

Complicación inusual posimplante de válvula aórtica percutáneo: a propósito de tres casos de trombosis protésica confirmada

Unusual complication after transcatheter aortic valve implantation: three cases of confirmed TAVI thrombosis

Carla Agatiello¹, Ignacio Seropian¹, Francisco Romeo¹, Mariano Falconi², Pablo Oberti², Vadim Kotowicz³, Daniel Berrocal¹.

RESUMEN

El implante de válvula aórtica percutáneo (IVAP) representa el tratamiento de elección para pacientes con estenosis aórtica severa inoperables, y es una alternativa a la cirugía en pacientes de alto riesgo quirúrgico. Estudios más recientes mostraron además que es un tratamiento alternativo a la cirugía incluso en pacientes de riesgo intermedio, por lo que se observa una expansión de la indicación de IVAP a pacientes de menor riesgo y por ende más jóvenes. En particular, en este grupo donde la expectativa de vida es mayor, es fundamental la durabilidad de las prótesis implantadas. La durabilidad y eficacia de las prótesis representan el "talón de Aquiles" de este procedimiento. Una de las complicaciones alejadas que más ha tomado relevancia en los últimos años es la trombosis de las valvas de las prótesis del IVAP. Afortunadamente, la trombosis de las valvas que se manifiesta con síntomas representa un porcentaje muy bajo en el seguimiento, aunque no existen datos reportados en nuestro medio. Luego de alrededor de 197 IVAP realizados desde 2009 en el Hospital Italiano con un estrecho seguimiento de los pacientes, hemos observado 3 casos de trombosis de las valvas con manifestaciones clínicas, que se verificaron con diferentes tipos de prótesis. El objetivo de los presentes casos es reportar la forma de presentación, las características de cada paciente, el tratamiento instaurado y el resultado posterior.

Palabras claves: estenosis aórtica; trombosis; deterioro estructural.

ABSTRACT

The percutaneous aortic valve implant (TAVI) is the therapy of choice in patients with severe aortic stenosis who are non-eligible for surgery, and an alternative to surgery in high risk patients. Recent studies have shown that it is furthermore an alternative to surgery even in intermediate risk patients; hence an increase in TAVI indication is being observed in regards to patients who show less risk and are therefore younger. Particularly in this group where life expectation is higher, the durability of the implanted prosthesis is fundamental.

Duration and efficacy of the prosthesis represent the "Achilles heel" of this procedure; one of the remote complications that have become most relevant in the last years is valve thrombosis of the TAVI prosthesis. Luckily, symptomatic valve thrombosis represents a very low percentage therefore no data has been reported in our region.

After about 197 TAVIs performed since 2009 at the hospital, with a close patient follow up we have observed 3 cases of valve thrombosis with clinical signs observed with different types of prosthesis which are being reported in the present article. The objective of the present cases is to report the presentation type, characteristics of each patient, the implemented therapy and the subsequent result.

Key words: aortic stenosis, valve thrombosis, structural valve deterioration.

Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista 2018;9(3):162-166. Doi: 10.30567/RACI/20183/0162-0166

INTRODUCCIÓN

El implante de válvula aórtica percutáneo (IVAP) representa el tratamiento de elección para pacientes con estenosis aórtica severa inoperables, y es una alternativa a la cirugía en pacientes de alto riesgo quirúrgico¹. Estudios más recientes mostraron además que es un tratamiento alternativo a la cirugía incluso en pacientes de riesgo intermedio, por lo que se observa una expansión de la indicación de IVAP a pacientes de menor riesgo y por ende más jóvenes². En particular, en este grupo donde la expectativa de vida es mayor, es fundamental la durabilidad de las prótesis implantadas.

Las complicaciones que más se han reportado en pacientes sometidos a IVAP incluyen los trastornos del ritmo cardíaco con necesidad de marcapaso definitivo, la insuficiencia re-

nal aguda, las complicaciones vasculares del acceso y el anillo, la oclusión coronaria y los eventos cerebrovasculares³. Sin embargo, casi todas estas se presentan durante el implante o en las primeras horas luego de realizado. Por el contrario, la durabilidad y eficacia de las prótesis representan el "talón de Aquiles" de este procedimiento, en parte porque solo han pasado 16 años del primer IVAP en el mundo. Una de las complicaciones alejadas que más ha tomado relevancia en los últimos años es la trombosis de las valvas de las prótesis del IVAP⁴. Si bien este fenómeno que se presenta en forma frecuente es totalmente asintomático y representa un hallazgo en pacientes sometidos a estudios de imágenes de rutina en el seguimiento, otros pacientes pueden experimentar alteración de la motilidad de las valvas, lo que se traduce en aumento de los gradientes transvalvulares y eventualmente síntomas similares a la estenosis aórtica⁵. También existen reportes aislados de desprendimiento de los trombos de las valvas con la consecuente embolia sistémica⁶. Afortunadamente, la trombosis de las valvas que se manifiesta con síntomas representa un porcentaje muy bajo en el seguimiento, aunque no existen datos reportados en nuestro medio.

Al existir una medicina prepagada propia del Hospital Italiano, nuestra población hospitalaria tiene la ventaja de ser una población prácticamente cautiva por lo que todo evento alejado relacionado a la intervención es reportado y tratado por los profesionales del Hospital Italiano, quienes con-

1. Servicio de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista, Hospital Italiano de Buenos Aires

2. Sección Imágenes Cardiovasculares, Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires.

3. Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Italiano de Buenos Aires.

✉ Correspondencia: Dra. Carla R. Agatiello. Coordinadora Programa TAVI. Hospital Italiano de Buenos Aires. Pte. Perón 4190 Nivel 1, CABA. carla.agatiello@hospitalitaliano.org.ar

Los autores no declaran conflictos de intereses

Recibido: 23/08/2018 | Aceptado: 03/09/2018

CASOS TROMBOSIS HIBA

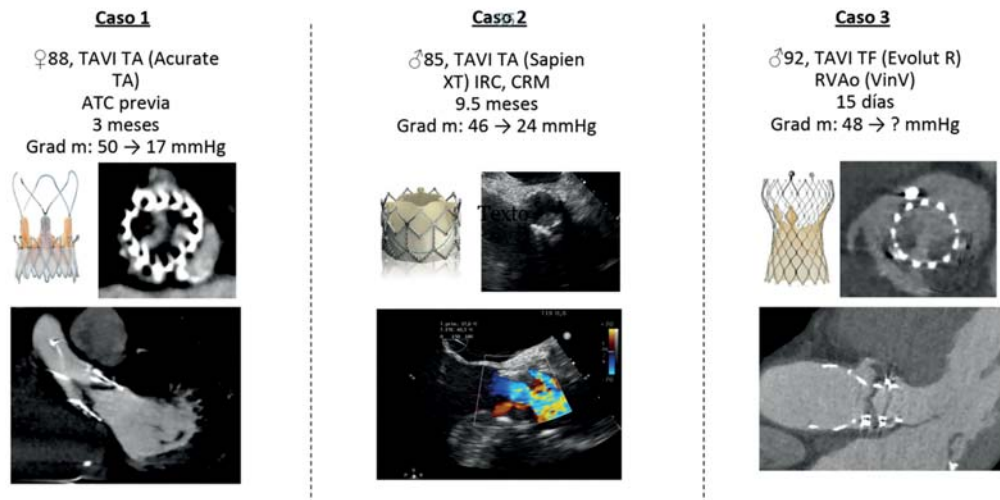


Figura 1. Sinopsis de 3 casos de TAVI trombosis, con gradientes medios aumentados y descenso posterior a tratamiento.

signan lo sucedido en la historia clínica electrónica. Además, en forma rutinaria, los pacientes firmaron un consentimiento informado previo al IVAP en donde se especificaba el seguimiento estrecho al cual se exponen después de cada intervención.

Luego de alrededor de 197 IVAP realizados desde 2009 en el Hospital Italiano con un estrecho seguimiento de los pacientes, hemos observado 3 casos de trombosis de las valvas con manifestaciones clínicas, los cuales se registraron con diferentes tipos de prótesis. El objetivo de los presentes casos es reportar la forma de presentación, las características de cada paciente, el tratamiento instaurado y el resultado posterior (**Figura 1**).

CASO 1

Paciente de sexo femenino de 88 años portadora de estenosis aórtica severa sintomática para disnea NYHA III. Presentaba como factores de riesgo cardiovascular hipertensión arterial, diabetes tipo 2 no insulinoquiriente y dislipemia. Presentaba antecedente de angioplastia coronaria en 2008 y 2011, ambas en contexto de un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, donde se implantó un *stent* liberador de fármacos (DES) en la arteria coronaria derecha (2005) y un DES en la arteria circunfleja (2008), sin tener otras lesiones residuales significativas. La paciente presentaba además estenosis severa de la arteria carótida interna izquierda y moderada de la arteria carótida interna derecha en estudio angiográfico. El análisis gerontológico arrojó un valor del *score* de Fried adaptado de 2/5 (prefrágil) y de Edmonton 5/17 (vulnerable). El *score* STS era 3.23% para mortalidad y el EuroSCORE II 2.33%. Se evaluó por *heart team* en 2015, realizando inicialmente valvuloplastia aórtica con balón por tener sintomatología casi en reposo como puente al tratamiento definitivo. La decisión del *heart team* en conjunto con el servicio de neurología vascular fue de realizar un IVAP, entre otras cosas por el alto riesgo de *stroke* ante eventual cirugía. La tomografía computada multicorte con contraste para el IVAP mostró que ambos ejes iliofemorales presentaban en algunos sectores diámetros <6 mm, por lo que la vía transfemoral no era posible. La cinecoronariografía para el IVAP mostró que los *stents* se encontraban permeables y presentaba una estenosis moderada

en la arteria coronaria derecha ostial. Se presentó un expediente compasivo en la ANMAT, para poder utilizar una prótesis transapical (esta paciente fue uno de los primeros traados con esta técnica).

En octubre de 2015 se realizó el IVAP por vía transapical con una prótesis autoexpandible Acurate TA medida *medium* (compatible con anillo aórtico 22-24 mm). Se realizó TAVI TA sin complicaciones y la paciente fue dada de alta al 5to día en tratamiento con aspirina 100 mg/día y clopidogrel 75 mg/día. Durante la internación luego del IVAP se realizó un ecocardiograma Doppler que evidenció adecuado perfil hemodinámico de la prótesis (gradiente medio 12 mmHg) con *leak* paravalvular leve. Un mes luego del IVAP la paciente intercorre con un episodio sincopal diagnosticándose un bloqueo AV completo por lo que se implanta un marcapasos bicameral. Se realiza nuevo ecocardiograma sin cambios significativos respecto al previo. Tres meses después del IVAP la paciente comienza nuevamente con disnea rápidamente progresiva llegando a NYHA III (similar a antes del IVAP). Dado que presentaba estenosis de la arteria coronaria derecha, la paciente fue inicialmente evaluada en otro centro donde se realizó cinecoronariografía que no evidenció cambios respecto al estudio pre-IVAP y luego un ecocardiograma Doppler transtorácico en donde se observa aumento de gradientes transvalvulares aórticos con gradiente medio de 50 mmHg y pico de 74 mmHg. Se completó el estudio con un ecocardiograma transesofágico que evidenció engrosamiento de las valvas. Se presume trombosis de IVAP, por lo que se solicita angiotomografía, que confirma el diagnóstico, observándose tanto el engrosamiento de las valvas con hipoafluencia como restricción en la motilidad. Se inicia anticoagulación por vía oral con acenocumarol, con resolución de los síntomas en pocas semanas. Desafortunadamente, la paciente se niega a realizarse tomografía o ecocardiograma de control. En el seguimiento a 2 años luego del IVAP sigue anticoagulada y asintomática.

CASO 2

Paciente de 85 años, sexo masculino, dislipémico e hipertenso, portador de insuficiencia renal crónica estadio 3b y con

TABLA 1. Resumen de cada caso, tiempo de presentación, método diagnóstico y tratamiento posterior. Tipo de accesos y prótesis implantada.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Vía de implante	TA	TA	TF (VinV)
Prótesis implantada	ACURATE TA Medium (Symetis-Boston)	SAPIEN XT 26 mm (Edwards Lifescience)	Evolut R 26 (Medtronic)
Predilatación	Sí	Sí	No
Posdilatación	Sí	No	Sí
Tiempo de antiagregación	3 meses	6 meses	15 días
Método diagnóstico TAVI trombosis	ETE y angio-TC	ETT y ETE	ETE y angio-Tc
Tiempo desde TAVI a trombosis	4 meses	10 meses	15 días
Gradiente medio con trombosis	47 mmHg	46 mmHg	48 mmHg
Complicaciones por ACO por TAVI trombosis	No	No	No
Complicaciones embolias por trombosis TAVI	No	No	No

TA: transapical. TF: transfemoral. ETE: ecocardiografía transesofágica. ET: ecocardiografía transtorácica. Angio-TC: angiografía multicorte.

antecedentes de cirugía de revascularización miocárdica en el año 2010 con anastomosis de arteria mamaria interna izquierda a descendente anterior. Portador de estenosis aórtica severa sintomática NYHA II con función ventricular conservada, y cinecoronariografía con permeabilidad de puente quirúrgico sin otras lesiones significativas. *Score STS* 7,37%, *EuroSCORE II* 8,27%. No presentaba importante fragilidad (Edmonton 1/7, Fried 0/5). En la angiografía presentaba adecuados accesos ileofemorales pero ateromatosis severa del cayado aórtico con debris por lo que se decide implante valvular transapical. En junio de 2017 se realizó IVAP por vía transapical con prótesis balón-expandible SAPIEN XT 26 mm, compatible con anillo aórtico 24 mm. Evoluciona sin complicaciones por lo que es dado de alta al 3er día en tratamiento con aspirina y clopidogrel. El paciente estuvo por tres meses con doble antiagregación, persistiendo luego con aspirina 100 mg/día. Presenta a los casi 10 meses luego del IVAP disnea progresiva llegando a NYHA III; se realiza ecocardiograma transtorácico que evidencia gradientes transvalvulares pico de 78 mmHg y medio de 46 mmHg a través de la prótesis, sin presencia de *leak* paravalvular. Se evita la realización de angiografía por insuficiencia renal y se confirma el estudio con un ecocardiograma transeofágico que evidencia engrosamiento de las valvas y restricción de la apertura. Se observa además imagen isoecogénica sobre la cara arterial en el seno coronario derecho que impide la apertura completa del *leaflet* y puede corresponder a trombosis aguda/subguda. Se inicia anticoagulación con mejoría casi inmediata de los gradientes transprotésicos, llegando a 24 mmHg de gradiente medio en solo 4 días. Actualmente, a casi 2 años post-IVAP, continúa anticoagulado.

CASO 3

Paciente de 92 años, sexo masculino, hipertenso y dislipémico, con antecedente de cirugía combinada en 2014 con reemplazo valvular aórtico con prótesis biológica 23 mm (Perimount, Edwards) y cirugía de revascularización miocárdica con puente mamario interno izquierdo a descendente an-

terior. Portador de estenosis aórtica sintomática para disnea y síncope. *Score STS* 3,3%, *EuroSCORE II* 3,6%. Considerado frágil en estudio gerontológico (Edmonton 9/17, Fried 3/5). Discutido en el *heart team*, presentaba adecuados accesos ileofemorales y permeabilidad del puente en la CCG previa por lo que se decide IVAP. En mayo 2018 se realiza IVAP por vía transfemoral con prótesis Evolut R 23 mm (técnica *valve in valve*) sin complicaciones. Es dado de alta al 3er día en tratamiento con aspirina y clopidogrel. Concorre a control a los 10 días refiriendo mareos y episodio presincope. Se realiza ecocardiograma Doppler transtorácico que evidencia gradientes transprotésicos elevados con 29 mmHg de gradiente medio y tiempo de aceleración prolongado (116 msec). Se confirma la sospecha diagnóstica con ecocardiograma transeofágico que evidencia disminución de la movilidad de la valva anterior de la prótesis y gradiente medio de 48 mmHg. Se inicia anticoagulación y se completan estudios con angiografía que confirma el diagnóstico inicial. El paciente evoluciona favorablemente a tres meses, permaneciendo asintomático y con gradientes transvalvulares medios de 12 mmHg en ecocardiograma.

Los tiempos de presentación de la trombosis valvular protésica, su método diagnóstico y tratamiento se observan en **Tabla 1**.

DISCUSIÓN

La antiagregación en tiempos de TAVI es un tema todavía no resuelto y un punto a tener en cuenta, sabiendo que la población tratada tiene alto riesgo embólico y alto riesgo de sangrado. La tercera parte de la población está o debería estar anticoagulada por fibrilación auricular y tiene enfermedad coronaria concomitante e insuficiencia renal crónica, como demuestran los trabajos de Rodes-Cabau et al.⁷ y de Genereaux et al.⁸

La antiagregación en la era TAVI sigue siendo bastante empírica a pesar de los años transcurridos desde los inicios de la técnica en 2002. Esta se realiza con aspirina 100 mg y clopidogrel 75 mg y se compara a la utilizada para una angioplastia coronaria con *stent* convencional, en tiempo y esquema. Muchos de estos pacientes cumplen esquema de antiagregación acortados por riesgo de sangrado, siendo desde 9% hasta 24-28% con reducción de este evento al mejorar los dispositivos y el *frenchaje* de las válvulas utilizadas. En relación a riesgo de *stroke* esto va en el orden de 4 a 6,7%, según distintos reportes de PARTNER II⁹, y es realmente bajo (1,2%) aquel que genera discapacidad permanente.

Recientemente se reconoció una nueva entidad al analizar pacientes con prótesis Pórtico gracias a los trabajos de Makkar et al.¹⁰, en los que se evidenció que la prótesis tenía hasta un 40% de trombosis en el seguimiento, y eso llevó a mejorar el dispositivo (recientemente lanzado en nuestro país). Este nuevo fenómeno dinámico se llama *trombosis valvular protésica*; es una entidad que los cirujanos cardiovasculares conocen bien en relación con las prótesis que ellos utilizan y se observa en el orden de 0,4-1,2% cuando ocurre poscirugía valvular convencional¹¹.

Esto que sorprendió a Makkar también fue reportado por otros investigadores, y podemos decir que no hay prótesis biológica que sea ajena a este fenómeno, viendo que en diferentes prótesis IVAP podría estar en el orden del 30.1% cuando el diagnóstico se realiza mediante angiografías¹².

En relación a IVAP, se especula que la posibilidad de disminuir el *frenchaje* de los dispositivos para optimizar su nave-

gabilidad y la necesidad de estrechar cada vez más las bioprótesis llevaría al fenómeno de pérdida o ruptura de elastina afectando la durabilidad, todavía muy experimental aunque suene lógico (surge de la observación en bioingeniería). Se podría especular con que aquellas prótesis más expuestas son las balón expandibles (por el crimpado); sin embargo, el grupo de Rodes-Cabau analizó en su cohorte implantada que factores predisponían a una trombosis valvular afectando a todas las prótesis TAVI del mercado.

En nuestros tres casos reportados, tanto las prótesis autoexpandibles ACURATE (Symetis/Boston Scientific) y Evolut R (Medtronic) como la balón expandible SAPIEN XT (Edwards Lifescience) tuvieron este fenómeno, en ambas vías utilizadas.

La manera de reconocer este fenómeno es fundamentalmente clínica complementado por una sospecha ante el aumento de gradientes por ecografía Doppler transtorácico (si uno tiene buena ventana) y preferentemente transesofágica. Dentro de los métodos diagnósticos que confirman este fenómeno se utiliza la angiotomografía de multicorte en donde se observa lo que se llama HALT (hipoatenuación de *leaflets*, engrosamiento de *leaflets*) que confirman la trombosis valvar¹³.

Este fenómeno estaría subdiagnosticado y es importante pensar en ello ante el deterioro de función ventricular post-IVAP (sin otra enfermedad asociada), al aumento gradientes transvalvulares superiores a 20 mmHg o más de 10 mmHg por sobre el valor de gradiente medio posterior a IVAP. Recientemente las sociedades cardiología intervencionista europea (EAPCI) en conjunto con la sociedad de cirujanos torácicos europeos (EACTS) editaron un consenso en relación a la definición de deterioro estructural y durabilidad para lograr una uniformidad de criterio para denominar este fenómeno¹⁴. Esto refuerza la necesidad de considerar el apoyo ecocardiográfico para obtener imágenes basales una vez colocados estos dispositivos IVAP, aún en la era del minimalismo. La ayuda ecocardiográfica es superlativa cuando se busca una correcta aposición de las bioprótesis, evitar subexpansiones, gradientes residuales elevados, y disminuir los *leaks* paravalvulares potenciales que impacten en la mortalidad de esta población. Una vez realizado el diagnóstico la anticoagulación resolvería el problema en la mayoría de los casos, aunque una opción como *valve in valve* podría también dejarse como opción de tratamiento.

Estudios como el Galileo¹⁵ y Atlantis¹⁶ van a definir el escenario, y factores predisponentes que nos harían pensar a qué pacientes deberíamos anticoagular post-IVAP, poniendo en la balanza el riesgo de trombosis/sangrado en una población tratada en general muy añosa y con diversas comorbilidades. El grupo canadiense afirma que el anillo aórtico pequeño, con extrema calcificación, la presencia de insuficiencia renal crónica, técnica *valve in valve* predisponen a este fenómeno por lo que la anticoagulación al alta en este subgrupo de pacientes debería ser considerada.

También sabiendo de este fenómeno y que la estenosis aórtica en la población añosa coexiste con anemia de origen desconocido o angiodisplasias en el tubo digestivo es importante reconocer este problema previo al IVAP y la necesidad potencial de anticoagulación. En nuestro equipo, aquellos pacientes con anemia de origen desconocido, van rutinariamente a valvuloplastia aórtica con balón para permitir endoscopias altas y bajas para diagnóstico y tratamiento posterior, previo a la resolución valvular definitiva.

Se sabe que el sangrado alejado, una vez colocada una prótesis IVAP, está en el orden de casi 6%, siendo más de la mitad de ellos de origen gastrointestinal según reportaron Genereux et al¹⁷. Tampoco el triple esquema sumado a la antiagregación doble resolvería el problema y aumenta el riesgo de sangrado mayor sin potenciales beneficios. Parecería que la única condición que protege el fenómeno de trombosis valvular es aquel paciente que estuviera anticoagulado por arritmia cardíaca previa. Esto es una observación que hay que tomar con cuidado por lo que se necesitan de manera imperativa factores predisponentes, ya que aquellos pacientes que van a IVAP son pacientes añosos, frágiles con lo cual no parecería apropiado anticoagular a todos a la vista de este fenómeno inusual.

No se sabe tampoco si un paciente que presentó fenómeno de trombosis valvular IVAP al suspender la anticoagulación después de un tiempo garantizaría la lisis y permeabilidad de dicha prótesis "previamente trombosada" ni tampoco el grado de degeneración estructural a largo plazo. Este fenómeno raro de trombosis valvular es dinámico, por lo que es importante un seguimiento con ecocardiografías que estén entrenados a esta nueva entidad o que por lo menos la piensen ante cambios de gradientes, de función ventricular acompañada de síntomas. Nuestra incidencia de trombosis IVAP fue de menos de 1.6%, en aquellos que tuvieron síntomas aunque se suman otros dos casos de aumento de gradientes transvalvulares asintomáticos, sin confirmación por angiotomografía, por lo que el diagnóstico fue descartado. Si sumamos esas dos sospechas por ecocardiografía, el aumento de gradientes transprotésicos la prevalencia en nuestra serie aumentaría a 2.5% de toda la población tratada.

Nuestros tres pacientes vieron resuelto el problema de trombosis con la anticoagulación oral sin agregar sangrados pero es importante observar que en la evolución de los gradientes medios, ninguno de ellos volvió al gradiente medio basal post implante inmediato. Esto permitiría sospechar que algún grado de deterioro estructural de la prótesis o engrosamiento de las mismas persistiría pudiendo especular que esto afectaría la durabilidad de las mismas.

Debemos esperar los resultados de trabajos en curso como Galileo, Atlantis en relación a anticoagulación y/o antiagregación. Sabemos que las sociedades médicas han modificado los tiempos de antiagregación en relación a estos hallazgos. Nadie se anima a decir por cuanto tiempo deberán estar anticoagulados una vez realizado el diagnóstico de trombosis valvular y si es algo repetible en el tiempo de vida útil de cada bioprótesis.

Este es un nuevo talón de Aquiles que se suma a la necesidad de marcapaso definitivos con ciertas prótesis puesto que la evolución de la tecnología hace pensar que esta técnica IVAP se estará aplicando en un futuro cercano a pacientes menos graves con evidencia fuerte al respecto. Recientemente se observó un análisis de la vida real en relación a la antiagregación e IVAP en el registro francés prospectivo de más de 12.000 pacientes del 2013 al 2015, con seguimiento alejado. El uso de aspirina y clopidogrel no se asoció con mortalidad alejada. Un tercio de los pacientes estaban fibrilados. El hecho de estar anticoagulados y de haber realizado acceso no transfemoral se asoció con menor disfunción protésica mientras que anillo pequeño menor de 23 mm e insuficiencia renal crónica se asoció con mayor disfunción protésica¹⁸.

CONCLUSIÓN

La trombosis de las bioprótesis IVAP es una entidad nueva, rara, inusual pero que debe tenerse en cuenta ante cambios de gradientes medios transvalvulares y el inicio de síntomas. Su tratamiento definitivo en la mayoría de casos es la anticoagulación por vía oral. Nuestros primeros tres pacientes que presentaron trombosis valvular post-IVAP fueron efectivamente diagnosticados, tratados y en seguimiento en la actualidad. Se re-

quiere más información para pronosticar a quienes se debería anticoagular de manera sistemática post-IVAP en la actualidad, teniendo en cuenta la vulnerabilidad de esta población.

AGRADECIMIENTOS

Corrección de estilo y traducción al inglés por Olivia Ávila. Dr. Damonte por seguimiento alejado de paciente 1 (paciente viviendo en el interior)

REFERENCIAS

- Holmes DR, Brennan JM, Rumsfeld JS, et al. Clinical Outcomes at 1 Year Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JAMA* 2015;313(10):1019-28.
- Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement versus Surgical Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients: A Propensity Score Analysis. *The Lancet* 2016; 387 (10034):2218-25.
- Terré JA, George I, Smith CR. Pros and Cons of Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI). *Ann Cardiothorac Surg* 2017; 6: 444-52.
- Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *The Lancet* 2017;389 (10087):2383-92.
- Hansson NC, Grove EL, Andersen HR, et al. Transcatheter Aortic Valve Thrombosis: Incidence, Predisposing Factors, and Clinical Implications. *Journal of the American College of Cardiology* 2016;68(19):2059-69.
- Hansson NC, Leipsic J, Leetmaa T, et al. Stroke Related to Heart Valve Thrombosis. *J Heart Valve Dis* 2016;25(6):756-59.
- Rodés-Cabau J, Masson JB, Welsh R, et al. Aspirin Versus Aspirin Plus Clopidogrel as Antithrombotic Treatment Following Transcatheter Aortic Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve: The ARTE (Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) Randomi. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2017;10(13):1357-65.
- Genereaux P, Head SJ, Van Meighem NM, et al. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3519 patients from 16 studies. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 59: 2317-26.
- Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. PARTNER 2: Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *New England Journal of Medicine* 2016;374(17):1609-20.
- Makkar RR, Fontana GP, Jiliahawi H, et al. Possible Subclinical Leaflets Thrombosis in Biosprosthetic Aortic Valves. *New England Journal of Medicine* 2015;373(21): 2015-24.
- Søndergaard L, De Backer O, Kofoed KF, et al. Natural history of subclinical leaflets thrombosis affecting motion in bioprosthetic aortic valves. *Eur Heart J* 2017;38: 2201-7.
- Leetmaa T, Hansson NC, Leipsic J, et al. Early Aortic Transcatheter Heart Valve Thrombosis: Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Multidetector Computed Tomography. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8 (4).
- Pache G, Schoechlin S, Blanke P, et al. Early hypo-attenuated leaflets thickening in balloon expandable transcatheter aortic heart valves. *Eur Heart J* 2016;37:2263-71.
- Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, et al. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of cardiology (ESC) and the European Association for cardio-Thoracic Surgery (EATCS). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2017;52(3): 408-417.
- Windecker S, Tjissen J, Giustino G, et al. Trial design: Rivaroxaban for the prevention of major cardiovascular events after trans catheter aortic valve replacement: rationale and design of the GALILEO study. *Am Heart J* 2017;184:81-87.
- Collet J-P, Berti S, Cequier A, et al. Oral anti Xa anticoagulation after transaortic valve implantation for aortic stenosis: The randomized ATLANTIS trial. *Am Heart J* 2018;200:44-50.
- Genereaux P, Cohen DJ, Mack M, et al. Incidence, predictors and prognostic impact of late bleeding complications after trans catheter aortic valve replacement. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;64:2605-15.
- Overtchouk P, Guedeny P, Rouanet S, et al. Long term mortality and early valve dysfunction according to anticoagulation use: the France TAVI registry. *Journal of the American College of Cardiology* 2018; [Epub ahead of print]