



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



HOSPITAL DE CLÍNICAS
Dr. Manuel Quintela

Departamento de Cirugía
Cardíaca del Hospital de
Clínicas.

Prevención de trombosis protésica con anticoagulación luego del reemplazo valvular aórtico con bioprótesis: METAANÁLISIS

Grupo 59
Tutor: Víctor Dayan

Resquin Valentina
Silveira Carolina
Souza Analía
Tabó Julia
Umpiérrez Leticia
Urrutia Romina

Ciclo de Metodología
Científica II-2018

Contenido:

Resumen:	2
Metodología:	5
Resultados:	7
Discusión:	9
Conclusión:	13
Bibliografía:	14
Agradecimientos:	18
Anexo 1: Diagrama de flujo	19
Anexo 2: Tabla 1	20
Anexo 3: Tabla 2	22
Anexo 4: Ilustraciones	23

Resumen:

Antecedentes: La colocación de prótesis biológica en posición aórtica tiene como beneficio no requerir uso de anticoagulación a largo plazo. Se ha reportado mayor riesgo de trombosis y eventos clínicos en pacientes que reciben bioprótesis luego de sustitución quirúrgica o del implante transcatheter.

Objetivo: Evaluar si el uso de anticoagulación por 90 días mínimo disminuye y/o previene la aparición de eventos trombóticos en pacientes con recambio valvular aórtico biológico, focalizándose en la trombosis protésica

Métodos: Se efectuó una búsqueda de artículos en Bases de Datos: PubMed, Cochrane Central, Biblioteca Cochrane y Scielo. Los términos de utilizados fueron: “Anticoagulation AND bioprosthetic aortic valves” y “Anticoagulation AND Transcatheter aortic valve replacement”. Se establecieron criterios de inclusión y exclusión, realizando por separado el análisis de eventos clínicos y subclínicos. El estadístico utilizado fue odds ratio (OR). Se utilizó un modelo de efectos randomizados para calcular el estadístico y su intervalo de confianza del 95% (IC). Los resultados del metaanálisis se presentaron como diagrama de bosque. Consideramos significativo una $p < 0.05$.

Resultados: Se identificó 233 artículos; seleccionando 8 para trombosis clínica y 5 para trombosis subclínica. No se evidenció diferencia significativa en la incidencia de eventos embólicos con el uso de anticoagulación oral (ACO) (OR=1,01; 95%IC: 0,63-1, 61, $p=0,98$) ni de mortalidad a corto plazo (OR=1.10; 95%IC: 0,77-1, 56, $p=0.61$). Se demostró una alta incidencia de sangrado mayor en pacientes que recibieron ACO (OR=1,60; 95%IC: 1,04-2, 48, $p=0,03$). El riesgo de trombosis protésica fue mayor en pacientes que no recibieron ACO (OR=5,52; 95%CI: 3.37-9.05, $p=0.001$).

Conclusiones: La anticoagulación oral se asocia a un menor riesgo de trombosis protésica aumentando el riesgo de sangrado. En los grupos comparados no existe diferencia en mortalidad a mediano plazo. No se demostró estadísticamente el beneficio de la administración de anticoagulación oral para prevenir la aparición de eventos trombóticos clínicos.

Palabras clave:

Anticoagulación

Bioprótesis valvulares aórticas

Remplazo de válvula aórtica transcatheter

Introducción:

La incidencia de la enfermedad valvular aórtica de causa degenerativa ha ido aumentando en las últimas décadas debido al incremento de la esperanza de vida de la población, lo que representa un gran reto a nivel sanitario, social y económico.¹ El reemplazo valvular aórtico (RVA) es el tratamiento curativo para esta enfermedad y es una de las intervenciones quirúrgicas más realizadas en los centros de Cirugía Cardíaca a nivel mundial. Para el reemplazo de la válvula puede utilizarse bioprótesis o válvulas mecánicas y su elección dependerá de varios factores, dentro de los cuales se encuentra la edad y el terreno del paciente ¹.

Dentro de las ventajas de la utilización de las bioprótesis encontramos su menor capacidad trombogénica en comparación con las válvulas mecánicas y el no requerimiento de tratamiento antitrombótico de por vida, pero como desventaja, las mismas presentan menor durabilidad.²

Si bien las prótesis biológicas rara vez se trombosan, se estima que entre un 0,01-1,26% si lo hacen. Ésta, representa una complicación grave que puede llevar a la muerte del paciente o generar secuelas permanentes que disminuyen notablemente la calidad de vida del mismo.³ Se ha visto que el riesgo de experimentar eventos tromboembólicos es mayor durante los 90 días postoperatorios de realizado el recambio, el cual es el tiempo necesario para la endotelización del implante, lo cual lo hace menos trombogénico.² En cuanto a la trombosis subclínica de la válvula bioprotésica se puede valorar mediante estudios imagenológicos, dentro de los cuales se encuentra la tomografía computarizada (TC) de cuatro dimensiones, siendo este el método de imagen más sensible para detectar la forma de apertura / cierre limitado de la válvula y el engrosamiento de la misma ⁴. Asimismo, se encuentran otros estudios de imagen que complementan a la tomografía, como lo es la ecocardiografía, donde puede apreciar hallazgos como el aumento de los gradientes transaórticos, reducción del área de la válvula aórtica a menor a 1,2 cm² y la movilidad anormal de la cúspide, que predicen la presencia de trombosis valvular. ⁵

Actualmente existe evidencia que relaciona la trombosis subclínica de la válvula bioprotésica con el deterioro hemodinámico valvular prematuro y la degeneración estructural de la válvula ⁶. Además, la trombosis subclínica de la valva puede constituir un factor de riesgo para eventos cerebrales subagudos u otros eventos tromboembólicos. ⁶

Las guías actuales de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) recomiendan considerar la anticoagulación durante los primeros 90 días del postoperatorio del RVA, con una recomendación de clase IIb con un nivel de evidencia C. ⁷ Las guías 2017 de la American Heart Association/American College of

Cardiology/American College of Chest Physicians recomienda su utilización por al menos 3 a 6 meses post RVA con una recomendación IIa con evidencia B-NR.⁸

A pesar de las recomendaciones, existe un debate constante sobre los beneficios y los riesgos de la utilización de anticoagulación. Una elevada cantidad de profesionales no se adhieren a ellas y cuestionan su utilización en ausencia de otras patologías tromboembólicas como fibrilación auricular, estados de hipercoagulación, tromboembolia venosa, entre otras, con la justificación de que existe falta de estudios clínicos que muestren evidencia.⁸

El objetivo de nuestro trabajo es realizar un metaanálisis para evaluar si el uso de anticoagulación por un mínimo de 90 días disminuye y/o previene la aparición de eventos trombóticos en pacientes con recambio valvular aórtico quirúrgico (RVAQ) o luego del remplazo aórtico transcáteter (TAVI), focalizándonos en la trombosis protésica.

Metodología:

El presente trabajo muestra los resultados de una revisión sistemática con metaanálisis. Se efectuó una búsqueda de artículos en Bases de Datos electrónicas: PubMed, Cochrane Central, Biblioteca Cochrane y Scielo utilizando términos MESH y conectores booleanos. Los términos de búsqueda fueron los siguientes: “Anticoagulation AND bioprosthetic aortic valves” y “Anticoagulation AND Transcatheter aortic valve replacement”. La búsqueda contuvo todos los estudios publicados hasta la fecha, sin restricción de lenguaje. Se evaluaron artículos relacionados durante la búsqueda, así como también las referencias de las revisiones del tema.

El metaanálisis incluyó: 1) Ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios prospectivos, y retrospectivos 2) Población: pacientes con reemplazo valvular aórtico con prótesis biológica a través de TAVI o RVAQ. 3) Intervención: administración de anticoagulación oral con Warfarina o nuevos anticoagulantes orales (NACO) al menos por 90 días luego de la cirugía. 4) Intervención comparativa: sin administración de anticoagulación o administración de simple o doble terapia antiplaquetaria. 5) Variables resultado: presencia o ausencia de eventos trombóticos, tanto clínicos como subclínicos. Se tomaron en cuenta estudios donde se observó la presencia de elementos clínicamente objetivables luego del recambio valvular, tales como accidentes cerebrovasculares (ACV), accidentes isquémicos transitorios (AIT) y trombosis clínica de la prótesis biológica; y estudios en los que se evaluaron hallazgos imagenológicos de trombosis de bioprótesis subclínica, definiendo la misma como el engrosamiento de los velos, la disminución en la movilidad de los mismos o aumento de más de 10 mmHg en el gradiente trans-protésico.^{30,}

^{31, 32, 33, 34}

Para el análisis de eventos clínicos, se excluyeron aquellos trabajos que: no cumplen los criterios inclusión previamente mencionados, aquellos que incluyan pacientes que tengan indicación de anticoagulación por otra patología previa a la cirugía, trabajos en los cuales los pacientes fueron sometidos a reemplazo valvular mitral, y aquellos con menos de 10 pacientes por grupo.

En la evaluación de trombosis valvular subclínica, se utilizaron los mismos criterios de inclusión previamente mencionados, incluyendo además pacientes con anticoagulación previa a la realización del estudio por otra causa. Comparte los mismos criterios de exclusión que el análisis previo, a excepción de los trabajos en los cuales los pacientes fueron sometidos a doble recambio valvular independientemente del tipo de procedimiento o recambio de válvula mitral.

La selección de los artículos se realizó en etapas por dos grupos independientes de estudiantes. En cada etapa se realizó un análisis exhaustivo de artículos y se seleccionaron aquellos que

cumplían con los criterios de inclusión, posteriormente se debatió entre los grupos la selección final de los mismos.

Estadística

Los estadísticos de resumen utilizados fueron odds ratio (OR) para las variables categóricas. Según la heterogeneidad de los pacientes incluidos, se utilizó un modelo de efectos randomizados o fijo para poder calcular el estadístico de resumen y su intervalo de confianza del 95% (IC), el cual se basó en I^2 . Los resultados del metaanálisis se presentaron como diagrama de bosque. El análisis fue realizado usando Review Manager Versión 5.3 (The Cochrane Collaboration, Update Software, Oxford).

Resultados:

Mediante la búsqueda sistemática inicial se identificaron 233 artículos. De estos, se excluyeron 96 luego de evaluar el título. De los restantes se analizó el resumen y se descartaron 113 artículos. Se revisaron a texto completo 24 trabajos, de los cuales se seleccionaron 8 para el análisis clínico y 5 para la evaluación de trombosis protésica. Los motivos por los cuales se descartaron estos artículos se encuentran especificados en la figura 1.

Análisis de Eventos Clínicos:

En la tabla 1 se muestran las características basales de los estudios incluidos. Los mismos fueron observacionales retrospectivos^{11, 12, 17} y prospectivos^{14, 15}; incluyendo ensayos clínicos aleatorizados^{10, 13, 16}. Los estudios incluyeron un total de 22.875 pacientes, de los cuales 13.248 no recibieron anticoagulación y 9.627 si recibieron. De los pacientes incluidos, 12.075 recibieron cirugía de revascularización coronaria (CRM) además del RVA.

Embolia:

Todos los estudios aportaron datos de eventos embólicos. A partir de los resultados obtenidos de los 8 estudios, la incidencia de eventos embólicos osciló entre 1%¹¹ y 5%¹² para el grupo de anticoagulados; y entre 7%¹² y 0%¹⁴ para los no anticoagulados. El análisis global demostró que no existe diferencia significativa en la incidencia de eventos embólicos entre ambos grupos (OR=1,01; 95% IC:0,63-1,61, p = 0,98). El grado de heterogeneidad fue bajo con un I²=0% por lo que utilizamos un modelo de efectos fijo. Ninguno de los estudios seleccionados mostró resultados estadísticamente significativos para esta variable. (Ilustración 1)

Sangrado:

El sangrado fue una variable secundaria a estudiar relacionada con el uso de la terapia antitrombótica. La incidencia de sangrados mayores osciló para el grupo de Warfarina entre 8,8%¹³ y 0%¹⁴, en comparación con el grupo control que osciló entre 3,5%¹² y 0%¹⁴. El análisis global demostró que existe mayor incidencia de sangrado mayor en pacientes que recibieron tratamiento antitrombótico (OR=1,60; 95% IC:1,04-2,48, p = 0,03). El grado de heterogeneidad en este caso fue bajo con un I²=0% por lo que utilizamos un modelo de efectos fijo (Ilustración 2).

Mortalidad:

La mortalidad registrada en la mayoría de los casos correspondió a la ocurrida luego de los 90 días de la cirugía^{11 12, 13, 15, 16}. Siendo evaluada por un periodo más prolongado en el resto de los trabajos^{10, 14, 17}, teniendo el plazo mayor una media de 24 meses $\pm$ 14¹⁴. La incidencia de muerte osciló en el grupo de Warfarina entre 5,9%¹³ y 0%^{10, 17}, siendo para el grupo control entre 5,7%¹³ y 0%^{10, 17}. En este caso, el grado de heterogeneidad de los resultados fue moderado (I²= 56%)

por lo cual se utilizó un modelo de efectos randomizados. Encontramos que no existe diferencia significativa en la mortalidad a corto plazo entre los pacientes que recibieron terapia antitrombótica y los que no (OR=1,10; 95% IC: 0,77-1,56, p=0,61). El estudio de Aceves-Velázquez y col., junto con Al-Atassi y col. no presentaron eventos por lo que no fueron incluidos en el análisis estadístico. (Ilustración 3)

Análisis de trombosis protésica:

En la tabla 2 se muestran las características basales de los estudios incluidos. Se seleccionaron un total de 5 estudios, los cuales 4 fueron observacionales retrospectivos^{31, 32, 33, 34} y 1 prospectivos³⁰. Los estudios incluyeron un total de 4.469 pacientes, de los cuales 4331 fueron sometidos a TAVI y 138 a RAVQ.

Dado que la mayoría (96,9 %) de pacientes que surgen del análisis recibieron TAVI, los resultados expresan principalmente la incidencia de trombosis protésica luego de dicho procedimiento. El grado de heterogeneidad fue moderado ($I^2=40\%$) por lo cual el análisis se realizó mediante un modelo de efectos randomizados. El no uso de anticoagulación demostró aumentar significativamente el riesgo de trombosis protésica (OR=5;52 95% IC: 3,37-9,05). (Ilustración 4)

Discusión:

El metaanálisis realizado evidenció que el uso de anticoagulación oral en pacientes sometidos a RVA está asociado a un menor riesgo de trombosis protésica a pesar de demostrar un mayor riesgo de sangrado. Asimismo, no hallamos evidencias estadísticamente significativas en el uso de anticoagulación oral para prevenir la aparición de eventos trombóticos clínicamente objetivables. Estos hallazgos se contraponen con las recomendaciones actuales brindadas por las guías internacionales para el manejo de estos pacientes.

Si bien las bioprótesis valvulares aórticas se consideran menos trombogénicas en comparación a las prótesis mecánicas, el riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos no es insignificativo.² Algunos autores consideran que la incidencia de trombosis valvular puede estar subestimada, ya que en los primeros estudios efectuados en pacientes con RVA no estaba indicado el ecocardiograma de rutina, por lo cual la trombosis valvular no siempre era constatada.¹⁹ El riesgo de presentar trombosis valvular y eventos tromboembólicos, es mayor durante los primeros 90 días de realizada la cirugía.^{2, 20, 21} Sin embargo, no existe un consenso actual sobre el uso de anticoagulación luego del reemplazo valvular aórtico.²²

La evidencia inicial en apoyo de la anticoagulación temprana surgió de los resultados de un estudio retrospectivo unicéntrico realizado por Heras y col.²⁰ lo que influyó en gran parte del desarrollo de las directrices actuales. En este estudio se analizaron los pacientes sometidos a RVA mecánico o bioprotésico aórtico y/o mitral en tres intervalos de tiempo hasta 90 días después de la cirugía. Se observó que en los primeros 10 días, hubo una significativa tasa de eventos tromboembólicos en los pacientes sometidos a RVA con bioprótesis no anticoagulados, disminuyendo significativamente la incidencia con el transcurso del tiempo. Por tanto, se concluyó que la anticoagulación temprana se debe administrar durante al menos 3 meses para prevenir la aparición de eventos trombóticos. Este documento se hizo influyente entre los miembros de la comunidad quirúrgica a favor de la anticoagulación y alentó a realizar más investigaciones.

De la misma forma, **Moinuddeen y col.**¹⁸ y **Sundt y col.**²³ concluyeron que la anticoagulación precoz después de RVA no confiere ninguna ventaja en la prevención de eventos tromboembólicos. Los resultados de este último no identificaron diferencias significativas en las complicaciones tromboembólicas o hemorrágicas entre los dos grupos.²³ Se observó que la supervivencia y función valvular a largo plazo, no se vieron afectadas negativamente al suspender la anticoagulación temprana. No se reportaron eventos hemorrágicos debido a la administración de anticoagulación.¹⁸

Contrariamente a los estudios previos mencionados, **Mérie y col.**²⁴ publicaron en el año 2012 un estudio observacional retrospectivo que abarcó una población de 4075 pacientes. El mismo demostró, que suspender el tratamiento con warfarina durante los primeros 3 meses después de la cirugía está asociado con un aumento significativo en el riesgo de tener un evento clínico como accidente cerebrovascular, muerte cardiovascular y complicaciones tromboembólicas. En consecuencia de este estudio, los autores cuestionan las pautas actuales sobre la duración del tratamiento antitrombótico después del RVA con prótesis biológicas.

Un reciente metaanálisis realizado por **Riaz H. y col.**²⁵, donde compara el uso de anticoagulación oral con warfarina y la terapia antiplaquetaria, concuerda con los hallazgos obtenidos en nuestro estudio. A diferencia de lo realizado en nuestro trabajo, esta publicación incluyó pacientes anticoagulados previo a la cirugía por otra patología, valorando únicamente la aparición de eventos clínicos. Además de lo previamente mencionado nuestro estudio incluyó el análisis de la trombosis protésica, no siendo abordado por este grupo de autores. Consideramos que la inclusión de estas variables influye en los resultados obtenidos, siendo por tanto menos preciso para valorar los eventos trombóticos luego del recambio valvular, y así evaluar la indicación de anticoagulación en dichos casos. Los autores concluyeron la existencia de un incremento significativo en el riesgo de sangrado, sin un efecto favorable en la prevención de eventos tromboembólicos. Por tanto, recomiendan la realización de estudios randomizados con el objetivo de guiar las directivas del uso de anticoagulación en la práctica clínica diaria.

La trombosis valvular es considerada una complicación infrecuente, luego de la realización del remplazo valvular transcater. La misma es diagnosticada con la aparición de eventos clínicos o a través de hallazgos ecocardiográficos.³⁵ La trombosis valvular subclínica recientemente fue descrita luego del advenimiento de la tomografía computarizada (TC) de alta resolución³⁰. Se logró demostrar a través de esta, las características de la misma y la respuesta frente a la administración de anticoagulantes orales para su resolución.³⁵

Un conjunto de revisiones realizadas en el año 2017 por **Nakatani S.**²⁹ y **Jilaihawi H.**²⁸, destacan la importancia de la realización de una tomografía computada de alta resolución para detectar la trombosis valvular temprana, teniendo mayor sensibilidad que la realización de ecocardiograma transtorácico o transesofágico. Este método permite la detección de la patología en pacientes asintomáticos previo a la manifestación clínica de la enfermedad, e incluso antes de la presencia de alteraciones hemodinámicas. La forma de presentación en la TC de trombosis subclínica es bajo la limitación de apertura/cierre de la válvula, o el engrosamiento hipoatenuado de las valvas (HALT).²⁹ La trombosis subclínica de la prótesis no tiene secuelas clínicas inmediatas, existe la posibilidad de manifestaciones tardías, generando complicaciones como fenómenos embólicos o

degeneración prematura. Es por ello que se establece que la anticoagulación puede prevenir y revertir la hipoatenuación observada y al mismo tiempo restablecer el movimiento normal de las valvas.²⁸ Queda por definir la relación riesgo beneficio de dicha farmacoterapia en una población con alto riesgo de sangrado.^{28, 29.}

El uso de la tomografía computada con este fin permitió valorar a **Makkar y cols.**³⁶ la reducción del movimiento de las valvas luego del RVA mediante TAVI o RVAQ, siendo mayor la incidencia de eventos isquémicos neurológicos en aquellos que presentaban alteración del movimiento. La administración de anticoagulación en este grupo permitió revertir la alteración del movimiento de las valvas evidenciado por la TC. **Chakravarty y col.**³¹, observó que la trombosis subclínica fue más frecuente después de la TAVI con respecto a la RVAQ, y a su vez se constató menor incidencia en aquellos pacientes que recibieron terapia anticoagulante con respecto a los que recibieron terapia antiplaquetaria (4% vs. 15%; $p < 0.001$). Siguiendo la misma línea que **Makkar y col.**³⁶, **Hansson y col.**³³ en un estudio más amplio demostró la naturaleza subclínica en la gran mayoría de los casos de trombosis valvular, y que luego de administrar tratamiento con warfarina revirtió en más de dos tercios de los casos analizados.

Un estudio observacional prospectivo unicéntrico³⁷ estudió la prevalencia de HALT y el movimiento reducido de la válvula luego de RVA con bioprótesis, mediante la utilización de TC. Se realizó la comparación de pacientes anticoagulados contra aquellos que no presentaban dicha indicación antes ni después del procedimiento. Los resultados no demostraron diferencias significativas entre los grupos a comparar, ya que en ambos estuvo presente el evento subclínico.

Ruile y col.²⁷ evaluaron el efecto del régimen antitrombótico sobre el engrosamiento de las valvas, observando la progresión del mismo en la mayoría de los pacientes que recibieron doble terapia antiplaquetaria. También se demostró un aumento significativo en la restricción de la valva, la extensión del trombo y el grosor máximo del mismo repercutiendo en los gradientes de presión transvalvular. Por el contrario, todos los pacientes del grupo que recibían anticoagulación mostraron una regresión y la mayoría alcanzó una resolución completa ($p = 0.001$). En una proporción de pacientes del grupo de anticoagulación, luego de la interrupción de la terapia antitrombótica se evidenció una recidiva del engrosamiento de la prótesis con afectación de al menos una valva. Estos hallazgos demuestran que la regresión observada bajo anticoagulación es el mecanismo subyacente del engrosamiento temprano de la misma. Por esto, la doble terapia antiplaquetaria que actualmente representa el tratamiento antitrombótico estándar después de la TAVI, es considerada ineficaz para reducir la trombosis de la valva dando lugar a la progresión en la mayoría de los casos.²⁷

Estos estudios evidencian la alta sensibilidad que tiene la TC para obtener imágenes de las valvas. Aunque no exista un protocolo que indique el momento para realizar los estudios imagenológicos luego del procedimiento valvular, es importante que el médico maneje los criterios para su realización.

La amplia mayoría de estudios incluidos en este metaanálisis corresponden a estudios observacionales lo que podría estar sujeto a sesgo de selección, ya que la preferencia de administrar terapia antiplaquetaria, anticoagulación o ninguna terapia quedaba supeditada a la adherencia del médico tratante a las pautas actuales. Así mismo también estaría condicionado por la presencia o no de indicaciones previas para recibir anticoagulación. Por otro lado, los regímenes antitrombóticos utilizados varían entre los diferentes estudios, desde los grupos a comparar a las dosis a administrar, lo cual genera variabilidad al momento de comparar los diferentes estudios.

Como se mencionó previamente, nuestros resultados demuestran el beneficio del uso de anticoagulación en los primeros 90 días luego del RVA para prevenir la aparición de trombosis protésica, en contraposición con el uso de terapia antiplaquetaria o sin tratamiento mediante.

Si bien la mayoría de los estudios toman como punto de partida un seguimiento mínimo de 90 días, pasado este lapso de tiempo, el seguimiento y los controles realizados por cada estudio fue diferente, generando una diversificación al momento de evaluar los eventos clínicos y la trombosis valvular, requiriendo esta última un control imagenológico más riguroso. Respecto a esto último hubo una heterogeneidad a la hora de emplear técnicas de imagen para su determinación, observándose que no existen aún protocolos estandarizados que faciliten el diagnóstico precoz y oportuno de esta variable.

Conclusión:

En este metaanálisis se demostró que el uso de anticoagulación oral en pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico a través de TAVI o RVAQ está asociado a un menor riesgo de trombosis protésica incrementando el riesgo de sangrado. No existe diferencia en mortalidad a mediano plazo en ambos grupos comparados. No se pudo demostrar estadísticamente el beneficio de la administración de anticoagulación oral para prevenir la aparición de eventos embólicos clínicos. Dado que los estudios incluidos para la realización de este trabajo fueron en su mayoría retrospectivos y prospectivos, consideramos que la confirmación de nuestros resultados debe de realizarse a través de ensayos clínicos aleatorizados, brindando mayor evidencia científica.

Bibliografía:

1. **Tronge J, et al.** Valvulopatías Aórticas. *Rev Argent Cardiol* 2003;71(2):38-44
2. **Muhammad I, Dimitrakakis G, Younis J, Nowell J, Athanasiou T, Kourliouros A.** Optimal thromboprophylaxis following bioprosthetic aortic valve replacement: still a matter of debate? *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2012;15 (1):109–114
3. **Cordoba-Soriano J, Rishi Puri, Amat-Santos I, Ribeiro H, Abdul-Jawad O, Del Trigo M, et al.** Revisión sistemática de la trombosis protésica tras implante percutáneo de válvula aórtica. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(3):198–204
4. **Zhao Z, Wang M.Y, Jilaihawi H.** Imaging Evaluation for the Detection of Leaflet Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Interv Cardiol Clin.* 2018 Jul;7(3):293-299
5. **Kappetein AP, Head SJ, G  n  reux P, Piazza N, Mieghem NM Van, Blackstone EH, et al.** Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J.* 2012;33(October):2403–18
6. **Chakravarty T, S  ndergaard L, Friedman J, De Backer O, Berman D, Kofoed KF, et al.** Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet.* 2017;389(10087):2383–92
7. **A. Evangelista, et al.** Comentarios a la gu  a ESC/EACTS 2017 sobre el tratamiento de las valvulopat  as. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71(2):67-73
8. **Nishimura, 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. *Circulation.* 2017.
9. **Haris R, Ahmad S, Alansari R, Shahzeb Khan M, Riaz T, Raza S, et al.** Safety and Use of Anticoagulation After Aortic Valve Replacement With Bioprostheses: A Meta-Analysis. *Circulation: Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016;9:294-302.
10. **Al-Atassi T, Lam K, Forgie M, Boodhwani M, Rubens F, Hendry P, et al.** Cerebral microembolization after bioprosthetic aortic valve replacement: comparison of warfarin plus aspirin versus aspirin only. *Circulation.* 2012; 126(11suppl1):S239–S244. [PubMed: 22965989]
11. **Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, O’Brien S, Booth ME, Dokholyan RS, et al.** Early Anticoagulation of Bioprosthetic Aortic Valves in Older Patients. Results From the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database. *Journal of the American College of Cardiology.* 2012; Vol. 60, No. 11. [PubMed: 22921973]

12. **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; 139:1137–1145. [PubMed: 20303508]
13. **Colli A, Mestres CA, Castella M, Gherli T.** Comparing warfarin to aspirin (WoA) after aortic valve replacement with the St. Jude Medical Epic heart valve bioprosthesis: results of the WoA Epic pilot trial. *J Heart Valve Dis.* 2007; 16:667–671. [PubMed: 18095518]
14. **Di Marco F, Grendene S, Feltrin G, Meneghetti D, Gerosa G.** Antiplatelet therapy in patients receiving aortic bioprostheses: a report of clinical and instrumental safety. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 133:1597–1603. [PubMed: 17532962]
15. **Gherli T, Colli A, Fragnito C, Nicolini F, Borrello B, Saccani S, D'Amico R, Beghi C.** Comparing warfarin with aspirin after biological aortic valve replacement: a prospective study. *Circulation.* 2004; 110:496–500. [PubMed: 15289387]
16. **Rafiq Sa, Steinbrüchel D.A, Lilleør N, Møller C, Teglgaard Lund J, Thiis J.J, et al.** Antithrombotic therapy after bioprosthetic aortic valve implantation: Warfarin versus aspirin, a randomized controlled trial. *Thrombosis Research.* Elsevier. 2017; 150: 104–110.
17. **Aceves-velázquez E, Vieyra-herrera G, Rodríguez-chávez L.** Evaluación de la estrategia de terapia antitrombótica biológicas en pacientes de bajo riesgo trombótico. *Arch Cardiol México* [Internet]. 2017;(xx):4–11. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1405994017300708>
18. **Moinuddeen K, Quin J, Shaw R, Dewar M, Tellides G, Kopf G, et al.** Anticoagulation is unnecessary after biological aortic valve replacement. *Circulation.* 1998; Nov 10 (19 Suppl):II95-8; discussion II98-9
19. **De Marchena E, Mesa J, Pomenti S, Marin y Kall C, Marincic X, Yahagi K, et al.** Thrombus Formation Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2015; 8(5), 728–739.
20. **Heras M, Chesebro JH, Fuster V, Penny WJ, Grill DE, Bailey KR, et al.** High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1111–9.
21. **Mydin MI, Dimitrakakis G, Younis J, Nowell J, Athanasiou T, Korliouros A.** Optimal thromboprophylaxis following bioprosthetic aortic valve replacement: still a matter of debate? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;15:109–14.
22. **Carnicelli A, O'Gara P, Giugliano R.** Anticoagulation After Heart Valve Replacement or Transcatheter Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology.* 2016; 118(9), 1419–1426.

23. **Sundt T, Zehr K, Dearani J, Daly R , Mullany C, McGregor C.** Is early anticoagulation with warfarin necessary after bioprosthetic aortic valve replacement? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015; 129(5), 1024–1031.
24. **Mérie C, Køber L, Skov Olsen P, Andersson C, Gislason G, Skov Jensen J, et al.** Association of Warfarin Therapy Duration After Bioprosthetic Aortic Valve Replacement With Risk of Mortality, Thromboembolic Complications, and Bleeding. *JAMA*, 2012; 308(20), 2118.
25. **Riaz H, Alansari SAR, Khan MS, Riaz T, Raza S, Luni FK, et al.** Safety and use of anticoagulation after aortic valve replacement with bioprostheses. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(3):294–302.
26. **Moreno R.** Antithrombotic Therapy After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2017; 17(4), 265–271.
27. **Ruile, P, Jander N, Blanke P, Schoechlin S, Reinöhl J, Gick M, et al.** *Clin Res Cardiol*. 2016;106:85.
28. **Jilaihawi H, Asch F, Manasse E, Ruiz C, Jelnin V, Kashif M, et al.** Systematic CT Methodology for the Evaluation of Subclinical Leaflet Thrombosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017; 10(4), 461–470.
29. **Nakatani S.** Subclinical leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. 2017;103(24):1942–6.
30. **Yanagisawa R, Hayashida K, Yamada Y, Tanaka M, Yashima F, Inohara T, et al.** Incidence, Predictors, and Mid-Term Outcomes of Possible Leaflet Thrombosis After TAVR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(1):1–11.
31. **Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, De Backer O, Berman D, Kofoed KF, et al.** Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet*. 2017;389(10087):2383–92.
32. **Del Trigo M, Muñoz-García AJ, Latib A, Auffret V, Wijeyesundera HC, Nombela-Franco L, et al.** Impact of anticoagulation therapy on valve haemodynamic deterioration following transcatheter aortic valve replacement. *Heart*. 2018;104(10):814–20.
33. **Hansson NC, Grove EL, Andersen HR, Leipsic J, Mathiassen ON, Jensen JM, et al.** Transcatheter Aortic Valve Thrombosis: Incidence, Predisposing Factors, and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2016;68(19):2059–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.010>
34. **Jose J, Sulimov DS, El-Mawardy M, Sato T, Allali A, Holy EW, et al.** Clinical Bioprosthetic Heart Valve Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Incidence, Characteristics, and Treatment Outcomes. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2017;10(7):686–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2017.01.045>

35. **Leetmaa T, Hansson NC, Leipsic J, Jensen K, Poulsen SH, Andersen HR, et al.** Early Aortic Transcatheter Heart Valve Thrombosis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(4):1–9.
36. **Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, Chakravarty T, Kofoed KF, De Backer O, et al.** Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic ValvesMakkar, R. R., Fontana, G., Jilaihawi, H., Chakravarty, T., Kofoed, K. F., De Backer, O., ... Søndergaard, L. (2015). Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valve. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(21):2015–24. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1509233>
37. **Dalén M, Sartipy U, Cederlund K, Franco-Cereceda A, Svensson A, Themudo R, et al.** Hypo-attenuated leaflet thickening and reduced leaflet motion in sutureless bioprosthetic aortic valves. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(8).

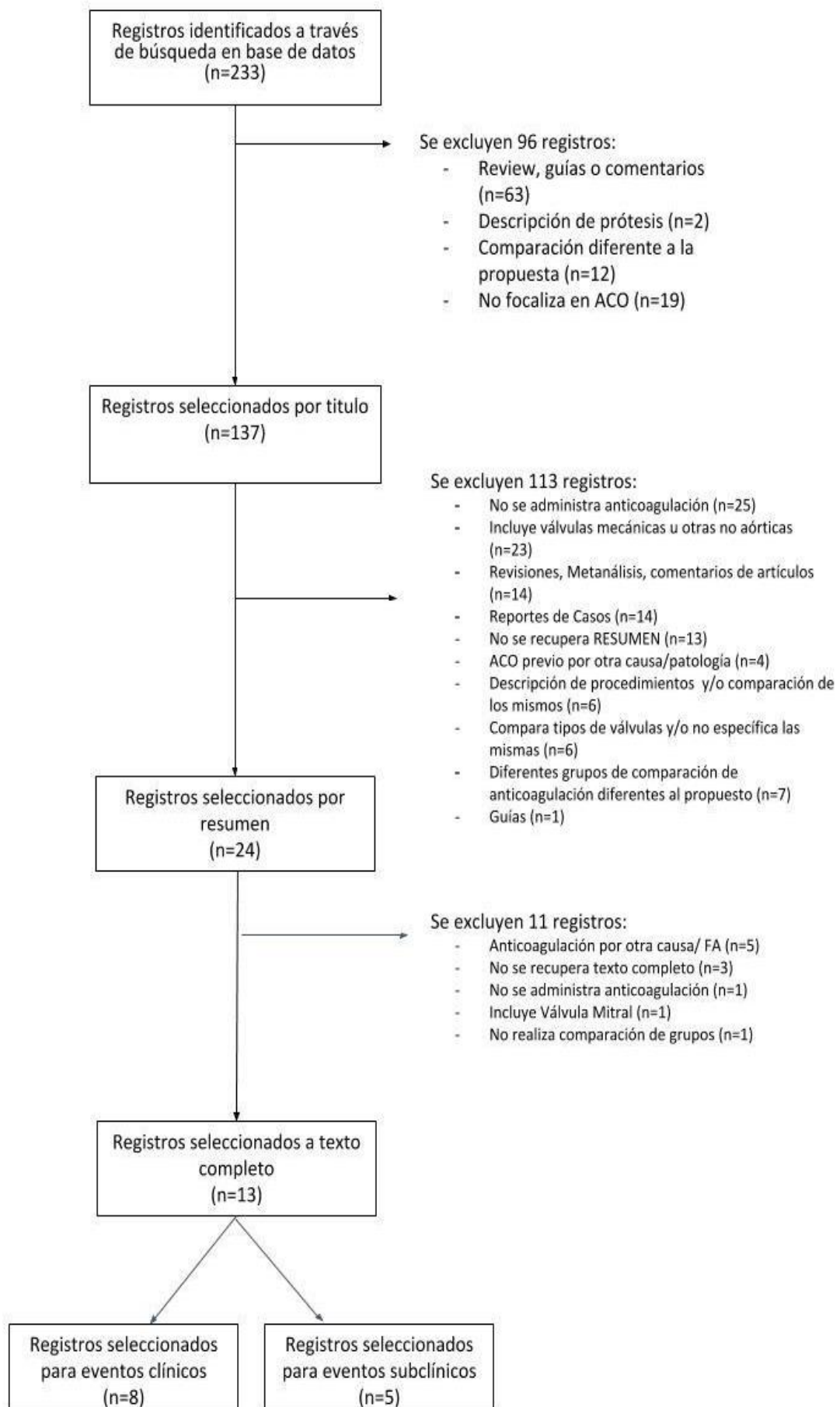
Agradecimientos:

La realización de esta monografía fue un proceso de aprendizaje y experimentación a nivel personal y grupal. Estamos agradecidas a todos aquellos que nos aportaron a este proceso de crecimiento. Nuestro agradecimiento a la Facultad de Medicina y la Universidad de la República por la oportunidad de realizar dicho trabajo, en el contexto del ciclo de Metodología Científica II.

Agradecemos a la cátedra de Metodología Científica por responder a nuestras dificultades e inquietudes durante este proceso, y ser de guía en los momentos iniciales del trabajo.

Por último, queríamos agradecer a nuestro tutor, Profesor Adjunto Victor Dayan de la cátedra de Cirugía Cardíaca de la Facultad de Medicina; por brindarnos herramientas y disponibilidad de tiempo, guiarnos y acompañarnos para llevar a cabo este proyecto.

Anexo 1: Diagrama de flujo



Anexo 2: Tabla 1

Autores	Características del estudio				Características basales de la población		
	Año	Diseño del Estudio	Periodo de Reclutamiento	Pacientes incluidos (n)	Edad	FEVI	NMHA
Aceves-Velázquez y col. 17	2017	Observacional Retrospectivo, unicéntrico.	2011-2014	N total: 147 Warfarina: 61 AAS: 68 AAS+Warfarina: 17 Sin tratamiento: 1	Warfarina: 57 ± 13.3 AAS: 61 ± 14 AAS+Warfarina: 59 ± 9.3 Sin tratamiento: 83	Warfarina: 53 ± 12.5 AAS: 55 ± 15 AAS+Warfarina: 54 ± 14 Sin tratamiento: 68	-
Rafiq S. y col. 16	2016	Ensayo clínico randomizado, unicéntrico	Junio 2005 - Marzo 2012	N total: 328 Warfarina: 167 AAS: 161	Warfarina: 73.1 ± 6.4 AAS: 72.7 ± 7.2	Warfarina: 51.4 ± 12.5 AAS: 52.6 ± 10.5	Warfarina: 2 (I-IV) AAS: 2 (I-IV)
Al-Atassi y col 10	2012	Ensayo clínico abierto, randomizado.	-	N total: 56 AAS: 28 AAS + Warfarina: 28	AAS: 72 ± 9 AAS + Warfarina: 71 ± 10	-	-
Brennan JM y col. 11	2012	Observacional Retrospectivo, multicéntrico	Enero 2004 - Diciembre 2006	N total: 25656 Warfarina: 2999 AAS: 12457 AAS + Warfarina: 5972 otros: 4228	Warfarina: 77.0 ± 6.0 AAS: 76.4 ± 6.2 AAS+Warfarina: 76.7 ± 5.8	AAS: 54 ± 13 Warfarina: 55 ± 14 Warfarina+AAS: 53 ± 13	-
ElBardissi A. y col. 12	2010	Observacional retrospectivo, unicéntrico	Enero 2002 - Setiembre de 2008	N total: 861 Warfarina: 133 (PM=116) AAS: 728 (PM=232)	Warfarina: 74.54 ± 9.1 AAS: 68.95 ± 13.1	Warfarina: 54 ± 13 AAS: 58 ± 11	Warfarina: I 20 (15%), II 44 (33%), III 60 (45%), IV 9 (7%). AAS: I 161 (22%), II 330 (45%), III 214 (29%), IV 23 (3%).
Coli A. y col. 13	2007	Ensayo clínico randomizado, multicéntrico	Febrero 2003- Noviembre 2004	N total= 69 Warfarina: 34 AAS: 35	Warfarina 69.5 ± 3.3 AAS: 70.7 ± 3.7	Warfarina: 52.5 ± 10.2 AAS: 53.6 ± 11.6	AAS (III-IV): 25 Warfarina (III-IV): 28
Di Marco y col 14	2007	Observacional prospectivo, unicéntrico.	Junio de 2002 - Diciembre 2005	N total: 250 Warfarina: 125 AAS: 125	Warfarina: 75 ± 5 AAS: 75 ± 6	-	-
Gherli T. y col. 15	2004	Observacional Prospectivo	Enero 2001 - Diciembre 2002	N total = 249 Warfarina: 108 AAS: 141	Warfarina: 72.9 ± 7.1 AAS: 70.0 ± 8.8	Warfarina: 55.6 ± 13.6 AAS: 57.1 ± 13.6	Warfarina (III-IV): 105 AAS (III-IV): 86

Tabla 1: Características de la población incluida para análisis de eventos clínicos. AAS, ácido acetil salicílico; PM, propensity-matched; RVAQ, remplazo valvular aórtico quirúrgico.

Procedimiento y seguimiento				Eventos				
Tipo de procedimiento	CABG	Duración del tratamiento (días)	Tiempo de seguimiento (meses)	ACV/AIT	TVP	IAM	Sangrado mayor	Mortalidad
-	Warfarina: 1 ±1 AAS: 8 ±11 AAS + Warfarina: 3±17 Sin tratamiento:0	(AAS) + (AAS + Warfarina): 365 Warfarina: 210	12	-	-	-	(AAS) + (AAS + Warfarina):0 Warfarina:1	(AAS) + (AAS + Warfarina):0 Warfarina:0
RVAQ	Warfarina: 63 (38%) AAS: 56 (35%)	90	3	Warfarina: 8 (4.8%) AAS: 6 (3.7%)	Warfarina: 0 AAS: 0	Warfarina: 2 (1.2%) AAS: 5 (3.1%)	Warfarina= 9 (5.4%) AAS= 3 (1.9%)	Warfarina= 8 (4.7%) AAS= 6 (3.7%)
RVAQ	AAS: 12 AAS + Warfarina: 12	90	12	AAS: 0 AAS+Warfarina: 0	-	-	AAS: 4 Warfarina + AAS: 3	AAS: 0 Warfarina + AAS: 0
-	Warfarina 44.6% AAS 55.2% AAS + Warfarina 60.9%	90	3	Warfarina: 1% AAS: 1.0% AAS + Warfarina: 0.6%	-	-	Warfarina 1.4% AAS: 1% AAS + Warfarina 2.8%	Warfarina: 4 % AAS: 3% AAS + Warfarina 3.1%
RVAQ	-	90	3	Warfarina: 6 (5%) AAS: 39 (5%) Eventos embólicos: (emparejado) AAS:15 (7%) Warfarina: 6 (5%)	-	-	Warfarina: 6 (4.6%) AAS: 20 (2.8%) Emparejados: AAS:8 (3.5%) Warfarina 6 (5%)	Warfarina: 5% AAS: 9% al año.
RVAQ	-	90	3	Warfarina 1 (2.9%) AAS: 1(2.9%)	-	-	Warfarina: 3 (8.8%) AAS: 1 (2.9%)	En los primeros 30 días postoperatorio: Warfarina 1 (2.9%). AAS 1 (2.9%). En el seguimiento: Warfarina 2(5.9%) AAS 2(5.7%)
RVAQ	Warfarina: 34 35 AAS:	90	24 ± 14	Warfarina: 3 (2.4%) AAS: 0	-	-	Warfarina: 0 AAS: 0	Warfarina: 15 (12%) AAS: 1 (0.8%)
RVAQ	-	90	3	Warfarina: 5 (4.6%) AAS: 3 (2.1%)	-	-	AAS: 3 (2.1%) Warfarina: 4 (3.7%)	En los primeros 30 días post operatorio: Warfarina: 2 (1.9%) AAS: 1 (0.7%) En el seguimiento: Warfarina: 5 (4.6%) AAS: 3 (2.1%)

Tabla 1(continuación): Características de la población incluida para análisis de eventos clínicos. AAS, ácido acetil salicílico; PM, propensity-matched; RVAQ, remplazo valvular aórtico quirúrgico

Anexo 3: Tabla 2

Autor	Año	Tipo de estudio	Definición de trombosis protésica	Número de pacientes	Tipo de anticoagulación	Tiempo a la evaluación
Del Trigo y Cols. 32	2018	Observacional Retrospectivo Multicéntrico	VHD: aumento absoluto del gradiente de ≥ 10 mm Hg	N total: 2466 ACO: 707 No ACO: 1759	AVK NACO	12 meses
Chakravarty y Cols. 31	2017	Observacional Retrospectivo Multicéntrico	Levemente reducido ($<50\%$ de reducción) Moderadamente reducido ($50-70\%$ de reducción) Severamente reducido ($> 70\%$ de reducción) Inmóvil (ausencia de movimiento) en al menos una válvula de la válvula	N total: 890 Warfarina: 117 NACO: 107 DAPT: 208 Monoterapia AAS: 405 Nada: 53	NACO	3 meses
Jose y Cols. 34	2017	Observacional Retrospectivo Unicéntrico	Disfunción valvular (gradiente medio transvalvular > 20 mm Hg, reducción del área de la válvula aórtica a <1.2 cm ² , o regurgitación transvalvular leve más de inicio reciente)	N total: 638 AAS: 377 Warfarina: 230 NACO: 31	AVK	60 meses
Yanagisawa y Cols. 30	2017	Prospectivo Unicéntrico	HALT: Engrosamiento de las valvas hipoaténicas que se extendía > 3 mm en las direcciones lateral y longitudinal en la cara aórtica de la válvula	N total: 70 Warfarina: 11 AAS: 26 DAPT: 26 ACO+AAS: 12	AVK NACO	12 meses
Hansson y Cols. 33	2016	Observacional Retrospectivo Unicéntrico	Engrosamiento difuso de 1 o más valvas de THV o una anomalía hipofondante más focal adjunta al prospecto de THV. El hallazgo debe ser identificable en ≥ 2 planos reconstruidos	N total: 405 Warfarina: 171 AAS+Clopidogrel+sin tto: 234	AVK NACO	12 meses

Tabla 2: Características de la población incluida para análisis de trombosis protésica. VHD, valve haemodynamic deterioration; HALT, Hypo-attenuating leaflet thickening; THV, transcatheter heart valve; DAPT, Dual Antiplatelet Therapy; ACO, anticoagulantes orales; NACO, nuevos anticoagulantes orales; AAS, ácido acetil salicílico; AVK, antagonistas vitamina K.

Anexo 4: Ilustraciones

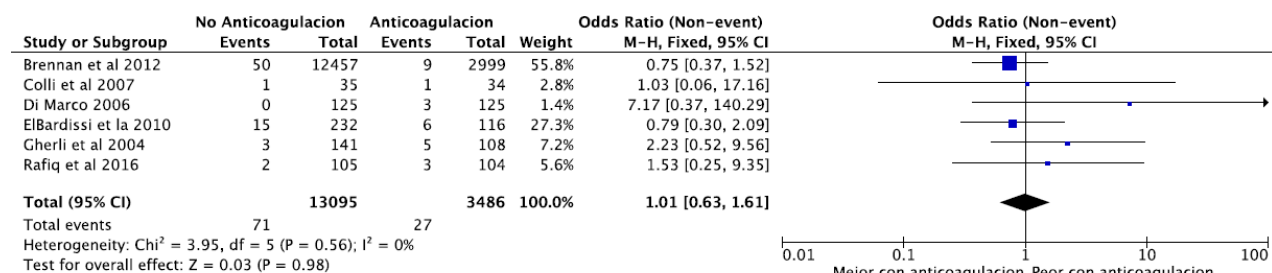


Ilustración 1: Embolia eventos clínicos

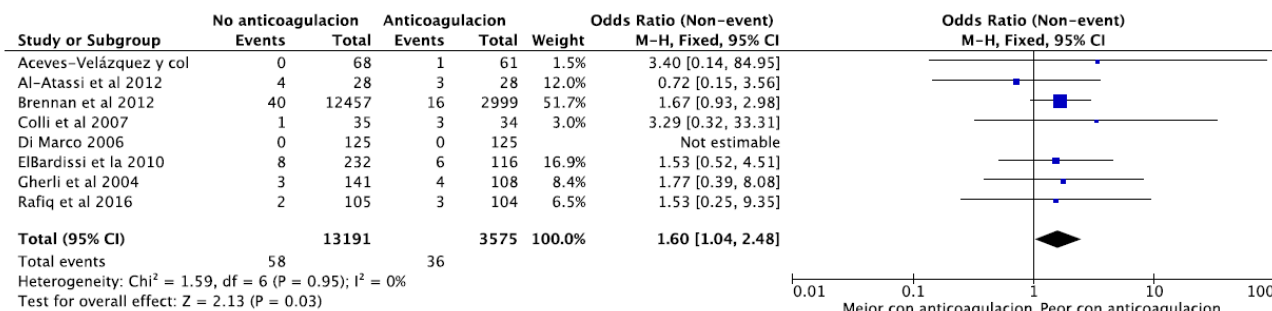


Ilustración 2: Sangrados eventos clínicos

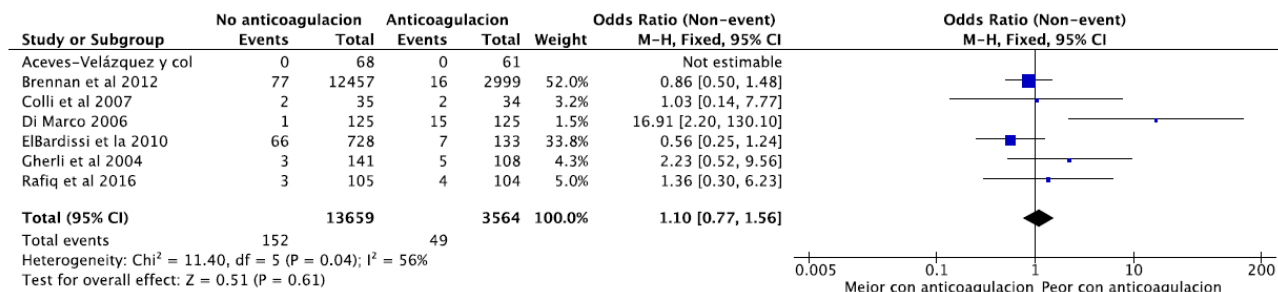


Ilustración 3: Mortalidad eventos clínicos

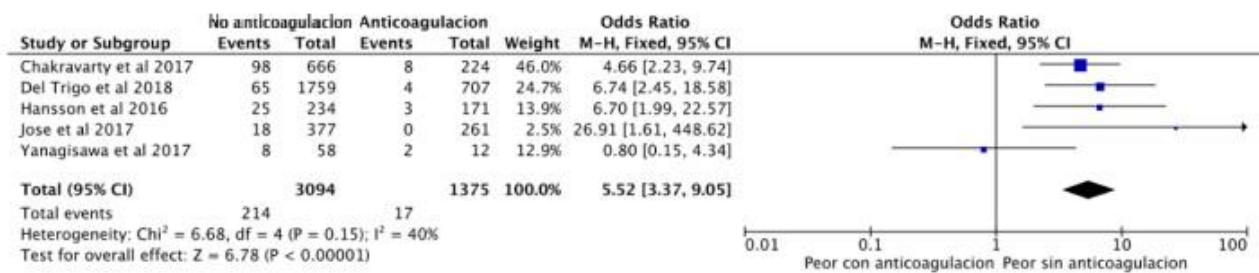


Ilustración 4: Trombosis protésica