

ANTICOAGULACIÓN EN ENFERMEDADES VALVULARES ¿ESTÁ TODO DEFINIDO?

ANTICOAGULATION IN VALVULAR HEART DISEASES. IS IT ALL DEFINED?

LUCIANO N. FALLABRINO¹, DARÍO B. IGOLNIKOF², RICARDO M. IGLESIAS³

RESUMEN

Durante décadas, la prevención de eventos tromboembólicos en los diversos escenarios clínicos se realizó con los antagonistas de la vitamina K. En los últimos años se evidenció un aumento notable en la indicación de anticoagulantes orales directos, debido a las numerosas ventajas farmacocinéticas, acompañadas de un mejor perfil de seguridad y eficacia. El uso de estos en enfermedades valvulares cardíacas se encuentra menos respaldado por la evidencia y se basa en el análisis de subgrupos de grandes ensayos aleatorizados o pequeños ensayos no aleatorizados. Ante este panorama, analizamos las recomendaciones actuales del uso de los anticoagulantes orales directos y su proyección a futuro como estrategias de anticoagulación en contexto de enfermedades valvulares cardíacas.

Palabras clave: anticoagulantes, válvulas cardíacas, vitamina K, coagulación sanguínea.

ABSTRACT

For decades, the prevention of thromboembolic events in various clinical scenarios has been performed with vitamin K antagonists. There has been a notable increase in the indication of direct oral anticoagulants in recent years due to their numerous pharmacokinetic advantages, accompanied by a better safety and efficacy profile. The use of these in cardiac valve diseases is less supported by evidence and is based on the analysis of subgroups of large randomized or small non-randomized trials. In this scenario, we analyze the current recommendations of the use of direct oral anticoagulants and their future projection as anticoagulation strategies in the context of cardiac valvular diseases.

Keywords: anticoagulants, heart valves, vitamin K, blood coagulation.

REVISTA CONAREC 2017;33(141):196-204 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

Las causas generadoras de las enfermedades valvulares cardíacas (EVC) en los países industrializados se modificaron en los últimos 50 años. Se evidenció un drástico descenso en la incidencia de enfermedad cardíaca reumática, con un incremento de la esperanza de vida poblacional, que generó un aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas. Esto ocasionó que las valvulopatías esclerodegenerativas, como la estenosis aórtica y la insuficiencia mitral por prolapso valvular, sean las principales etiologías de las ECV¹⁻⁶.

La cirugía valvular modificó la historia natural de estas enfermedades desde principios de los años 60, pero tres complicaciones de alta prevalencia se siguen presentando después del procedimiento: la trombosis valvular, las embolias sistémicas de material trombótico y las hemorragias relacionadas con la anticoagulación^{7,8}. Estos eventos son

mayores en los primeros 3 meses del posoperatorio, en forma independiente de la válvula implantada. Luego de este período, el riesgo persiste de por vida en los pacientes con prótesis mecánicas y disminuye notoriamente en aquellos con bioprótesis^{9,10}.

Durante décadas, la prevención de estos eventos tromboembólicos se realizó con los fármacos antagonistas de la vitamina K (AVK)¹¹. Estas drogas son de manejo complejo y distan de ser el anticoagulante ideal por varios motivos: presentan un estrecho margen terapéutico para considerarlas efectivas y seguras, y tienen un número elevado de interacciones farmacológicas y alimentarias, motivos por los cuales requieren un monitoreo periódico¹².

En los Estados Unidos, la warfarina es el fármaco más frecuentemente implicado (33%) en las hospitalizaciones de urgencia en pacientes mayores de 65 años; el motivo principal de estas consultas son las complicaciones hemorrágicas, principalmente los sangrados gastrointestinales¹³.

1. Instructor de Residentes del Servicio de Cardiología del Sanatorio Trinidad Mitre. Presidente del CONAREC 2015.

2. Staff del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Austral. Presidente del CONAREC 2016.

3. Presidente del CONAREC 1983 Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología. Fellow del American College of Cardiology. Presidente de la Sociedad Argentina de Cardiología 2009. Presidente de la Fundación Cardiológica Argentina 2010-2011.

✉ **Correspondencia:** Dr. Luciano Nahuel Fallabrino, Emilio Mitre 289, piso 9, departamento A (CP: C1424AYE), fallabrinoluciano@gmail.com

Conflicto de intereses: Ricardo Iglesias y Luciano Fallabrino son autores del libro "Fibrilación Auricular: respuesta a interrogantes actuales". 1ra ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Edimed-Ediciones Médicas SRL; Olivos, 2015.

Recibido: 03/01/2017 | Aceptado: 15/05/2017

Tabla 1. Enfermedades valvulares cardíacas en pacientes con FA incluidos en los estudios con anticoagulantes orales directos.

	RE-LY (n=18.113)	ROCKET AF (n=14.171)	ARISTOTLE (n=18.197)
Enfermedad valvular cardíaca	21,8%	14,1%	26,4%
Estenosis mitral leve	1,1%	-	-
Insuficiencia mitral	17,1%	12,4%	19,4%
Estenosis aórtica	2,6%	1,5%	2,1%
Insuficiencia aórtica	4,5%	3,5%	4,9%
Insuficiencia tricuspídea	6,5%	-	11,7%
Antecedentes de cirugía vascular	-	0,75% (60% valvuloplastia)	1,4%

Modificado de: Di Biase L. Use of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart lesions. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(2). pii: e002776.

Tabla 2. Eficacia y seguridad de anticoagulantes orales directos frente a warfarina en pacientes con y sin valvulopatías en los estudios RE-LY, ROCKET-AF y ARISTOTLE.

	RE-LY				ROCKET-AF		ARISTOTLE	
	Dabigatrán 110 mg		Dabigatrán 150 mg		Con ECV	Sin ECV	Con ECV	Sin ECV
	Con ECV	Sin ECV	Con ECV	Sin ECV				
Accidente cerebrovascular/embolismo sistémico								
HR (IC95%)	0,97 (0,65-1,45)	0,88 (0,70-1,10)	0,67 (0,52-0,86)	0,59 (0,37-0,93)	0,83 (0,55-1,27)	0,89 (0,75-1,07)	0,70 (0,51-0,97)	0,84 (0,67-1,04)
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Sangrado mayor								
HR (IC95%)	0,72 (0,54-0,96)	0,85 (0,71-1,02)	0,89 (0,68-1,16)	0,99 (0,83-1,17)	1,56 (1,14-2,14)	0,98 (0,84-1,15)	0,79 (0,61-1,04)	0,65 (0,55-0,77)
p	NS	NS	NS	NS	0,01	0,01	NS	NS
Todas las causas de muerte								
HR (IC95%)	ND	ND	ND	ND	0,98 (0,75-1,29)	0,91 (0,80-1,03)	1,01 (0,84-1,22)	0,84 (0,73-0,96)
p	ND	ND	ND	ND	NS	NS	NS	NS

ECV: enfermedad cardíaca valvular. HR: hazard ratio. NS: no significativo. ND: no determinado. Modificado de: Di Biase L. Use of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart lesions.

En la última década se investigaron varias alternativas al tratamiento con los AVK con el objetivo de desarrollar un anticoagulante ideal. El mismo debe presentar un amplio margen terapéutico, escasa variabilidad individual e interindividual, administración a dosis fija sin necesidad de monitorizar la coagulación y pocas interacciones. Estos fármacos no existen en la actualidad, pero un grupo nuevo de drogas alcanzaron algunas de estas características. Los nuevos anticoagulantes orales (NACO), mejor llamados anticoagulantes orales directos (AOD), actúan inhibiendo a la trombina (dabigatrán) o el factor X activado (rivaroxabán, apixabán y edoxabán). Estos no necesitan un ajuste rutinario de dosis ni un monitoreo continuo de su acción anticoagulante, la vida media es mucho más corta, no interactúan con los alimentos y presentan escasas interacciones farmacológicas¹².

La efectividad y seguridad de los AOD fue demostrada en múltiples ensayos clínicos en diversas patologías, como en la fibrilación auricular no valvular (FANV), en los síndromes coronarios agudos y en la enfermedad tromboembólica venosa¹⁴⁻²⁶.

Un escenario que presenta menor nivel de evidencia lo constituyen los pacientes con EVC. Ante este panorama, nuestro objetivo fue analizar las recomendaciones actuales del uso de los AOD y su proyección a futuro como estrategias de anticoagulación en las diferentes situaciones clínicas que incluyan EVC.

FIBRILACIÓN AURICULAR ASOCIADA A ENFERMEDADES VALVULARES

La fibrilación auricular (FA) se asocia frecuentemente a las EVC con una incidencia cercana al 65%²⁷. No existe una definición unificada de FA valvular (FAV), por cuyo motivo se detecta una amplia variabilidad en su prevalencia en los distintos registros internacionales, que puede oscilar entre 4 y 30%^{28,29}.

Existe heterogeneidad en las definiciones de FAV utilizadas por las principales sociedades cardiológicas. American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC) y Heart Rhythm Society la definen cuando esta se asocia a estenosis mitral reumática, a prótesis valvulares cardíacas (mecánica o biológica) o a la reparación valvular mitral. En cambio, la European Society of Cardiology (ESC) la considera solo cuando se asocia a la enfermedad valvular reumática (pre-

Tabla 3. Eficacia y seguridad del dabigatran frente a warfarina en pacientes con válvulas protésicas mecánicas.

	Población A		Población B		Total de pacientes		p
Stroke	7%	0	0	0	5%	0	NS
Muerte ACV AIT	9%	6%	9%	0	9%	5%	0.11
Emb sist IM							
Sangrado total	26%	12%	29%	11%	27%	12%	0.01
Sangrado mayor	5%	3%	0	0	4%	2%	0.48

NS: no significativo. ACV: accidente cerebrovascular. AIT: accidente isquémico transitorio. Emb sist: embolia sistémica. IM: infarto de miocardio. Población A: pacientes dentro de los primeros 7 días del postoperatorio de reemplazo valvular. Población B: pacientes luego de 3 meses del reemplazo valvular. Modificado de Eikelboom JW, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 2013;369(13):1206-14.

dominantemente estenosis mitral) o a válvulas cardíacas protésicas³⁰⁻³². Estas definiciones no contemplan varias situaciones clínicas, por ejemplo la severidad de la estenosis mitral reumática, la plástica mitral, la valvuloplastia y comisurotomía mitral, la insuficiencia mitral y la enfermedad valvular aórtica.

Esto genera una gran confusión en la comunidad médica al momento de considerar la estrategia anticoagulante. En Italia se evidenció esta problemática en los resultados de una encuesta electrónica realizada a médicos cardiólogos o internistas especializados en patología cardíaca²⁸. El 50% de los encuestados cree que las definiciones que establecen las guías de FANV no son lo suficientemente claras. El 60% considera como FAV a una estenosis mitral independientemente de su grado de severidad. El 70% no considera a una FA como valvular cuando está asociada a insuficiencia mitral y solo el 40% considera que una FAV puede ser producto de una valvulopatía no mitral.

Al analizar los ensayos clínicos más relevantes de anticoagulación en los últimos años, encontramos definiciones más detalladas de FAV, las cuales incluyen muchas de las situaciones clínicas antes mencionadas¹⁴⁻¹⁷ (Figura 1).

En conjunto, los estudios RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy), ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) y ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) enrolaron más de 10.700 pacientes con FA asociada

Tabla 4. Recomendación de estrategias anti-trombóticas en pacientes con válvulas protésicas mecánicas.

Situación clínica	Recomendación según Sociedad		
	ACCP 2012	ESC 2012 *	ACC/AHA 2014
Tratamiento anticoagulante			
AVK con RIN Objetivo 2.5	<ul style="list-style-type: none"> Válvula aórtica mecánica (rango 2.0 a 3.0) (Grado 1B) 	<ul style="list-style-type: none"> Válvulas Carbomedics, Medtronic Hall, St. Jude Medical, ON-X (Clase I, Nivel B). 	<ul style="list-style-type: none"> Válvula aórtica mecánica sin factores de riesgo adicionales (FA, disfunción ventricular, antecedentes de tromboembolismo o estados de hipercoagulabilidad) (Clase I, Nivel B).
AVK con RIN Objetivo 3.0	<ul style="list-style-type: none"> Válvula mitral mecánica (rango 2.5 a 3.5) (Grado 1B) Válvula aórtica mecánica asociada a válvula mitral mecánicas (rango 2.5 a 3.0) (Grado 2C) 	<ul style="list-style-type: none"> Otras válvulas bivalvas (Clase I, Nivel B) 	<ul style="list-style-type: none"> Válvula aórtica mecánica de tipo Starr-Edwards o una monodisco distinta a Medtronic Hall, sin factores de riesgo adicionales (Clase I, Nivel B). Válvula aórtica mecánica con factores de riesgo adicionales (Clase I, Nivel B). Válvula mitral mecánica, de cualquier tipo (Clase I, Nivel B).
AVK con RIN Objetivo 3.5	-	<ul style="list-style-type: none"> Válvulas Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards, Bjork-Shiley y otras válvulas con disco oscilante (Clase I, Nivel B). 	-
AOD	<ul style="list-style-type: none"> No se recomienda su uso (al momento se su publicación no existían ensayos clínicos randomizados) 	<ul style="list-style-type: none"> No se recomienda su uso (al momento se su publicación no existían ensayos clínicos randomizados) 	<ul style="list-style-type: none"> No se recomienda su uso (Clase III, Nivel B).
Tratamiento antiplaquetario			
Aspirina 100 mg/día	<ul style="list-style-type: none"> En pacientes de bajo riesgo de sangrado con válvula cardíaca mecánica tanto en posición aórtica como en posición mitral (Grado 1B). 	<ul style="list-style-type: none"> Todo paciente con prótesis mecánica que a pesar de tener un RIN adecuado padece un evento tromboembólico (Clase IIa, Nivel C). 	<ul style="list-style-type: none"> Asociarla con AVK en todos los pacientes con válvula cardíaca mecánica (Clase I, Nivel A).

ACCP: American College of Chest Physicians. ESC: European Society of Cardiology. AHA: American Heart Association. ACC: American College of Cardiology. AVK: antagonistas de la vitamina K. RIN: razón internacional normatizada. *En caso de factores de riesgo, se aumenta 0,5 el RIN objetivo (posición mitral o tricuspídea, FA, tromboembolia previa, fracción de eyección <35%, estenosis mitral de cualquier grado).

a enfermedades valvulares (21% de la población total). En menor proporción, los estudios ROCKET AF y el ARISTOTLE incorporaron a 357 pacientes con antecedentes de cirugía valvular. La presencia de pacientes con estenosis mitral o con antecedentes de cirugía cardíaca era muy escasa y la valvulopatía más prevalente en estos estudios fue la insuficiencia mitral¹² (Tabla 1).

Los pacientes con FA asociada a EVC eran más añosos, con mayor prevalencia de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, deterioro del filtrado glomerular y con un mayor riesgo de episodios cardioembólicos al compararse con la población sin EVC, independientemente de la estrategia anticoagulante elegida¹².

Al comparar la eficacia y seguridad de los AOD frente a la warfarina no se evidenciaron diferencias significativas en las tasa de accidentes cerebrovasculares, de embolia sistémica, ni tampoco en todas las causas de muerte. Los mismos no presentaron un riesgo más elevado de sangrado en pacientes con valvulopatías, con excepción del estudio ROCKET AF cuyo incremento de sangrado puede estar relacionado con valores de CHADS₂ de casi el doble del resto de los estudios¹² (Tabla 2).

ESTENOSIS MITRAL

La estenosis mitral (EM) presenta un elevado riesgo de embolismo arterial, y este aumenta si se asocia a una FA o cuando el paciente presenta antecedentes de embolismo³⁵. Las principales guías internacionales recomiendan anticoagular a los pacientes con EM asociada a FA paroxística, persistente o permanente. A su vez, existen situaciones en las cuales se debe utilizar una estrategia anticoagulante aun si el paciente se encuentran en ritmo sinusal³⁰⁻³³.

- EM con antecedentes de un evento embólico sistémico (AHA/ACC 2014 Clase I, Nivel B; ESC 2012 Clase I, Nivel C).
- EM con trombo en aurícula izquierda (AHA/ACC 2014 Clase I, Nivel B; ESC 2012 Clase I, Nivel C).
- EM asociada a un contraste espontáneo en aurícula izquierda (ESC/Sociedad Argentina de Cardiología [SAC] Clase IIa, Nivel C)
- EM cuando la aurícula izquierda presenta un diámetro >50 mm en modo M o un volumen >60 ml/m² (ESC/SAC Clase IIa, Nivel C)

El nivel de anticoagulación según el rango internacional normatizado (RIN) deberá encontrarse entre 2 y 3. En situaciones con recurrencia de un evento tromboembólico a pesar de un buen control de anticoagulación, se recomienda aumentar el RIN entre 2,5 a 3,5 o agregar aspirina (SAC Nivel II, Clase C)^{31,32,34}. El tratamiento antiplaquetario en esta patología por sí solo no es una alternativa válida³⁰. La utilización de AOD en esta población no fue evaluada en los grandes ensayos clínicos.

VÁLVULAS PROTÉSICAS MECÁNICAS

La información existente del uso de los AOD en este contexto es escasa. El primer estudio publicado fue el RE-ALIGN (*Randomized, Phase II Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Oral Dabigatran Etexilate in Patients after Heart Valve Replacement*), el cual evaluó la seguridad del dabigatrán en pacientes con prótesis cardíaca mecánica frente a la warfarina. Se incluyeron un total de 252 pacientes, el 67% con prótesis en posición aórtica, el 29% en posición mitral y un 4% combinadas. Se analizaron los resultados en 2 grupos: población A

Tabla 5. Recomendación de estrategias antitrombóticas en pacientes con válvulas protésicas biológicas.

Situación clínica	Recomendación según Sociedad		
	ACCP 2012	ESC 2012	ACC/AHA 2014
Tratamiento anticoagulante			
AVK con RIN Objetivo 2.5 (rango 2.0 a 3.0)	<ul style="list-style-type: none"> Durante los primeros 3 meses de una bioprótesis mitral (Grado 2C) 	<ul style="list-style-type: none"> Todo paciente con una bioprótesis y otra condición clínica que requiera anticoagulación (FA, TEV, hipercoagulabilidad o FEVI < 35%) (Clase I, Nivel C). Durante los primeros 3 meses de una bioprótesis mitral o tricuspídea, o plástica mitral (Clase IIa, Nivel C). Durante los primeros 3 meses de una bioprótesis aórtica (Clase IIb, Nivel C). 	<ul style="list-style-type: none"> Durante los primeros 3 meses de una bioprótesis o plástica mitral (Clase IIa, Nivel C). Durante los primeros 3 meses de una bioprótesis aórtica (Clase IIb, Nivel B).
Tratamiento antiplaquetario			
Aspirina 100 mg/día	<ul style="list-style-type: none"> Durante los primeros 3 meses de una bioprótesis aórtica en pacientes con ritmo sinusal y sin ninguna otra indicación para utilizar AVK (Grado 2C). 	<ul style="list-style-type: none"> Durante los primeros 3 meses en pacientes con bioprótesis en posición aórtica (Clase IIa, Nivel C). 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes con bioprótesis en posición aórtica ó mitral (Clase IIa, Nivel B).

ACCP: American College of Chest Physicians. ESC: European Society of Cardiology. AHA: American Heart Association. ACC: American College of Cardiology. AVK: antagonistas de la vitamina K. TEV: tromboembolismo venoso. FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda.

(pacientes dentro de los primeros 7 días del posoperatorio de reemplazo valvular) y la población B (pacientes luego de 3 meses del reemplazo valvular). El estudio fue detenido en forma prematura, debido a un aumento significativo del riesgo cardioembólico y hemorrágico en el grupo de pacientes tratados con dabigatrán³⁵ (Tabla 3). Una explicación del aumento de la tasa de eventos fue la dificultad de obtener niveles plasmáticos objetivos del dabigatrán, principalmente en la población aleatorizada dentro de los primeros 7 días de la cirugía. Otra hipótesis se basa en la existencia de una diferencia en el mecanismo trombogénico entre los pacientes con FANV frente a aquellos con válvulas protésicas cardíacas. En la FANV el trombo suele formarse a nivel de la orejuela auricular izquierda, por estasis sanguínea que daña el endocardio y libera factor tisular (FIII), que activa la vía extrínseca de la coagulación. En los pacientes posreemplazo valvular se activa la vía extrínseca por liberación del FIII de los tejidos dañados (endocardio a nivel del anillo valvular protésico) y también se activa la vía intrínseca por contacto de la sangre ante una superficie extraña. En estos pacientes los niveles de trombina generados serían más elevados y pueden superar la capacidad del dabigatrán de inhibirla. La warfarina, al tener acción en los factores de coagulación de la vía intrínseca, de la vía extrínseca, el factor X y la trombina, puede ser más eficaz para evitar la formación de trombosis valvular³⁶.

Se encuentra en desarrollo el estudio CATHAR (*Comparison of Antithrombotic Treatments After Aortic Valve Replacement. Rivaroxaban: A New Antithrombotic Treatment for Patients With Mechanical Prosthetic Aortic Heart Valve*). Este estudio en fase II, donde se evalúa la eficacia y seguridad del rivaroxabán (20 mg/día) en los pacientes con válvula cardíaca mecánica en posición aórtica (*Clinical Trials - NCT02128841*). Tendrá un seguimiento de 6 meses, y sus resultados se compararán con los obtenidos en el mismo grupo poblacional (tomados de la base de datos del Hospital Universitario de Berna, Suiza) tratados con un AVK (phenprocoumon). La fecha estimada de finalización de recolección de datos es enero de 2018³⁷.

En la **Tabla 4** se detallan las recomendaciones de las principales sociedades internacionales en el tratamiento antitrombótico de los pacientes con válvulas cardíacas mecánicas³⁸⁻⁴⁰.

VÁLVULAS PROTÉSICAS BIOLÓGICAS

El tratamiento antitrombótico y su duración está menos definido en esta población. Existe un aumento del riesgo tromboembólico durante los primeros 3 meses del implante valvular, aunque este es menor que el de las válvulas mecánicas⁴¹⁻⁴³.

El riesgo total de estas complicaciones oscila entre 0,2 y 3,3%/año; su incidencia es mayor en las bioprótesis en posición mitral y menor en las aórticas^{40,41,44}.

El incremento del riesgo tromboembólico en los primeros 3 meses se debe a la ausencia completa de endotelización en el anillo de sutura que une la bioprótesis con los tejidos del paciente. Por esta razón, se debe mantener un tratamiento antitrombótico al menos durante este período⁴⁸. Varios estudios evaluaron el tratamiento con AVK frente a la no anticoagulación (independiente del tratamiento antiplaquetario establecido); arrojaron resultados contradictorios, por lo cual no existe un claro consenso en tratar con anticoagulantes a estos pacientes^{46,47}.

Esta ausencia de consenso se refleja en los resultados del registro ACTION (*Antithrombotic therapy after bioprosthetic aortic valve replacement: ACTION Registry survey results*), basado en una encuesta realizada en 49 centros de 13 países sobre el tratamiento antitrombótico posreemplazo valvular aórtico con una bioprótesis en pacientes con ritmo sinusal. El 43% de los centros indican AVK, el 33% aspirina, el 20% un tratamiento dual y el 4% restante no indica tratamiento alguno durante los primeros 3 meses del posoperatorio. Después de este período, el 60% de los centros prescribe solo aspirina, mientras que el 40% restante no indica ninguna terapia antitrombótica. La heterogeneidad en las respuestas se evidenció hasta en profesionales del mismo centro médico⁴⁸.

Con respecto al uso de los AOD en pacientes con válvulas bioprotésicas, la evidencia disponible deriva en su mayoría de estudios que compararon la efectividad y seguridad de un AOD frente a la warfarina en contexto de pacientes con FA asociada a una prótesis biológica o plástica mitral.

Los estudios ROCKET AF, ARISTOTLE y ENGAGE AF-TIMI 48 (*Effective*

Tabla 6. Recomendación de estrategias antitrombóticas en pacientes post reemplazo valvular aórtico percutáneo (TAVI).

Situación clínica	Recomendación según Sociedad		
	ACCP 2012	ESC 2012	ACC/AHA 2014
Tratamiento anticoagulante			
AVK	-	• En caso de pacientes con FA, asociado a un antiplaquetario (aspirina o tienopiridina). Pero siempre se debe evaluar el riesgo de sangrado.	-
Tratamiento antiplaquetario			
Aspirina 100 mg/día	• Durante toda la vida (Grado 2C).	• Tratamiento antiplaquetario dual los primeros meses y luego continuar con solo un antiplaquetario.	• Durante toda la vida (Clase IIa, Nivel B).
Clopidogrel 75 mg/día	Durante los primeros 3 a 6 meses, asociado a la aspirina (Grado 2C).		• Durante los primeros 6 meses, asociado a la aspirina (Clase IIb, Nivel C).

ACCP: American College of Chest Physicians. ESC: European Society of Cardiology. AHA: American Heart Association. ACC: American College of Cardiology. AVK: antagonistas de la vitamina K.

Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation—Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) incluyeron pacientes con antecedentes cirugía valvular (bioprótesis cardíaca, plástica mitral, quedando excluidas las válvulas mecánicas). El número de pacientes fue escaso, sólo 106 en el ROCKET AF (0,75% del total) y 254 en el ARISTOTLE (1,4% del total), por lo tanto no se pueden sacar importantes conclusiones en lo que respecta a efectividad y seguridad^{12,15-17}.

Luigi Di Biase et al. presentaron resultados de seguridad en la utilización de AOD en pacientes con FA y válvulas cardíacas biológicas. Incorporaron a 127 pacientes con bioprótesis valvulares (59% aórticas y 41% mitrales), los cuales fueron sometidos a un procedimiento de ablación de FA. Se evaluó el manejo antitrombótico en el perioperatorio y a largo plazo. Utilizaron AOD (70% rivaroxabán y 30% apixabán) y fueron pareados por sexo y edad con un número igual de pacientes con similares características clínicas en los que se utilizó warfarina. En ambos grupos, el régimen anticoagulante era administrado por 4 semanas previas al procedimiento y hasta 1 año después de él, sin ser interrumpido para la ablación. La media de edad fue de 63 años, el 66% eran hombres, cerca del 70% de las FA no eran paroxísticas y presentaban un 70% de CHADS₂ ≥2. No se objetivaron accidentes cerebrovasculares en el seguimiento y en un subgrupo de 24 pacientes no se evidenció isquemia silente en la resonancia de encéfalo realizada posprocedimiento⁴⁸.

En la **Tabla 5** se resumen las recomendaciones del tratamiento antitrombótico en pacientes con válvulas cardíacas biológicas, las principales sociedades no especifican ningún tipo de recomendación con respecto al uso de los AOD³⁸⁻⁴⁰.

IMPLANTE VALVULAR AÓRTICO TRANSCUTÁNEO

El implante valvular aórtico transcutánneo (TAVI) consiste en el implante de una válvula biológica montada en un marco metálico expandible que se inserta por vía percutánea dentro de una válvula aórtica estenótica. Los dispositivos más utilizados son la válvula de **Edwards Sapien** de pericardio bovino y la **CoreValve** de pericardio porcino. Los eventos cerebrovasculares asociados a la colocación de estas válvulas son una de las complicaciones más temibles. Estudios con resonancia magnética confirman la presencia de nuevos defectos isquémicos con una incidencia muy elevada posterior al implante de

una TAVI, la mayoría de estos son silentes. Las manifestaciones clínicas ocurren en el 5% de los pacientes durante los primeros 30 días y disminuyen a 3% entre el primer mes y el año de seguimiento. Independiente del momento transcurrido desde la colocación de la TAVI, la mayoría de los eventos clínicos son *strokes* mayores (**Figura 2**) y se asocian con elevadas tasas de mortalidad (*odds ratio* [OR] de 7,43 a 30 días y de 1,75 de 30 días a un año)⁴⁹⁻⁵¹.

Los eventos cerebrales pueden clasificarse en 3 grupos según su momento de aparición, y en cada uno de estos se identifican factores relacionados⁴⁹⁻⁵² (**Figura 3**):

- Agudos (<24 horas):** constituyen el 54% de los eventos ocurridos en los primeros 30 días. Se relacionan con el uso de balón para dilatar la válvula recientemente implantada (OR=2,46) y embolización valvular (OR=4,36).
- Subagudos (de 1 a 30 días):** el principal predictor es el desarrollo de nuevos casos de FA (OR=2,76). Su incidencia varía entre 10 y 32% (las tasas más elevadas se encuentran en grupos que diagnostican una nueva FA cuando su duración es mayor a 30 segundos) y la media de tiempo de aparición es de 48 horas posprocedimiento. Los factores relacionados con una nueva FA son la dilatación de la aurícula izquierda (OR=1,21 por cada aumento de 1 mm²/m²) y el abordaje transapical (OR=4,8).
- Tardíos (>1 mes):** relacionados con la FA crónica (OR=2,84), antecedentes de enfermedad cerebrovascular (OR=2,04) y enfermedad vascular periférica (OR=2,02).

Los pacientes sometidos a este tipo de procedimientos son añosos (edad media superior a 80 años), con múltiples comorbilidades que generan que el paciente presente alto riesgo tanto de *stroke* como de sangrado. Entre 31 y 47% de los pacientes presentan FA previa al procedimiento y hasta un 10% la desarrollarán posteriormente, con una elevada incidencia dentro de los primeros 30 días. Por lo tanto, casi la mitad de estos pacientes necesitará un esquema antitrombótico que incluya anticoagulación y antiplaquetarios⁵³⁻⁵⁶.

Otro problema es el alto porcentaje de pacientes con trombosis valvular subclínica diagnosticada por tomografía computada durante los primeros 3 meses del procedimiento. Según los registros RESOLVE (*Assessment of Transcatheter and Surgical Aortic Bioprosthetic*

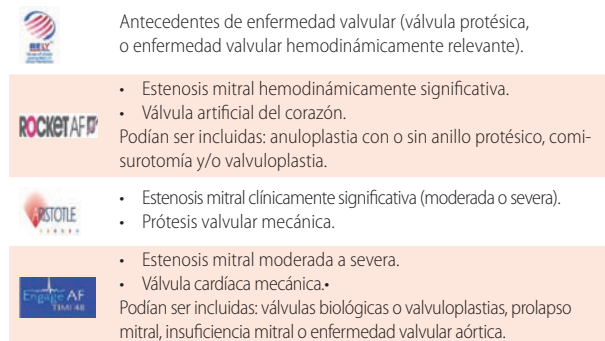


Figura 1. Definición de fibrilación auricular valvular en los principales estudios de anticoagulantes orales directos.

Valve Thrombosis and Its Treatment with Anticoagulation) y SAVORY (Subclinical Aortic Valve Bioprosthesis Thrombosis Assessed with Four-Dimensional Computed Tomography), hasta un 13% de los pacientes presentan este tipo de complicación y hasta en un 40% según el estudio PORTICO IDE (Portico Re-sheathable Transcatheter Aortic Valve System U.S. Investigational Device Exemption). Esta condición se resolvió satisfactoriamente cuando se instauró un tratamiento anticoagulante, a diferencia de aquellos pacientes que no se anticoagularon y continuaron con elevados porcentajes de trombosis subclínica (90%). Según los resultados combinados de los registros, la trombosis valvular se asoció a un aumento del riesgo de *stroke* y accidente isquémico transitorio⁵⁷.

Los principales ensayos utilizaron un tratamiento antiplaquetario dual durante los primeros 3 a 6 meses después del implante. Luego de este período, se recomienda el uso de aspirina indefinidamente. Estos estudios no fueron diseñados para evaluar la efectividad y seguridad de una estrategia antitrombótica^{53-56,58}.

Se encuentran en desarrollo dos ensayos clínicos donde se evalúa el uso de los AOD para prevenir las complicaciones tromboembólicas post-TAVI. El primero es el estudio ATLANTIS (Anti-Thrombotic strategy to Lower All Cardiovascular and Neurologic Ischemic and Hemorrhagic Events After Trans-Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis), que evaluará al apixabán frente al tratamiento antitrombótico habitual (AVK o estrategia antiplaquetaria) en pacientes posprocedimiento exitoso de TAVI. Su punto final primario estará conformado por el combinado de muerte, infarto, accidente cerebrovascular (ACV), embolia periférica, trombo intracardiaco o bioprotésico, cualquier episodio de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar y sangrado mayor en el primer año posprocedimiento. La fecha estimada de finalización de recolección de datos será en septiembre de 2018 (ClinicalTrials - NCT02664649)⁵⁹. El segundo estudio es el GALILEO (Global Study Comparing a rivAroxaban-based Antithrombotic Strategy to an antiPlatelet-based Strategy After Transcatheter aortic valve rEplacement to Optimize Clinical Outcomes), que incluirá pacientes entre los días 2 y 7 posprocedimiento exitoso de TAVI y evaluará la eficacia y la seguridad del rivaroxabán asociado a la aspirina frente a una estrategia antiplaquetaria dual (ClinicalTrials - NCT02556203). El punto final de eficacia será el compuesto de muerte o el primer evento tromboembólico que ocurra (muerte cardiovascular, infarto, ACV, trombosis valvular sintomática, embolismo pulmonar, trombosis

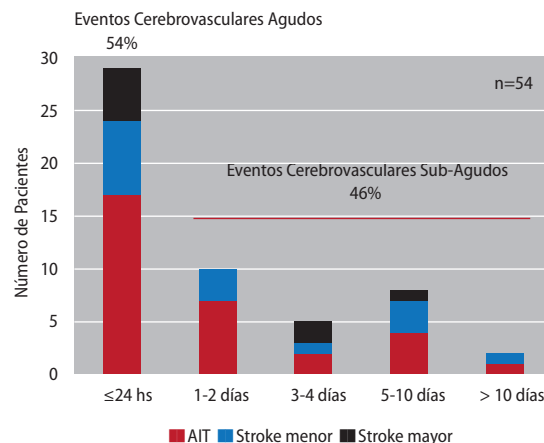


Figura 2. Eventos cerebrovasculares en los primeros 30 días posteriores a la colocación de una TAVI. AIT: Accidente isquémico transitorio. HS: horas. Modificado de Nombela-Franco L, et al. Timing, Predictive Factors, and Prognostic Value of Cerebrovascular Events in a Large Cohort of Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. Circulation. 2012;126(25):3041-53.

venosa profunda o embolismo sistémico que no afecte al sistema nervioso central) y el punto final de seguridad será del primer evento hemorrágico que ocurra (sangrado que amenaza la vida o sea discapacitante)⁶⁰.

Las principales guías internacionales no recomiendan anticoagular *per se* a este tipo de válvulas (Tabla 6), sino solo en casos de asociarse a otra patología que así lo requiera (por ejemplo, FA)³⁸⁻⁴⁰.

COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS

Los fármacos anticoagulantes son efectivos para prevenir los eventos tromboembólicos en pacientes con EVC; sin embargo, la hemorragia es la complicación más temida.

Los sangrados mayores tienen una elevada morbimortalidad, el 10% de los pacientes que requieren una hospitalización muere en un plazo de 90 días y este porcentaje asciende a un 50% en los casos de hemorragia intracraneal (HIC). La incidencia anual de esta última es cercana al 1% y su riesgo aumenta en los casos de edad avanzada, bajo peso corporal, alteraciones en la función renal y tratamiento concomitante con antiplaquetarios^{33,61}.

Ante la presencia de un sangrado se deberá suspender inmediatamente el fármaco anticoagulante, medida que proporciona un efecto hemostático entre las 36 y 42 horas posteriores en caso de estar tratado con un dicumarínico y entre las 7 y 14 horas en casos de un AOD, ya que estos poseen una menor vida media³³.

Se debe realizar un control estricto de la presión arterial, un análisis sanguíneo completo y soporte hemodinámico en caso de ser requerido. Se evaluará la necesidad de intervención quirúrgica y se establecerá la estrategia de reversión del efecto anticoagulante dependiendo que se trate de un dicumarínico o de un AOD.

La vitamina K (VK) es considerada en forma errónea como un antídoto de los dicumarínicos. Cabe consignar que un antídoto es aquella droga que inactiva en forma directa a un agente específico, como por ejemplo la protamina con la heparina no fracciona-

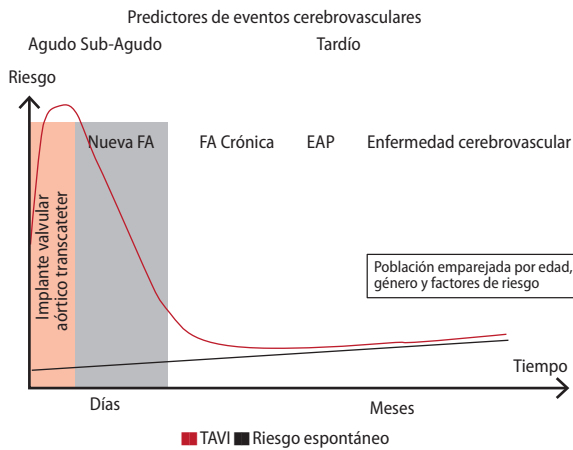


Figura 3. Riesgo de eventos cerebrovasculares acorde al tiempo transcurrido del implante del reemplazo valvular percutáneo (TAVI). EAP: enfermedad arterial periférica. FA: fibrilación auricular. Modificado de Nombela-Franco L, et al. Timing, Predictive Factors, and Prognostic Value of Cerebrovascular Events in a Large Cohort of Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circulation*. 2012;126(25):3041-53.

da. En cambio, un agente procoagulante no tiene la capacidad de inactivar o eliminar el fármaco. La VK, el concentrado de complejo protrombínico (CCP) y el plasma fresco congelado (PFC) son fármacos procoagulantes utilizados en el tratamiento de los sangrados relacionados con agentes dicumarínicos³³.

En las hemorragias relacionadas con un AVK se recomienda administrar entre 2,5 y 10 mg de VK endovenosa para facilitar la síntesis hepática de factores procoagulantes, pero debido a que la reversión de su efecto se logra a unas 24 horas, se debe asociar una infusión de un CCP en dosis de 25-100 UI/kg según el RIN para lograr un efecto hemostático en 6 horas. En los casos de no contar con estos, podrá utilizarse PFC de 15 a 30 mg/kg en una infusión de 3 a 6 horas³³.

En los sangrados ocasionados por el **dabigatrán** se evaluará realizar una diálisis de emergencia, debido a que ésta droga presenta baja unión a proteínas plasmáticas (35%). Esta conducta puede eliminar el 68% del fármaco circulante en sangre en un plazo de 4 horas. A su vez, se podrá administrar un CCP activado en dosis de 80 U/kg, que demostró revertir completamente las alteraciones del coagulograma³³.

En las hemorragias relacionadas con los **inhibidores directos del FXa** podrá administrarse un CCP en dosis de 50 U/kg, que demostró la neutralización del tiempo de la protrombina. Estos anticoagulantes no son dializables debido a su alta unión a proteínas plasmáticas. El **carbón activado** puede ser de utilidad en los casos de intoxicaciones masivas diagnosticadas en las primeras 2 horas de la ingestión de un AOD, ya sea inhibidor de factor Xa o de la trombina. El uso del PFC no tiene fundamento científico en los sangrados relacionados con un AOD³³.

En los últimos años se desarrollaron antídotos para los AOD: el *idarucizumab* está compuesto por fragmentos de un anticuerpo monoclonal que se une directamente al dabigatrán para inhibir su efecto anticoagulante; y el *andexanet alfa* es un factor X recombinante que carece de actividad catalítica y que inactiva al rivaroxabán, al apixabán, al edoxabán, a la heparina de bajo peso molecular y al fondaparinux.

La *Food and Drug Administration* aprobó el uso del *idarucizumab* en los Estados Unidos en base a los resultados del estudio REVERSE AD (*Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran*). Este fue un ensayo con 90 pacientes anticoagulados con dabigatrán, los cuales habían sufrido una hemorragia o iban a ser intervenidos quirúrgicamente. La administración de *idarucizumab* endovenoso produjo el cese del sangrado con una media de 11 horas y presentó una correcta hemostasia en los pacientes derivados a procedimientos quirúrgicos⁶²⁻⁶⁴. La seguridad y efectividad del *andexanet alfa* fue evaluada en el estudio ANNEXA-4 (*The Andexanet Alpha, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of FXA Inhibitors*). Fue un ensayo que incluyó a 67 pacientes con sangrado mayor que se encontraban en tratamiento con apixabán 5 mg, rivaroxabán 20 mg o enoxaparina. La administración del *andexanet alfa* en bolo y posterior infusión de 2 horas demostró un descenso de la actividad anti factor Xa entre un 89-93% en forma rápida y efectiva. La hemostasia en el 80% de los pacientes se clasificó como buena o excelente luego de 12 horas finalizada la infusión^{65,66}.

REFLEXIÓN FINAL

Ante un paciente que presenta una EVC se inicia una serie de decisiones médicas; la primera de ellas es determinar la severidad de la valvulopatía y continúa con la decisión del momento quirúrgico y el tipo de procedimiento.

Una vez realizada la intervención, el paciente pasa a ser portador de una "nueva enfermedad valvular" que le genera riesgos de futuras complicaciones.

Durante años los dicumarínicos fueron las drogas más utilizadas para prevenir las complicaciones tromboembólicas, pero distan de ser fármacos ideales.

En la mayoría de los registros internacionales, más de la mitad de los pacientes no se encontraban en rango terapéutico. En Argentina, el registro CONAREC XIX (*Registro de estrategias antitrombóticas en la fibrilación auricular*) evidenció que solo el 26% de los pacientes se encontraban con un rango adecuado de anticoagulación al momento del ingreso nosocomial⁶⁷.

La investigación médica desarrolló en los últimos años nuevas moléculas para superar las conocidas dificultades de los AVK. En varias patologías estos fármacos demostraron ser efectivos y seguros en la práctica cotidiana¹².

La comunidad médica está adoptando esta nueva conducta antitrombótica. En el registro más grande de FA (GARFIELD AF, *Global Anticoagulant Registry in the FIELD-Atrial Fibrillation*) se demostró un crecimiento de 4 a 37% en la tasa global del uso de los AOD entre los años 2010 y 2015, asociado con una reducción del uso de AVK de 83 a 51%⁶⁸. Los únicos datos en nuestro país derivan del registro CONAREC XIX, donde la tasa de utilización de los AOD al ingreso institucional fue de 6% y aumenta al 16% en el momento del egreso⁶⁷.

Un escenario clínico en el cual las evidencias son escasas es la patología valvular, y restan importantes investigaciones para generalizar la utilización de los nuevos anticoagulantes.

Está claro que en aquellos pacientes con valvulopatías no severas que requieran anticoagulación (FA, enfermedad tromboembólica venosa, etc.) pueden ser utilizados los AOD.

En los portadores de válvulas biológicas existe evidencia que sugiere que el uso de estas drogas puede prevenir los eventos tromboembólicos con la misma eficacia que los dicumarínicos.

En los pacientes con válvulas mecánicas, la escasa evidencia no habilita la utilización de las nuevas drogas.

En los procedimientos de TAVI se inicia una nueva estrategia en la prevención de eventos tromboembólicos, y próximos estudios aportarán valiosa información al respecto.

No existen dudas de que la utilización de los AOD continuará en ascenso y sus indicaciones se expandirán a escenarios clínicos donde los dicumarínicos son hoy las drogas indicadas.

“El buen médico asistencial no debe ser el primero en usar la nueva droga, ni el último en abandonar la obsoleta.”

Goodman & Gilman

REFERENCIAS

- Boudoulas K, Ravi Y, Garcia D, Saini U, Sofowora G, Gumina RJ et al. Type of Valvular Heart Disease Requiring Surgery in the 21st Century: Mortality and Length-of-Stay Related to Surgery. *Open Cardiovasc Med J.* 2013;7:104-9.
- Boudoulas H. Etiology of valvular heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2003;1(4):523-32.
- Selzer A, Kohn KE. Natural history of mitral stenosis: a review. *Circulation.* 1972;45(4):878-90.
- Carabello BA. The changing unnatural history of valvular regurgitation. *Ann Thorac Surg.* 1992;53(2):191-9.
- Boudoulas H, Sparks EE, Wooley CF. Mitral valvular regurgitation: etiology, pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations. *Herz.* 2006;31(1):6-13.
- Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet.* 2009;373(9667):956-66.
- Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, O'Brien S, Booth ME, Dokholyan RS, et al. Long-term safety and effectiveness of mechanical versus biologic aortic valve prostheses in older patients: Results from the society of thoracic surgeons adult cardiac surgery national database. *Circulation.* 2013;127(16):1647-55.
- Stassano P, Di Tommaso L, Monaco M, Iorio F, Pepino P, Spampinato N, et al. Aortic valve replacement: A prospective randomized evaluation of mechanical versus biological valves in patients ages 55 to 70 years. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(20):1862-8.
- Le Tourneau T, Lim V, Inamo J, Miller FA, Mahoney DW, Schaff HV, et al. Achieved anticoagulation vs. prosthesis selection for mitral mechanical valve replacement: A population-based outcome study. *Chest.* 2009;136(6):1503-1513.
- Heras M, Chesebro JH, Fuster V, Penny WJ, Grill DE, Bailey KR, et al. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(5):1111-9.
- Hart R, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857-67.
- Di Biase L. Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Lesions. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(2). pii: e002776.
- Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med.* 2011;365(21):2002-12.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. EN-GAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-104.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar A, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):709-18.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar A, Mismetti P, Schellong P, Eriksson H et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342-52.
- EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H et al. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-510.
- EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF et al. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2012;366(14):1287-97.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(9):799-808.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):699-708.
- Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S et al. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1406-15.
- Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P et al. Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2011;365(8):699-708.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366(1):9-19.
- Lip GY, Laroche C, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EurObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace.* 2014;16(3):308-19.
- Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC Member Countries. *Eur Heart J.* 2005;26(22):2422-34.
- Molteni M, Polo Friz H, Primitz L, Marano G, Boracchi P, Cimminiello C. The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation: results of a physicians' survey. *Europace.* 2014;16(12):1720-5.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH et al. ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. 2012 Focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2012;14(10):1385-413.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(21):e1-76.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-2962.
- Iglesias R, Pozzer D, Vita N. Fibrilación auricular: Respuestas a interrogantes actuales. 2015, 1ra ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Edimed-Ediciones Médicas SRL.
- Keenan NG, Cuffc C, Cimadevilla C, Brochet E, Lepage L, Detaint D et al. Usefulness of left atrial volume versus diameter to assess thromboembolic risk in mitral stenosis. *Am J Cardiol.* 2010;106(8):1152-6.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013;369(13):1206-14.
- Hylek E. Dabigatran and Mechanical Heart Valves — Not as Easy as We Hoped. *N Engl J Med.* 2013;369(13):1264-6.
- Comparison of Antithrombotic Treatments After Aortic Valve Replacement. Rivaroxaban: A New Antithrombotic Treatment for Patients With Mechanical Prosthetic Aortic Heart Valve. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02128841>
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(22):e57-185.
- Vahanian A, Alferi O, Antretti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H et al. Guías de práctica clínica sobre el tratamiento de las valvulopatías (versión

- 2012). Grupo de trabajo conjunto de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Asociación Europea de Cirugía Cardioriorácica (EACTS). *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(2):131.e1-e42.
40. Whitlock RP, Sun JC, Fremes SE, Rubens FD, Teoh KH. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Valvular Disease. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest. 2012;141(2 Suppl):e576S-e600S.
 41. Heras M, Chesebro JH, Fuster V, Penny WJ, Grill DE, Bailey KR et al. High risk of thromboembolism early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(5):1111-9.
 42. Russo A, Grigioni F, Avierinos JF, Freeman WK, Suri R, Michelena H et al. Thromboembolic complications after surgical correction of mitral regurgitation incidence, predictors, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(12):1203-11.
 43. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, O'Brien S, Booth ME, Dokholyan RS et al. Long-term safety and effectiveness of mechanical versus biologic aortic valve prostheses in older patients: Results from the society of thoracic surgeons adult cardiac surgery national database. *Circulation*. 2013;127(16):1647-55.
 44. Cohn LH, Mudge GH, Pratter F, Collins JJ Jr. Five to eight-year follow-up of patients undergoing porcine heart-valve replacement. *N Engl J Med*. 1981;304(5):258-62.
 45. Roudaut R, Serri K, Lafitte S. Thrombosis of prosthetic heart valves: Diagnosis and therapeutic considerations. *Heart*. 2007;93(1):137-42.
 46. Sundt TM, Zehr KJ, Dearani JA, Daly RC, Mullany CJ, McGregor CG et al. Is early anticoagulation with warfarin necessary after bioprosthetic aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(5):1024-31.
 47. Méric C, Køber L, Skov Olsen P, Andersson C, Gislason G, Skov Jensen J et al. Association of warfarin therapy duration after bioprosthetic aortic valve replacement with risk of mortality, thromboembolic complications, and bleeding. *JAMA*. 2012;308(20):2118-25.
 48. Colli A, Verhoye JP, Heijmen R, Strauch JT, Hyde JA, Pagano D et al. Antithrombotic therapy after bioprosthetic aortic valve replacement: ACTION registry survey results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33(4):531-6.
 49. Hynes GB, Rode's-Cabau J. Transcatheter aortic valve implantation and cerebrovascular events: the current state of the art. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1254:151-63.
 50. Eggebrecht H, Schmermund A, Voigtländer T, Kahlert P, Erbel R, Mehta RH. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention*. 2012;8(1):129-38.
 51. Nombela-Franco L, Webb JG, de Jaegere PP, Toggweiler S, Nuis RJ, Dager AE et al. Timing, Predictive Factors, and Prognostic Value of Cerebrovascular Events in a Large Cohort of Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circulation*. 2012;126(25):3041-53.
 52. Amat-Santos IJ, Rodés-Cabau J, Urena M, DeLarochelière R, Doyle D, Bagur R et al. Incidence, Predictive Factors, and Prognostic Value of New-Onset Atrial Fibrillation Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(2):178-88.
 53. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG et al, for the PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187-98.
 54. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG et al, for the PARTNER Trial Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597-607.
 55. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK et al, for the PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609-20.
 56. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM et al, for the U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1790-8.
 57. Makkar RR, Fontana G, Jilalawi H, Chakravarty T, Kofoed KF, de Backer O et al. Possible ubclincal Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *N Engl J Med*. 2015;373(21):2015-24.
 58. Tay EL, Gurvitch R, Wijesinghe N, Nietlispach F, Wood D, Cheung A et al. A High-Risk Period for Cerebrovascular Events Exists After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(12):1290-7.
 59. Anti-Thrombotic Strategy After Trans-Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02664649>.
 60. Global Study Comparing a rivAroxaban-based Antithrombotic Strategy to an antiplatelet-based Strategy After Transcatheter aortic valve replacement to Optimize Clinical Outcomes. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02556203>.
 61. Bauer KA. Targeted Anti-Anticoagulants. *N Engl J Med*. 2015;373(6):569-71.
 62. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373(6):511-20.
 63. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. PRAXBIND (idarucizumab) prescribing information. Disponible en : http://us.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/us_EN/documents/Media_Press_Releases/2015/Praxbind.pdf. Accessed November 11, 2015.
 64. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2413-24.
 65. Connors JM. Antidote for Factor Xa Anticoagulants. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2471-2.
 66. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A et al, for the ANNEXA-4 Investigators. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2016;375(12):131-41.
 67. Roel V, Moukarzel J, Zaidel E, Galli M, Da Rosa W, Leiva R et al, en nombre del Consejo Argentino de Residentes de Cardiología. Estrategias antitrombóticas en fibrilación auricular. Registro CONAREC XIX. *Rev Argent Cardiol* 2015;83:208-214.
 68. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2014;124(15):2450-8