

---

**PALABRAS CLAVE** anticoagulación, reemplazo de la válvula aórtica con bioprótesis, reemplazo percutáneo de la válvula aórtica

---

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