

**CURSO BIANUAL  
SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA**

**CICLO 2023-2024**

**TEMA:**

**¿Es la Hipoatenuación y la Restricción del movimiento valvar relevante para los pacientes sometidos a reemplazos valvulares aórticos ?**

**Número de inscripción: 110**

**ÍNDICE**

<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	Página 3
<b>METODOLOGÍA .....</b>	Página 4
<b>DESARROLLO .....</b>	Página 5
A. Definición y características 5	
B. Epidemiología 6	
C. Diagnóstico 9	
D. Histología - Anatomopatología y Mecanismos involucrados 11	
E. Impacto Clínico 12	
F. Prevención y Tratamiento 17	
<b>DISCUSIÓN .....</b>	Página 22
<b>CONCLUSIONES .....</b>	Página 26
<b>TABLAS Y FIGURAS .....</b>	Página 27
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	Página 39
<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	Página 41

## INTRODUCCIÓN

Desde hace más de una década, el Reemplazo Valvular Aórtico Transcateter (TAVI) ha transformado el tratamiento de los pacientes con Estenosis Aórtica (EA).<sup>1</sup> Con el correr de los años se ha publicado una enorme cantidad de información y estadística acerca del proceso y aunque contamos con seguimiento a 5 años y a 10 años, se encuentra pendiente la durabilidad de la válvula a largo plazo y cuáles son los factores que determinan la misma.<sup>2</sup>

Con el auge del tratamiento percutáneo es en 2015 cuando se comienzan a reportar los primeros casos de trombosis valvulares.<sup>3</sup> Esta publicación inicial fue de las primeras en describir la reducción de la motilidad valvar (RLM) (cuyas siglas provienen de la palabra “*reduced leaflet motion*”) asociadas con hipoatenuaciones de valvas engrosadas , *hypoattenuated leaflet thickening* (HALT) ,en la evaluación tomográfica de prótesis de colocación percutáneas si se encontraban presentes la hipoatenuación con una reducción mayor al 50 % de la motilidad definió como hipoatenuación que afecta al movimiento “ HAM ” .Los reportes iniciales mostraron una incidencia muy alta, de alrededor del 40 % en el estudio PORTICO IDE aunque registros posteriores con otros tipos de prótesis evidenciaron prevalencias más bajas ; 13 % en dos registros iniciados el SAVORY y el RESOLVE.<sup>3</sup>Dado que la descripción inicial de este fenómeno se realizó en prótesis de colocación percutánea, se planteó la hipótesis de que se trataba de un fenómeno limitado a este tipo de válvulas protésicas. Sin embargo, nuevas publicaciones demostraron que también se podían observar en reemplazos quirúrgicos de la válvula aórtica (CRVAo). De estos datos observacionales también surge que los pacientes que recibían tratamiento anticoagulante tenían menor incidencia de HALT y RLM y que aquellos que presentaban estas condiciones y recibían anticoagulación revertían el cuadro en una gran proporción. Si bien no se observaron diferencias significativas en los puntos finales clínicos en el PORTICO en aquellos pacientes con HALT y RLMs registros posteriores describen una mayor frecuencia de accidente cerebro vascular (ACV) y accidentes isquémico transitorio (AIT) como también limitaciones en la apertura valvular y posibles afectaciones en la durabilidad de la válvula.

4-5-6

Después de este reporte la comunidad científica se preguntó ¿Cuál es la incidencia de HALT y RLM ? ¿ Es un fenómeno aislado de la TAVI o afecta también a las bioprótesis reemplazadas de forma quirúrgica? ¿ Este hallazgo está formado por un trombo? ¿ Cuál es el impacto clínico que tienen estos hallazgos tomográficos? ¿ Cuál es la historia natural ? ¿ Qué efectos tiene el tratamiento con anticoagulantes? ¿ Debe tratarse? ¿Cuál es el mejor esquema antitrombótico para prevenirlo?

El objetivo de esta monografía es responder estas preguntas sobre la hipoatenuación y engrosamiento valvar asociado y no asociado a la restricción en la motilidad

## **METODOLOGÍA**

Se utilizó para realizar la búsqueda bibliográfica la base de datos Medline a través de PubMed, Cochrane Library Y LILACS , las palabras claves fueron : “ *hypoattenuated leaflet thickening* “ “ *HLM*”; “ *leaflet thrombosis* ”; “ *reduced leaflet motion; subclinical leaflet thrombosis; RLM* ” ya sea utilizadas de forma aislada o combinada .

Se restringió la misma a los idiomas inglés y español, sin restricción en la fecha de publicación

Clasificada por fecha y relevancia según revista publicada, cantidad de pacientes, años de seguimiento y método.

A partir de los hallazgos se llevó a cabo una revisión sistemática y analítica de la literatura seleccionada, ampliando nuevamente la búsqueda a partir de los mismos.

Por último, con la información recolectada se realizó un análisis crítico y objetivo del tema.

## DESARROLLO

### Definición y Características

A partir de la década de los 90 surge la idea de la Implantación Transcatéter de la Válvula Aórtica (TAVI). Es consecuencia de la percepción de que los resultados hemodinámicos y clínicos a largo plazo de la valvuloplastia aórtica para tratar la estenosis aórtica no eran satisfactorios. Así, Anderson y Cribier desarrollaron los sistemas TAVI expandibles con balón, mientras que Figulla y Laborde crearon los sistemas TAVI auto expandibles. Visiones escépticas por parte de los cirujanos y la industria retrasaron el rápido desarrollo de esta novedosa terapia disruptiva hasta 2002, cuando Alain Cribier demostró por primera vez la validez de su concepto en humanos(Cribier et al. 2002) .Inicialmente en pacientes de alto riesgo quirúrgico o inoperables en los estudios Partner 1B y el CoreValve Extreme Risk Pivotal Trial ,y luego ganando terreno en pacientes de riesgo quirúrgico intermedio y bajo ,volviéndose parte del tratamiento estándar de la Estenosis Aórtica.<sup>7-8-9-10-11-12-13-18</sup> Al ir disminuyendo la edad de los pacientes intervenidos, su riesgo y las complicaciones asociadas al procedimientos, los investigadores se preguntaron cuál es el pronóstico a largo plazo de las mismas, siendo sujeto de numerosas investigaciones la disfunción valvular.<sup>12</sup>

A pesar de los excelentes resultados clínicos análisis de los reemplazos valvulares en imágenes tomográficas con volumen renderizado en 4D despertaron la preocupación por la trombosis de la válvula y la restricción al movimiento.<sup>3-13</sup> La trombosis que es la causa de la hipoatenuación y engrosamiento valvar y la restricción del movimiento de la valva asociado al reemplazo valvular transcateter o quirúrgico es un fenómeno multifactorial que involucra la presencia de un cuerpo extraño, la bioquímica específica del paciente, y formas de flujo complejas.

En el año 2015 se publica en NEJM sobre la posible presencia de trombosis subclínica en las valvas de bioprótesis aórticas de colocación percutánea.<sup>3</sup> El estudio surge como consecuencia del hallazgo durante el registro PORTICO IDE en un paciente que sufrió un ACV luego del recambio valvular percutáneo (TAVI).<sup>19</sup> .Dentro del protocolo del PORTICO IDE se estudió a un subgrupo de pacientes con Tomografía Computarizada (TC), y se encontró RLM en el paciente que sufrió el accidente isquémico y en pacientes asintomáticos.

Estos descubrimientos llevaron a desarrollar una investigación más exhaustiva tanto de los casos como de los datos que tenían tanto tomográficos como ecocardiográficos ya que se demostró que no eran casos aislados. A su vez se iniciaron dos registros para valorar las bioprótesis en recambios valvulares percutáneas y quirúrgicos: el RESOLVE y el SAVORY.

Para tratar de homogeneizar los criterios en los distintos registros y estudios se definieron estas entidades de la siguiente manera:

HALT: se definió inicialmente por R.R. Makkar y cols, luego a través de diversas revisiones sistemáticas se protocolizó la evaluación de la válvula siendo en los estudios clínicos la definición más aceptada la de un aumento en el grosor de la valva con apariencia meniscal típica en al menos 2 proyecciones de reformación multiplanar diferentes y presente en al menos 2 intervalos de tiempo de reconstrucción diferentes, al ser evaluado por tomografía computarizada.<sup>3-20</sup>

RLM: la restricción del movimiento valvar se define a través de la extensión del engrosamiento de las cúspides y se clasificó semicuantitativamente en vistas de eje largo, alineadas cuidadosamente con el centro de la cúspide de la válvula protésica en relación con la participación a lo largo de la valva curvilínea desde la base, utilizando una escala de clasificación de 4 niveles: ninguno, 25%, 26% al 50%, 51% al 75%, y >75%. En caso de observarse un engrosamiento de las valvas, se evaluó la presencia de restricción de las valvas en sistole como ausente (es decir, movimiento normal de las valvas), parcialmente restringida e inmóvil).<sup>6</sup> (Figura 1)

HAM: es la Hipoatenuación que afecta al movimiento está compuesta por los dos conceptos definidos previamente y extendido en el apartado de valoración tomográfica que son 1) la presencia de hipoatenuación combinado con 2) restricción al movimiento valvar de forma significativa ( $\geq 50\%$ ) en el movimiento de las válvulas en la evaluación tomográfica en 4D.<sup>20</sup>

La interrupción transitoria de 11 meses del estudio PORTICO IDE por parte de St. Judes fue consecuencia de que la FDA alertó sobre los posibles efectos a largo plazo del HALT, RLM, HAM. Demandó más estudios y registros donde se describa la incidencia, la prevalencia, su relación con el tipo de prótesis, la historia natural, el impacto clínico y la respuesta al tratamiento anticoagulante.<sup>21</sup>

#### EPIDEMIOLOGÍA Y PREVALENCIA:

Prevalencia en estudios observacionales , retrospectivos y prospectivos:

Inicialmente en el trabajo pionero de Makkar y col se describe una incidencia de HALT del 13 % de los pacientes.<sup>3</sup> Luego Chakravarty y cols publicaron un estudio observacional basado en los registros RESOLVE y SAVORY donde describen que de 752 pacientes sometidos a TAVI existían 101 con HALT un 13 % ; consecuente con los análisis previos. Al analizar los reemplazos quirúrgicos (CRVAo) registraron una incidencia del 4 % ,con una media de tiempo para la adquisición de la imagen de 54 días para la TAVI y 106 para CRVAo.<sup>4</sup> Yanagisawa y cols publican una incidencia del 14 % post TAVI en consecuencia con los resultados publicados por Ruile y colaboradores un año posterior quienes describen post TAVI un 13 %.<sup>22-23</sup>

Tang y cols en el año 2019 publica una incidencia 9.1 % sobre 287 pacientes analizados .Los pacientes que desarrollaron HALT tenían un gradiente aórtico basal más bajo (33.6 +-9.6 vs 39.1

+- 13.0 p=0.04) y una velocidad pico aórtica más baja (3.7 +- 0.5 vs. 4.0 +- 0,6 p = 0.03 ) y con mayor frecuencia habían sido tratados con válvulas expandibles con balón (73% de todos los casos de HALT.<sup>24</sup>

Garcia y cols en el 2022 publica una incidencia del 12.3 % Los pacientes con HALT+ eran mayores (edad mediana [rango intercuartílico] 83 años [80–87] versus 81 años [76–86]; P=0.002), menos propensos a tener diabetes (20% versus 31%; P=0.077), y a recibir anticoagulantes antes del procedimiento (warfarina 14% versus 23%; P=0.089, inhibidores del factor Xa (1.3% versus 8.8%; P=0.036). Según la ecocardiografía, los pacientes con HALT+ tenían gradientes medios aórticos pre-procedimiento más bajos (36 mm Hg [29–42] versus 40 mm Hg [32–47]; P=0.014) y velocidad pico de la aorta (m/s) (3.9 [3.5–4.3] versus 4.1 [3.7–4.4]; P=0.036). No se observaron diferencias en el tamaño anular basal de la TC ni en las variables del procedimiento, incluido el tipo de válvula, entre los pacientes con HALT+ y HALT.<sup>6</sup>

Hein en el mismo año un 16 % sobre 804 pacientes analizados .<sup>25</sup>

Prevalencia reportadas en Metaanálisis:

Rashid y cols publicaron en el 2018 un metaanálisis de estudios observacionales donde registran que 6 estudios cumplen con los requisitos para ser analizados y describen en los mismos una incidencia ponderada del 13 % (95% CI: 8.7-17.5%) sobre 1566 pacientes post TAVI y del 3.6% % en los post CRVAo.<sup>26</sup>

En el 2020 Sannino y cols publican un metaanálisis cuyo objetivo primario era describir la incidencia : incluyen para su metaanálisis 22 estudios con un total de 11.567 pacientes y describen una incidencia del 13% para los pacientes solo con doble antiagregación plaquetaria post TAVI y 4 % para los pacientes que recibían cualquier tipo de anticoagulación oral . La incidencia global de trombosis tanto clínica como subclínica reportada fue 8% (95% CI: 5% a 13%, I<sup>2</sup> = 96.4%).<sup>27</sup>

Bogyi y cols en el 2021 publican otro metaanálisis en este se reúnen 25 estudios donde se analizan 11098 pacientes que registró como media un 6 % la incidencia a 30 días con muchas diferencias registradas entre los distintos tipos de válvulas utilizadas. Siendo las PÓRTICO con un 22 % mientras que las CoreValve tenían un registro de 1 % .<sup>5</sup>

En la Tabla 1 se resumen la prevalencia de HALT y RLM en los distintos estudios.

**Incidencia en trabajos randomizados con al menos 2 tomografías realizadas:**

Posterior a las recomendaciones de la FDA, los estudios de bajo riesgo en TAVI debían presentar subanálisis tomográficos donde se categorizarán los fenómenos trombóticos asociados a los recambios y detectados por la presencia de HALT y RLM.<sup>21</sup> Es así que se publican en conjunto

con Evolut Low Trial y el Partner 3 dos subestudios tomográficos, donde se registraron a los pacientes mediante tomografía computarizada en 4 D a los 30 días y al año.<sup>28-29</sup>

En el subanálisis del Evolut Low Risk donde se realizó tomografía a los 30 días del reemplazo valvular ya sea quirúrgico o percutáneo se describe una frecuencia de HALT de 31 pacientes sobre 179 (17.3%) en quienes se realizó TAVI y 23 de 139 (16.5%) en el grupo que se sometió a un Reemplazo Valvular Aórtico Quirúrgico (RVAO), la frecuencia de RLM fue 23 de 157 (14.6%) para TAVI y 19 de 133 (14.3%) para el grupo quirúrgico. A un año, la frecuencia de HALT 47 de 152 (30.9%) para TAVI y 33 de 116 (28.4%) en el grupo RVAO; la frecuencia de RLM fue 45 de 145 (31.0%) para TAVI y 30 de 111 (27.0%) para CRVAo.<sup>28</sup> (TABLA 2)

Al analizar las características del procedimiento dentro de la cohorte de TAVI, no hubo diferencia significativa en el uso de pre o post dilatación o el uso de los mecanismos de recaptura. Sin embargo, hubo un perímetro anular aórtico significativamente menor en los pacientes de TAVI con HALT ( $74.8 \pm 5.9$  mm) en comparación con aquellos sin HALT ( $79.6 \pm 6.9$  mm) ( $p < 0.001$ ), y se implantaron válvulas más pequeñas en los pacientes con HALT a los 30 días.

Con respecto a la extensión del HALT y con qué frecuencia se encontró en ambos grupos: en la valva afectada en el grupo de TAVI a los 30 días y 1 año la afectación más frecuente fue en  $\leq 25\%$ , mientras que en el grupo de cirugía fue  $>25\%$  a  $50\%$ . HALT de una gravedad  $>75\%$  fue poco común en ambos grupos de tratamiento a los 30 días, pero a 1 año fue significativamente mayor en los pacientes sometidos a CRVAo en comparación con los pacientes de TAVI (6,9% vs. 1,3% para TAVI;  $p = 0,008$ ). A los 30 días, la proporción de pacientes de TAVI con HALT en 2 o 3 valvas fue significativamente menor que la de los pacientes sometidos a cirugía ( $p = 0,036$ ). A 1 año, el número de valvas engrosadas fue similar entre los grupos. De manera similar, a los 30 días, la proporción de pacientes con RLM en 2 o 3 valvas fue significativamente menor en los pacientes de TAVI que en los pacientes sometidos a cirugía ( $p = 0,034$ ), pero no fue diferente a 1 año.

En la cohorte de CRVAo, excluyendo a los pacientes con ACO, se detectó HALT al 30 día en 9 de 80 válvulas con stent (11,3%), en 0 de 2 válvulas sin stent y en 14 de 56 válvulas sin suturas (25,0%). Al 1 año, HALT se detectó en 14 de 67 válvulas con stent (20,9%), en 1 de 2 válvulas sin stent (50%) y en 17 de 46 válvulas sin suturas (37,0%). Se realizaron análisis individuales de cada valva en pacientes con HALT para examinar la relación entre la extensión con la RLM. Este

análisis demostró que las RLM de mayor gravedad, solo ocurrían en pacientes con engrosamientos mayores al 75 % a los 30 días.<sup>28</sup>

En el mismo año se publica el subestudio del Partner 3 donde se randomizaron 435 pacientes quienes habían recibido TAVI (n=221) O CRVAo (n=214). De todos los pacientes randomizados 284 tenían tomografías analizables y fueron analizados a los 30 días. 165 sometidos a TAVI de los que 22 (13%) tenían HALT y 119 sometidos a CRVAo de los que 6 (5%). Al año sobre 262 pacientes , 153 sometidos a TAVI de los que 42 tenían HALT (28%) y 109 a CRVAo de los que 22 (20%) la tenían. (TABLA 2)

Describen como predictores de HALT y RLM a la TAVI de forma significativa (estimación:  $1,40 \pm 0,55$ ;  $p = 0,0114$ ) y RLM (estimación:  $1,32 \pm 0,57$ ;  $p = 0,0204$ ) a los 30 días, pero no al año. En los pacientes con HALT no lograron demostrar predictores en las características basales de los pacientes mientras que, en los pacientes con RLM el porcentaje de sobredimensionamiento, calculado como (área basada en el tamaño de la válvula - área anular de la TC) / (área anular de la TC), fue un predictor significativo de RLM a 1 año.<sup>29</sup>

#### **Incidencia en estudios con anticoagulantes orales**

Posterior a la colocación de TAVI existe controversia con respecto a cuál es el tratamiento antitrombótico ideal posterior a la misma.<sup>30</sup> En relación a esa pregunta se realizaron varios estudios, dentro de los cuales dos incluyeron subestudios con análisis tomográficos , el Galileo 4D y el ATLANTIS 4D que compararon el uso de anticoagulantes orales frente al uso de doble antiagregación plaquetaria.<sup>31-32</sup>

En el subestudio Atlantis: se randomizaron 370 pacientes en el grupo Apixaban y en el grupo control con tratamiento estándar 394. El evento primario que era la presencia de HALT ocurrió en 8.9% del grupo Apixaban y en el 13.0% en el tratamiento estándar con OR: 0.51; 95% CI: 0.30-0.86).<sup>32</sup> Por otra parte en el subestudio del Galileo se observó HALT en 12 de 97 pacientes (12.4%) en el grupo de rivaroxabán y en 33 de 102 (32.4%) en el grupo de antiplaquetarios(diferencia entre grupos ,  $-20.0\%$ ; 95% IC,  $-30.9$  to  $-8.5$ ) (Figura 5).<sup>31</sup>

#### **DIAGNÓSTICO**

El HALT y el RLM son epifenómenos de la presencia de trombosis en la válvula , que en la amplia mayoría de los casos es asintomática.<sup>28-29</sup> Aunque se ha propuesto una correlación entre los gradientes aumentados y el desarrollo del HALT , esto no ha podido ser demostrado concluyentemente en otras series como por ejemplo la de Blanke y cols en el subestudio del

Evolut Low Risk.<sup>4-28</sup> La relación entre disfunción protésica y HALT no está demostrada y son necesarias las publicaciones de los seguimientos a mayor plazo.<sup>28-29</sup> Todos los estudios citados durante la monografía realizan el diagnóstico mediante Tomografía Computarizada que se realizaron de manera pre especificada.

A la hora de evaluar el fenómeno se ha publicado por Jilahavi y cols la metodología sistemática para la valoración de los recambios valvulares durante el PORTICO trial y los reportes a la FDA.<sup>20</sup>

El gold standard para la valoración estructural y funcional de las valvas de la válvula era la Ecocardiografía Transesofágica (ETE). A pesar de esto, la idea de un análisis menos invasivo como la tomografía resulta muy interesante para los autores. Antes de este trabajo no existía una metodología específica para el análisis tomográfico de la trombosis valvular. Inicialmente validaron con los primeros 10 pacientes los hallazgos de la TC con el ETE. En el apéndice suplementario del estudio publicado por Makkar y cols en el 2015 se muestra como existe un correlato específico de los hallazgos en el ETE con la TC.<sup>3</sup> Describiendo que las lesiones hipodensas siempre involucran la base de la valva y se extienden hacia el centro del cuadro. Las vistas renderizadas en volumen muestran valvas anormales visibles como opacidades en forma de cuña o semilunar tanto en sístole como en diástole. Se observa un patrón ecocardiográfico específico que corresponde a los hallazgos de la tomografía computarizada, tanto en la distribución de la participación de la valva como en la morfología, en el ETE para todas las valvas con movilidad anormal: una masa hiperecogénica y homogénea, sobrepuerta y recubriendo la superficie aórtica de las valvas por lo demás intactas, con un contorno claramente delimitado. Estas estructuras ecogénicas se observan como más prominentes en la periferia (adyacentes al stent), disminuyendo hacia el cuerpo y los bordes de la valva. Estas masas ecogénicas siempre estaban en la superficie aórtica (salida) de las válvulas y resultaban en una movilidad reducida de las valvas afectadas.(Figura 2).

En la valoración por TC se visualizaron artificios debido al movimiento del stent de la prótesis y los autores notaron que al realizar múltiples fases de adquisición gatillados pueden disminuir el artificio generado durante una adquisición única. De hecho, proponen no solo la imagen multifásica, sino que también encuentran en los renders de volumen, una herramienta que les permite caracterizar mejor la morfología valvular

El grado de atenuación en la valva puede ser influido por el tiempo en el que se ha colocado el reemplazo, como por otros factores tales como el sitio de implantación. En esta situación es dónde encuentran los autores que diferenciar entre un proceso fisiológico de adherencia de fibrina posterior al procedimiento contra un potencial hecho patológico es de vital importancia. Ellos intentan resolver este dilema analizando la RLM mediante renders volumétricos (VR) en TC de 4D o con ETE donde consideraban significativo por encima del 50 %, entendiendo como leve a todo lo que se encontraba por debajo de ese corte.

La máxima excusión valvar es determinada con TC midiendo en el cuadro donde existe la mayor distancia. En esa imagen se mide desde el límite del cuadro hasta la punta de la valva engrosada con mayor afectación que se encuentra abierta, denominando ancho valvar (W de width en inglés) para el numerador y utilizaron distancia del borde de la imagen hasta el centro - o el diámetro de esta ( $\frac{1}{2} D$ ) para el denominador. Así definen al porcentaje del % RLM =  $W. (\frac{1}{2} D) .100$ . (Figura 3)

Para considerar normal o ausente de trombosis la ausencia de hipoatenuación debía acompañarse con coaptación visible en la diástole, que debía ser tomada en un corte transversal de TC 2D. Luego de la detección de la hipoatenuación debía realizarse una TC 4D con VR para determinar si existía RLM y cuál era el grado de severidad.

De esta forma los hallazgos en la valoración de la trombosis subclínica con respecto al HALT pueden ser : ausente ,indeterminado si la calidad del estudio era pobre o muy pobre o presente . Y cuando el HALT está presente la severidad del RLM puede ser clasificada como: Con reducción significativa: mayor al 50% , de esta forma siendo HAM positiva(+) o sin reducción significativa: menor al 50 % , HAM negativa (-) o Indeterminada si la calidad del estudio era pobre o muy pobre.

Para medir el espesor y la carga trombótica debe realizarse durante la diástole donde las valvas deben coaptar sobre la afectada y el corte debe alinearse a través del centro valva para generar la proyección longitudinal de la misma. El punto donde suele ser más grueso es en el sitio de inserción del armazón o de la base, con cierta variabilidad en el compromiso interno de la válvula lo que explica en parte los distintos grados de restricción al movimiento.

#### **HISTOLOGÍA - ANATOMOPATOLOGÍA y MECANISMOS INVOLUCRADOS :**

Las primeras descripciones realizadas en 2015 no contaban con correlato histológico ni anatomopatológico.<sup>3</sup> Se consideraba de origen trombótico el HALT por la densidad de las imágenes obtenidas tomográficamente y la respuesta a la anticoagulación.

En el 2017 se publica un registro anatomico-pathológico de 13 válvulas explantadas por Mangione y cols quirúrgicamente tanto post mortem como durante procedimiento de recambio valvular. En este registro se encontró que 4 correspondieron a trombosis de la valva recién diagnosticadas en el proceso y que dos de las mismas ocurrieron en procedimientos de Valve in Valve planteando como hipótesis que existe una posible génesis del fenómeno en la asimetría y subexpansión de la válvula. <sup>33</sup>

Los mecanismos por los que se produce la trombosis subclínica valvar no son del todo comprendidos y son multifactoriales e involucran la geometría protésica, factores hemostáticos y variaciones del flujo . En modelos matemáticos se pudo visualizar como la apertura valvular de las prótesis intranulares como por ejemplo SAPIEN valve (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) o

Portico valve (St. Jude Medical, Saint Paul, MN, USA) generaba por el confinamiento geométrico mayor tiempo de estasis sanguíneo y que esto podría favorecer la formación de trombos frente a los modelos de supra anulares como en este estudio quirúrgicos como Carpentier-Edwards Perimount bioprostheses.<sup>34</sup> En concordancia Midha y cols identificaron con data retrospectiva y análisis in vitro que el flujo enlentecido en el neo seno, el cual es generado al colocar la bioprótesis, podría favorecer la formación de trombos y que ésto explicaría por qué en algunas series la colocación de válvulas intranulares se vinculaba con mayor estasis sanguíneo y por lo tanto mayor formación de trombos. Esto no se refleja en todos los tipos valvulares, pero los autores postulan que las válvulas supraanulares al tener menor neo seno producen menos trombos.<sup>35</sup> Existen grandes diferencias en los registros y los tipos valvulares pero las válvulas colocadas de forma intraanular tienen mayor tendencia a la formación de HALT por poseer un neo seno de mayor tamaño por lo que el estasis sanguíneo y el tiempo que permanece la sangre del ciclo cardíaco es mayor.<sup>36</sup>

Otro mecanismo demostrado asociado a la presencia de HALT es la desalineación comisural a la hora de la colocación de la TAVI. Jung y cols lo demostraron al comparar 85 pacientes post TAVI con HALT y 85 sin HALT y vieron que la desviación media era mayor en el grupo HALT.<sup>37-38</sup>

En el año 2019 Sellers y cols publican un estudio cuyo objetivo era explicar los procesos causantes del engrosamiento valvular y de la degeneración estructural de la bioprótesis. Lo hacen a través de modelos ex vivos de TAVIS explantadas. Analizan histológicamente 22 válvulas, 19 de autopsias y 3 de reemplazos quirúrgicos. Describen que la historia natural es inicialmente la formación del trombo en horas, luego la fibrosis a partir de los 60 días y por último la calcificación luego de 4 años<sup>39</sup> (Figura 4)

### **IMPACTO CLÍNICO:**

Desde la primera descripción de la presencia de HALT y RLM se pensó en la posibilidad de asociar el fenómeno con eventos isquémicos cerebrales tanto ACV y AIT, como también pensar si era un predictor de mortalidad y disfunción valvular. En este apartado se repasará la evidencia recolectada.<sup>3-4</sup>

En los registros SAVORY y RESOLVE una proporción mayor de pacientes con trombosis subclínica de las válvulas cardíacas tenía gradientes de la válvula aórtica superiores a 20 mm Hg y aumentos en los gradientes de la válvula aórtica superiores a 10 mm Hg (12 [14%] de 88) en comparación con aquellos con movimiento normal de las válvulas (siete [1%] de 632; p<0,0001). Aunque las tasas de accidente cerebrovascular no fueron diferentes entre aquellos con o sin RLM (p=0,10), la trombosis subclínica de las válvulas cardíacas se asoció con tasas aumentadas de AIT (4,18 AIT por 100 personas-año frente a 0,60 AIT por 100 personas-año; p=0,0005) y todos los ACV y AIT (7,85 frente a 2,36 por 100 personas-año; p=0,001).<sup>4</sup>

Ryo Yanagisawa y cols publican un estudio prospectivo donde estudiaron a 70 / de 100 pacientes consecutivos post-TAVI, todos ellos recibieron Edwards SAPIEN-XT. Fueron evaluados por TC y ecocardiograma transtorácico (ETT) previo y posterior al procedimiento: al alta (3 días post procedimiento), a los 6 meses y al año.<sup>22</sup> Se realizaron controles ecocardiográficos cada vez que se hacía una TC; valorándose la función valvular protésica. Todos los pacientes recibieron DAPT por 6 meses, luego continuaron con Clopidogrel o Aspirina según recomendación médica. Los pacientes que recibían anticoagulación solo agregaron al tratamiento aspirina. El seguimiento clínico fue realizado al mes, a los 3 meses, a los 6 meses y al año.

Los puntos finales clínicos fueron mortalidad por todas las causas y se evaluó AIT y ACV. Los resultados obtenidos fueron que de los los pacientes con HALT (n=10) no se encontraron síntomas, ni alteraciones en los valores de funcionalidad valvulares en el ETT con respecto al grupo HALT -. Dentro de los hallazgos diferentes entre el grupo HALT y el HALT - fue: mayor prevalencia en hombres (75 vs 25), en el diámetro del seno de Valsalva, 31.0+- 2.0mmvs. 28.6 +- 2.6mm; p = 0.005,. Fue más frecuente también el uso de válvulas nr: 26 seguramente debido a la mayor presencia de hombres, con diámetros del seno de Valsalva más grandes. La implantación fue más baja en el grupo HALT, sin alcanzar la significancia estadística 4.7'+- 1.5 mm vs. 3.9 +- 1.3 mm; p = 0.07. Cuando existía RLM coincidía perfectamente con la presencia de HALT. De los 10 pacientes con HALT 9 tenían algún grado de inmovilidad. (leve en 2, moderado en 1, severo en 4, e inmóvil en 2). En los parámetros hemodinámicos valorados por ETT la incidencia de HALT no fue asociada con aumento en los gradientes medios valvulares (9.8 a 3.1 mm Hg vs. 11.0 a 4.4 mm Hg; p =0.41), descenso en el área efectiva indexada 1.11a 0.21 cm<sup>2</sup> vs. 1.07 a 0.21 cm<sup>2</sup>; p= a 0.056 ni tampoco en el volumen minuto indexado 47.3 → 10.5 ml vs. 48.9 +- 11.4 ml; p =0.69. Comparando el tamaño de la válvula el gradiente de presión medio al año fue similar en ambos grupos independiente de si la prótesis era 26 o 23 (9.0 mm Hg vs.11.5 mm Hg; p = 0.64). En el análisis de los puntos finales clínicos no hubo diferencias significativas en: Muerte por todas las causas, ACV, AIT, IAM ni en la clase funcional por NYHA.

Ruile y cols realizan un seguimiento a mediano plazo de pacientes a quienes se les había detectado la trombosis de la valva, de forma temprana a los 6 meses y al año.<sup>23</sup> Fue un estudio observacional de cohorte prospectiva se realizó una tomografía a los 5 días del recambio valvular 120 de 754 (15.9%) fueron positivos para la detección de trombosis temprana , se los siguió vía telefónicamente, visitas clínicas y cuestionarios .

Los resultados del estudio demostraron que era menos frecuente que sucediera el fenómeno en pacientes masculinos (36% vs. 47 % p=0.045) con menor tasa de fibrilación auricular (FA 28% vs. 41.5 % p=0,008), con técnicas intra y periprocedimiento comparables entre sí p=0.116). La mediana de seguimiento fue de 406 días, no hubo diferencias significativas en el punto final primario de mortalidad por todas las causas y en el punto final combinado secundario de ACV y

AIT entre pacientes con trombosis valvular y aquellos sin (mortalidad 86.6% vs. 85.4%,  $p = 0.912$ ; para la supervivencia libre de ACV o AIT 98.5% vs. 96.8%,  $p = 0.331$ ). En análisis univariado y multivariado, la trombosis no fue predictivo para ninguno de los puntos finales, mientras que el sexo masculino ( $p = 0.03$ ), la FA ( $p = 0.002$ ) y un leak paravalvular más que moderado ( $p = 0.015$ ) se asociaron con mayor mortalidad por todas las causas.

En 2019 se publican los resultados de un estudio prospectivo iniciado en el año 2015 que analizó HALT mediante TC en pacientes que recibieron TAVI hasta el año 2017.<sup>24</sup> En ese periodo analizaron 287 pacientes a los que se tomógrafió dentro de los primeros 30 días posteriores al procedimiento y se encontraron 26 con HALT.

Todos los pacientes con HALT fueron tratados con anticoagulación al momento del diagnóstico, y la función valvular permaneció inalterada en el seguimiento. Durante el seguimiento, se produjo un ACV isquémico en 2 pacientes con HALT (7.7%) (10 días después de TAVI y 3 semanas después del diagnóstico de HALT), y en 4 pacientes (1.5%) sin HALT mostrando una tendencia sin diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0.09$ ).

En el año 2020 Anna Sannino y cols publicaron un metaanálisis sobre incidencia, predictores y consecuencias de la trombosis valvular clínica y subclínica después de la colocación de TAVI.<sup>27</sup> El punto final primario fue la incidencia de trombosis valvular. Los puntos finales secundarios incluyeron: ACV y AIT, así como gradientes transvalvulares medios en diferentes momentos en pacientes con y sin trombosis. Seleccionaron 22 estudios en los que se incluyeron 11567 pacientes, con respecto a los puntos finales clínicos los pacientes con trombosis valvular clínica o subclínica no estuvieron expuestos a un mayor riesgo de ACV (OR 1,06, IC del 95%: 0,75 a 1,50,  $p = 0,730$ ,  $I^2 = 0,0\%$ ) o AIT (OR 1,01, IC del 95%: 0,40 a 2,57,  $p = 0,989$ ,  $I^2 = 0,0\%$ ).

Dos subestudios tomográficos de trials en TAVI de bajo riesgo se propusieron responder a las solicitudes de la FDA sobre la seguridad y la evolución natural de la trombosis valvular subclínica caracterizada por HALT y RLM diagnosticados en tomografía en 4 D.<sup>28-29</sup> En el subestudio del Partner 3, realizado en 49 centros de USA y Canadá, se randomizaron 435 pacientes con estenosis aórtica severa, con bajo riesgo quirúrgico, sin indicación previa de anticoagulación, y sin contraindicaciones de realizar tomografías con contraste. 221 fueron sometidos a TAVI y 214 a CRVAo. Se realizaron TC seriadas a los 30 días y al año. Los pacientes que recibían DAPT fueron alentados a continuar durante un mes más al menos.

La presencia de HALT no afectó los gradientes medios aórticos tanto a los 30 días ( $13,2 \pm 0,81$  mm Hg frente a  $11,7 \pm 0,24$  mm Hg;  $p = 0,08$ ) o 1 año ( $13,7 \pm 0,82$  mm Hg frente a  $12,6 \pm 0,28$  mm Hg;  $p = 0,24$ ), mientras que a los 12 meses, hubo una tendencia no significativa hacia

mayores gradientes medios de la válvula aórtica con mayores grados de HALT: HALT >25% versus ≤25% ( $15,1 \pm 1,31$  mm Hg frente a  $12,6 \pm 0,26$  mm Hg;  $p = 0,07$ ) y HALT >50% versus ≤50% ( $16,4 \pm 2,05$  mm Hg frente a  $12,6 \pm 0,26$  mm Hg;  $p = 0,08$ ).

Con respecto a los puntos finales clínicos: la tasa de eventos fue baja con 4 muertes, 2 accidentes cerebrovasculares, 4 AIT, 2 eventos tromboembólicos y 4 casos de trombosis valvular clínica en toda la cohorte. Los puntos finales individuales de muerte, IAM, ACV, AIT o complicaciones tromboembólicas no fueron diferentes entre los grupos con HALT y sin HALT. Pero a los 30 días, las tasas combinadas de ACV, AIT y complicaciones tromboembólicas; muerte, ACV, AIT y complicaciones tromboembólicas, y la incidencia de trombosis valvular clínica fueron mayores en pacientes con HALT que en pacientes sin HALT. (8.6% contra. 1.6%; RR: 5.3; IC del 95%: 1.3 a 21.4); (8.6% contra . 2.9%; RR: 3.0; IC del 95%: 0.8 a 10.4) ; (3 de 35, 8.6% contra 1 de 311, 0.3%; RR: 26.7; IC del 95%: 2.8 a 249.4)

Debido a que HALT es un hallazgo dinámico que aparece y se resuelve en una proporción significativa de pacientes, compararon los resultados entre pacientes con HALT en cualquier momento (ya sea a los 30 días o a 1 año) versus aquellos sin HALT en cualquier momento (ni a los 30 días ni a 1 año). Se observaron asociaciones similares con los resultados clínicos al comparar resultados entre pacientes con HALT en cualquier momento versus aquellos sin HALT en cualquier momento. No hubo diferencia significativa en la calidad de vida, según la evaluación del Cuestionario de Miocardiopatía de Kansas City o la clase funcional de la Asociación de Insuficiencia Cardiaca de Nueva York.

En el mismo año publica Blanke y cols un subestudio prospectivo, predeterminado, similar al anterior mencionado pero ahora del Evolut low risk.<sup>29</sup> Se desarrolló en 49 centros de EEUU, Japón y Canadá. En el mismo buscaban describir: la frecuencia, predictores, y el correlato clínico y hemodinámico del HALT y RLM en las prótesis implantadas.

Se randomizaron 503 pacientes, de los cuales 486 tuvieron implantes valvulares y 375 con capacidad de ser evaluados por TC (197 TAVI - 178 CRVAo) . Como criterios de inclusión: no recibían tratamiento con anticoagulantes. Se estudiaron mediante una TC a los 30 días y al año luego de la TAVI o CRVAo. Con respecto al tratamiento antiagregante los pacientes sometidos a TAVI utilizaron durante un mes AAS asociado a Clopidogrel, para luego continuar sólo con AAS hasta el año. Los pacientes sometidos a cirugía utilizaron terapia simple antiagregante con AAS o con Clopidogrel.

Los puntos finales secundarios incluían el diagnóstico de RLM, la valoración de los gradientes medios aórticos, y eventos clínicos a los 30 días y al año.

Al analizar los puntos finales clínicos en ambas cohortes de TAVI y cirugía, no hubo eventos de muerte, ACV o AIT entre los días 7 y 30 en los pacientes que tenían HALT a los 30 días. Entre los 30 días y 1 año, no hubo muertes, ACV o AIT en pacientes de TAVI con HALT y 2 muertes y 1 ACV en pacientes de cirugía con HALT.

En 2015 Garcia y cols implementaron la evaluación prospectiva de HALT a los 30 días post-TAVR con TC.<sup>6</sup> Se recomendó a los pacientes con evidencia de HALT iniciar la anticoagulación durante 3 a 6 meses con warfarina. Se compararon los resultados ecocardiográficos, isquémicos y de sangrado entre los pacientes con HALT+ y HALT-. Se compararon las tasas de supervivencia entre los pacientes con HALT+ y HALT- y se utilizó el análisis de regresión de Cox para identificar variables asociadas de manera independiente con la muerte a largo plazo, marcada en el momento de la TC.

El punto final primario del estudio fue la mortalidad a largo plazo. Las muertes debido a shock cardiogénico, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, disfunción valvular, arritmias, trastornos del sistema de conducción o muerte súbita inexplicada se categorizaron como eventos cardiovasculares. Otros puntos finales secundarios incluyeron eventos hemorrágicos, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular hemorrágico, accidente cerebrovascular isquémico, gradientes ecocardiográficos y readmisiones por insuficiencia cardíaca.

De los 856 pacientes que se sometieron a TAVI durante el período del estudio, 638 (74%) se sometieron a una TC a los 30 días para evaluar HALT y fueron incluidos en el estudio. El tiempo desde el procedimiento de TAVR hasta la TC fue de 31 días (30–37) para pacientes con HALT+ y 31 (28–36) para pacientes con HALT-. Los pacientes con HALT+ eran mayores (edad mediana [rango intercuartílico] 83 años [80–87] versus 81 años [76–86]; P=0.002), menos propensos a tener diabetes (20% versus 31%; P=0.077), y a recibir anticoagulantes antes del procedimiento (warfarina 14% versus 23%; P=0.089, inhibidores del factor Xa (1.3% versus 8.8%; P=0.036).

Aunque los pacientes con HALT+ tenían menos probabilidades de recibir anticoagulación al inicio, la proporción que recibía warfarina a 1 mes (HALT+ 73% versus HALT- 27%; P<0.001), 3 meses (HALT+ 87% versus HALT- 26%; P<0.001), 6 meses (HALT+ 74% versus HALT- 28%; P<0.001), y 1 año (HALT+ 59% versus HALT- 27%; P<0.001) fue significativamente mayor para los pacientes con HALT+ destacando los hallazgos prácticos identificados en la TC post-TAVI. A pesar del mayor uso de anticoagulantes, los pacientes con HALT+ no experimentaron un aumento

en los eventos de sangrado (15% versus 16%;  $P=0.64$ ) en comparación con los pacientes con HALT-, el 25% de los cuales estaban recibiendo anticoagulación por indicaciones convencionales. La gravedad del sangrado según los criterios VARC-2 no fue diferente entre los pacientes con HALT+ y HALT-.

Los gradientes medios de la válvula aórtica al inicio (HALT+  $8.3\pm4.0$  mm Hg versus HALT-  $9.2\pm4.4$ ;  $P=0.13$ ) y a los 30 días (HALT+  $9.9\pm4.8$  mm Hg versus HALT-  $9.3\pm4.3$ ;  $P=0.3$ ) no fueron diferentes entre los 2 grupos. De manera similar, no hubo diferencias en la proporción de pacientes con aumentos de los gradientes  $\geq10$  mm Hg desde el inicio hasta 1 mes (HALT+: 2.5% versus HALT-: 2.0%;  $P=0.7$ ).

Durante un tiempo medio de seguimiento de 2.2 años (1.5–3.2), fallecieron 24 pacientes con HALT+ (30%) y 112 pacientes con HALT- (20%) ( $P=0.02$ ). Entre los pacientes con HALT+, 10 de las 24 muertes fueron cardiovasculares (41%), mientras que en los pacientes con HALT-, 29 de las 120 muertes (24%) fueron cardiovasculares ( $P=0.078$ ). No hubo diferencias en ACV, AIT, hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca entre los grupos. En el análisis la presencia de HALT (HR, 1.83 [IC del 95%, 1.13–2.97];  $P=0.014$ ) se asoció de manera independiente con la mortalidad a largo plazo. En el análisis de sensibilidad, HALT+ siguió estando asociado de forma independiente con un mayor riesgo de mortalidad HR, 1.66 ([IC del 95%, 1.06–2.59];  $P=0.026$ ) después de eliminar la FA

### PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

El tratamiento óptimo tras el implante de una válvula biológica aórtica es controvertido. En el caso del reemplazo quirúrgico se sugiere con poca evidencia la administración de antagonistas de vitamina K durante 3 meses en caso de no requerir anticoagulación en las últimas guías.<sup>40</sup> Luego del reemplazo percutáneo la situación también es controvertida, un metanálisis de 3 ensayos controlados aleatorizados pequeños mostró un aumento significativo de hemorragias mayores o potencialmente mortales a los 30 días con DAPT vs. AAS sin diferencia en complicaciones isquémicas.<sup>41</sup> Las recomendaciones en ambos casos de la utilización de ACO, DAPT o SAPT quedan supeditadas en estos casos a las comorbilidades que presentan los pacientes y se

recomienda acorde a ello. No está indicado producto de los resultados del estudio Galileo la ACO sistemática para los pacientes tratados con TAVI que no tienen indicaciones basales de ACO.<sup>42</sup>

En el año 2019 se publica en NEJM por Dangas y cols un estudio abierto, randomizado, multicéntrico, dirigido por eventos. Se incluyeron pacientes quienes se habían realizado una TAVI y no tenían una indicación formal para estar anticoagulados, y no tenían una indicación absoluta de doble antiagregación. Se incluyeron 1644 pacientes entre el 2015 y el 2018.<sup>42</sup> El grupo Rivaroxabán (n=826) recibió Rivaroxabán 10 mg asociado a AAS 100 a 75 mg por 3 meses para luego continuar sólo con Rivaroxabán 10 mg mientras que el grupo control (n=818) recibió 3 meses de doble antiagregación con Clopidogrel y AAS para luego continuar sólo con AAS.

Se realizó en simultáneo un subestudio en los que se randomizó pacientes a recibir Rivaroxaban vs DAPT. Se encontró HALT con RLM significativo en 2 de 97 pacientes que recibieron rivaroxaban y en 11 de 101 en el grupo DAPT.<sup>31</sup> El punto final primario fue un combinado de muerte por cualquier causa o eventos tromboembólicos incluyendo ACV, IAM, trombosis sintomática de la válvula, trombosis de otros sitios que no fueran sistema nerviosos central, TVP y TEP mientras que el punto final primario de seguridad fue el sangrado que comprometa la vida, sea discapacitante o sea mayor. Al ser un estudio dirigido por eventos se diseñó para tener con 440 eventos un poder de detección del 80 % en diferencias del 20 % entre los grupos randomizados.

En agosto del 18 se decide finalizar precozmente el estudio por los sponsors siguiendo la recomendación del monitoreo de seguridad. Habiendo alcanzado 183 pacientes con el punto final primario (42% del proyectado)

Después de una mediana de 17 meses, la muerte o un primer evento tromboembólico (análisis de intención de tratar) ocurrió en 105 pacientes en el grupo de rivaroxabán y en 78 pacientes en el grupo antiagregante plaquetario (tasas de incidencia, 9.8 y 7.2 por 100 personas-años, respectivamente; hazard ratio con rivaroxabán, 1.35; intervalo de confianza del 95% [IC], 1.01 a 1.81; P = 0.04). Sangrado mayor, discapacitante o potencialmente mortal ocurrió en 46 y 31 pacientes, respectivamente (4.3 y 2.8 por 100 personas-años; hazard ratio, 1.50; IC del 95%, 0.95 a 2.37; P = 0.08). Un total de 64 muertes ocurrieron en el grupo de rivaroxabán y 38 en el grupo antiagregante plaquetario (5.8 y 3.4 por 100 personas-años, respectivamente; hazard ratio, 1.69; IC del 95%, 1.13 a 2.53).

En la misma revista se publica un subestudio de imágenes del Galileo en el que se realizó tomografía en 4 D a 231 pacientes sometidos a TAVI exitosa sin una indicación formal de ACO.<sup>31</sup> El estudio tomográfico se realizó a 90 +- 15 días de la randomización. Se encontró al menos un RLM grado 3 o superior en 2 pacientes de 97 (2.7%) del grupo Rivaroxabán y 11 de 101 (10.9 %) en el grupo control.

Los puntos finales primarios del estudio GALILEO-4D fueron el porcentaje de pacientes con al menos un movimiento reducido de grado 3 o superior en al menos una valva a los 90 días después del reemplazo de la válvula aórtica transcatéter. Los puntos finales secundarios incluyeron el porcentaje de RLM de grado 3 o superior, el porcentaje de pacientes con al menos una valva engrosada, y el gradiente de presión promedio transprotésico determinado por ETT.

La interrupción temprana del estudio principal no impidió el desarrollo de este subestudio ya que el último enrolamiento había sucedido 3 meses antes. Se hizo un análisis por intención de tratar y otro por protocolo.

Existían pocos pacientes de alto riesgo, el resto de los pacientes eran similares al estudio principal y se encontraban las características de estos bien balanceadas. Con respecto al punto final primario: 2 de 97 (2.1 %) en el grupo rivaroxabán al menos una valva tenía un RLM 3 o superior, en comparación con 11 de 101 (10.9%) en el grupo DAPT (diferencia entre grupos, -8.8 puntos porcentuales; intervalo de confianza del 95% [IC], -16.5 a -1.9; P = 0.01). (FIG 3) Al evaluar los puntos finales secundarios: el HALT de al menos una valva fue encontrado en 12 de 97 pacientes (12.4%) asignados aleatoriamente al grupo de rivaroxaban, en comparación con 33 de 102 pacientes (32.4%) asignados en el grupo DAPT (diferencia entre grupos, -20.0 puntos porcentuales; IC del 95%, -30.9 a -8.5). Al analizar los hallazgos ecocardiográficos no existieron diferencias significativas. Se encontró un aumento en el gradiente medio de la válvula de 5 mm Hg o más en 11 pacientes (7.3%) que no tenían engrosamiento de las válvulas y en 7 pacientes (15.9%) que sí tenían engrosamiento de las válvulas. Un aumento similar en el gradiente medio de la válvula se encontró en 14 pacientes (7.7%) que no tenían RLM de grado 3 o superior, y en 4 pacientes (30.8%) que sí tenían RLM de grado 3 o superior.

En el análisis de los eventos clínicos el porcentaje de pacientes en el subestudio que experimentaron sangrado mayor, eventos tromboembólicos o fallecimiento a los 90 días fueron cada uno inferior al 3%, y solo tres pacientes con accidente cerebrovascular informado se sometieron a escáner cardíaco tridimensional CT; esto no permitió un análisis estadístico adicional.

Collet y cols publicaron en el año 2022 el estudio ATLANTIS, un estudio abierto, randomizado que comparó Apixaban vs el tratamiento estándar en el escenario post TAVI para preguntarse si era superior.<sup>43</sup>

Se randomizaron 1500 pacientes posterior a la colocación exitosa de una TAVI (1:1) para recibir apixaban 5 mg cada 12 horas (n=749) vs. el tratamiento standard. Los pacientes fueron estratificados según la necesidad de anticoagulación crónica. El tratamiento estándar fue para los que no necesitaban anticoagulación crónica : doble antiagregación plaquetaria (estrato 2) y para los otros que sí antagonistas de la vitamina K (estrato 1)

El punto final primario fue el compuesto de : muerte, IAM, ACV o AIT , embolismo sistémico no cerebral, trombosis intracardíaca o de la bioprótesis, TVP- TEP , y sangrado que comprometa la vida, discapacitante o mayor durante 1 año de seguimiento. Este ocurrió en 138 (18.4 % ) en el grupo apixaban y 151 (20.1 % ) en el grupo tratamiento estándar. En sus respectivos grupos (hazard ratio [HR] 0.92; intervalo de confianza del 95% [IC] 0.73 - 1.16), no hubo evidencia de interacción entre el tratamiento y el estrato (P de interacción=0.57). El punto final de seguridad primario fue similar en ambos grupos (HR 1.02; IC del 95% 0.72 -- 1.44). En el Estrato 1 (n=451), un análisis exploratorio no mostró diferencia para todos los puntos finales entre apixaban y VKA. En el Estrato 2 (n=1049), el resultado primario y el punto final de seguridad primario no difirieron, pero la trombosis valvular obstructiva disminuyó con apixaban en comparación con la terapia antiagregante plaquetaria (HR 0.19; IC del 95% 0.08–0.46), mientras se observó una señal de mayor mortalidad no cardiovascular con apixaban

Del estudio ATLANTIS se desprende el subestudio ATLANTIS 4 D donde se realizaron TC en 4 D para identificar la mayor cantidad posible de trombosis obstructivas de la válvula , un componente del punto final primario.<sup>32</sup> Según el protocolo del estudio los pacientes debían ser sometidos al estudio por imágenes entre el tercer mes y el sexto de haber sido randomizados.

Se sometieron a 762 pacientes a una TC en 4 D para detectar el porcentaje de pacientes que tenían 1 o más valvas protésicas con un RLM grado 3 o 4 o un HALT grado 3 o 4 .Encontraron que en el grupo Apixaban (n=370), con respecto al grupo tratamiento estándar (392); dividido en dos estratos acorde tengan o no indicación de anticoagulación a largo plazo , uno los que recibían antagonistas de la vitamina K y el estrato 2 el que recibía doble antiagregación plaquetaria: existía una menor presencia de trombosis .

El punto final primario del estudio se definió como la presencia de al menos una válvula protésica con RLM de grado 3 o 4 o HALT de grado 3 o 4. También identificaron, como puntos finales secundarios, el porcentaje de pacientes con trombos y el área valvular en cm<sup>2</sup>. Los resultados se informaron según los grupos de tratamiento aleatorizado y la necesidad de anticoagulación a largo plazo. También se presenta el porcentaje de pacientes con eventos isquémicos a 1 año, en forma de dos puntos finales compuestos: muerte, IAM, ACV o embolia periférica y muerte, infarto de miocardio o ACV o AIT. Se evaluó el sangrado, como punto de seguridad . La trombosis valvular obstructiva se redujo con Apixaban en comparación con la terapia antiagregante plaquetaria (OR: 0.51; IC del 95%: 0.30-0.86), pero no en comparación con los antagonistas de la vitamina K (OR:

1.80; IC del 95%: 0.62-5.25) (P de interacción =0.037). El compuesto de muerte, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o embolia sistémica a 1 año ocurrió en el 10.7% (n = 9 de 84) y el 7.1% (n =48 de 178) de los pacientes con y sin trombosis valvular subclínica a los 90 días, respectivamente (HR: 1.68; IC del 95%: 0.82-3.44). (Figura 6 )

A pesar de haber encontrado diferencias significativas en el hallazgo de la trombosis a los 3 meses posterior a la TAVI , cuando se analizó el seguimiento a 1 año no hubo diferencias significativas con respecto a los puntos finales clínicos.

Actualmente frente a un paciente con HALT y RLM la guía europea debe considerar la administración selectiva de ACO para pacientes con HALT confirmado y movilidad restringida de las valvas con gradientes elevados.<sup>40</sup>

A la hora de analizar el tratamiento anticoagulante sobre pacientes con HALT y RLM en el trabajo inicial de Makkar y cols en 2015 se inició tratamiento anticoagulante con Warfarina en 11 pacientes los cuales durante el seguimiento revirtieron completamente mientras que se siguió con DAPT en 10 de los cuales 9 continuaron con trombosis subclínica.<sup>3</sup>

En los registros SAVORY y RESOLVE recibieron anticoagulantes 8 (4%) de 224 pacientes, en comparación con aquellos que recibieron terapia antiplaquetaria dual, donde 31 (15%) de 208 pacientes lo hicieron (p<0,0001); . La trombosis subclínica de las válvulas cardíacas se resolvió en 36 (100%) de 36 pacientes (24 [67%] con Warfarina; 12 [33%] con DOAC) que recibieron anticoagulantes, mientras que persistió en 20 (91%) de 22 pacientes que no recibieron anticoagulantes (p<0,0001) <sup>4</sup>

En el estudio de Ruile y cols se inició tratamiento en 22 pacientes donde también revirtió el 100 % mientras que de él no anticoagulado solamente 4 de 16 pacientes. <sup>23</sup>

En el metanálisis de Bogyi y cols 232 pacientes recibieron anticoagulación de los que en el seguimiento solamente 13 persistieron con HALT , en el grupo no anticoagulado persistieron 49 de 57 .<sup>5</sup>En la Tabla 3 y 4 se resumen los hallazgos en tratamiento posterior al implante y en pacientes con HALT diagnosticados. (Tabla 3) (Tabla 4 )

## **DISCUSIÓN**

La TAVI ha revolucionado el manejo de la estenosis aórtica grave , ofreciendo una alternativa eficaz y menos invasiva a la cirugía en todo el espectro de riesgo quirúrgico. En los últimos años, los resultados clínicos después de la TAVI han mejorado considerablemente con avances significativos en tecnologías de válvulas, experiencia del heart team y técnicas de imagen multimodal. Sin embargo, la importancia clínica de la trombosis subclínica de la válvula que puede ser detectada mediante TC como HALT y RLM y se encuentra presente en el 10 a 20 % de los pacientes sometidos a recambios valvulares tanto vía transcateter como quirúrgica sigue siendo incierto como así su impacto en la durabilidad y la hemodinamia valvular. Al comenzar el registro del fenómeno los trabajos no contaban con el poder suficiente ni el n adecuado para llevar a conclusiones, los primeros trabajos no tenían todavía un sustrato patológico que confirmara sus hipótesis.<sup>3</sup>

Al analizar la incidencia del fenómeno vemos que en los distintos trabajos publicados a lo largo del tiempo ronda entre el 9 % y el 16 %.<sup>3-6-20-22-23-24-25-26-27</sup> Sin embargo, estos trabajos presentan múltiples limitaciones que dificultan la comparación entre sí: distintos diseños , distintos tratamientos antitrombóticos, tomografías realizadas en distintos momentos, etc. El único estudio que refiere una incidencia del 6 % es el metanálisis publicado por Bogyi y cols cuyas limitaciones fueron la naturaleza observacional de la recolección de datos , la heterogeneidad de pacientes que tenía su muestra ya que existían pacientes sometidos a múltiples tratamiento como así también el hecho de no haberse realizado de forma centralizada las tomografías.

De los datos descritos surge que el tiempo desde el implante es una variable importante al evaluar la prevalencia de la trombosis subclínica. Makkar , Blanke y cols en 2020 nos revelan que , sin tratamiento, la incidencia de HALT aumenta con el tiempo; del 13% a los 30 días al 28% al año para válvulas expandibles con balón y del 17% a los 30 días al 30.9% al año para válvulas autoexpandibles.<sup>28-29</sup> A pesar de estas tendencias desfavorables, no se informó de una clara asociación con resultados clínicos adversos o con la hemodinamia de la válvula. Es importante destacar que los subestudios de CTA tenían varias limitaciones, incluido un corto período de seguimiento de 12 meses, un tamaño de muestra reducido, la exclusión de pacientes con riesgo quirúrgico intermedio o alto, o aquellos con características anatómicas desfavorables al inicio (1 de cada 3 pacientes elegibles para la participación). Por lo tanto, el impacto de HALT en los resultados clínicos en una cohorte de pacientes del mundo real merece una mayor atención. Sin embargo estos son los metodológicamente más robustos al ser prospectivos, randomizados, con un claro protocolo de adquisición de imágenes centralizado y ciego.

Como se describió en el trabajo de Sellers y col, la trombosis parece ser factor inicial del desarrollo de fibrosis y calcificación valvar que podría llevar a la disfunción protésica.<sup>39</sup> Sin embargo este proceso lleva en promedio 4 años, haciendo que los seguimientos de los estudios

que evaluaron el impacto clínico de la trombosis parecen demasiado cortos para ponerlo en evidencia.

En el artículo de Garcia , publicado en Circulation se aportan ideas sobre la incidencia , el impacto clínico del HALT en 856 pacientes.<sup>6</sup> . A pesar de ser observacional, presenta algunas ventajas sobre otros estudios mencionados durante la monografía ya que realiza un seguimiento a 2 años siendo que los otros son a 1 año por ejemplo los publicados por Chakravarty o Tang .<sup>4-24</sup>

Efectivamente, el HALT es un hallazgo de imágenes dinámico que puede resolverse sin tratamiento o desarrollarse espontáneamente entre los 30 días y 1 año. En el subestudio de TC del ensayo PARTNER 3 hubo un aumento en la incidencia de HALT del 10% a los 30 días al 24% al año. Es importante destacar que el HALT se resolvió espontáneamente en el 54% de los pacientes, mientras que se desarrolló en el 21% en el seguimiento de 1 año.<sup>28</sup>

De manera similar, el ensayo de Bajo Riesgo de Evolut reveló una incidencia de HALT del 17.3% a los 30 días y del 30.9% al año. Dicho esto, en este estudio, es probable que alrededor del 20% de los pacientes en el grupo sin HALT (HALT-) desarrollaran HALT positivo (HALT+) al año.<sup>29</sup>

Al analizar los apartados de impacto clínico nos encontramos contamos con múltiple bibliografía y sabemos que los estudios en los que se analizó la historia natural del fenómeno que fueron primero los reportados del PORTICO IDE, RESOLVE y SAVORY y los subanálisis del Evolut y el Partner. En los registros del SAVORY y el RESOLVE se describía una mayor incidencia de AIT de forma significativa , no así cambios en la evolución en puntos finales de mortalidad o ACV. Cuando revisamos el estudio de Blanke y cols nos encontramos que no hay diferencias clínicas entre los pacientes con HALT o sin HALT tanto en el grupo TAVI como en el grupo CRVAo . Estos hallazgos son congruentes con los publicados por Makkar en el subestudio del Partner 3.<sup>28-29</sup>

En contraposición con lo relatado el estudio de Garcia y cols llamativamente en una media de seguimiento de 2.2 años, encuentra que los pacientes con HALT + tienen tasas de mortalidad más altas que los HALT - (24 HALT+ pacientes [30%] and 112 HALT- pacientes [20%] died, P=0.02. A pesar de que la mortalidad global fue aumentada , no hubo diferencias entre la tasa de ACV ,AIT e Insuficiencia Cardiaca que fueron similares en ambos grupos .<sup>6</sup>

A pesar de ser un estudio observacional el de Garcia tiene algunas ventajas con respecto a los descritos previamente ya que posee un seguimiento a 2 años mientras que los otros expuestos son a 1 año y otro factor interesante es que se incluyeron pacientes con mucha heterogeneidad con respecto al riesgo quirúrgico y diferentes tipos de válvulas lo que podría resultar en hallazgos más similares a los del mundo real. En este estudio alteraron la historia natural de los HALT + ya que decidieron anticoagular a los que eran HALT + a los 30 días. De esta forma cualquier hallazgo

de mortalidad queda sesgado y es improbable que surja una asociación entre HALT y mortalidad ya que en este estudio el 80 % de los mismos revirtieron.<sup>6</sup>

Existe un gap de evidencia en la complejidad que encierra la trombogenicidad de las bioprótesis tanto en el contexto de TAVI como del reemplazo quirúrgico. Esto ha llevado a una variabilidad en la prescripción y uso de antitrombóticos luego de la TAVI (Kobari, Hayashida, and OCEAN-TAVI registry 2024). Inicialmente se extrapolaron las indicaciones asociadas a los stents coronarios. En el caso del HALT se pudo observar desde los primeros registros la dinámica del fenómeno y como existe la posibilidad de su reversión espontánea . También se describió que había menor incidencia en los pacientes anticoagulados <sup>4</sup>.

En este escenario el Galileo study fue el primer estudio en investigar la seguridad y la eficacia de los anticoagulantes directos (Rivaroxaban) en post TAVI sabiendo de los estudios observacionales repasados durante la monografía que la ACO prevendría el HALT y por lo tanto la trombosis de la valva y como consecuencia mejoraría los desenlaces clínicos. Este estudio tuvo que finalizar de manera anticipada por el mayor riesgo de sangrado o eventos trombóticos y un mayor riesgo de sangrado en el grupo rivaroxabán que con doble antiagregación plaquetaria. En un análisis global también cabe mencionar que las tasas de trombosis sintomáticas fueron muy bajas (0.4 contra 0.9 por 100 personas-años) <sup>40</sup> . En contraposición en el subestudio de TC (n=231) de este ensayo clínico, se encontró que el rivaroxabán fue más efectivo que la estrategia basada en antiagregantes plaquetarios para reducir las tasas de RLM a los 3 meses.<sup>31</sup> En este caso nos encontramos con que el riesgo de sangrado y muerte es mayor con el tratamiento anticoagulante a pesar de que tiene un efecto antitrombótico que fisiopatológicamente uno podría encasillar para la prevención de fenómenos como ACV o AIT. Sin embargo, gracias a este trabajo quedan pocas dudas que en el escenario post tavi el uso de anticoagulantes sistemáticos no se encuentra indicado. Será en aquellos pacientes con otra indicación de anticoagulación o en los que los tengan gradientes aumentados, la confirmación de HALT y RLM y bajo riesgo de sangrado .

El estudio ATLANTIS fue otro que investigó el rol de los anticoagulantes directos post TAVI y con un subestudio con tomografías en 4 D.(Montalescot et al. 2022) Aquí se analizó por un lado Apixaban vs DAPT y por otro Apixaban vs Warfarina en pacientes que tenían indicación de ACO. El punto final primario RLM o HALT significativo ocurrió en un 8.9 % en el grupo apixaban y 13 % en el grupo control (congruente con la incidencia descrita en los párrafos anteriores ). En este estudio el riesgo de eventos isquémicos como ACV no presentó diferencias entre los grupos. En el estudio principal Apixaban tuvo mayor riesgo de muerte no cardiovascular que el grupo DAPT (HR: 2.99; 95% CI: 1.07-8.36).<sup>42</sup>

Los resultados del ensayo ATLANTIS reafirman los del estudio GALILEO en términos de mayor daño con ACO en comparación con DAPT aún con un riesgo reducido de valva valvular subclínica trombosis que no se tradujo en una significativa disminución de las tasas de eventos

cerebrovasculares. De todos modos, cabe señalar que ambos ensayos tuvieron poco poder estadístico para eventos de accidente cerebrovascular y tuvo un seguimiento relativamente corto duración.

Por lo que la Prevención de la trombosis valvular con ACO está llena de desafíos porque los beneficios aún son discutibles y los riesgos son altos, especialmente en una población generalmente frágil de TAVI y en pacientes de bajo riesgo.

## **CONCLUSIONES**

Inicialmente surge esta monografía como una continuidad de preguntas ya planteadas por la comunidad científica a las que aún no encontramos la respuesta,

La incidencia según lo reportado en los análisis va de un 9 a un 16 % entre los 30 días y 3 meses y en torno al 26 - 30 % al año. Qué inicialmente existe una diferencia entre la incidencia de TAVI vs. CRVAo en los primeros 30 días ,mientras que la incidencia se empareja con el correr del tiempo para ser similar en las tomografías realizadas al año. Esta diferencia inicial podría deberse al tratamiento con antagonistas con vitamina K que reciben las válvulas reemplazadas quirúrgicamente.

Si bien los datos actuales no parecen demostrar un impacto clínico claro de la trombosis subclínica, por lo que la búsqueda sistemática de esta complicación no estaría justificada. Sin embargo, por tratarse de trabajos con bajo número de pacientes y corto seguimiento se necesita más información. .

La presencia de un evento isquémico cerebral, o el aumento de los gradientes transvalvulares en el seguimiento deben alertarnos sobre la posible presencia de trombosis subclínica y la necesidad de realizar una tomografía para su diagnóstico dado que en caso de ser hallado, la anticoagulación con Antagonistas de vitamina K o DOACs podría resolverla

Probablemente la mejor estrategia para prevenir la trombosis subclínica sea encontrar el tratamiento antitrombótico óptimo postimplante. Lamentablemente en estos momentos no contamos con alguna estrategia antitrombótica que haya demostrado prevenir este fenómeno de forma segura.

## TABLAS Y FIGURAS

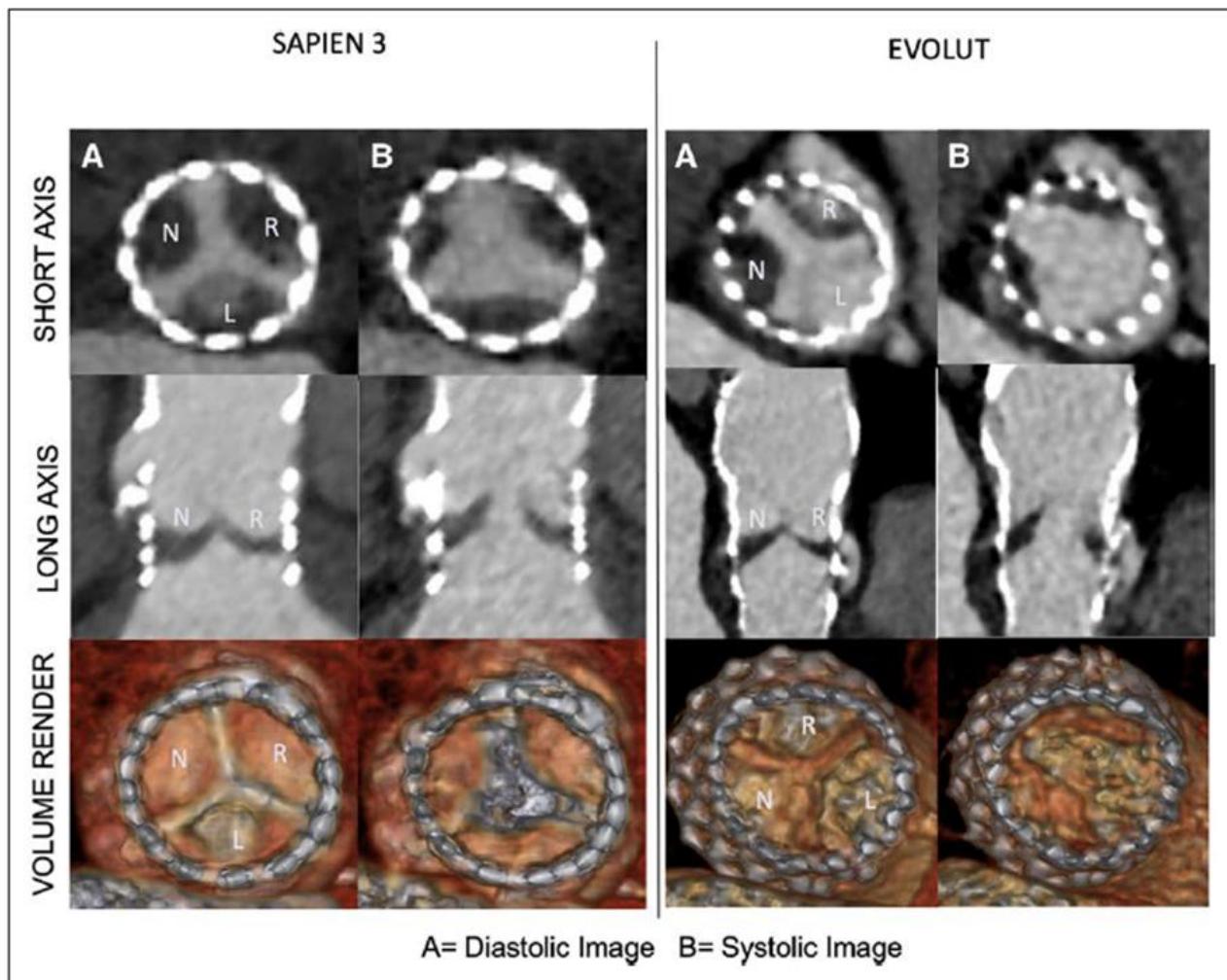
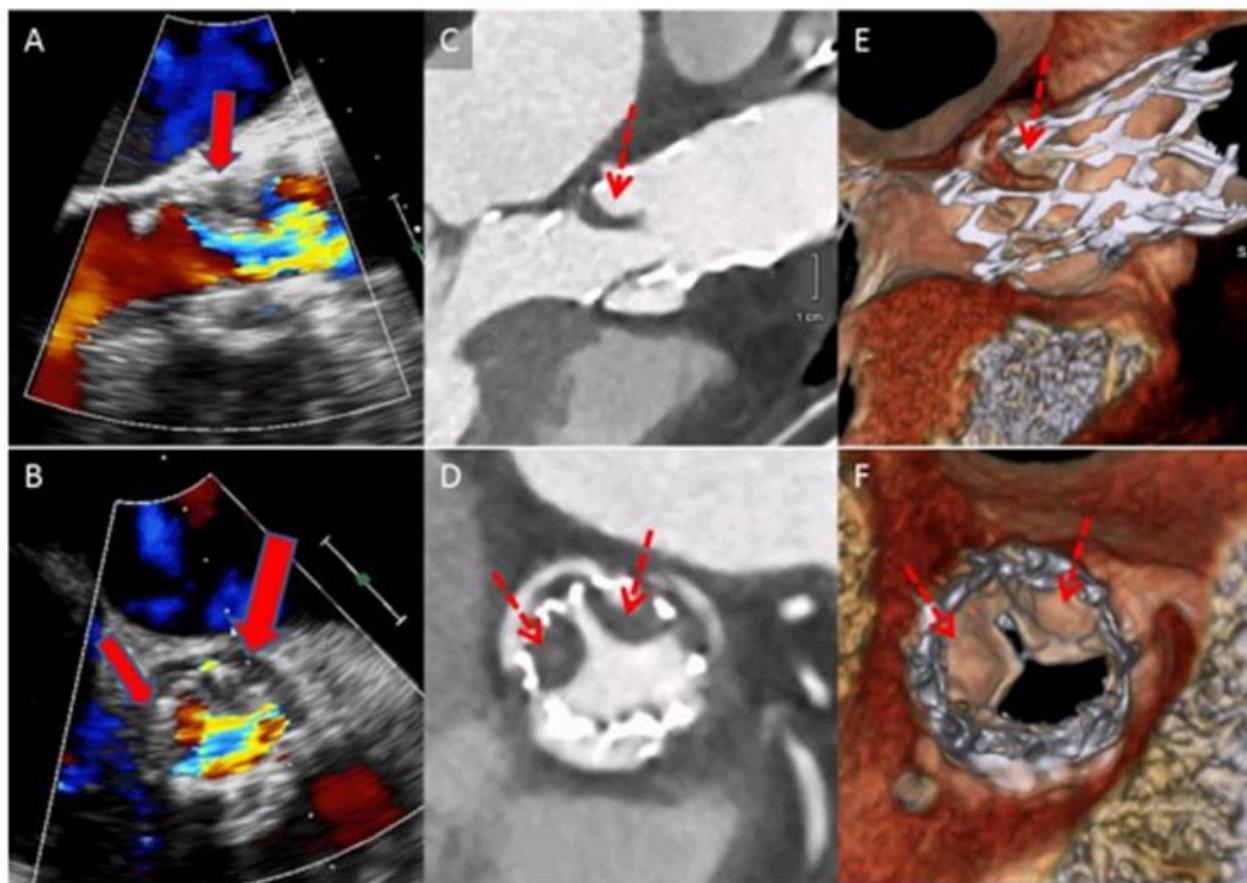


Figura 1: Detección y clasificación de engrosamiento hipodensitario de la válvula (HALT) y movimiento reducido de la válvula (RLM) en angiografía por tomografía computarizada.

Válvula SAPIEN 3: - Cúspide derecha (R): HALT, 50% a 75%; RLM, 50% a 75%.- Cúspide izquierda (L): HALT, 50% a 75%; RLM, 25% a 50%.- Cúspide no coronaria (N): HALT >75%; RLM, 50% a 75%.

Válvula EVOLUT R: Cúspide derecha (R): HALT, 50% a 75%; RLM, 25% a 50%. Cúspide izquierda (L): Sin HALT/RLM; Cúspide no coronaria: HALT >75%; RLM, >75% Extraída de Garcia S, Fukui M, Dworak MW, Okeson BK, Garberich R, Hashimoto G et al. Clinical impact of hypoattenuating leaflet thickening after transcatheter aortic valve replacement. Circ Cardiovasc Interv. 2022; 15(3): e011480.

Figura 2 :



Ecocardiograma transesofágico que muestra movimiento reducido de la valva (flecha sólida) en las vistas de eje largo (A) y eje corto (B). Vistas correspondientes de la TC en 2D del eje largo y eje corto que muestran valva con lesiones hipodensas (flecha discontinua). (E-F Vistas correspondientes de tomografía computarizada (TC) renderizadas en volumen del eje largo y eje corto que muestran movimiento reducido de la valva en sístole (flecha discontinua). Modificada de : Makkar, Raj R., Gregory Fontana, Hasan Jilaihawi, Tarun Chakravarty, Klaus F. Kofoed, Ole De Backer, Federico M. Asch, et al. 2015. "Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves." *The New England Journal of Medicine* 373 (21): 2015–24

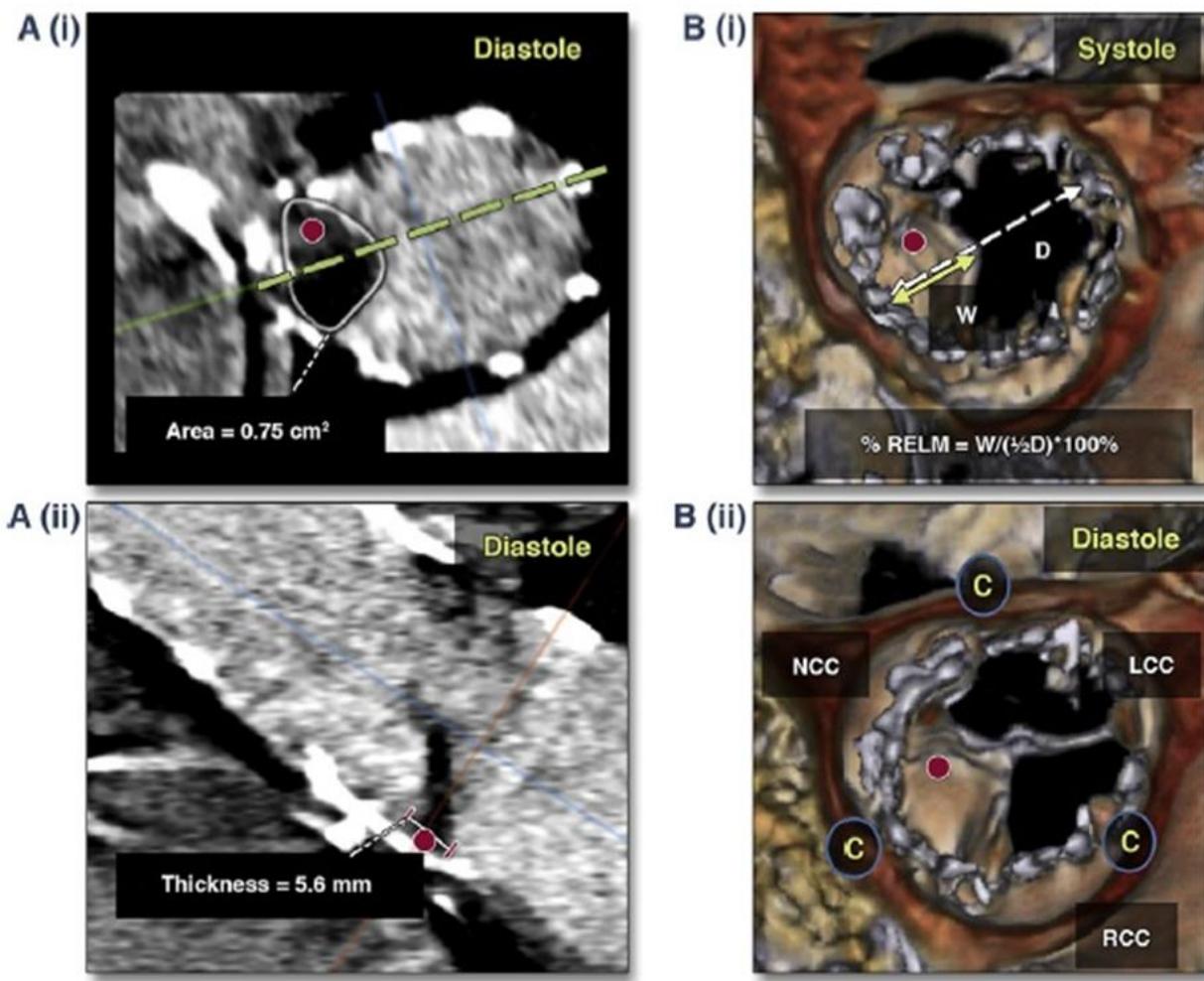


Figura 3: Mostrado como opacidades características en forma de cuña o semilunar en el formato de HALT (A) (i) MPR axial 2D; (A) (ii) MPR longitudinal 2D correspondiente (derivado de la línea punteada verde en (i)); (B) Proyección VR en 3D en plano de vista frontal tanto en sístole (apertura máxima de la válvula) (B) (i) como en diástole (B) (ii) (debería observarse una coaptación clara, generalmente utilizada en un 80%). Los esfuerzos para cuantificar HALT incluyen la medición del área máxima para cada válvula afectada (A) (i) y el grosor máximo (B) (ii); también se pueden utilizar métodos volumétricos. Un parámetro cuantitativo adicional del porcentaje de movimiento reducido de la válvula (%RELM) también puede ser utilizado como:  $[a \frac{1}{4} W/(1/2D) \times 100\%]$ , donde, en una proyección VR en 3D en plano de vista frontal durante la apertura máxima de la válvula, W es el ancho de la base a la punta, y D es el diámetro dentro del marco del stent (B) (i). Un %RELM>50% denota HAM. La orientación de la(s) válvula(s) bioprotésica(s) afectada(s) (B) (ii) (punto rojo) se designa en relación con las comisuras nativas (C) y senos; hay desalineación de la válvula prótesis-nativa en este caso, y la válvula afectada se denota NR por la nomenclatura propuesta (consulte la Figura 4 para obtener más detalles). LCC ¼ cúspide coronaria izquierda; NCC ¼ cúspide no coronaria; RCC ¼ cúspide coronaria

derecha.Extraída de : Jilaihawi, Hasan, Federico M. Asch, Eric Manasse, Carlos E. Ruiz, Vladimir Jelnin, Mohammad Kashif, Hiroyuki Kawamori, et al. 2017. "Systematic CT Methodology for the Evaluation of Subclinical Leaflet Thrombosis." *JACC. Cardiovascular Imaging* 10 (4): 461–70.

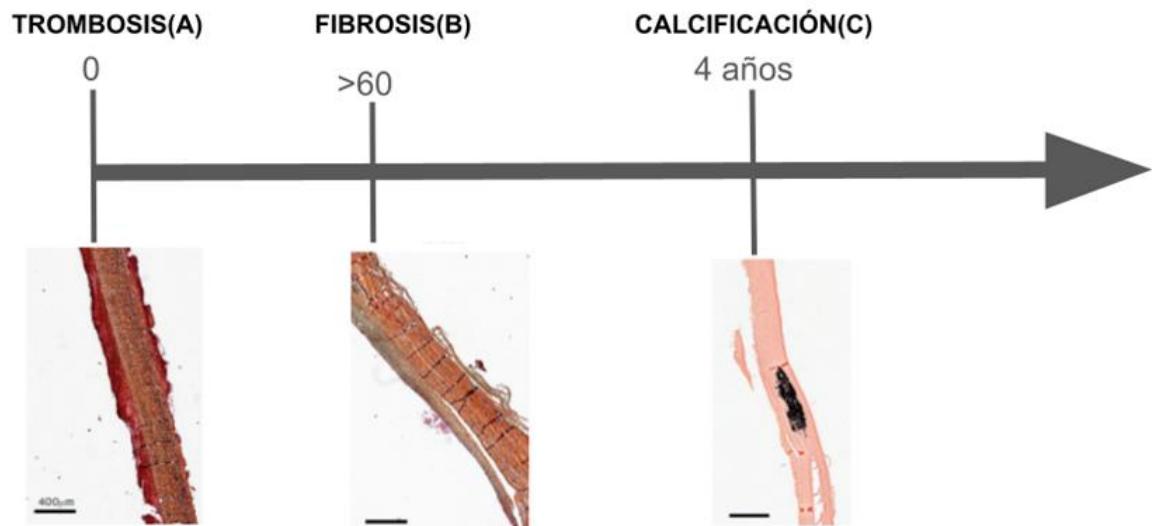


Figura 4. Cortes con tinción de pentacromia de Movat donde se demuestra la presencia de trombos (A) y fibrosis (B) en válvulas explantadas, así como la tinción de von Kossa para la presencia de calcificación (C) .

Modificada de:Sellers, Stephanie L., Christopher T. Turner, Janarthanan Sathananthan, Timothy R. G. Cartlidge, Frances Sin, Rihab Bouchareb, John Mooney, et al. 2019. "Transcatheter Aortic Heart Valves: Histological Analysis Providing Insight to Leaflet Thickening and Structural Valve Degeneration." *JACC. Cardiovascular Imaging* 12 (1): 135–45

#### Reduced Leaflet Motion and Leaflet Thickening, Intention-to-Treat Analysis

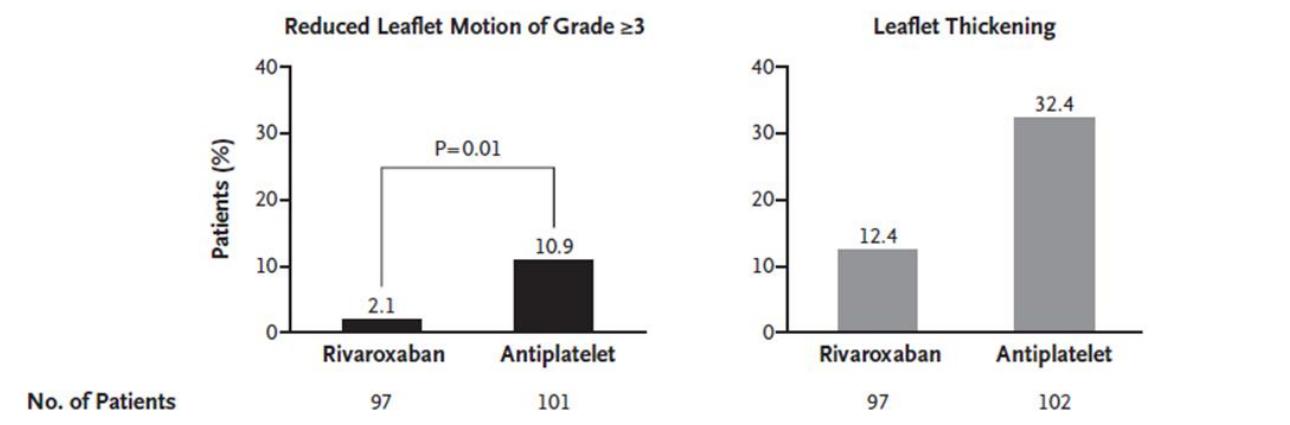


Figura 5 Panel A muestra los diferentes grados de HALT y RLM utilizados en la clasificación de los hallazgos en la tomografía computarizada tridimensional y proporciona definiciones de los diferentes grados de RLM

El Panel B muestra los porcentajes de pacientes que tenían al menos una valva de la válvula protésica con RLM de grado 3 o superior y cualquier grado de HALT en el grupo de rivaroxabán y el grupo de antiplaquetarios en el análisis de intención de tratar. Se muestra el valor P bidireccional del test de probabilidad exacto de Fisher para la comparación del punto final primario entre los dos grupos de tratamiento. Definieron el HALT como un aumento visualmente identificable en el grosor de la valva en reformas multiplanares realizadas con contraste, alineadas cuidadosamente con los ejes largo y corto de la prótesis valvular.

De De Backer, Ole, George D. Dangas, Hasan Jilaihawi, Jonathon A. Leipsic, Christian J. Terkelsen, Raj Makkar, Annapoorna S. Kini, et al. "Reduced Leaflet Motion after Transcatheter Aortic-Valve Replacement." *N Engl J Med* (2020): 130–39.

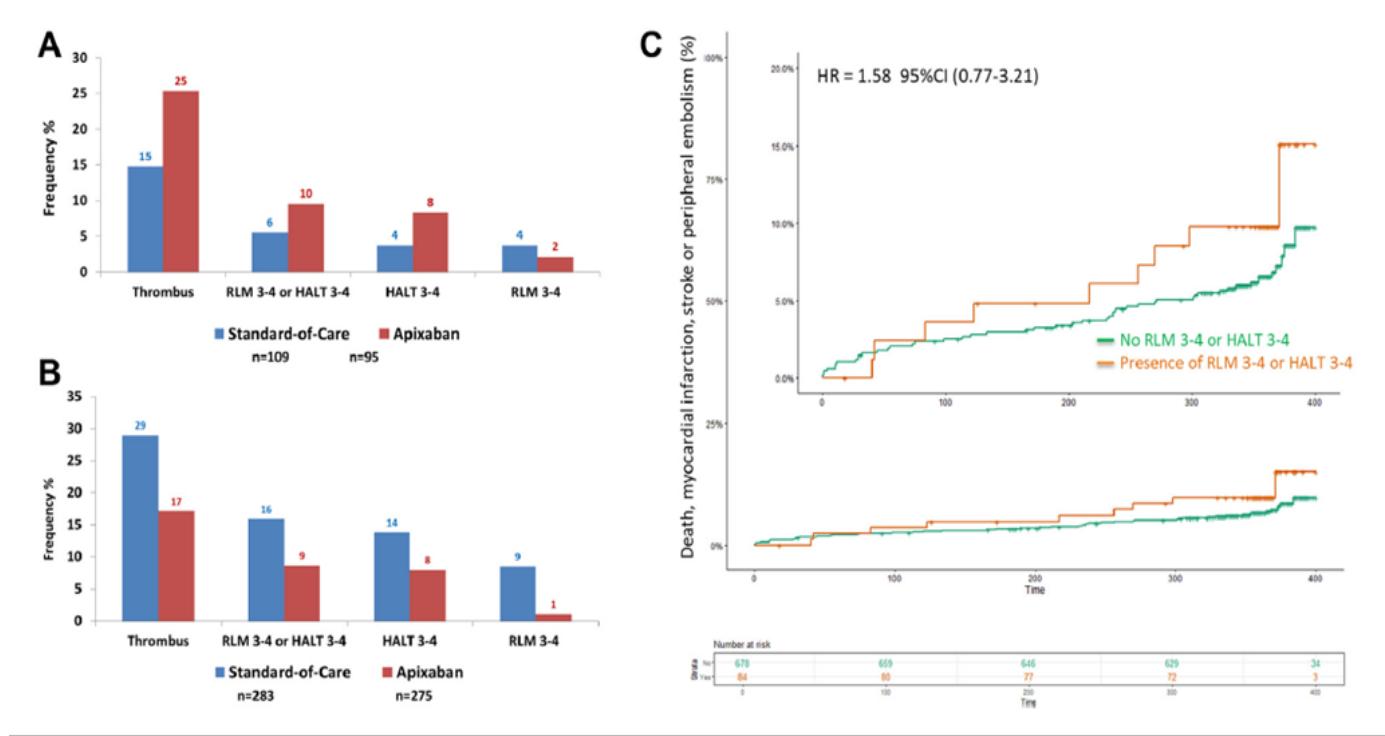


Figura 6:

Porcentaje de pacientes con trombos, grado 3 o 4 de RLM, grado 3 o 4 HALT y grado 3 o 4 de HALT, según el tratamiento recibido y el estrato (A, con indicación de anticoagulación oral; B, sin indicación de anticoagulación oral). (C) Muerte, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o embolia periférica durante 1 año de seguimiento según la presencia de grado 3 o 4 de RLM o grado 3 o 4 de HALT.

Montalescot, Gilles, Alban Redheuil, Flavien Vincent, Steffen Desch, Mauro De Benedictis, Hélène Eltchaninoff, Dietmar Trenk, et al. "Apixaban and Valve Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement: The ATLANTIS-4D-CT Randomized Clinical Trial Substudy." *JACC Cardiovasc Interv* (2022): 1794–1804.

TABLAS :

Tabla 1 : Prevalencia

EPIDEMIOLOGIA												
ESTUDIO		AÑO	Intervención	Tipo de estudio	Tipo valvular	Tiempo de TC (días)	N	INCIDENCIA				
Makkar y col	Portico IDE	2015	TAVI	Cohorte Prospectiva	Portico	30	37	16	42%			
					Core Valve		4	0	0			
	Resolve & Savory	2015			Sapien XT		14	6	43%			
						30 (42%) 90 (55%)	105	15	14%			
Chakravarty y col		2017	TAVI	Registro Prospectivo		58	752	101	13%			
					SAVR	163	138	5	4%			
Yanagisawa y col		2016	TAVI	Registro Prospectivo		365	70	10	14,40%			
Ruile y col		2017	TAVI	Cohorte Prospectivo		5	754	120	15,90%			
Rashid y col *		2018	TAVI	Metanalisis		33,5	1566	200	13%			
					SAVR		138	3	3,60%			
Tang y col		2019	TAVI	Cohorte Prospectiva		30	287	26	9,10%			
Sannino y col *		2020	TAVI	Metanalisis		30	3736	566	13%			
Bogyi y col *		2021	TAVI	Metanalisis		30	11098	666	6,00%			
Garcia y col		2022	TAVI	Cohorte Prospectivo		30	638	79	12,30%			
Hein y col		2022	TAVI	Registro Prospectivo		5	804	115	16%			

Tabla 1 Autoría propia. de datos extraídos de Makkar, Raj R., Gregory Fontana, Hasan Jilaihawi, Tarun Chakravarty, Klaus F. Kofoed, Ole De Backer, Federico M. Asch, et al. "Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves." *N Engl J Med* (2015): 2015–24.

Chakravarty, Tarun, Lars Søndergaard, John Friedman, Ole De Backer, Daniel Berman, Klaus F. Kofoed, Hasan Jilaihawi, et al. "Subclinical Leaflet Thrombosis in Surgical and Transcatheter Bioprosthetic Aortic Valves: An Observational Study." *Lancet* (2017): 2383–92.

Yanagisawa, Ryo, Kentaro Hayashida, Yoshitake Yamada, Makoto Tanaka, Fumiaki Yashima, Taku Inohara, Takahide Arai, et al. "Incidence, Predictors, and Mid-Term Outcomes of Possible Leaflet Thrombosis After TAVR." *JACC Cardiovasc Imaging* (2016). DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.11.005.

- Ruile, Philipp, Jan Minners, Philipp Breitbart, Simon Schoechlin, Michael Gick, Gregor Pache, Franz-Josef Neumann, and Manuel Hein. "Medium-Term Follow-Up of Early Leaflet Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement." *JACC Cardiovasc Interv* (2018): 1164–71.
- Rashid, Hashrul N., Robert P. Gooley, Nitesh Nerlekar, Abdul R. Ihdayhid, Liam M. McCormick, Arthur Nasis, James D. Cameron, and Adam J. Brown. "Bioprosthetic Aortic Valve Leaflet Thrombosis Detected by Multidetector Computed Tomography Is Associated with Adverse Cerebrovascular Events: A Meta-Analysis of Observational Studies." *EuroIntervention* (2018): e1748–55.
- Tang, Liang, John R. Lesser, Lynelle M. Schneider, Marcus R. Burns, Mario Gössl, Ross Garberich, Hiroki Niikura, Dawn Witt, and Paul Sorajja. "Prospective Evaluation for Hypoattenuated Leaflet Thickening Following Transcatheter Aortic Valve Implantation." *Am J Cardiol* (2019): 658–66.
- Bogyi, Matthias, Rüdiger E. Schernthaner, Christian Loewe, Gloria M. Gager, Al Medina Dizdarevic, Christina Kronberger, Marek Postula, et al. "Subclinical Leaflet Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis." *JACC Cardiovasc Interv* (2021): 2643–56.
- Garcia, Santiago, Miho Fukui, Marshall W. Dworak, Brynn K. Okeson, Ross Garberich, Go Hashimoto, Hirotomo Sato, et al. "Clinical Impact of Hypoattenuating Leaflet Thickening After Transcatheter Aortic Valve Replacement." *Circ Cardiovasc Interv* (2022): e011480.
- Sannino, Anna, Rebecca T. Hahn, Jonathon Leipsic, Michael J. Mack, and Paul A. Grayburn. "Meta-Analysis of Incidence, Predictors and Consequences of Clinical and Subclinical Bioprosthetic Leaflet Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Implantation." *Am J Cardiol* (2020): 106–13.
- Hein, Manuel, Simon Schoechlin, Undine Schulz, Jan Minners, Philipp Breitbart, Cornelius Lehane, Franz-Josef Neumann, and Philipp Ruile. "Long-Term Follow-Up of Hypoattenuated Leaflet Thickening After Transcatheter Aortic Valve Replacement." *JACC Cardiovasc Interv* (2022): 1113–22.

Tabla 2 : Incidencia de HALT y RLM en subestudios del Partner 3 y el Evolut low risk

EPIDEMIOLOGIA	ESTUDIOS CON MÚLTIPLES TC							
	ESTUDIO	AÑO	Tipo de inter	N	INCIDENCIA DE HALT		INCIDENCIA DE RLM	
					30 días	1 año	30 días	1 año
Evolut Low Risk Sub-Study	2020		TAVI	179	17,3%(31)	30.9%	14.6%	31.0%
			CRVAo	139	16,5%(23)	28.4%	14.3%	27.0%
PARTNER 3 Sub-Study	2020		TAVI	165	13%(22)	28.0%	13.0%	31.0%
			CRVAo	119	5%(6)	20.0%	5.0%	27.0%

Tabla 2 : Confección propia de datos extraídos de :Blanke, Philipp, Jonathon A. Leipsic, Jeffrey J. Popma, Steven J. Yakubov, G. Michael Deeb, Hemal Gada, Mubashir Mumtaz, et al. "Bioprosthetic Aortic Valve Leaflet Thickening in the Evolut Low Risk Sub-Study." J Am Coll Cardiol (2020): 2430–42. y Makkar, Raj R., Philipp Blanke, Jonathon Leipsic, Vinod Thourani, Tarun Chakravarty, David Brown, Alfredo Trento, et al. "Subclinical Leaflet Thrombosis in Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Valves: PARTNER 3 Cardiac Computed Tomography Substudy." J Am Coll Cardiol (2020): 3003–15

## Efecto del Tratamiento postimplante anticoagulante

Prevención					
	Estudio	Tto	HALT / Total	%	p
Makkar y col	Portico IDE	ACO	0/8	0	
		DAPT	11/20	55%	0.01
	Resolve -Savory	ACO	0/13	0	
		DAPT	10/35	29%	0.04
	Chakravarty y col	ACO	8/224	4%	
		DAPT	31/208	15%	<0.0001
		SAPT	63/405	16%	<0.0001
Tang y col		ACO	2/21	10,5%	
Nührenberg y col		DAPT	36/200	18%	
Metaanalisis					
Saninno y col		DAPT	442/3163	14%	
		ACO	89/1787	5%	
Bogyi y col		DAPT	130/1801	7,20%	
		ACO	73/1751	4,20%	

Tabla 3 Autoria propia con datos extraídos de Makkar, Raj R., Gregory Fontana, Hasan Jilaihawi, Tarun Chakravarty, Klaus F. Kofoed, Ole De Backer, Federico M. Asch, et al. 2015. "Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves." *The New England Journal of Medicine* 373 (21): 2015–24.; Chakravarty, Tarun, Lars Søndergaard, John Friedman, Ole De Backer, Daniel Berman, Klaus F. Kofoed, Hasan Jilaihawi, et al. 2017. "Subclinical Leaflet Thrombosis in Surgical and Transcatheter Bioprosthetic Aortic Valves: An Observational Study." *The Lancet* 389 (10087): 2383–92. Yanagisawa, Ryo, Kentaro Hayashida, Yoshitake Yamada, Makoto Tanaka, Fumiaki Yashima, Taku Inohara, Takahide Arai, et al. 2016. "Incidence, Predictors, and Mid-Term Outcomes of Possible Leaflet Thrombosis After TAVR." *JACC. Cardiovascular Imaging*, December. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.11.005>. Ruile, Philipp, Jan Minners, Philipp Breitbart, Simon Schoechlin, Michael Gick, Gregor Pache, Franz-Josef Neumann, and Manuel Hein. 2018. "Medium-Term Follow-Up of Early Leaflet Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement." *JACC. Cardiovascular Interventions* 11 (12): 1164–71. Rashid, Hashrul N., Robert P. Gooley, Nitesh Nerlekar, Abdul R. Ihdayhid, Liam M. McCormick, Arthur Nasis, James D. Cameron, and Adam J. Brown. 2018. "Bioprosthetic Aortic Valve Leaflet Thrombosis Detected by Multidetector Computed Tomography." *The American Journal of Cardiology* 123 (4): 658–66. Tomography Is Associated with Adverse Cerebrovascular Events: A Meta-Analysis of Observational Studies." *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 13 (15): e1748–55. Bogyi, Matthias, Rüdiger E. Schernthaner, Christian Loewe, Gloria M. Gager, Al Medina Dizdarevic, Christina Kronberger,

Marek Postula, et al. 2021. "Subclinical Leaflet Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis." *JACC. Cardiovascular Interventions* 14 (24): 2643–56. Garcia, Santiago, Miho Fukui, Marshall W. Dworak, Brynn K. Okeson, Ross Garberich, Go Hashimoto, Hirotomo Sato, et al. 2022. "Clinical Impact of Hypoattenuating Leaflet Thickening After Transcatheter Aortic Valve Replacement." *Circulation. Cardiovascular Interventions* 15 (3): e011480. Sannino, Anna, Rebecca T. Hahn, Jonathon Leipsic, Michael J. Mack, and Paul A. Grayburn. 2020. "Meta-Analysis of Incidence, Predictors and Consequences of Clinical and Subclinical Bioprosthetic Leaflet Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Implantation." *The American Journal of Cardiology* 132 (October): 106–13ein, Manuel, Simon Schoechlin, Undine Schulz, Jan Minners, Philipp Breitbart, Cornelius Lehane, Franz-Josef Neumann, and Philipp Ruile. 2022. "Long-Term Follow-Up of Hypoattenuated Leaflet Thickening After Transcatheter Aortic Valve Replacement." *JACC. Cardiovascular Interventions* 15 (11): 1113–22.

Tabla 4 : Efecto sobre el HALT del tratamiento ACO

Efecto Sobre HALT del tratamiento ACO				
Tratamiento	n		HALT	p
Makkar et al	22	ACO	11	0
		No ACO	10	9
Chakravarty et al	58	ACO	36	0
		No ACO	22	20
Ruille	51	ACO	22	0
		No ACO	16	11
Bogyi y col		ACO	232	13
		No ACO	57	49
Garcia	68	ACO	68	13

**Tabla 4** Autoria propia con datos extraídos de :Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, Chakravarty T, Kofoed KF, De Backer O et al. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *N Engl J Med.* 2015; 373(21): 2015-24.

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.

Ruile, Philipp, Jan Minners, Philipp Breitbart, Simon Schoechlin, Michael Gick, Gregor Pache, Franz-Josef Neumann, and Manuel Hein. "Medium-Term Follow-Up of Early Leaflet Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement." *JACC Cardiovasc Interv* (2018): 1164–71.

Bogyi M, Schernthaner RE, Loewe C, Gager GM, Dizdarevic AM, Kronberger C et al. Subclinical Leaflet Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021; 14(24): 2643-56.

Garcia S, Fukui M, Dworak MW, Okeson BK, Garberich R, Hashimoto G et al. Clinical impact of hypoattenuating leaflet thickening after transcatheter aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Interv.* 2022; 15(3): e011480.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Bhatt DL, Braunwald E et al. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Elsevier. 2021.
2. Hahn RT, Webb J, Pibarot P, Ternacle J, Herrmann HC, Suri RM et al. 5-Year Follow-Up From the PARTNER 2 Aortic Valve-in-Valve Registry for Degenerated Aortic Surgical Bioprostheses. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022; 15(7): 698-708.
3. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, Chakravarty T, Kofoed KF, De Backer O et al. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *N Engl J Med.* 2015; 373(21): 2015-24.
4. 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.
5. Bogyi M, Schernthaner RE, Loewe C, Gager GM, Dizdarevic AM, Kronberger C et al. Subclinical Leaflet Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021; 14(24): 2643-56.
6. Garcia S, Fukui M, Dworak MW, Okeson BK, Garberich R, Hashimoto G et al. Clinical impact of hypoattenuating leaflet thickening after transcatheter aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Interv.* 2022; 15(3): e011480.
7. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F et al. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description. *Circulation.* 2002; 106(24): 3006-8.
8. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med.* 2010; 363(17): 1597-1607.
9. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2011; 364(23): 2187-98.
10. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar RR, Kodali SK, Russo M et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019; 380(18): 1695-1705.
11. Figulla, Hans R., Marcus Franz, and Alexander Lauten. "The History of Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)—A Personal View over 25 Years of Development." *Cardiovasc Revasc Med.* n.d. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2019.05.024>.
12. Al-Azizi, Karim, Mohanad Hamandi, and Michael Mack. "Clinical Trials of Transcatheter Aortic Valve Replacement." *Heart* 105, no. Suppl 2 (2019): s6-9.
13. Leon, Martin B., Craig R. Smith, Michael J. Mack, Raj R. Makkar, Lars G. Svensson, Susheel K. Kodali, Vinod H. Thourani, et al. "Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients." *N Engl J Med* 374, no. 17 (2016): 1609-20.
14. Popma, Jeffrey J., David H. Adams, Michael J. Reardon, Steven J. Yakubov, Neal S. Kleiman, David Heimansohn, James Hermiller Jr, et al. "Transcatheter Aortic Valve Replacement Using a Self-Expanding Bioprosthetic in Patients with Severe Aortic Stenosis at Extreme Risk for Surgery." *J Am Coll Cardiol* 63, no. 19 (2014): 1972-81.
15. Reardon, Michael J., Nicolas M. Van Mieghem, Jeffrey J. Popma, Neal S. Kleiman, Lars Søndergaard, Mubashir Mumtaz, David H. Adams, et al. "Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients." *N Engl J Med* 376, no. 14 (2017): 1321-31.
16. Forrest, John K., G. Michael Deeb, Steven J. Yakubov, Hemal Gada, Mubashir A. Mumtaz, Basel Ramlawi, Tanvir Bajwa, et al. "4-Year Outcomes of Patients With Aortic Stenosis in the Evolut Low Risk Trial." *J Am Coll Cardiol* 82, no. 22 (2023): 2163-65.
17. Thourani, Vinod H., Susheel Kodali, Raj R. Makkar, Howard C. Herrmann, Mathew Williams, Vasilis Babaliaros, Richard Smalling, et al. "Transcatheter Aortic Valve Replacement versus Surgical Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients: A Propensity Score Analysis." *Lancet* 387, no. 10034 (2016): 2218-25.
18. Mack, Michael J., Martin B. Leon, Vinod H. Thourani, Philippe Pibarot, Rebecca T. Hahn, Philippe Genereux, Susheel K. Kodali, et al. "Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Low-Risk Patients at Five Years." *N Engl J Med* 389, no. 21 (2023): 1949-60.
19. Makkar, Raj R., Wen Cheng, Ron Waksman, Lowell F. Satler, Tarun Chakravarty, Mark Groh, William Abernethy, et al. "Self-Expanding Intra-Annular versus Commercially Available Transcatheter Heart Valves in High and Extreme Risk Patients with Severe Aortic Stenosis (PORTICO IDE): A Randomised, Controlled, Non-Inferiority Trial." *Lancet* 396, no. 10252 (2020): 669-83.
20. Jilaihawi, Hasan, Federico M. Asch, Eric Manasse, Carlos E. Ruiz, Vladimir Jelnin, Mohammad Kashif, Hiroyuki Kawamori, et al. "Systematic CT Methodology for the Evaluation of Subclinical Leaflet Thrombosis." *JACC Cardiovasc Imaging* 10, no. 4 (2017): 461-70.

21. Laschinger, John C., Changfu Wu, Nicole G. Ibrahim, and Jeffrey E. Shuren. "Reduced Leaflet Motion in Bioprosthetic Aortic Valves--The FDA Perspective." *N Engl J Med* (2015).
22. Yanagisawa, Ryo, Kentaro Hayashida, Yoshitake Yamada, Makoto Tanaka, Fumiaki Yashima, Taku Inohara, Takahide Arai, et al. "Incidence, Predictors, and Mid-Term Outcomes of Possible Leaflet Thrombosis After TAVR." *JACC Cardiovasc Imaging* (2016). <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.11.005>.
23. Ruile, Philipp, Jan Minners, Philipp Breitbart, Simon Schoechlin, Michael Gick, Gregor Pache, Franz-Josef Neumann, and Manuel Hein. "Medium-Term Follow-Up of Early Leaflet Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement." *JACC Cardiovasc Interv* (2018): 1164–71.
24. Tang, Liang, John R. Lesser, Lyntablelle M. Schneider, Marcus R. Burns, Mario Gössl, Ross Garberich, Hiroki Niikura, Dawn Witt, and Paul Sorajja. "Prospective Evaluation for Hypoattenuated Leaflet Thickening Following Transcatheter Aortic Valve Implantation." *Am J Cardiol* (2019): 658–66.
25. Hein, Manuel, Simon Schoechlin, Undine Schulz, Jan Minners, Philipp Breitbart, Cornelius Lehane, Franz-Josef Neumann, and Philipp Ruile. "Long-Term Follow-Up of Hypoattenuated Leaflet Thickening After Transcatheter Aortic Valve Replacement." *JACC Cardiovasc Interv* (2022): 1113–22.
26. Rashid, Hashrul N., Robert P. Gooley, Nitesh Nerlekar, Abdul R. Ihdayhid, Liam M. McCormick, Arthur Nasis, James D. Cameron, and Adam J. Brown. "Bioprosthetic Aortic Valve Leaflet Thrombosis Detected by Multidetector Computed Tomography Is Associated with Adverse Cerebrovascular Events: A Meta-Analysis of Observational Studies." *EuroIntervention* (2018): e1748–55.
27. Sannino, Anna, Rebecca T. Hahn, Jonathon Leipsic, Michael J. Mack, and Paul A. Grayburn. "Meta-Analysis of Incidence, Predictors and Consequences of Clinical and Subclinical Bioprosthetic Leaflet Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Implantation." *Am J Cardiol* (2020): 106–13.
28. Blanke, Philipp, Jonathon A. Leipsic, Jeffrey J. Popma, Steven J. Yakubov, G. Michael Deeb, Hemal Gada, Mubashir Mumtaz, et al. "Bioprosthetic Aortic Valve Leaflet Thickening in the Evolut Low Risk Sub-Study." *J Am Coll Cardiol* (2020): 2430–42.
29. Makkar, Raj R., Philipp Blanke, Jonathon Leipsic, Vinod Thourani, Tarun Chakravarty, David Brown, Alfredo Trento, et al. "Subclinical Leaflet Thrombosis in Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Valves: PARTNER 3 Cardiac Computed Tomography Substudy." *J Am Coll Cardiol* (2020): 3003–15.
30. Kobari, Yusuke, Kentaro Hayashida, and OCEAN-TAVI registry. "What Is the Current Optimal Antithrombotic Therapy after Transcatheter Aortic Valve Implantation? Current Evidence from Japan and the World." *J Cardiol* (2024): 141–48.
31. De Backer, Ole, George D. Dangas, Hasan Jilaihawi, Jonathon A. Leipsic, Christian J. Terkelsen, Raj Makkar, Annapoorna S. Kini, et al. "Reduced Leaflet Motion after Transcatheter Aortic-Valve Replacement." *N Engl J Med* (2020): 130–39.
32. Montalescot, Gilles, Alban Redheuil, Flavien Vincent, Steffen Desch, Mauro De Benedictis, Hélène Eltchaninoff, Dietmar Trenk, et al. "Apixaban and Valve Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement: The ATLANTIS-4D-CT Randomized Clinical Trial Substudy." *JACC Cardiovasc Interv* (2022): 1794–1804.
33. Mangione, Fernanda M., Tannas Jatene, Alexandra Gonçalves, Gregory A. Fishbein, Richard N. Mitchell, Marc P. Pelletier, Tsuyoshi Kaneko, et al. "Leaflet Thrombosis in Surgically Explanted or Post-Mortem TAVR Valves." *JACC Cardiovasc Imaging* (2017): 82–85.
34. Vahidkhah, Koohyar, Mohammed Barakat, Mostafa Abbasi, Shahnaz Javani, Peyman N. Azadani, Anwar Tandar, Danny Dvir, and Ali N. Azadani. "Valve Thrombosis Following Transcatheter Aortic Valve Replacement: Significance of Blood Stasis on the Leaflets." *Eur J Cardio-Thorac Surg* (2017): 927–35.
35. Midha, Prem A., Vrishank Raghav, Rahul Sharma, Jose F. Condado, Ikechukwu U. Okafor, Tanya Rami, Gautam Kumar, et al. "The Fluid Mechanics of Transcatheter Heart Valve Leaflet Thrombosis in the Neosinus." *Circulation* (2017): 1598–1609.
36. Rashid, Hashrul N., Arthur Nasis, Robert P. Gooley, James D. Cameron, and Adam J. Brown. "The Prevalence of Computed Tomography-Defined Leaflet Thrombosis in Intra- versus Supra-Annular Transcatheter Aortic Valve Prostheses." *Catheter Cardiovasc Interv* (2018): 1414–16.
37. Jung, Susanne, Fabian Ammon, Silvia Smolka, Maximilian Moshage, Mohamed Marwan, and Stephan Achenbach. "Commissural Misalignment Independently Predicts Leaflet Thrombosis after Transcatheter Aortic Valve Implantation." *Clin Res Cardiol* (2024): 29–37.
38. Rashid, Hashrul N., Robert P. Gooley, and James D. Cameron. "Prosthesis Geometrical Factors in the Development of Hypo-Attenuated Leaflet Thickening." *J Am Coll Cardiol* (2020).
39. Sellers, Stephanie L., Christopher T. Turner, Janarthanan Sathananthan, Timothy R. G. Cartlidge, Frances Sin, Rihab Bouchareb, John Mooney, et al. "Transcatheter Aortic Heart Valves: Histological Analysis Providing Insight to Leaflet Thickening and Structural Valve Degeneration." *JACC Cardiovasc Imaging* (2019): 135–45.

40. Vahanian, Alec, Friedhelm Beyersdorf, Fabien Praz, Milan Milojevic, Stephan Baldus, Johann Bauersachs, Davide Capodanno, et al. "2021 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease." *Eur Heart J* (2022): 561–632.
41. Maes, Frédéric, Eugenio Stabile, Gian Paolo Ussia, Corrado Tamburino, Armando Pucciarelli, Jean-Bernard Masson, Josep Ramon Marsal, Marco Barbanti, Mélanie Côté, and Josep Rodés-Cabau. "Meta-Analysis Comparing Single Versus Dual Antiplatelet Therapy Following Transcatheter Aortic Valve Implantation." *Am J Cardiol* (2018): 310–15.
42. Dangas, George D., Jan G. P. Tijssen, Jochen Wöhrle, Lars Søndergaard, Martine Gilard, Helge Möllmann, Raj R. Makkar, et al. "A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement." *N Engl J Med* (2020): 120–29.
43. Collet, Jean Philippe, Eric Van Belle, Holger Thiele, Sergio Berti, Thibault Lhermusier, Thibault Manigold, Franz Josef Neumann, et al. "Apixaban vs. Standard of Care after Transcatheter Aortic Valve Implantation: The ATLANTIS Trial." *Eur Heart J* (2022): 2783–97.

## AGRADECIMIENTOS

A mis tutores por la lectura generosa y desinteresada de esta monografía y a mis afectos por su incondicional apoyo permanente.