

ANTIAGREGACIÓN EN IMPLANTACIÓN VALVULAR AÓRTICA TRANSCATÉTER: DOBLE VERSUS SIMPLE

ANTIAGGREGATION IN TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION: DOUBLE VS. SIMPLE

SOL PINASCO

RESUMEN

La estenosis aórtica del adulto es una enfermedad progresiva, y el reemplazo valvular aórtico es el tratamiento estándar para pacientes con estenosis aórtica severa sintomática. Sin embargo, un gran porcentaje de ellos no es candidato para dicho procedimiento dada la edad avanzada, la disfunción del ventrículo izquierdo, las comorbilidades asociadas y la preferencia del paciente. La implantación valvular aórtica transcatheter (TAVI) es una alternativa que demostró superioridad con respecto a la terapia farmacológica en aquellos pacientes con estenosis aórtica grave sintomática añosos o con alto riesgo quirúrgico. Las complicaciones como sangrados y eventos isquémicos, entre ellos accidente cerebrovascular e infarto de miocardio, si bien son infrecuentes, deben ser tenidos en cuenta dado que incrementan la morbimortalidad. Estas complicaciones se deberían no solo al procedimiento, sino también a las comorbilidades que presentan los pacientes candidatos a TAVI.

Luego de la realización del TAVI, se emplea comúnmente la doble antiagregación con aspirina y clopidogrel. Dicha práctica es heredada de las intervenciones coronarias percutáneas y es realizada en el TAVI en forma empírica, basada en opiniones de expertos, con nivel de evidencia tipo C, con heterogeneidad en el tratamiento antiagregante luego del TAVI entre los distintos centros en los que se realiza. Actualmente, la estrategia antiplaquetaria más adecuada, ya sea doble o simple antiagregación, necesita ser investigada con ensayos prospectivos aleatorizados.

Palabras clave: estenosis de válvula aórtica, reemplazo de válvula aórtica transcatheter, inhibidores de agregación plaquetaria, aspirina.

ABSTRACT

Adult aortic stenosis is a progressive disease. Aortic valve replacement has been the standard treatment for patients with severe symptomatic aortic stenosis. However a large percentage of them is not a candidate for this procedure given their advanced age, left ventricular dysfunction, associated comorbidities and patient preference.

TAVR is a superior procedure over drug therapy in patients with severe symptomatic aortic stenosis, elderly, or in high surgical risk for aortic valve replacement. Complications such as bleeding and ischemic events, including stroke and myocardial infarction, are rare but important given that they increase morbidity and mortality. These complications would not only be due to the procedure, but also to comorbidities presented by patients candidates to TAVR.

After the completion of TAVR, dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel is commonly used. This practice is inherited from percutaneous coronary intervention and is performed in the TAVR empirically, based on expert opinion with type C level of evidence, with heterogeneity in antiplatelet therapy after TAVR between different centers in which it is done. Currently, the most suitable antiplatelet strategy, either single or dual antiplatelet therapy, needs to be investigated in prospective randomized trials.

Keywords: aortic valve stenosis, transcatheter aortic valve replacement, platelet aggregation inhibitors, aspirin.

REVISTA CONAREC 2016;32(135):148-158 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

La estenosis aórtica del adulto es una enfermedad progresiva con una distribución etaria bimodal, lo cual se relaciona con su etiología. En pacientes jóvenes se desarrolla por la calcificación de una válvula bicúspide congénita o como parte de una enfermedad valvular reumática. En pacientes añosos, es el resultado de una calcificación degenerativa de una válvula trivalva.

El reemplazo valvular aórtico ha sido el tratamiento estándar para pacientes con estenosis aórtica grave sintomática. Sin embargo, un gran porcentaje de ellos no constituye un candidato ideal para dicho procedimiento por presentar edad avanzada, disfunción del

ventrículo izquierdo, comorbilidades asociadas o, simplemente, por preferencia del paciente.

El TAVI es un procedimiento que ofrece superioridad con respecto a la terapia farmacológica en aquellos pacientes con estenosis aórtica grave sintomática añosos o con alto riesgo quirúrgico para reemplazo valvular aórtico.

Las complicaciones como sangrados y eventos isquémicos, entre ellos el accidente cerebrovascular (ACV) y el infarto de miocardio, son infrecuentes pero importantes, dado que incrementan la morbimortalidad. Estas complicaciones podrían deberse tanto al procedimiento en sí, como a las comorbilidades que presentan los pacientes candidatos a TAVI.

Luego de la realización del TAVI, se emplea comúnmente doble antiagregación asociando aspirina y clopidogrel. Dicha práctica es heredada de las intervenciones coronarias percutáneas y es realizada en el TAVI en forma empírica, basada en opiniones de expertos, con nivel de evidencia tipo C, con heterogeneidad en el tratamiento antiagregante luego del TAVI entre los distintos centros en los que se realiza. Actualmente, la estrategia antiplaquetaria más adecuada, ya sea doble o simple antiagregación, necesita seguir siendo investigada con ensayos prospectivos aleatorizados.

1. Residencia de Cardiología del Hospital de Clínicas "José de San Martín", CABA.

✉ **Correspondencia:** Sol Pinasco | Residencia de Cardiología del Hospital de Clínicas "José de San Martín", Avenida Córdoba 2351, Piso 7, Sala 2. C1120AAF CABA, Rep. Argentina | solpinasco@hotmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 20/11/2015 | Aceptado: 10/01/2016

No son tenidos en cuenta en esta discusión situaciones en las cuales los pacientes presenten indicación de anticoagulación, como, por ejemplo, fibrilación auricular o prótesis mitral mecánica.

La hipótesis de la cual se parte para la realización de esta investigación se basa en que la doble antiagregación no aporta mayores beneficios con respecto a la antiagregación con una sola droga antiplaquetaria, y produce, por el contrario, mayor riesgo de sangrado.

El objetivo de esta revisión es analizar la bibliografía y los trabajos hasta el momento publicados en donde se comparan la doble y simple antiagregación, con el fin de disminuir en la práctica habitual el riesgo de eventos isquémicos sin incrementar el riesgo de sangrados, en un procedimiento en actual crecimiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Fue realizada la búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline y LILACS, utilizando los motores de búsqueda PubMed y Google Scholar. Los trabajos seleccionados fueron tanto en inglés como en castellano. Se tomaron en cuenta los trabajos relacionados con el tema publicados entre los años 2009 y 2015.

Las palabras clave que guiaron la búsqueda bibliográfica fueron TAVI, terapia antiplaquetaria en TAVI, clopidogrel en TAVI, complicaciones luego de TAVI, ACV en TAVI, sangrados en TAVI, tanto en castellano como en inglés.

Fueron descartados aquellos trabajos en los cuales se comparaba antiagregación con anticoagulación en TAVI, y aquellos en los que se discutían los beneficios de la anticoagulación.

REVISIÓN

La estenosis aórtica representa una de las formas de obstrucción progresiva al flujo de salida del ventrículo izquierdo a nivel valvular. Entre las principales causas en los adultos encontramos la valvulopatía congénita bicúspide y la enfermedad reumática en la población joven, y la calcificación degenerativa de una válvula normal de tres valvas en pacientes añosos, siendo esta última la etiología más frecuente. La degeneración y aterosclerosis valvular se asemeja a la observada a nivel coronario. La progresión de la gravedad de la obstrucción aumenta en forma gradual a lo largo de 10 a 15 años por lo que existe un largo período de latencia. Una vez establecida la estenosis aórtica moderada a grave, el pronóstico del paciente continúa siendo favorable en la medida en que permanezca asintomático. Sin embargo, cuando se han establecido los síntomas, la supervivencia de los pacientes es escasa, independientemente de la gravedad de los mismos, a no ser que sea reparada la obstrucción al flujo de salida ventricular, con una media de supervivencia de 2 a 3 años¹. El factor predictivo que más se vincula con la progresión de los síntomas es la velocidad pico a nivel de la válvula aórtica. La estenosis aórtica se define como grave por la presencia de una velocidad pico valvular aórtica de más de 4 m/s, gradiente medio valvular de más de 40 mmHg y área valvular menor a 1 cm² (corresponde a un área menor de 0,6 cm²/m² de superficie corporal) dado el peor pronóstico de los pacientes una vez establecida alguna de estas situaciones^{2,3}.

Con respecto a las recomendaciones acerca del momento de realizar el reemplazo valvular, las Guías Americanas recomiendan la realización de dicho procedimiento, con un grado de recomendación tipo I y nivel de evidencia tipo B, en aquellos pacientes con estenosis aórtica de tipo grave con alto gradiente que se encuentren sintomáticos o que desarrollen síntomas con la prueba ergométrica; en pacientes con estenosis aórtica grave asintomáticos con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor al 50%; y en pacientes asintomáticos que van a ser sometidos a otra cirugía cardíaca. Es razonable el reemplazo valvular aórtico con un grado de recomendación IIa y nivel de evidencia B en aquellos pacientes asintomáticos con estenosis aórtica muy severa y bajo riesgo quirúrgico; en aquellos asintomáticos pero con disminución de la tolerancia al ejercicio o caída de la presión arterial durante el mismo; y en aquellos sintomáticos con estenosis aórtica grave con bajo flujo-bajo gradiente en los que se observa un aumento de la velocidad aórtica a más de 4 m/s en un estudio de estrés con bajas dosis de dobutamina o con área valvular menor de 1 cm² con cualquier dosis de dobutamina³.

Pese a que el reemplazo valvular representa el tratamiento de elección de la estenosis aórtica grave y al éxito observado en pacientes añosos al realizar dicho procedimiento, se ha descrito que el 30 al 40% de los pacientes con estenosis aórtica grave no se somete al tratamiento quirúrgico debido a edad avanzada, deterioro en la capacidad funcional, múltiples condiciones coexistentes que aumenten el riesgo quirúrgico o por preferencia del paciente^{4,5}.

El TAVI constituye una alternativa terapéutica en pacientes de alto riesgo quirúrgico o inoperables, como los que tienen poca expectativa de vida por enfermedad maligna, hepática primaria, enfermedad pulmonar obstructiva, insuficiencia respiratoria grave o demencia, o pacientes inoperables desde el punto de vista quirúrgico, entre los que se destacan aquellos con irradiación mediastinal pasada, aorta en porcelana o severa calcificación perianular, o cirugías cardíacas previas entre las que se encuentran puentes coronarios que dificulten la toracotomía. Otro punto que también debe guiar la toma de decisiones médicas es la fragilidad, la cual hace referencia a la condición clínica del paciente, como resultado de las comorbilidades que deterioran su estado general y en los cuales un procedimiento como el TAVI no modificaría la supervivencia o su calidad de vida⁴.

El TAVI consiste en la implantación de una válvula bioprotésica sobre la válvula aórtica nativa enferma, a través de un catéter. La vía de acceso más utilizada es la femoral. Otras vías descritas son la subclavia, y los accesos quirúrgicos abiertos a nivel ilíaco retroperitoneal, aorta ascendente y ápex ventricular. Con respecto a esta última se han descrito complicaciones mayores como sangrado, formación de aneurismas o pseudoaneurismas e inestabilidad hemodinámica⁶.

Uno de los principales estudios que evaluaron los beneficios del procedimiento fue el PARTNER con sus dos brazos. Uno, el PARTNER A, en el que se aleatorizaron 699 pacientes con estenosis aórtica grave de alto riesgo quirúrgico, a quienes se les realizó reemplazo valvular aórtico ya sea en forma quirúrgica o transcáteter demostrando la no inferioridad de este último método al evaluar la mortalidad por cualquier causa al año de realizado el procedimiento⁷. En el otro brazo, PARTNER B, se enrolaron 358 pacientes con estenosis aórtica sintomática (en clase funcional II- III o IV) con alto riesgo quirúrgico, de los

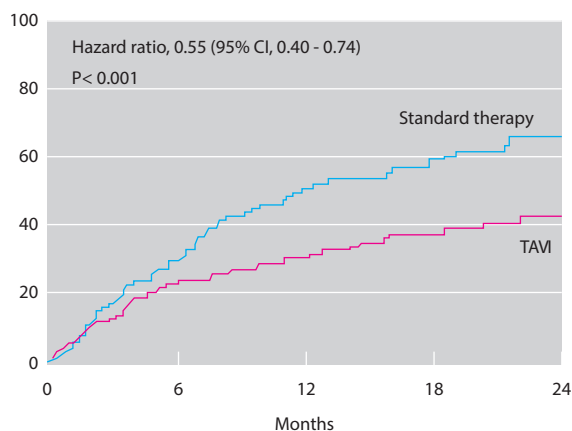


Figura 1. PARTNER B. Kaplan-Meier. Se observa menor mortalidad por cualquier causa en el grupo a quienes se les realizó TAVI, en comparación con la terapia estándar.

cuales 179 fueron asignados a la rama de tratamiento médico óptimo (incluyendo la valvuloplastia aórtica con balón) y los otros 179 a la rama para el TAVI. Se observó que, al año de seguimiento, el segundo grupo presentaba un 20% menos de mortalidad por cualquier causa (30,7% vs. 50,7%; *hazard ratio* (HR)=0,55; IC95%: 0,40-0,74; $p < 0,001$) (Figura 1), menor tasa de muerte cardiovascular al año y menor tasa de rehospitalización, así como mayor tendencia a presentar ACV⁹. Posteriormente, en el 2015, fueron publicados los resultados del seguimiento durante 5 años de los pacientes incluidos en este último brazo del PARTNER, demostrando la menor mortalidad en el grupo correspondiente a TAVI, menor riesgo de muerte cardiovascular en él, mejoría en la sintomatología de la insuficiencia cardíaca, 40% más de rehospitalizaciones en el grupo de terapia estándar, mejoría en la clase funcional en el grupo TAVI. En este estudio también se observó mayor tendencia a presentar ACV en el grupo correspondiente al TAVI, relacionada, según los autores, con una mayor supervivencia en dichos pacientes que explicaría tal diferencia, aunque dicha observación no haya sido estadísticamente significativa⁹.

Aunque el TAVI resulta beneficioso con respecto al tratamiento médico en cuanto a la mortalidad, este procedimiento presenta complicaciones entre las que se describen la mala posición de la prótesis, el desplazamiento y la insuficiencia valvular, trastornos en la conducción cardíaca, disección o ruptura aórtica, taponamiento cardíaco, obstrucción del ostium de la coronarias y los más frecuentes que corresponden a complicaciones vasculares y el ACV⁴.

COMPLICACIONES DEL TAVI

1. COMPLICACIONES ISQUÉMICAS

Accidente cerebrovascular

La incidencia de ACV aparente luego del TAVI varía entre 0,6 y 10%, si bien hay trabajos en los que se evaluó por medio de neuroimágenes la presencia de isquemia cerebral silente posterior al reemplazo valvular, con lo que la incidencia aumentaría a 72%¹⁰. En el PARTNER B se observó un mayor número de ACV en los pacientes en quienes

se realizó TAVI en comparación con aquellos en quienes se mantuvo el tratamiento estándar. La colocación en forma percutánea genera estrés a nivel de la válvula debido a la manipulación del catéter, la dilatación del balón, el posicionamiento y expansión protésico, lo que podría generar tromboembolismos desde la válvula o desde los grandes vasos como, por ejemplo, el arco aórtico. Otras causas menos probables corresponden a hipotensión asociada a marcapaseo ventricular rápido e inestabilidad hemodinámica, y raramente cuando se produce disección aórtica como complicación. El ACV luego del TAVI ha sido asociado a un pobre pronóstico tanto al mes como al año de haberse realizado el procedimiento. Se define como ACV al episodio agudo de déficit focal o global asociado a disminución del nivel de conciencia, paresia, plejía, afasia, amaurosis fugaz o pérdida de la sensibilidad en alguna parte del cuerpo.

En el Consenso Americano sobre TAVI de 2012 se describe una mayor incidencia de ACV dentro de los primeros 30 días de realizada la intervención¹⁰. Pueden ser de tipo agudo, dentro de las primeras 24 horas de haber realizado el procedimiento, o subagudo, cuando tienen lugar dentro de los 30 días luego del TAVI¹¹. El diagnóstico de la causa de la isquemia cerebral aguda no siempre es fácil de realizar debido a que los pacientes a quienes se les practica esta intervención corresponden a pacientes con comorbilidades que también se asocian al ACV, como por ejemplo fibrilación auricular, edad avanzada e hipertensión arterial y diabetes⁵. Aunque los eventos embolígenos pueden ocurrir en cualquier momento de la realización del TAVI, la mayor frecuencia de ellos parece darse durante el posicionamiento y la implantación de la prótesis valvular¹². Entre los principales factores de riesgo para ACV posterior al TAVI se encuentran: i) menor área valvular aórtica antes de la realización del TAVI; ii) utilización de catéteres de primera generación (22 F y 24 F); iii) realización de dilatación con balón de la prótesis valvular como tratamiento de *leaks* paravalvulares; iv) repetidos intentos de implantación del dispositivo¹³. Estos factores contribuirían a los eventos embolígenos desde el punto de vista mecánico en el período agudo (ACV en las primeras 24 horas), además de factores anatómicos como ateromatosis en el arco aórtico y calcificación valvular¹¹. Otros factores a tener en cuenta son la activación de la cascada de la coagulación debido a la disrupción de la pared de los vasos, exposición de la superficie del dispositivo y los flujos turbulentos que se generan a través de la prótesis¹³.

En los trabajos publicados acerca de la evaluación de la mejor estrategia de antiagregación posterior a la realización del TAVI, el ACV constituye uno de los principales puntos finales primarios, como evento isquémico, junto con el infarto de miocardio. El tipo de ACV que es considerado un punto final primario es el llamado ACV mayor. En el Consenso de Expertos sobre TAVI publicado en el 2012 se utiliza como parámetro de clasificación de ACV en mayor y menor al mRs (*modified Rankin score*), el cual evalúa el grado de discapacidad del paciente, por medio de 6 niveles: 0) sin síntomas; 1) sin significativa discapacidad a pesar de los síntomas, pudiendo llevar a cabo las actividades previas pero con capacidad para ocuparse de asuntos propios sin asistencia; 2) discapacidad leve, sin poder realizar todas las actividades previas pero con capacidad para ocuparse de asuntos propios sin asistencia; 3) moderada discapacidad que requiere algo de ayuda pero sin necesidad de asistencia para caminar; 4) moderada a severa discapacidad con requerimiento de ayuda para poder caminar y rea-

lizar los cuidados personales; 5) severa discapacidad, postración, incontinencia y requerimiento constante de cuidados y atención por enfermería; 6) muerte¹⁴.

Se define como ACV mayor a aquel que presenta un mRs de 2 o más, siendo menor aquél con un mRs de 0 o 1; por lo tanto, un grado de discapacidad leve sería considerado un evento mayor⁵.

Infarto agudo de miocardio

El infarto agudo de miocardio (IAM) relacionado con el TAVI es aquel que tiene lugar durante las primeras 72 horas de haberse realizado el procedimiento, cuando el paciente refiere síntomas o al objetivar signos electrocardiográficos o imagenológicos sugestivos de isquemia, asociada a incremento de biomarcadores cardíacos. La incidencia de infarto relacionado al TAVI es de alrededor del 2%. La *Valve Academic Research Consortium-2* recomienda el dosaje de marcadores séricos antes de la realización del TAVI, una segunda muestra entre las 12 y las 24 horas y una tercera muestra, en las 72 horas posteriores al procedimiento. Si se encontraran elevados, se debe realizar el dosaje diariamente, hasta su descenso¹⁵. En el caso de que el procedimiento haya sido llevado a cabo por vía transapical es necesario un incremento de biomarcadores de más del 20% con respecto al valor basal obtenido. Las Guías Europeas en las que se determinan los puntos finales primarios luego del TAVI recomiendan la realización de un ECG basal, y un primer registro electrocardiográfico luego del procedimiento en busca de nuevas ondas Q⁶.

Insuficiencia renal aguda

La insuficiencia renal aguda (IRA) es una complicación en la que pequeños descensos en el filtrado glomerular se asocian a incremento del riesgo y de la mortalidad del paciente. La incidencia de IRA posterior al TAVI se encuentra entre el 12 y el 24%, con un incremento de la mortalidad de hasta cuatro veces. La *Valve Academic Research Consortium* propone la clasificación de gravedad del RIFLE modificado (Riesgo, Injuria, Falla, Pérdida [Loss], Estadio terminal de la insuficiencia renal): estadio 1: incremento de entre el 150 al 200% de la creatinina basal o un aumento mayor a los 0,3 mg/dl; estadio 2: incremento del 200 al 300% de la creatinina basal o de entre 0,3 y 4 mg/dl; estadio 3: incremento de la creatinina basal de más del 300% o de más de 4 mg/dl⁶. Actualmente el tiempo diagnóstico que define a la IRA relacionada con el TAVI ha sido extendido desde 3 a 7 días posterior al mismo¹⁵.

2. COMPLICACIONES VASCULARES

Estas complicaciones son aquellas que se encuentran relacionadas al sitio de acceso vascular o por donde discurren las guías o vainas utilizadas durante el procedimiento. Presenta una frecuencia del 4 al 34%. En el estudio PARTNER se observó un mayor riesgo de complicaciones vasculares en el grupo TAVI vs. terapia estándar (30,7% vs. 5%, $p < 0,001$) tanto dentro de los 30 días como al año de seguimiento (32,4% vs. 7,3%, $p < 0,001$). Son clasificadas como mayores y menores, siendo las primeras las que incrementan la mortalidad en dos a tres veces en los primeros 30 días posteriores a la realización del procedimiento. Son consideradas como complicaciones mayores aquellas que causan disección aórtica, las que ocasionan problemas vas-

culares a nivel del sitio de acceso como pseudoaneurisma, estenosis, fístula arterio-venosa, hematoma, o síndrome compartimental, aquellas que requieran reparación percutánea o quirúrgica, que amenacen la vida del paciente, o en las que sea necesaria la transfusión de 4 unidades de glóbulos rojos o más, o embolización desde alguna fuente vascular en las que sea necesaria una resolución quirúrgica o la amputación de algún miembro o que genere un daño irreversible de algún órgano. Las complicaciones menores, en cambio, son aquellas en las que no es necesaria la resolución percutánea o quirúrgica no planificada, que requieren la transfusión de menos de 4 unidades de glóbulos rojos, compresión local, infusión de trombina, embolizaciones en las que no sea necesaria la amputación de ningún miembro ni daño irreversible de algún órgano, que sea tratada con embolectomía o trombectomía⁶.

3. COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS

La *Valve Academic Research Consortium* clasifica a los sangrados en tres grupos: aquellos sangrados que comprometen la vida del paciente, los mayores y los menores; la incidencia observada del primer grupo va del 5 al 16% y del segundo, del 15 al 32%, sin datos acerca de la incidencia del tercero¹⁶.

Entre las principales causas se encuentran los tratamientos antitrombóticos y antiplaquetarios utilizados previo al TAVI, así como los iniciados luego del procedimiento.

Un sangrado que amenaza la vida es aquel que lleva a la muerte del paciente, aquel que se produce en sitios críticos como intracraneal, a nivel pericárdico con requerimiento de pericardiocentesis, o intramuscular asociado a síndrome compartimental; aquel que lleva al shock hipovolémico al paciente con requerimiento de drogas vasoactivas o reparación quirúrgica del sitio de sangrado, o aquel sangrado que genera una caída de la hemoglobina de más de 5 g/dl o que requieran transfusión de 4 o más unidades de glóbulos rojos. Los sangrados mayores se definen como aquellos en los que es necesaria la transfusión de 2 a 3 unidades de glóbulos rojos o que generan la caída de hasta 3 g/dl de hemoglobina y que no se encuentran dentro de los sangrados que comprometen la vida. Como menores encontramos a los sangrados que ameritan ser mencionados pero que no cumplen con criterios de aquellos que comprometen la vida ni con los mayores⁶.

En el estudio PARTNER B se observó un incremento en el riesgo de sangrado mayor en la cohorte de pacientes en los que se realizó TAVI vs. aquellos que fueron tratados con terapia estándar tanto a los 30 días de seguimiento (16,8% vs. 3,9%; $p < 0,001$), como al año (22,3% vs. 11,2%; $p = 0,007$). En el estudio los autores definieron al sangrado mayor como aquel que ocasiona la muerte del paciente, el que prolonga la hospitalización más allá de 24 horas por el sangrado, el que requiere pericardiocentesis, el que requiere realización de algún procedimiento endovascular para la reparación o hemostasia, el que ocasiona una discapacidad permanente (como ceguera, parálisis o hipoacusia), o el que requiere la transfusión de más de tres unidades de glóbulos rojos en un periodo de 24 horas⁸.

En un estudio suizo publicado en 2012 por Pilgrim et al. se evaluaron 389 pacientes a quienes se les realizó TAVI entre 2007 y 2011; se observó que los pacientes diabéticos, con insuficiencia renal (CICr < 30

ml/min) y en quienes el acceso valvular fue por vía transapical, presentaban mayor asociación con sangrados que comprometían la vida y, por lo tanto, mayor mortalidad dentro de los 30 días posteriores¹⁷.

ANTIAGREGACIÓN POST-TAVI

Tanto los eventos isquémicos (principalmente el ACV) como las hemorragias son dos complicaciones posteriores a intervenciones coronarias percutáneas que incrementan la morbilidad y la mortalidad de los pacientes. La incidencia de estas dos complicaciones parece ser de hasta diez veces mayor en aquellos a quienes se les realiza TAVI en comparación con las intervenciones coronarias percutáneas¹⁶. La doble antiagregación en el TAVI es una práctica que ha sido extrapolada desde dichas intervenciones.

En la actualidad, la mayoría de los centros realiza doble antiagregación con aspirina en dosis de 75-100 mg diarios, por períodos prolongados (durante toda la vida), asociada a clopidogrel 75 mg diarios por tres a seis meses luego de la realización de TAVI (con o sin dosis de carga) en pacientes que no posean indicación de anticoagulación. Esta terapia combinada se encuentra asociada a mayor riesgo de sangrado, siendo necesario un correcto equilibrio entre evitar eventos isquémicos y el riesgo de hemorragias.

Sin embargo, esta indicación corresponde a una recomendación de tipo IIb, con un nivel de evidencia tipo C en la bibliografía actual. Las guías americanas de tratamiento de valvulopatías del 2014 sugieren el uso de doble antiagregación luego de la realización del TAVI con aspirina 81 mg diarios en forma indefinida asociada a clopidogrel 75 mg por día durante 3 a 6 meses³. Por su parte, las guías canadienses también recomiendan la doble antiagregación con aspirina por tiempo ilimitado, en bajas dosis, asociada a una tienopiridina también en bajas dosis, pero durante 1 a 3 meses¹⁸. Por otro lado, la guía europea de manejo de valvulopatías del 2012 coincide con la indicación del uso de aspirina combinada con una tienopiridina en bajas dosis, pero no especifica la duración de la doble terapia y recomienda continuar solo con aspirina o tienopiridina, más allá de la falta de evidencia que fundamente dicha conducta¹⁹.

Luego de haber demostrado en el PARTNER los beneficios del TAVI en cuanto a mortalidad y calidad de vida en pacientes con estenosis aórtica severa en quienes la cirugía de reemplazo valvular no era posible, permanecen pendiente hasta el momento la determinación de una óptima terapia antiagregante posterior al procedimiento, ya sea con doble o simple antiagregación, la determinación de si es necesaria una dosis de carga de dichas drogas antes de realizar la intervención y del tiempo necesario de dicho tratamiento, de manera de minimizar al máximo los eventos isquémicos y hemorrágicos.

Los estudios que apoyan la doble antiagregación se basan en la teoría de que el tiempo que lleva la endotelización del material protésico es de alrededor de 3 meses, momento a partir del cual comienza a descender el riesgo de eventos isquémicos. Esto inicialmente fue observado en pacientes que habían recibido cirugía de reemplazo valvular aórtico y, posteriormente, en un estudio en el que se analizó la anatomopatología de prótesis valvulares *post mortem* en pacientes a quienes se les había realizado TAVI¹⁶⁻²⁰.

Teniendo en cuenta las recomendaciones del momento (que no han sido prácticamente modificadas) a los pacientes a quienes se les realizó TAVI del PARTNER B, se los trató posterior a la realización del procedimiento con aspirina y clopidogrel durante 6 meses (aspirina 75-100 mg asociada a clopidogrel 75 mg diarios y dosis de carga de este último de 300 mg). En este grupo se observó una mayor incidencia de eventos isquémicos neurológicos comparado con en el grupo de terapia estándar aunque también fue mayor la cantidad de sangrados observados.

En el CUSP (*CoreValve U.S. Pivotal Trial*), publicado en el año 2014 y realizado en los Estados Unidos, se comparó la mortalidad al mes y al año en 795 pacientes con estenosis aórtica grave con alto riesgo quirúrgico que fueron divididos en un grupo al que se le realizó TAVI y otro al que se le realizó cirugía de reemplazo valvular, observándose menor mortalidad en el primer grupo. En este trabajo, utilizaron doble antiagregación en el grupo a quienes se les realizó TAVI durante los primeros tres meses posteriores a la realización de la intervención, con aspirina 81 mg diarios y clopidogrel 75 mg/día, para continuar en forma indefinida con una sola droga en las mismas dosis, ya sea aspirina o clopidogrel²¹.

Uno de los primeros trabajos en los que se comparó doble con simple antiagregación fue publicado en el año 2011 por Ussia et al. En este trabajo se incluyeron 79 pacientes con criterios para la realización de TAVI, que luego fueron divididos en dos grupos: un grupo con 40 pacientes a quienes se les administró una dosis de carga de clopidogrel de 300 mg el día previo a la realización del procedimiento y que continuaron con 75 mg diarios durante tres meses asociado a aspirina 100 mg por día en forma indefinida (grupo de doble antiagregación); y otro grupo de 39 pacientes que recibieron aspirina solamente en dosis de 100 mg por día²². En este estudio fueron excluidos pacientes con antecedentes de intervenciones coronarias percutáneas o síndrome coronario agudo que llevarán a la indicación de doble antiagregación, aquellos con indicación de anticoagulación (por ejemplo, fibrilación auricular), y alérgicos a algunas de las drogas utilizadas. Los pacientes fueron evaluados al mes de realizado el TAVI y a los 6 meses. El punto final primario estaba compuesto por muerte por cualquier causa, infarto de miocardio, ACV, urgente o emergente conversión a cirugía y hemorragia que amenaza la vida del paciente. En el 98% de los pacientes la vía de acceso fue transfemoral y en el resto la vía fue subclavia. El tiempo de hospitalización fue de 3 a 7 días. Durante la internación, solo en un 9% de los pacientes (7 pacientes) se produjo alguno de los eventos definidos en el punto final primario, sin encontrar diferencia significativa entre el grupo de doble y simple antiagregación (8% vs. 10%; p=0,49); tres pacientes murieron, uno a las 72 horas del procedimiento del grupo de doble antiagregación por un ACV mayor que se produjo durante la intervención. Dos pacientes del grupo de antiagregación con aspirina murieron durante la internación por sangrado. Tres pacientes en total presentaron un ACV relacionado con el procedimiento, 3% para doble antiagregación y 5% con antiagregación con aspirina no habiendo relación estadísticamente significativa (p=0,49). Dos pacientes por grupo presentaron sangrado. Durante el seguimiento al mes y a los 6 meses, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, observándose a los 30 días una mortalidad de 10% en cada grupo, y a los 6 meses de 18% en el grupo de doble antiagregación y 15% en el grupo de monoantiagregación con aspirina (p=0,17). No se reportaron episodios de hemorragia ni de ACV

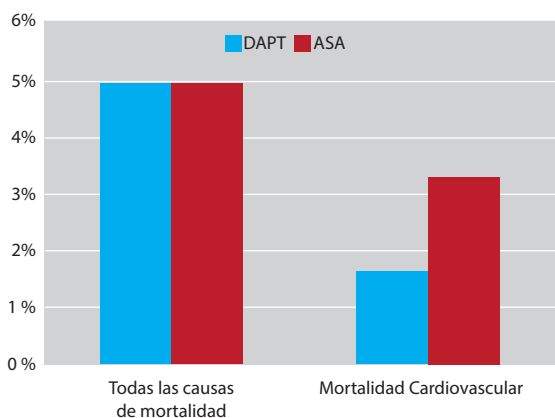


Figura 2. Stabile 2014. Comparación de mortalidad por todas las causas y por causa cardiovascular a los 6 meses, en doble antiagregación frente a simple antiagregación. Se observa 5% de mortalidad por cualquier causa para ambos grupos; y por causa cardiovascular 1,7% vs. 3,3% en simple antiagregación y doble antiagregación, respectivamente, diferencia estadísticamente no significativa. DAPT: doble antiagregación. ASA: simple antiagregación.

luego del alta en ninguno de los grupos. El resultado del trabajo fue que no se observó beneficio en los puntos que incluyen el punto final primario al adicionar clopidogrel a la antiagregación posterior al TAVI en comparación con la simple antiagregación con aspirina solamente. No se observaron mayores eventos isquémicos en el grupo de monoantiagregación ni mayores eventos de sangrado en el grupo de doble antiagregación. Los autores concluyen el trabajo afirmando que "el uso de doble antiagregación quizás sea empírico, y la aspirina como monoterapia quizás sea adecuada en pacientes añosos que no posean otra indicación de doble antiagregación"²².

Otro trabajo publicado en el año 2011, fue el realizado en Italia por Stabile et al.²³ Consistió en un estudio aleatorizado y prospectivo. Se incluyeron 120 pacientes a quienes se les realizó TAVI. A 60 pacientes se los trató con un esquema de doble antiagregación con aspirina (75-160 mg diariamente en forma indefinida) y clopidogrel/ticlopidina (75/500 mg por día durante 6 meses), a otros 60 pacientes se los trató con aspirina solamente (75-160 mg al día). No se realizaron dosis de carga de los antiplaquetarios. Se infundieron 70 UI/kg de heparina no fraccionada en forma endovenosa durante la realización del TAVI. Los pacientes fueron reevaluados a los 30 días y a los 6 meses. Los puntos finales fueron definidos acorde a la *Valve Academic Research Consortium* y consisten en mortalidad, ACV, infarto de miocardio, hemorragias, complicaciones vasculares e insuficiencia renal aguda. Antes del alta un paciente del grupo de doble antiagregación falleció por hemorragia intracraneal y otro del grupo de monoantiagregación por falla cardíaca. Entre el alta hospitalaria y los 30 días posteriores, se observó en el grupo tratado con aspirina solamente que no hubo ningún infarto de miocardio, falla renal aguda, y sí hubo un paciente que presentó ACV isquémico. A su vez, a los 6 meses de seguimiento, no se observaron diferencias en cuanto a la mortalidad de cualquier causa, con una tendencia a mayor mortalidad de causa cardiovascular en el grupo de simple antiagregación, la cual no fue estadísticamente significativa (**Figura 2**). Al referirnos a complicaciones vasculares, se observó que den-

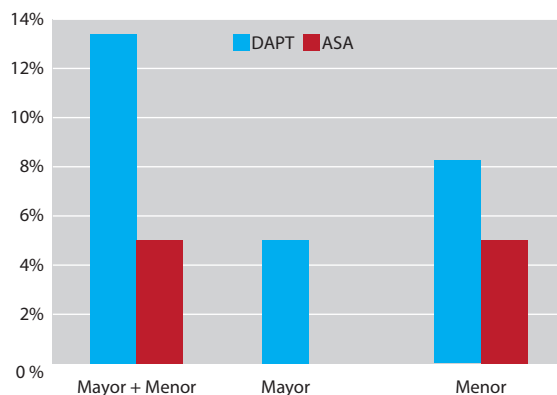


Figura 3. Stabile 2014. Complicaciones vasculares mayores y menores en doble y simple antiagregación. Mayores + menores: 13,3% doble antiagregación vs. 5% para simple antiagregación, con $p < 0,05$. Mayores: 5% en doble antiagregación vs. 0% en simple antiagregación, $p =$ no significativa. Menores: 8,3% para doble antiagregación vs. 5% para simple antiagregación, $p =$ no significativa. DAPT: doble antiagregación. ASA: simple antiagregación.

tro de los 30 días, era mayor el número de eventos en el grupo de doble antiagregación con una diferencia estadísticamente significativa (simple antiagregación: 5% vs. doble antiagregación: 13,3%; $p < 0,05$), diferencia que no sería representativa al analizar por separado complicaciones vasculares mayores y menores en cada grupo (**Figura 3**). También se observó una tendencia a la reducción de sangrado dentro de los 30 días en el grupo de antiagregación simple con aspirina, pero la misma no fue estadísticamente significativa. En cuanto a los eventos neurológicos isquémicos no se observaron diferencias representativas entre ambos grupos. Este estudio concluye con el concepto de que "más allá de que resulte racional el uso de aspirina y clopidogrel luego de TAVI, este trabajo sugiere que existe una falta de beneficio significativo del uso de doble antiagregación para reducir los eventos isquémicos asociados al procedimiento"²³.

El siguiente trabajo en el que se evaluaron las dos estrategias de antiagregación fue publicado en 2013 por Poliacikova et al. Se comparó retrospectivamente monoantiagregación con 75 mg diarios de aspirina (91 pacientes) frente a doble antiagregación, mediante agregado de 75 mg diarios de clopidogrel durante 6 meses. Se estudiaron en total 171 pacientes a quienes se les realizó TAVI entre 2007 y 2012; se analizó la presencia de complicaciones vasculares, ACV, infarto de miocardio, sangrados y muerte, durante la realización del procedimiento, en la internación y en el seguimiento durante 6 meses. Se evaluaron tres regímenes terapéuticos diferentes en los pacientes que se incluyeron: 58 pacientes (34%) con doble antiagregación, con una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel antes del TAVI y continuación del tratamiento con 75 mg por día y aspirina 100 mg diarios durante 6 meses; 91 pacientes (53%) con simple antiagregación a quienes se les administró una dosis de carga de aspirina de 300 mg para continuar luego con 75 mg al día de aspirina también por 6 meses; y un tercer grupo que representó el 13%, en quienes se realizó tratamiento con warfarina. De estas tres ramas se tuvieron en cuenta las dos primeras para reali-

Tabla 1. Durand 2014. Comparación entre monoantiagregación frente a doble antiagregación: end points primarios.

End point	Total n=182 (%)	Grupo A* n=91 (%)	Grupo B† n=91 (%)	p
Punto final primario	27 (14,8)	13 (13,4)	22 (24,2)	0,137
Muerte a los 30 días	15 (8,2)	8 (8,8)	7 (7,7)	1,00
ACV	4 (2,2)	2 (2,2)	2 (2,2)	1
Mayor	1 (0,5)	0	1 (1,1)	1
Menor	2 (1,1)	1 (1,1)	1 (1,1)	1
Accidente isquémico transitorio	1 (0,5)	1 (1,1)	0	1
Infarto de miocardio	3 (1,0)	2 (1,2)	1 (0,8)	1
Complicaciones vasculares	25 (13,7)	8 (8,8)	17 (18,7)	0,064
Sangrados	37 (20,3)	9 (9,9)	28 (30,8)	0,002
Que compromete la vida	16 (8,8)	3 (3,3)	13 (14,3)	0,021
Mayor	13 (7,1)	3 (3,3)	13 (14,3)	0,021
Menor	8 (4,4)	4 (4,4)	4 (4,4)	1
Transfusión	30 (15,1)	7 (7,7)	23 (25,3)	0,005
Insuficiencia renal aguda	11 (6)	2 (2,2)	9 (9,9)	0,065
Marcapasos	17 (9,3)	14 (15,6)	3 (3,3)	0,013

Se observa una diferencia estadísticamente significativa de mayores eventos de sangrado en el grupo con doble antiagregación. * monoantiagregación. † doble antiagregación.

zar el análisis y comparación entre ellas. En este estudio se tuvieron en cuenta dos puntos finales combinados: el MACCE (*major adverse cardiac and cerebrovascular event*), que incluye mortalidad por todas las causas, evento coronario agudo y ACV; y el NACE (*net adverse clinical event*) que además de incluir a los anteriores agrega el sangrado mayor. En los resultados no se observaron diferencias significativas entre los grupos (doble vs. simple antiagregación) con respecto a la mortalidad, tanto durante la internación como a los 30 días y a los 6 meses de seguimiento. Con respecto a las hemorragias como complicaciones se utilizaron como parámetro las definiciones publicadas por la *Valve Academic Research Consortium* (definidas previamente en este análisis). Se observó una mayor incidencia de sangrado en el grupo de doble antiagregación ya sea durante la internación como en el seguimiento al mes, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (19% para doble y 8,8% para simple antiagregación; $p=0,69$), sin embargo, al analizar el (NACE), sí surge una diferencia estadísticamente significativa a favor de la antiagregación simple con aspirina, tanto durante la internación como en el seguimiento a los 30 días, principalmente por la mayor tendencia al sangrado en el grupo de doble antiagregación. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa en el seguimiento a los 6 meses. Con respecto a los eventos isquémicos se describieron la misma cantidad de ACV en ambos grupos (dos pacientes en cada uno), un infarto de miocardio dentro de los 30 días posteriores al TAVI en el grupo de aspirina y clopidogrel, y ninguno en el grupo de simple antiagregación con aspirina. Los autores de este trabajo concluyeron con la siguiente afirmación: "la doble antiagregación no protege a los pacientes de un ACV luego del TAVI (más que la simple antiagregación con aspirina), pero quizás sí los exponga a un mayor riesgo de sangrado"²⁴.

En el año 2014, Durand et al. publicaron, en Francia, un estudio prospectivo, no aleatorizado, donde se enrolaron 362 pacientes a quienes se les realizó TAVI entre enero del 2010 y diciembre del 2011, en tres centros de París. De esos 362 pacientes, 70 fueron excluidos por encontrarse tratados previamente con aspirina y clopidogrel, permaneciendo en el estudio 292 pacientes. Estos fue-

ron distribuidos en dos grupos, cada uno de los cuales fue tratado con una estrategia de antiagregación diferente. Un grupo con simple antiagregación (grupo A), ya sea con aspirina o clopidogrel solamente, y otro con doble antiagregación, con aspirina y clopidogrel (grupo B). En los pacientes en quienes se iniciaba la antiagregación con una sola droga, se comenzó a administrar aspirina (75 mg diarios) 24 hs posteriores a la realización del TAVI, la cual fue continuada por período indeterminado. En los pacientes que recibían previamente aspirina o clopidogrel, las drogas fueron continuadas durante la realización del procedimiento y luego también, sin realizar ninguna dosis de carga. La otra estrategia de antiagregación (grupo B) constaba de doble antiagregación con 300 mg de carga de clopidogrel administrado sistemáticamente el día previo a la realización del TAVI por vía transfemoral, y continuado con un mes de clopidogrel 75 mg por día, asociado a 75 mg de aspirina (esta última sin ser discontinuada). En caso de que el acceso haya sido por vía transapical, no se realizó la dosis de carga de clopidogrel, iniciándose 75 mg del mismo al día siguiente al procedimiento asociado a 75 mg de aspirina. El clopidogrel se suspendió al mes y se continuó con aspirina solamente. En este trabajo se especificó la utilización de heparina no fraccionada en ambos grupos durante el procedimiento, en una dosis de 70 UI/kg por vía endovenosa. Los efectos adversos del TAVI fueron establecidos y definidos según la guía publicada por la *Valve Academic Research Consortium*. El punto final primario estuvo definido por mortalidad, ACV mayor, hemorragia que amenaza la vida del paciente, infarto de miocardio y complicaciones vasculares mayores dentro de los 30 días de haber sido realizada la intervención. El punto final secundario estaba integrado por requerimiento de transfusiones, alguna complicación vascular, ACV o sangrado, injuria renal aguda y grado de éxito del procedimiento dentro los 30 días. Del grupo A, dos pacientes presentaron infarto de miocardio tempranamente luego del TAVI por lo que se les realizó tratamiento percutáneo y tuvieron que iniciar doble antiagregación. Del grupo B un paciente presentó ACV hemorrágico tempranamente después del TAVI por lo que fue necesaria la suspensión del clopidogrel. En el análisis de los resultados se observó que la mortalidad fue simi-

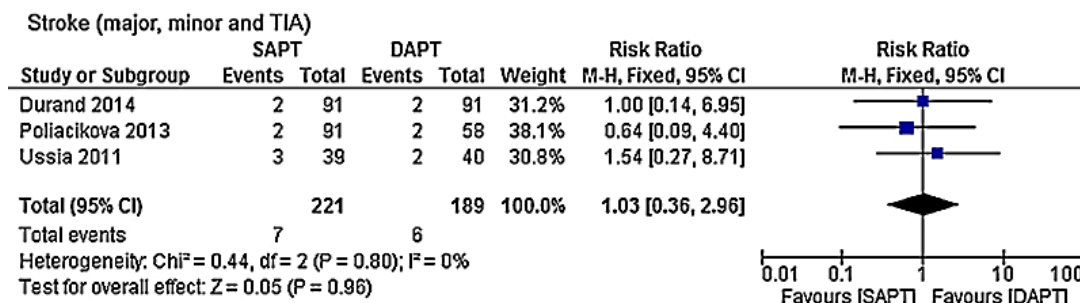


Figura 4. Metaanálisis de Ariel MR et al. (2014). Comparación de eventos isquémicos neurológicos en tres de los principales estudios randomizados. De un total de 221 pacientes para simple antiagregación, 7 presentaron ACV (3,16%) y de 189 pacientes con doble antiagregación 6 presentaron la complicación (3,17%), RR=1,03, IC95%: 0,36-2,96, p=0,96. SAPT: simple antiagregación. DAPT: doble antiagregación.

lar en los dos grupos, siendo baja en ambos. Con respecto al punto final primario, ocurrió con una menor frecuencia en el grupo de antiagregación con una sola droga en comparación con la doble antiagregación (HR=0,51; IC95%: 0,28-0,94; p=0,03). Lo más destacable del trabajo es la mayor incidencia de sangrado en el grupo B, tanto de hemorragias que amenazan la vida como de sangrados mayores y la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos. Los sangrados menores se dieron en ambos grupos en similares proporciones (Tabla 1). El análisis multivariado permitió realizar una asociación positiva entre punto final primario y la monoantiagregación (HR=0,93; IC95%: 0,28-0,95; p=0,03). El estudio concluye "sugiriendo fuertemente que la simple antiagregación se encuentra asociada con una significativa reducción de sangrados que amenazan la vida, sangrados mayores y transfusiones en comparación con la estrategia de doble antiagregación", destacando que "la antiagregación con una sola droga no incrementa el riesgo de eventos isquémicos, ya sea infarto de miocardio o ACV"²⁵.

Como contraparte, un interesante trabajo observacional fue publicado recientemente en mayo del 2015, en Polonia, por Zenon Huczek et al., en el que se observaron 303 pacientes a quienes se les realizó TAVI, evaluando la asociación entre doble antiagregación recibida previo al reemplazo valvular y sangrado durante la internación. Dado la alta asociación entre enfermedad valvular aórtica y coronaria, y la alta prevalencia de angioplastias con stents previa en esta población, no se encontró mayor incidencia de sangrado en estos pacientes, en comparación con pacientes que recibían aspirina o no recibían antiagregantes²⁶. Cabe destacar que estos pacientes eran excluidos en algunos de los trabajos anteriores (el de Ussia et al. y Durand et al.)²²⁻²⁵. En la actualidad se aguarda el resultado del ARTE trial, un estudio realizado por Rodes Cabau et al. en Québec, Canadá, iniciado en marzo del 2012, en el que se evalúa la eficacia de aspirina (80 mg) asociada al clopidogrel (75 mg) en comparación con aspirina solamente (80 mg) para la prevención de muerte y eventos isquémicos mayores, considerados como tales el infarto de miocardio y el ACV mayor, sin incrementar el riesgo de sangrados mayores²⁷.

Se han realizado varios metaanálisis con el fin de llegar a alguna conclusión y guiar a una conducta médica más acertada y menos perjudicial para los pacientes a quienes se les realiza TAVI, aguardando la publicación de algún estudio aleatorizado de tamaño suficiente que muestre la mejor opción antiagregante.

Entre los principales metaanálisis acerca de la comparación entre ambas terapias antiagregantes encontramos al realizado por Madan Raj Ariel et al, publicado en Estados Unidos en julio del 2014. El punto final primario del trabajo fue la incidencia de ACV mayor, menor, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio y muerte. Se analizaron los resultados de los trabajos a los 30 días del reemplazo valvular. Los cuatro estudios analizados son los citados en el apartado anterior (Ussia 2011, Stabile 2011, Poliackova 2013 y Durand 2014). Entre los cuatro se reunieron 640 pacientes, 286 para doble antiagregación y 354 para monoantiagregación. Al analizar los eventos neurológicos de los cuatro estudios, este metaanálisis no tuvo en cuenta al realizado por Stabile et al. por falta de obtención de datos de esta complicación en el mencionado estudio. Al analizar este punto en el trabajo original, se especifica la ocurrencia de tres ACV y un accidente isquémico transitorio, dentro de los treinta días, cuyos eventos no fueron estadísticamente significativos²⁷. Al comparar los tres trabajos restantes, fueron reunidos 410 pacientes; 221 recibieron simple antiagregación, de los que 7 presentaron alguno de los eventos mencionados (3,16%). Entre los 189 pacientes restantes tratados con doble antiagregación, 6 presentaron eventos isquémicos a nivel del sistema nervioso central (3,17%), sin poder establecer una diferencia con significación estadística (risk ratio (RR)=1,03; IC95%: 0,36-2,96; p=0,96; I²=0%) (Figura 4). Al analizar los eventos de muerte entre el total de pacientes del metaanálisis, ocurrió lo mismo en el trabajo de Stabile et al. con respecto a la falta de datos, y al observar el estudio publicado original refieren que tres pacientes murieron dentro de los 30 días: del grupo con doble antiagregación uno por hemorragia intracraneal, y del grupo con monoantiagregación uno por insuficiencia cardíaca y otro, luego de ser externado, por ACV. En la comparación en-

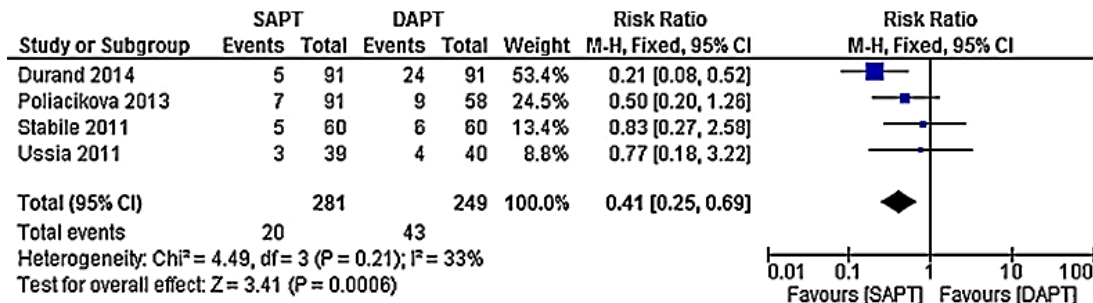


Figura 5. Metaanálisis de Ariel MR et al. (2014). Comparación de eventos hemorrágicos entre cuatro estudios aleatorizados. En 20 de 281 pacientes tratados con simple antiagregación (7,11%) y 43 de 249 pacientes tratados con doble antiagregación (17,27%) se observaron hemorragias como complicaciones, con RR=0,41, IC95%: 0,25-0,69, p=0,0006. SAPT: simple antiagregación. DAPT: doble antiagregación.

tre los trabajos restantes no se encontró diferencia significativa desde el punto de vista estadístico entre los dos esquemas de antiagregación. En el grupo de monoantiagregación (281 pacientes) se produjeron 15 eventos y en el de doble antiagregación (249 pacientes) otros 15 eventos, 6,78% vs. 7,94%, respectivamente (RR=0,91; IC95%: 0,46-1,79; p=0,78). Con respecto al infarto de miocardio sí fueron incluidos los pacientes de los cuatro estudios, sin hallarse una diferencia significativa entre ambos esquemas de antiagregación, con un total de pacientes analizados de 530, 281 con simple antiagregación y 246 con doble esquema antiagregante (1,07% vs. 0,40%, respectivamente; RR=1,97; IC95%: 0,29-13,29; p=0,49). La observación importante de este metaanálisis fue la diferencia significativa que se encontró al evaluar riesgo de sangrado (mayor, que amenace la vida y que requiera transfusiones), con un total de pacientes de 281 en el grupo con simple antiagregación y un 7,11% de sangrados, y 249 pacientes en el grupo de doble antiagregación, con 17,27% de hemorragias (RR=0,41; IC95%: 0,25-0,69; p=0,0006) (**Figura 5**). Con respecto a estos resultados, el único de los cuatro estudios incluidos en el metaanálisis que en sus resultados destacó el menor riesgo de sangrados con la monoantiagregación, sin incrementar el riesgo de episodios isquémicos, fue el realizado por Durand et al.²¹⁻²⁵ (**Tabla 1**).

Por su parte, el estudio de Poliackova et al. no pudo demostrar la asociación entre doble antiagregación y riesgo de hemorragias, aunque sí observó una mayor tendencia en dicho grupo. Esto quizás pueda deberse a la falta de potencia en este trabajo. Cabe destacar que el estudio que sí pudo demostrar dicha asociación, es el que más cantidad de pacientes aleatorizó (Durand et al.)²⁸.

Otro metaanálisis que fue publicado en enero del 2015 en la *Revista Canadiense de Cardiología* es el realizado por Gandhi et al., con la inclusión de los mismos 4 trabajos. Como punto final primario incluyeron ACV, infarto de miocardio espontáneo, cualquier causa de muerte y un combinado de sangrado letal y mayor, dentro de los 30 días de realizado el TAVI. El punto final secundario estaba compuesto por los anteriores y ACV mayor, mortalidad, infarto de miocardio

y sangrados mayores o letales dentro de los 6 meses. Al evaluar la combinación de eventos que conforman el punto final primario se observó una tendencia a mayor perjuicio con la doble antiagregación (29%), comparado con la simple antiagregación (16%) (*odds ratio* (OR)=1,88; IC95%: 1,00-3,56; p=0,05; I²=56%) con mucha heterogeneidad entre los estudios. Al separar el análisis entre aleatorizados y no aleatorizados, esta diferencia significativa estadísticamente se observa solo en estos últimos (**Figura 6**). No se observó diferencia entre los grupos en cuanto a la incidencia de ACV, infarto de miocardio ni mortalidad a los 30 días. Al igual que el metaanálisis anterior, también se observó un mayor porcentaje de eventos de hemorragias en el grupo de doble antiagregación a los 30 días: 18,5% en este grupo, en comparación con 7,1% en el de monoantiagregación (OR=2,62; IC95%: 1,29-5,33; p=0,008; I²=40%). Al realizar el análisis de subgrupos aleatorizados frente a no aleatorizados, la diferencia se encuentra nuevamente en estos últimos, aunque existe heterogeneidad en las poblaciones analizadas (**Figura 7**). Los resultados a los 6 meses fueron similares²⁹.

En una revisión publicada en abril de este año por Hassell et al., en Amsterdam, en la que participaron tanto Stabile como Durand, se observaron y describieron los mismos resultados que los dos metaanálisis previos, dado que los estudios que fueron incluidos en este trabajo fueron los comentados previamente³⁰.

DISCUSIÓN

En este trabajo se reunieron los principales estudios realizados para la evaluación del TAVI, haciendo énfasis en la terapia antiagregante que fue implementada en cada uno de ellos y los que evaluaron específicamente dicha práctica. En muchos de ellos no se observaron diferencias estadísticamente significativas, posiblemente en relación con la pequeña cantidad de pacientes enrolados en los trabajos.

Al realizar la búsqueda bibliográfica, los trabajos en los que se ha observado un incremento en el riesgo de sangrado asociado a la doble antiagregación han sido no aleatorizados, y los aleatorizados cuentan

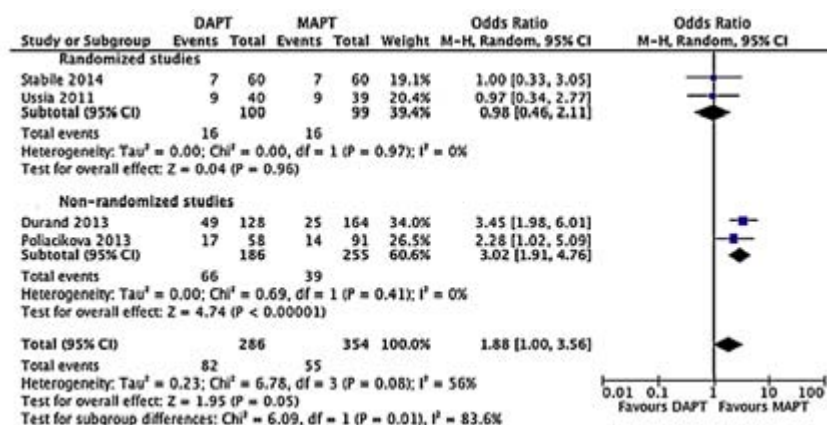


Figura 6. Metaanálisis. Gandhi et al. (2015). Forest plot del punto final primario del metaanálisis (ACV mayor, infarto de miocardio, muerte por cualquier causa y combinación de sangrado mayor y letal dentro de los 30 días de realizado el procedimiento). Se observa una diferencia estadísticamente significativa, con mayor porcentaje en pacientes con doble antiagregación. En el subanálisis de los trabajos, esta diferencia está dada por los trabajos no aleatorizados. MAPT: simple antiagregación. DAPT: doble antiagregación.

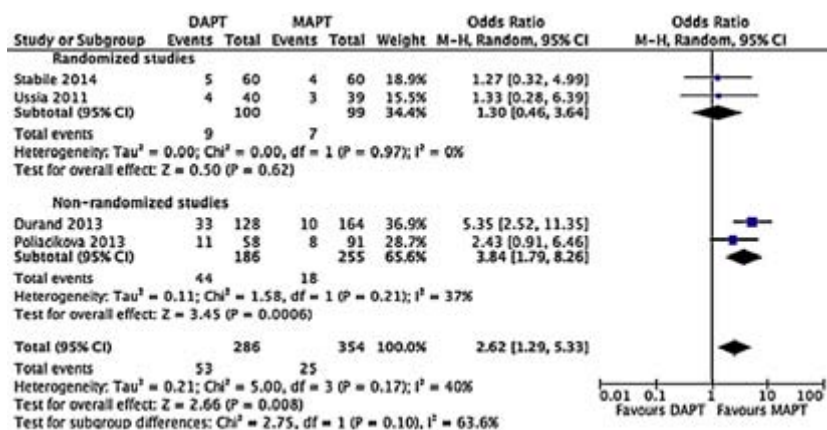


Figura 7. Metaanálisis. Gandhi y col. (2015). Forest plot de los eventos de sangrado mayor y letal a los 30 días del procedimiento en cuatro trabajos. Se observa una diferencia estadísticamente significativa con mayor cantidad de eventos en el grupo de doble antiagregación. El subanálisis de los trabajos, muestra que dicha diferencia fue dada por los trabajos no aleatorizados. MAPT: simple antiagregación; DAPT: doble antiagregación.

con poca cantidad de pacientes incluidos. Quizás esta falta de potencia sea el motivo por el cual no se ha podido dilucidar, hasta el momento, cuál sería la mejor conducta antiagregante.

Por otro lado, en un solo trabajo fue sugerido recientemente la falta de asociación entre doble antiagregación previa al procedimiento y los eventos hemorrágicos durante la internación, pero dicho trabajo es de tipo observacional, no aleatorizado. Permanece pendiente, hasta el momento, la realización de un estudio aleatorizado que reúna una cantidad suficiente de pacientes a quienes se les haya realizado el TAVI, aprovechando la creciente utilización de esta práctica. No solo es necesario diferenciar si la doble o simple antiagregación es mejor o menos perjudicial para el paciente, sino también con qué droga los resultados serían más beneficiosos.

Actualmente se está llevando a cabo la realización del estudio ARTE, en Canadá, un ensayo aleatorizado cuyo fin es poder dilucidar qué conducta antiagregante posterior al TAVI sería la más adecuada.

CONCLUSIÓN

Sobre la base de la experiencia brindada por los ensayos antes mencionados, las guías vigentes actualmente continúan recomendando la doble antiagregación como indicación IIb con un nivel de evidencia C, dado que ni los estudios retrospectivos, ni los pequeños trabajos realizados en forma prospectiva así como tampoco los metaanálisis publicados hasta el momento han logrado dar un sustento sólido a las directrices de una correcta antiagregación asociada al TAVI. A medida que dicha intervención se ha universalizado, han ido surgiendo interrogantes acerca del manejo previo, durante y posterior a la realización del procedimiento. Actualmente los resultados de los estudios parecen inclinar la balanza paulatinamente hacia la simple antiagregación, dado que ninguna de las publicaciones demostró beneficio con dos drogas antiagregantes, e incluso fueron perjudiciales en algunos ensayos, y tampoco se ha demostrado que la antiagrega-

gación con una sola droga se asocia a mayores eventos isquémicos. Restaría aguardar a la publicación de ensayos clínicos aleatorizados

con un poder estadístico suficiente para dar una base a nuevas directrices sobre la mejor conducta antiagregante posterior al TAVI.

BIBLIOGRAFÍA

- Bach D, Siao D, Girard E, Duvernoy C, McCallister B, Gualano S, et al. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement. The potential role of subjectively overestimated operative risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:533-539.
- Otto C, Bonow R. Cardiopatía valvular. En: Braunwald. *Tratado de cardiología*. Novena edición. Barcelona: Elsevier; 2013:1488-1500.
- Nishimura R, Otto C, Bonow R, Carabello B, Erwin J, Guyton R, et al. AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:57-185.
- Lax J, Stutzbach P, Beck M, Perea F, Cianciulli T, Grancelli H, y col. Consenso de valvulopatías. *Rev Argent Cardiol* 2015;83(2):37-51.
- Holmes D, Mack D, Kaul S, Agnihotri A, Alexander, Bailey S, et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1200-1254.
- Leon M, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone E, Cutlip D, Kappetein A, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J* 2011;32(2):205-17.
- Smith C, Leon M, Mack M, Miller C, Moses J, Svensson L, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364(23):2187-2198.
- Leon M, Smith C, Mack M, Miller D, Moses J, Svensson L, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-1607.
- Kapadia S, Leon M, Makkar R, Tuzcu E, Svensson L, Kodali S, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2015;385(9986):2485-2491.
- Ghanem A, Müller A, Nähle C, Kocurek J, Werner N, Hammersting C, et al. Risk and fate of cerebral embolism after transfemoral aortic valve implantation. a prospective pilot study with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(14):1427-1432.
- Nijenhuis V, Bennaghmouch N, van Kuijk J, Capodanno D, ten Berg J. Antithrombotic treatment in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Thromb Haemost* 2015;113(4):674-685.
- Kahlert P, Al-Rashid F, Döttger P, Mori K, Plicht B, Wendt D, et al. Cerebral embolization during transcatheter aortic valve implantation: a transcranial Doppler study. *Circulation* 2012;126:1245-1255.
- Franco L, Webb J, de Jaegere P, Toggweiler S, Rutger-Jan Nuis, Dager A, et al. Timing predictive factors, and prognostic value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circulation* 2012;126:3041-3053.
- Kwon S, Hartzema A, Duncan P, Laikwon S. Disability measures in stroke relationship among the Barthel index, the functional independence measure, and the modified Rankin scale. *Stroke*. American Heart Association. 2004;35:918-923.
- Kappetein A, Head S, Généreux P, Piazza N, van Mieghem N, Blackstone E, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation. The Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1442-1443.
- Rodés-Cabau J, Dauerman H, Cohen M, Mehran R, Small E, Smyt S, et al. Antithrombotic treatment in transcatheter aortic valve implantation insights for cerebrovascular and bleeding events. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25):2351-2352.
- Pilgrim T, Stortecky S, Luterbacher F, Windecker F, Wenaweser P. Transcatheter aortic valve implantation and bleeding: incidence, predictors and prognosis. *J Thromb Thrombolysis* 2013;35:456-462.
- Webb J, Rodés-Cabau J, Fremes S, Pibarot P, Ruel M, Ibrahim R, et al. Transcatheter aortic valve implantation: a Canadian Cardiovascular Society position statement. *Can J Cardiol* 2012;28(5):520-528.
- Vahanian A, Alferi O, Andreotti F, Antunes M, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2012;33(19):2451-96.
- Noble S, Asgar A, Cartier R, Virmani R, Bonan R. Anatomic-pathological analysis after CoreValve ReValving system implantation. *EuroIntervention* 2009;5(1):78-85.
- Adams D, Popma J, Reardon J, Yakubov S, Coselli J, Deeb G, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370:1790-1798.
- Ussia G, Scarabelli M, Mulè M, Barbanti M, Sarkar K, Cammalleri V, et al. Dual antiplatelet therapy versus aspirin alone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2011;108(12):1772-1776.
- Stabile E, Pucciarelli A, Cota L, Sorropago G, Tesorio T, Salemme L, et al. SAT-TAVI (single antiplatelet therapy for TAVI) study: a pilot randomized study comparing double to single antiplatelet therapy for transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol* 2014;174(3):624-627.
- Poliacikova P, Cockburn J, de Belder A, Trivedi U, Hildick-Smith D. Antiplatelet and antithrombotic treatment after transcatheter aortic valve implantation—comparison of regimens. *J Invasive Cardiol* 2013;25(10):544-548.
- Durand E, Blanchard D, Chassaing S, Gilard M, Laskar M, Bogdan B, et al. Comparison of two antiplatelet therapy strategies in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2014;113(2):355-360.
- Zenon H, Janusz K, Marek G, Radoslaw P, Piotr S, Radoslaw W, et al. Pre-procedural dual antiplatelet therapy and bleeding events following transcatheter aortic valve implantation. *Thrombosis Research* 2015;136(1):112-117.
- Rodés-Cabau J. Aspirin versus aspirin + clopidogrel following transcatheter aortic valve implantation: the ARTE trial (ARTE). *Clinical trials*. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01559298>.
- Aryal MR, Karmacharya P, Pandit A, Hakim F, Pathak R, Mainali NR, et al. dual versus single antiplatelet therapy in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2015;24(2):185-192.
- Gandhi S, Schwalm J, Velianou J, Natarajan M, Farkouh M. Comparison of dual-antiplatelet therapy to mono-antiplatelet therapy after transcatheter aortic valve implantation: systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2015;31(6):775-784.
- Hassell M., Smith D, Durand E, Kikkert W, Wiegerinck E, Stabile E, et al. Antiplatelet therapy following transcatheter aortic valve implantation. *Heart* 2015;101(14):1118-1125.