

Artículo original

Revisión sistemática de la trombosis protésica tras implante percutáneo de válvula aórtica



Juan G. Córdoba-Soriano, Rishi Puri, Ignacio Amat-Santos, Henrique B. Ribeiro, Omar Abdul-Jawad Altisent, María del Trigo, Jean-Michel Paradis, Eric Dumont, Marina Urena y Josep Rodés-Cabau*

Quebec Heart & Lung Institute, Quebec City, QC, Canadá

Historia del artículo:

Recibido el 20 de septiembre de 2014

Aceptado el 10 de octubre de 2014

On-line el 7 de febrero de 2015

Palabras clave:

Implante percutáneo de válvula aórtica

Trombosis protésica

Estenosis de válvula aórtica

RESUMEN

Introducción y objetivos: A pesar de la rápida extensión del implante transcatheter de válvulas aórticas, la trombosis protésica tras la intervención es una complicación grave que no se ha evaluado sistemáticamente. El objetivo de este estudio es determinar las características clínicas, los criterios diagnósticos y el manejo de la trombosis protésica tras implante percutáneo de válvula aórtica mediante revisión sistemática de los datos publicados hasta la fecha.

Métodos: Se identificaron, mediante búsqueda electrónica sistemática, todos los artículos publicados en 2002-2012 relacionados con trombosis protésica como complicación tras implante percutáneo de válvula aórtica.

Resultados: Se identificaron 11 publicaciones que describían a un total de 16 pacientes (media de edad, 80 ± 5 años; el 65% varones) con trombosis protésica subaguda. En todos los casos excepto 1 (94%), se utilizaron prótesis de tipo balón expandible. Todos los pacientes recibieron doble antiagregación inmediatamente después del procedimiento y continuaban recibiendo al menos un antiagregante en el momento del diagnóstico, que se realizó una mediana de 6 meses tras el implante. La disnea progresiva fue el síntoma más común de presentación. El principal hallazgo ecocardiográfico fue un incremento en los gradientes transvalvulares (media de 10 ± 4 mmHg tras el implante a 40 ± 12 mmHg al diagnóstico), junto con el engrosamiento en las valvas. No se visualizaron directamente trombos mediante la ecocardiografía. En 3 casos la prótesis se sustituyó quirúrgicamente, mientras que el resto recibió warfarina, que consiguió un descenso efectivo de los gradientes en una mediana de 2 meses. No se produjeron embolias como consecuencia de la trombosis protésica tras implantación percutánea de la válvula.

Conclusiones: Aunque infrecuente y probablemente infracomunicada, ante la aparición de disnea progresiva junto con aumento de gradientes en los meses siguientes al implante transcatheter de válvula aórtica, se debe pensar en trombosis protésica. Aunque la visualización directa del trombo resulta difícil, la instauración precoz de anticoagulación oral puede restaurar de manera efectiva la función protésica.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Valve Thrombosis Following Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Systematic Review

ABSTRACT

Introduction and objectives: Despite the rapid global uptake of transcatheter aortic valve implantation, valve thrombosis has yet to be systematically evaluated in this field. The aim of this study was to determine the clinical characteristics, diagnostic criteria, and treatment outcomes of patients diagnosed with valve thrombosis following transcatheter aortic valve implantation through a systematic review of published data.

Methods: Literature published between 2002 and 2012 on valve thrombosis as a complication of transcatheter aortic valve implantation was identified through a systematic electronic search.

Results: A total of 11 publications were identified, describing 16 patients (mean age, $80 [5]$ years, 65% men). All but 1 patient (94%) received a balloon-expandable valve. All patients received dual antiplatelet therapy immediately following the procedure and continued to take either mono- or dual antiplatelet therapy at the time of valve thrombosis diagnosis. Valve thrombosis was diagnosed at a median of 6 months post-procedure, with progressive dyspnea being the most common symptom. A significant increase in transvalvular gradient (from $10 [4]$ to $40 [12]$ mmHg) was the most common echocardiographic feature, in addition to leaflet thickening. Thrombus was not directly visualized with echocardiography. Three patients underwent valve explantation, and the remaining received warfarin, which effectively restored

Keywords:

Transcatheter aortic valve implantation

Valve thrombosis

Aortic valve stenosis

* Autor para correspondencia: Quebec Heart & Lung Institute, Laval University, 2725 Chemin Ste-Foy, G1 V 4G5 Quebec City, Quebec, Canadá.
Correo electrónico: josep.rodés@criucpq.ulaval.ca (J. Rodés-Cabau).

the mean transvalvular gradient to baseline within 2 months. Systemic embolism was not a feature of valve thrombosis post-transcatheter aortic valve implantation.

Conclusions: Although a rare, yet likely under-reported complication of post-transcatheter aortic valve implantation, progressive dyspnea coupled with an increasing transvalvular gradient on echocardiography within the months following the intervention likely signifies valve thrombosis. While direct thrombus visualization appears difficult, prompt initiation of oral anticoagulation therapy effectively restores baseline valve function.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

AAS: ácido acetilsalicílico

ACO: anticoagulación oral

SVAQ: sustitución valvular aórtica quirúrgica

TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica

TP: trombosis protésica

INTRODUCCIÓN

La trombosis protésica (TP) tras una sustitución valvular quirúrgica es una complicación que puede poner en peligro la vida del paciente, se da principalmente en prótesis mecánicas y a menudo se asocia con una terapia de anticoagulación oral (ACO) subterapéutica¹. Las bioprótesis en posición aórtica rara vez presentan trombosis, cuya incidencia estimada es de un 0,01-1,26%²⁻⁵. El implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) es un tratamiento bien establecido de la estenosis valvular aórtica sintomática grave para pacientes cuyo riesgo de complicaciones quirúrgicas se considera prohibitivo o alto⁶. Mientras que las complicaciones tromboembólicas del TAVI, en especial los episodios cerebrovasculares periintervención, están bien descritos⁷⁻⁹, se sabe poco sobre la aparición de TP después de TAVI. Hasta la fecha, se estima que se han llevado a cabo en todo el mundo 150.000 o más intervenciones de TAVI. Sin embargo, los datos existentes sobre esta complicación se limitan a descripciones de casos aislados o pequeñas series de casos, lo cual impide una evaluación más formal de sus principales características clínicas, las estrategias de tratamiento y los resultados¹⁰⁻²². El objetivo de esta revisión sistemática es aportar una visión más amplia respecto a las características basales, la forma de presentación clínica, el tratamiento y los resultados obtenidos en los pacientes a los que se diagnostica TP después de TAVI.

MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva y sistemática en *PubMed*, *Google Scholar*, *Cochrane Library* y *BioMedCentral* de todos los artículos publicados en lengua inglesa que abordaran la trombosis como complicación del TAVI, utilizando las siguientes palabras clave: «*transcatheter aortic valve*», «*transcatheter prostheses*», «*TAVI*», «*transcatheter aortic valve replacement*», «*thrombosis*», «*thrombus*», «*dysfunction*», «*obstruction*», «*degeneration*», «*stenosis*». Se realizó también una búsqueda manual en los principales registros y ensayos clínicos relativos al TAVI. Se obtuvieron todas las publicaciones y dos investigadores (J.G. Córdoba-Soriano e I. Amat-Santos), las evaluaron de manera independiente. Se excluyeron los artículos relativos a la trombosis de implantes percutáneos valvulares en otras posiciones que no fueran la aórtica. Se extrajeron datos de características demográficas y clínicas basales, diagnóstico por la imagen, tratamientos antitrombóticos utilizados después del

TAVI, tratamiento de la TP en sí y resultados clínicos. Los datos ecocardiográficos considerados fueron la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el área y los gradientes valvulares y la presencia de fugas paravalvulares.

Análisis estadístico

Las variables discretas se presentan en forma de n (%) y las continuas, como media $\pm$ desviación estándar o mediana según la distribución de valores de la variable. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SAS versión 9.2 (SAS Institute Inc.; Cary, North Carolina, Estados Unidos).

RESULTADOS

Se identificaron 13 publicaciones que describían 18 casos de trombosis como complicación de TAVI¹⁰⁻²², incluidos 2 sujetos con TP periintervención que se incluyen y se describen por separado como TP «agudas»^{12,20}.

En la *tabla 1* se describen los datos basales y las características de la intervención de los pacientes con TP después de TAVI. La media de edad era 80 ± 5 años y predominaron los pacientes varones. No se registró fibrilación auricular en ninguno de los pacientes, y se describió la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de solo 5 pacientes. Se evaluó la presencia de trombofilia en 10 pacientes (63%); uno de ellos presentó una reducción del 50% en la actividad de la proteína S y dio un resultado positivo para crioglobulinas frías; 2 pacientes tenían antecedente de ictus y 1 paciente estaba en tratamiento crónico con ACO a causa de una embolia pulmonar previa. En la mayor parte de los pacientes se descartó la presencia de enfermedad inflamatoria sistémica, y en 2 de ellos se descartó alergia a los componentes de la prótesis.

En todos los pacientes, el TAVI se llevó a cabo para tratar una estenosis grave de la válvula aórtica nativa, excepto uno al que se realizó una intervención de «válvula en válvula» debido al fallo de una válvula aórtica protésica implantada quirúrgicamente con anterioridad. En todos los pacientes excepto uno, se llevó a cabo un TAVI con una válvula Edwards SAPIEN expandible con balón (el 25% con Edwards SAPIEN y el 69% con Edwards SAPIEN XT) (Edwards Lifesciences Inc.; Irvine, California, Estados Unidos). En 1 paciente (6%) se utilizó una válvula autoexpandible CoreValve® (Medtronic; Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos). Los tamaños de las válvulas implantadas fueron de 26 mm en el 47% de los pacientes, de 23 mm en el 20% y de 29 mm el 27%. La ecocardiografía realizada después del TAVI puso de manifiesto una media de gradiente transvalvular de 10 ± 4 mmHg y se registró la presencia de una insuficiencia aórtica residual en 4 pacientes (29%). Todos los pacientes recibieron tratamiento antiagregante plaquetario después del TAVI; el régimen de tratamiento más frecuente (86%) fue la terapia antiagregante plaquetaria combinada doble (ácido acetilsalicílico [AAS] + clopidogrel durante 1-6 meses). Ninguno de los pacientes recibió ACO después del TAVI. La mediana de tiempo entre el TAVI y el diagnóstico de TP fue de 6 (0,5-24) meses.

Tabla 1
Características basales demográficas, clínicas y de la intervención

Paciente	Edad	Sexo	STS/EuroSCORE	Factores de riesgo	Valvulopatía	Tipo de válvula, tamaño (mm)	Abordaje	Tratamiento antitrombótico		Tiempo desde implante
								Después de intervención	En el momento de la trombosis	
1 ¹⁰	84	Mujer	—/22%	Sí ^a	EA grave	SAPIEN, 23	TA	AAS indefinidamente, clopidogrel 6 meses	No ^b	6 meses
2 ¹¹	78	Varón	—/44%	—	EA grave	SAPIEN, 26	TA	AAS indefinidamente, clopidogrel 1 mes	AAS	4 meses
3 ¹³	83	Varón	5%/30%	Ictus previo	EA grave	SAPIEN XT, 26	TF	AAS indefinidamente, clopidogrel 6 meses	AAS, clopidogrel	6 meses
4 ¹³	81	Varón	3,9%/11%	—	EA grave	SAPIEN XT, —	TF	AAS, clopidogrel 3 meses	AAS	15 meses
5 ¹³	83	Varón	17%/20%	Ictus previo	EA grave	SAPIEN XT, 26	TF	—	—	24 meses
6 ¹⁴	80	Mujer	—/—	No	EA grave	SAPIEN XT, 23	—	AAS, clopidogrel	AAS, clopidogrel	10 meses
7 ¹⁴	81	Varón	—/—	—	Disfunción de bioprótesis	SAPIEN XT, 23	—	—	—	4 meses
8 ¹⁴	74	Mujer	—/—	—	EA grave	SAPIEN XT, 26	—	AAS, clopidogrel		2 meses
9 ¹⁵	74	Mujer	18,7%/—	No	EA grave	SAPIEN, 23	TF ^c	AAS < 2 semanas	No	2 semanas
10 ¹⁶	86	Varón	—/7%	No	EA grave	CoreValve®, 26	—	AAS indefinidamente, clopidogrel 3 meses	AAS	6 meses
11 ¹⁷	86	Varón	—	EP	EA grave	SAPIEN XT, 29	—	AAS, clopidogrel	AAS, clopidogrel	1 semana
12 ¹⁸	81	Mujer	—/—	—	EA grave	SAPIEN, 26	—	AAS	AAS	20 meses
13 ¹⁹	87	Varón	15,6%/29%	No	EA grave	SAPIEN XT, 29	TA	AAS indefinidamente, clopidogrel 3 meses	Clopidogrel ^d	8 meses
14 ²¹	70	Varón	—/—	—	EA grave	SAPIEN XT, 26	TF	AAS indefinidamente, clopidogrel 1 mes	AAS	6 meses
15 ²²	—	—	—/—	—	EA grave	SAPIEN XT, 29	TA	HNF 5 días, AAS indefinidamente, clopidogrel 12 meses	AAS	3 meses
16 ²²	—	—	—/—	—	EA grave	SAPIEN XT, 29	TA	HNF 5 días, AAS indefinidamente, clopidogrel 12 meses	AAS	4 meses
Casos de trombosis aguda										
17 ¹²	66	Varón	—/—	—	EA grave	SAPIEN, 23	TF		HNF, AAS, clopidogrel	Aguda
18 ²⁰	90	Varón	17%/—	FAP	EA grave	SAPIEN, 26	TF		HNF, AAS, clopidogrel	Aguda ^e

AAS: ácido acetilsalicílico; EA: estenosis aórtica; EP: embolia pulmonar; FAP: fibrilación auricular paroxística; HNF: heparina no fraccionada; STS: Society of Thoracic Surgeons; TA: transapical; TF: transfemoral.

^a Se detectó una reducción leve de la actividad de proteína S (50%) y una prueba de aglutininas frías positiva.

^b El paciente abandonó el tratamiento.

^c Llevada a cabo a través de un conducto iliaco.

^d El paciente abandonó el tratamiento con ácido acetilsalicílico a causa de epistaxis recurrentes.

^e Trombosis aguda inducida por embolia de polímero hidrófilo. Parada cardíaca 18 h después de la intervención.

Tabla 2

Manifestaciones clínicas, técnicas diagnósticas y datos ecocardiográficos

Paciente	Presentación clínica			Técnicas diagnósticas					Datos ecocardiográficos					
	Disnea progresiva	Clase de la NYHA	Otras	ETT	ETE	TC	Angio	EIC	FEVI	IAo post-TAVI	Engrosamiento de velos	GM post-TAVI	GM-diagnóstico	GM postterapéutico
1 ¹⁰	Sí	—		Sí	Sí		Sí		—	No	Sí	17	40	—
2 ¹¹	Sí	—	IAMSEST		Sí		Sí	Sí	30%	Trivial	Sí	—	—	—
3 ¹³	Sí	II		Sí	Sí				Normal	No	Sí	11	47	11
4 ¹³	Sí	II		Sí	Sí				Normal	Trivial	—	8	45	19
5 ¹³	Sí	III		Sí	Sí				Normal	Leve	—	9	37	13
6 ¹⁴	Sí	III		Sí	Sí				—	—	Sí	10	54	13
7 ¹⁴	Sí	III		Sí	Sí				—	—	Sí	15	51	9
8 ¹⁴	Sí	II		Sí	Sí				—	—	—	7	34	9
9 ¹⁵	Sí	III		Sí					59%	No	Sí	5	43	28
10 ¹⁶	Sí	III		Sí	Sí	Sí			—	—	Sí	—	41	—
11 ¹⁷	No	I	Asintomático		Sí	Sí			—	Trivial	Sí	—	9	—
12 ¹⁸	Sí	—		Sí	Sí				—	—	Sí	—	53	10
13 ¹⁹	Sí	III		Sí	Sí				60%	—	Sí	8	50	9
14 ²¹	Sí	—	Angina		Sí	Sí			—	—	Sí	—	48	6
15 ²²	Sí	IV	Muerte			Sí			—	—	Sí	—	—	—
16 ²²	Sí	IV	Muerte			Sí			—	—	Sí	—	—	—
Casos de trombosis aguda														
17 ¹²	No	—	Parada cardiaca		Sí					No	Sí		—	—
18 ²⁰	No	—	Parada cardiaca		Sí		Sí			—	—		—	—

EIC: ecocardiografía intracardiaca; ETE: ecocardiografía transesofágica; ETT: ecocardiografía transtorácica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GM: gradiente medio; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del ST; IAo: insuficiencia aórtica; NYHA: *New York Heart Association*; TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica. TC: tomografía computarizada.

En la [tabla 2](#) se describen la forma de presentación clínica, las pruebas diagnósticas y los resultados de la ecocardiografía en el momento de la presentación clínica. La mayoría de los pacientes presentaron disnea progresiva y 2 tuvieron insuficiencia cardiaca refractaria. Se descartó la endocarditis infecciosa en todos los

pacientes. En el momento de la presentación clínica inicial de la TP, la mayoría de los pacientes (63%) estaban recibiendo tratamiento antiagregante plaquetario activo: AAS en monoterapia, 6 pacientes (38%); AAS + clopidogrel, 3 (19%); clopidogrel en monoterapia, 1 (6%). En el momento de la TP, 2 pacientes (13%) no recibían

Tabla 3

Tratamiento de la trombosis y resultados clínicos

Paciente	Tratamiento de la trombosis						Tratamiento al alta			Tiempo hasta éxito (meses)	Confirmación histopatológica
	AAS	Clopidogrel	AVK	HNF	HBPM	Cirugía	AAS	Clopidogrel	AVK		
1 ¹⁰	—	—	—	—	—	Sí	—	—	—	—	Sí
2 ¹¹	—	—	Sí	Sí	—	No	—	—	Sí	1	No
3 ¹³	Sí	Sí	Sí	—	—	No	Sí	Sí	Sí	2	No
4 ¹³	Sí	No	Sí	—	—	No	Sí	No	Sí	2	No
5 ¹³	—	—	Sí	—	—	No	—	—	—	2	No
6 ¹⁴	—	—	Sí	—	—	No	—	—	Sí	3	No
7 ¹⁴	—	—	Sí	—	—	No	—	—	Sí	2	No
8 ¹⁴	—	—	Sí	—	—	No	—	—	—	2	No
9 ¹⁵	—	—	—	—	—	Sí	Sí	No	Sí	—	Sí
10 ¹⁶	—	—	—	—	—	Sí	—	—	—	—	Sí
11 ¹⁷	—	—	Sí	—	—	No	—	—	Sí	2,5	No
12 ¹⁸	—	—	Sí	—	Sí	No	—	—	Sí	10	No
13 ¹⁹	Sí	No	Sí	Sí	No	No	Sí	No	Sí	1	No
14 ²¹	Sí	Sí	Sí	—	—	No	Sí	Sí	Sí	3	No
15 ²²	—	—	—	—	—	No					Sí
16 ²²	—	—	—	—	—	No					Sí
Casos de trombosis aguda											
17 ¹²	—	—	—	Sí	—	No					Sí
18 ²⁰	Sí	Sí	No	Sí	No	No					Sí

AAS: ácido acetilsalicílico; AVK: antagonista de vitamina K; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada.

tratamiento antitrombótico y de otros 3 no había datos disponibles sobre el empleo de tratamiento antitrombótico (19%). Ninguno de los pacientes estaba en tratamiento con ACO en el momento del diagnóstico de TP.

La ecocardiografía reveló la presencia de TP en la mayoría de los pacientes, y se caracterizó por un aumento del gradiente transvalvular respecto a la situación basal (el 94% de los pacientes), con un gradiente medio en el momento del diagnóstico de TP de 43 ± 12 mmHg. Además, se registró un aumento del grosor valvular o una restricción de la movilidad de las valvas en algunos pacientes, mientras que no fue posible en todos los pacientes la visualización ecocardiográfica directa del trombo. Sin embargo, en 5 pacientes se llevó a cabo una tomografía computarizada, que reveló estructuras hipodensas compatibles con un trombo.

En la [tabla 3](#) se describe el manejo clínico de la TP. No se utilizó trombolisis en ninguno de los pacientes y en la mayoría de los casos (78%) se aplicó tratamiento con ACO; se trató a 3 pacientes mediante sustitución quirúrgica. Se describió un tratamiento antiagregante plaquetario concomitante en 4 pacientes. La media de gradiente transvalvular se redujo satisfactoriamente con ACO tras una mediana de 2 (1-10) meses. Se estableció el diagnóstico definitivo de TP en 5 pacientes tras la visualización directa en la intervención quirúrgica o durante el examen *post mortem*, mientras que en los demás casos se consideró el diagnóstico de TP tras observarse reducciones significativas de los gradientes transvalvulares durante la ACO.

Trombosis protésica aguda después de implante percutáneo de válvula aórtica

Dos de los casos de TP fueron agudos tras TAVI transfemoral de una válvula Edwards SAPIEN de primera generación. Ambos pacientes habían recibido antes de la intervención tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble además de heparina no fraccionada periintervención. En un caso, antes de la intervención se había interrumpido la ACO prescrita inicialmente por fracción de eyección del ventrículo izquierdo baja antes del TAVI. Después del implante valvular, la ecocardiografía reveló un trombo adherido al marco del *stent* en ambos. Ambos continuaron con heparina no fraccionada y, en uno de los pacientes, los intentos de aspiración manual del trombo no dieron resultado.

DISCUSIÓN

Las bioprótesis valvulares se consideran generalmente menos trombógenas que las válvulas mecánicas, lo que en muchos casos permite obviar la necesidad de ACO a largo plazo. No obstante, el riesgo de episodios tromboembólicos no es desdeñable, sobre todo en los 3 meses siguientes a la sustitución valvular aórtica quirúrgica (SVAQ)^{23,24}. Se estima que la incidencia de TP después de SVAQ es de 0,03 episodios/100 años-paciente²⁵, y la incidencia en 15 años es de un 0,37-1,26%^{3,26}. Desde la introducción del TAVI en 2002²⁷, y pese a estimarse que hasta el momento se han llevado a cabo más de 150.000 intervenciones en todo el mundo, en los ensayos clínicos a gran escala y en los estudios de registro realizados, solo se ha notificado formalmente un único caso de TP^{28–38}. Sin embargo, las descripciones clínicas aisladas de TP junto con el carácter empírico de los regímenes antitrombóticos durante y después de TAVI en la actualidad, enfatizan la importancia de realizar una revisión sistemática de este fenómeno todavía no bien descrito.

En esta revisión sistemática han aparecido varias observaciones relevantes:

- La mayor parte de los casos de TP se produjeron en el plazo de 1 año después del TAVI, con una mediana al inicio de 6 meses.
- La forma de presentación clínica predominante fue la disnea progresiva. No se informaron casos de embolia sistémica clínica. Aunque no se describió la visualización directa del trombo en la ecocardiografía, los signos morfológicos ecocardiográficos que sugerían TP fueron la reducción en la movilidad de las valvas, el engrosamiento de estas y un aumento progresivo de gradientes transvalvulares.
- Hubo un predominio de casos de TP después de TAVI expandible con balón.
- La TP después del TAVI se trató con éxito mediante ACO, con restablecimiento eficaz de la función de la válvula protésica y la función hemodinámica.

Forma de presentación clínica e instrumentos diagnósticos

Después del alivio inicial de los síntomas tras el TAVI por una estenosis aórtica grave, la disnea creciente combinada con un gradiente transvalvular en aumento progresivo fue una observación casi universal entre los pacientes con TP después de TAVI. Estas observaciones parecen análogas a la naturaleza y el momento de aparición de la TP después de SVAQ con bioprótesis^{3–5}. La mediana de tiempo tras el TAVI en que se diagnosticó la TP fue de 6 meses, y la mayoría de los casos se diagnosticaron en el plazo de 1 año después del TAVI. Esto puede compararse con la incidencia máxima en las bioprótesis implantadas en SVAQ, que se produce tras 13–24 meses según lo descrito por Pislaru et al⁴, y con la mediana de 12 meses tras la SVAQ descrita tanto por Brown et al³ como por Jander et al³⁹. Las consecuencias inmediatas de los resultados que se presentan aquí son las relativas a promover una mayor concienciación clínica respecto a la posibilidad de TP después de TAVI, en especial en los pacientes con disnea creciente después de este. Una observación importante es que la visualización directa de trombo asociado a la válvula no parece ser un requisito para el diagnóstico y el tratamiento. Por el contrario, en los pacientes con gradiente transvalvular ecocardiográfico alto (o en aumento), debe sospecharse claramente el diagnóstico de TP, en vez de una simple degeneración valvular. Aunque las imágenes de tomografía computarizada pueden aportar evidencia visual de apoyo respecto a la presencia del trombo, esto no debe impedir que se inicie la ACO (a expensas del tratamiento antiagregante plaquetario) como medio eficaz de suprimir la TP asociada al TAVI. Tiene interés señalar que la ecocardiografía transesofágica pareció incapaz de asegurar el diagnóstico de TP en muchos de los casos presentados.

Actualmente no existen unos criterios clínicos formales para diagnosticar TP después de TAVI. Pislaru et al⁴ propusieron, basándose en su serie de SVAQ con bioprótesis, que un aumento del gradiente transvalvular $> 50\%$ respecto al basal en los 5 años posteriores a la SVAQ (en ausencia de aumento de flujo), en combinación con la presencia de cúspides engrosadas/inmóviles (o una masa móvil manifiesta), debe indicar una probable TP⁴. Sin embargo, puede ser algo prematura la extrapolación directa sin una evaluación prospectiva formal de esos criterios a la población tratada con TAVI. Es importante señalar que actualmente estos criterios no deben ser obstáculo para la ACO de los pacientes en que se sospecha claramente TP después de TAVI.

Prevención y tratamiento de la trombosis protésica después del implante percutáneo de válvula aórtica

Después de una SVAQ con una válvula bioprotésica, diversas guías de práctica clínica coinciden en recomendar el tratamiento con AAS o ACO durante los primeros 3 meses tras la intervención

quirúrgica, seguido de AAS en monoterapia a largo plazo^{40,41}. Sin embargo, la práctica clínica al respecto continúa siendo heterogénea⁴²⁻⁴⁶, probablemente debido a que estas guías se basan sobre todo en datos observacionales retrospectivos^{23,24,47,48}.

Después de un TAVI, actualmente se recomienda y se utiliza el tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble (AAS más clopidogrel) en la mayoría de los centros, pero la duración del tratamiento con clopidogrel presenta grandes diferencias entre los distintos estudios (con periodos de entre 1 y 6 meses)⁴⁹. Esta falta de consenso se refleja en la heterogeneidad significativa del tratamiento antitrombótico aplicado después del TAVI en los casos de TP descritos en la presente revisión, de tal modo que en el momento del diagnóstico de TP un 57% de los pacientes estaban recibiendo AAS en monoterapia y un 21%, tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble. Merie et al⁴⁸ observaron un riesgo reducido de episodios tromboembólicos y muerte cardiovascular con la ACO en los primeros 6 meses tras la SVAQ con bioprótesis. Las guías clínicas establecen que los factores de riesgo tromboembólico (como fibrilación auricular, disfunción sistólica ventricular izquierda, antecedente de tromboembolia y estado de hipercoagulabilidad conocido) son motivos importantes para considerar la ACO después de SVAQ de bioprótesis^{40,41}. Presentaban factores de riesgo de trombosis 6 (38%) pacientes de la presente cohorte de TP después de TAVI. Esto resalta la importancia de un abordaje individualizado de la profilaxis tromboembólica después de un TAVI. En futuros estudios como el ensayo piloto actualmente en marcha ARTE (*Aspirin versus Aspirin Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation*) (NCT01559298) probablemente se obtendrán datos clave para la planificación y diseño de nuevos ensayos clínicos a gran escala sobre la mejor estrategia antitrombótica después de TAVI.

Aunque las estrategias tradicionales de tratamiento definitivo de la TP después de la SVAQ incluían una nueva intervención quirúrgica o la trombolisis, esas opciones de tratamiento conllevan un riesgo considerable^{39,50,51}. A la mayoría de los pacientes con TP asociada a TAVI se los trató con éxito mediante ACO, y estos pacientes presentaron una mejoría clínica y hemodinámica significativa, con normalización de los gradientes transvalvulares después de 2 meses de ACO. Estos resultados son análogos a los del uso eficaz de la ACO para abordar la TP en la población sometida a recambio valvular aórtico y mitral con bioprótesis^{4,39,51}. Considerados en conjunto, estos resultados respaldan el fundamento de instaurar la ACO para los pacientes sometidos a TAVI y con sospecha de TP, incluidos los que presentan disnea progresiva, engrosamiento de valvas, restricción de la movilidad de las valvas y gradiente transaórtico ecocardiográfico en aumento progresivo. Sin embargo, la duración de la ACO continúa sin estar clara y se deberá determinar individualizadamente. En caso de que se suspenda la ACO, es recomendable instaurar tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble y mantener vigilancia ecocardiográfica frecuente.

Tasas de trombosis diferentes con las válvulas aórticas percutáneas de balón y autoexpandibles

La mayor parte de los casos de TP se dieron tras implantar una válvula expandible con balón. Aunque es difícil determinar los mecanismos exactos que subyacen a estas observaciones, es probable que la TP después del TAVI esté relacionada con la compleja interrelación de diversos fenómenos relacionados con el paciente, la intervención y la válvula. Tanto la Edwards SAPIEN como la CoreValve[®] son válvulas pericárdicas con *stent*, que incorporan tejido bovino y porcino, respectivamente^{6,52}. Sin embargo, el diseño del marco del *stent* y la composición de cada válvula presentan diferencias sustanciales; la CoreValve[®] es más

larga y está hecha de nitinol, mientras que la Edwards SAPIEN es más corta y es de acero inoxidable o cobalto-cromo. Parece plausible que el marco metálico pudiera ser un nido para la formación del trombo, en especial mientras no se ha producido la endotelización completa, lo cual puede requerir hasta 12 meses o más.^{9,53,54} Además, la válvula de Edwards SAPIEN contiene un faldón de tereftalato de polietileno, diseñado para minimizar la regurgitación paravalvular, que no está presente en la CoreValve[®]. No obstante, Ducci et al⁵⁵ observaron *in vitro* que ambos diseños de válvula aórtica percutánea dan lugar a una reducción del flujo en el seno de Valsalva, lo cual contribuye a producir una relativa estasis de la sangre en el lado aórtico de la válvula. Estos factores hemodinámicos relacionados con la válvula probablemente se compliquen aún más por la aparición de fisuras, perforación y denudación endotelial en las valvas de la válvula nativa tras la dilatación con balón antes del TAVI, lo cual constituye un nuevo estímulo para un medio protrombótico localizado.

Limitaciones

La presente revisión tiene varias limitaciones que deben ser objeto de consideración. Es probable que el presente análisis se vea afectado por un sesgo de notificación/publicación, lo cual limita la estimación exacta de la incidencia real de TP después de TAVI y sus características clínicas. Esto impide, además, extraer conclusiones válidas respecto a las diferencias en las tasas de TP entre los diseños valvulares expandibles con balón y autoexpandibles. Es probable que haya un grado adicional de sesgo de notificación en el elevado número de pacientes que fallecieron en otros tiempos tras el TAVI y no fueron objeto de evaluación diagnóstica formal antes de la muerte o examen *post mortem*. Además, es posible que otras asociaciones clínicas (es decir, fibrilación auricular, trombofilias, etc.) no se hayan producido o no se las haya evaluado sistemáticamente. A pesar de ello, la presente revisión sistemática aporta un primer resumen general sobre una complicación importante, prevenible y tratable después del TAVI.

CONCLUSIONES

A medida que la aceptación mundial del TAVI para tratar la estenosis aórtica grave continúe creciendo de manera exponencial, se observarán con mayor frecuencia algunas complicaciones muy poco comunes de este paradigma terapéutico en evolución. Dada la actual incertidumbre respecto al régimen óptimo de tratamiento durante y después del TAVI, los clínicos deben tener una mayor concienciación respecto a la TP después del TAVI. La visualización directa del trombo no es necesaria para un diagnóstico de TP después de TAVI. Por el contrario, en los pacientes con disnea progresiva y aumento ecocardiográfico del gradiente transaórtico, la ACO puede ser una forma eficaz de restablecer la función valvular normal.

CONFLICTO DE INTERESES

J. Rodés-Cabau y E. Dumont son consultores de Edwards Lifesciences. J.G. Córdoba-Soriano recibió apoyo de Abbot Vascular y Fundación Biotyc, Albacete, España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sun JC, Davidson MJ, Lamy A, Eikelboom JW. Antithrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends. *Lancet*. 2009;374:565-76.

2. Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG, Oprian C, Kim T, Rahimtoola S. A comparison of outcomes in men 11 years after heart-valve replacement with a mechanical valve or bioprosthesis. *N Engl J Med*. 1993;328:1289–96.
3. Brown ML, Park SJ, Sundt TM, Schaff HV. Early thrombosis risk in patients with biologic valves in the aortic position. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144:108–11.
4. Pislaru SV, Hussain I, Pellikka PA, Maleszewski JJ, Hanna RD, Schaff HV, et al. Misconceptions, diagnostic challenges and treatment opportunities in bioprosthetic valve thrombosis: lessons from a case series. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezu201>.
5. Dürreman N, Pellerin M, Bouchard D, Hébert Y, Cartier R, Perrault LP, et al. Prosthetic valve thrombosis: twenty-year experience at the Montreal Heart Institute. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:1388–92.
6. Rodes-Cabau J. Transcatheter aortic valve implantation: current and future approaches. *Nat Rev Cardiol*. 2011;9:15–29.
7. Nombela-Franco L, Webb JG, De Jaegere PP, Toggweiler S, Nuis RG, Dager AE, et al. Timing, predictive factors, and treatment of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circulation*. 2012;126:3041–53.
8. Eggebrecht H, Schmermund A, Voigtländer T, Kahlert P, Erbel R, Mehta RH. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention*. 2012;8:129–38.
9. Fanning JP, Walters DL, Platts DG, Eeles E, Bellapart J, Fraser JF. Characterization of neurological injury in transcatheter aortic valve implantation. How clear is the picture? *Circulation*. 2014;129:504–15.
10. Trepels T, Martens S, Doss M, Fichtlscherer S, Schächinger V. Thrombotic restenosis after minimally invasive implantation of aortic valve stent. *Circulation*. 2009;120:e23–4.
11. Kefer J, Astarci P, Renkin J, Glineur D, Pierard S, Seldrum S, et al. Thrombotic aortic restenosis after transapical Sapien valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:289–92.
12. Tay ELW, Gurvitch R, Wijesinghe N, Nietlispach F, Wood D, Allard M, et al. Valve thrombosis after transcatheter heart valve implantation. *EuroIntervention*. 2011;7:170–1.
13. Latib A, Messika-Zeitoun D, Maisano F, Himbert D, Agricola E, Brochet E, et al. Reversible Edwards Sapien XT dysfunction due to prosthesis thrombosis presenting as early structural deterioration. *J Am Coll Cardiol*. 2013;19:787–9.
14. Cota L, Stabile E, Agrusta M, Soropago G, Pucciarelli A, Ambrosini V, et al. Bioprostheses “thrombosis” after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2013;19:789–91.
15. Greason KL, Mathew V, Sarano ME, Maleszewski JJ, Suri RM, Rihal CS. Early transcatheter aortic valve thrombosis. *J Card Surg*. 2013;28:264–6.
16. Lancellotti R, Radermecker MA, Weisz SH, Legrand V. Subacute transcatheter CoreValve thrombotic obstruction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6:e32–3.
17. Pache G, Blanke P, Zeh W, Jander N. Cusp thrombosis after transcatheter aortic valve replacement detected by computed tomography and echocardiography. *Eur Heart J*. 2013;34:3546.
18. Orbach A, Karkabi B, Shiran A. Reversible restenosis after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:350.
19. Pergolini A, Pino PG, Zampi G, Polizzi V, Musumeci F. Thrombotic aortic restenosis after transapical SAPIEN valve implantation. *J Card Surg*. 2014;29:204–8.
20. Sanon S, Maleszewski JJ, Charanjit SR. Hydrophilic embolism induced acute transcatheter aortic valve thrombosis: a novel complication. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;83:1152–5.
21. De Brito Jr FS, Caixeta AM, Vieira ML, Nomura G, Figueiredo GL, Perin M, et al. Pseudo early degeneration of a transcatheter aortic valve prosthesis due to thrombosis. *EuroIntervention*. 2014 [Epub ahead of print]. pii: 20130812-04.
22. Leetmaa TH, Poulsen SH, Norgaard BL, Klaaborg KE, Terp K, Hoyer S, et al. Two cases of thrombotic stenosis in SAPIEN XT valves after transapical implantation. *EuroIntervention*. 2014;10:270.
23. 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.
24. Mydin MI, Dimitrakakis G, Younis J, Nowell J, Athanasios T, Korliouros A. Optimal thromboprophylaxis following bioprosthetic aortic valve replacement: still a matter of debate? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15:109–14.
25. Puvimanasinghe JP, Steyerberg EW, Takkenberg JJ, Eijkemans C, Van Herwerden LA, Bogers AJ, et al. Prognosis after aortic valve replacement with a bioprosthesis: predictions based on meta-analysis and microsimulation. *Circulation*. 2001;103:1535–41.
26. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1152–8.
27. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcified aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106:3006–8.
28. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597–607.
29. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364:2187–98.
30. Lefevre T, Kappetein AP, Wolner E, Nataf P, Thomas M, Schächinger V, et al. One year follow-up of the multi-centre European PARTNER transcatheter heart valve study. *Eur Heart J*. 2011;32:148–57.
31. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Feindel CM, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1080–90.
32. Gilard M, Eltchaninoff H, Lung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2012;366:1705–15.
33. Jilaihawi H, Chakravarty T, Weiss RE, Fontana GP, Forrester J, Makkar RR. Meta-analysis of complications in aortic valve replacement: comparison of Medtronic-CoreValve, Edwards-Sapien and surgical aortic valve replacement in 8,536 patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;80:128–38.
34. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2012;366:1686–95.
35. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefèvre T, Treede H, et al. One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation*. 2011;124:425–33.
36. Moat NE, Ludman P, De Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis. The U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2130–8.
37. Linke A, Wenaweser P, Gerckens U, Tamburino C, Bosmans J, Bleiziffer S, et al. Treatment of aortic stenosis with a self-expanding transcatheter valve: the International Multi-centre ADVANCE Study. *Eur Heart J*. 2014;35:2672–84.
38. Adams DH, Popma J, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb M, et al; U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370:1790–8.
39. Jander N, Kienle RP, Kayser G, Neumann FJ, Gohlke-Baerwolf C, Minners J. Usefulness of phenprocoumon for the treatment of obstructing thrombus in bioprostheses in the aortic valve position. *Am J Cardiol*. 2012;109:257–62.
40. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello EA, Erwin JP, Guyton RA, et al; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:2440–92.
41. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2012;33:2451–96.
42. Cáceres-Loriga FM, Pérez-López H, Santos-Gracia S, Morlans-Hernandez K. Prosthetic heart valve thrombosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Int J Cardiol*. 2006;110:1–6.
43. Colli A, Verhoye JP, Heijmen R, Strauch JT, Hyde JA, Pagano D, et al. Anti-thrombotic therapy after bioprosthetic aortic valve replacement: ACTION Registry survey results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33:531–6.
44. Brennan JM, Alexander KP, Wallace A, Hodges AB, Laschinger JC, Jones KW, et al. Patterns of anticoagulation following bioprosthetic valve implantation: observations from ANSWER. *J Heart Valve Dis*. 2012;21:78–87.
45. Sundt TM, Zehr KJ, Dearani JA, Daly RC, Mullany CJ, McGregor CGA, et al. Is early anticoagulation with warfarin necessary after bioprosthetic aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:1024–31.
46. Roudaut R, Serri K, Lafitte S. Thrombosis of prosthetic heart valves: diagnosis and therapeutic considerations. *Heart*. 2007;93:137–42.
47. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, O'Brien S, Booth MD, 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. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:971–7.
48. Merie C, Kober L, Skov Olsen P, Andersson CH, Gislason G, Jensen JS, 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.
49. Rodés-Cabau J, Daurman HL, Cohen MG, Mehran R, Small EM, Smyth SS, et al. Antithrombotic treatment in transcatheter aortic valve implantation. Insights from cerebrovascular and bleeding events. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2349–59.
50. Huang G, Schaff HV, Sundt TM, Rahimtoola SH. Treatment of obstructive thrombotic prosthetic heart valve. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1731–6.
51. Butnaru A, Shaheen J, Tzivoni D, Tauber R, Bitran D, Silberman S. Diagnosis and treatment of early bioprosthetic malfunction in the mitral valve position due to thrombus formation. *Am J Cardiol*. 2013;112:1439–44.
52. Mohammadi H, Mequanint K. Prosthetic aortic heart valves: modeling and design. *Med Eng Phys*. 2011;33:131–47.
53. Tay EL, Gurvitch R, Wijesinghe N, Nietlispach F, Wood D, Cheung A, et al. A high-risk period for cerebrovascular events exists after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:1290–7.
54. Linke A, Höllriegel R, Walther T, Schierle K, Wittekind C, Ender J, et al. Ingrowth of a percutaneously implanted aortic valve prosthesis (CoreValve) in a patient with severe aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2008;1:155–8.
55. Ducci A, Tzamtzis S, Mullen MJ, Burresci G. Hemodynamics in the Valsalva sinuses after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *J Heart Valve Dis*. 2013;22:688–96.