



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Tesis doctoral

**Caracterización del daño neurológico
asociado a la TAVI y estrategias terapéuticas
para su prevención.**

Omar Abdul-Jawad Altisent

Directores

**Ignacio Ferreira González
y Pilar Tornos Mas**

**Programa de doctorat de Medicina,
Departamento de Medicina,
Facultad de Medicina,
Universitat Autònoma de Barcelona**

Agradecimientos

La presente tesis doctoral representa el final de un ciclo formativo y educativo, y el inicio de una nueva etapa como investigador clínico. Como tal, sería del todo injusto no estar agradecido a todas aquellas personas que han contribuido en mi educación y formación, desde la temprana edad hasta la residencia, con todos los compañeros, así como la etapa post-residencia y subespecialización.

Tampoco me hubiera sido posible finalizar este ciclo sin los apoyos de mis seres próximos, familia y amigos. De todos ellos he aprendido y continuo aprendiendo, me han servido de referentes en las distintas facetas de la vida, en lo profesional y en lo personal.

Me siento profundamente afortunado de haber tenido la posibilidad de estudiar medicina. He tenido la suerte de estar cerca de profesionales que han sabido inculcarme la importancia de las distintas vertientes del mundo médico: la clínica, la académica y la docente. Fue en el Servicio de Cardiología del Vall de Hebron donde se me contagió el profundo escepticismo entendido como “duda razonable”, y la insaciable búsqueda de respuestas, que son, de hecho, la base del razonamiento científico que promulgó Popper. Éste es el punto diferencial de este Servicio que ha escrito su trayectoria con letras mayúsculas y lo ha protegido de la tentación de acabar siendo un mero aplicador de guías de práctica clínica. Este recorrido requiere un modelo y un “método”, que se debe aprender y después saber aplicarlo a la práctica del día a día. En él, tuve la suerte de conocer personalmente a Ignacio Ferreira González, mi primer mentor, el referente profesional y del cuál inicié mis primeros pequeñísimos pasos en la

carrera académica. De mi primer mentor he intentado aprender el “método”, pero sobretodo, la integridad académica, que no deja de ser un símbolo de la justicia con los demás y con uno mismo. A él, a su unidad (Puri, Aida, Josep Ramón y Teresa) y a los que fueron en su día sus mentores les debo mucho.

No puedo olvidarme de quién en su momento me abrió camino en el complejo mundo de la cardiología intervencionista; Bruno García del Blanco. A él le agradeceré siempre su trato y protección en las primeras etapas de mi carrera. También agradezco la colaboración de Vicenç Serra durante mi estancia en Vall d’Hebron. Como también agradeceré a David García Dorado, quien me brindó la posibilidad de realizar esta tesis doctoral y me abrió las puertas del hospital Gregorio Marañón, donde aprendí a realizar mis primeras angioplastias. Sin su soporte, este trabajo no hubiera sido posible.

Durante mi segundo “fellowship”, esta vez en Québec, conocí a la persona que más influencia e impacto ha tenido sobre mi trabajo, Josep Rodés Cabau. Resulta difícil imaginar la capacidad de trabajo, la concentración de ideas y visión clínica que tiene este hombre. Intentar “estar a la altura” ya es un enorme reto. Gran parte de mi pequeña trayectoria es suya. En Québec aprendí que en investigación no solo son importantes los “hallazgos”, sino saber ordenarlos para que sean “entendibles”, y sobretodo, saber transmitirlos de forma sencilla. En este aspecto, Marina Ureña y Rishi Puri me ayudaron y guiaron desinteresadamente. Este trabajo ha sido posible gracias a su generosidad y al contagio de su pasión por la investigación clínica. Tampoco puedo olvidarme de todos los otros compañeros extraordinarios con quién compartí el tiempo en Québec (María, Fran, Ánder,

Enrique, Nacho, Ricardo) ni los que estuvieron antes que yo y no tuve la suerte de coincidir. Todos ellos, con un talento y capacidades envidiables.

No menos mérito tiene mi directora de tesis, Pilar Tornos. Fue la primera adjunta de Cardiología de la que aprendí en la residencia. Agradezco la confianza y la seguridad que me aportó en esta etapa. Siempre admiraré su extraordinario sentido común clínico. Sus consejos, tanto en lo profesional como en lo personal, me han sido de gran valor.

También agradezco a mis compañeros de Mútua Terrassa y Hospital Germans Trias i Pujol, que permitieran que continuara con mi investigación durante el periodo en el que he trabajado con ellos.

A mis amigos y compañeros de profesión, Jordi Riera y Salvador Augustin.

Gracias a la función Alfonso Martín Escudero por su financiación durante el periodo de investigación realizado en Québec

I sobretot gràcies a tu Cinta, pel teu suport incondicional i paciència, pel teu amor.

Prólogo

La presente tesis doctoral se ha organizado siguiendo las recomendaciones recogidas en el marco regulador de estudios de doctorado de la Universitat Autònoma de Barcelona. En dicho marco se recomienda que la tesis se estructure con una introducción en la que se presentan los trabajos y se justifica su utilidad, un resumen global de los resultados, una discusión y unas conclusiones finales. Además se entrega una copia de los dos trabajos ya publicados y admitidos por la subcomisión de Postgrado para formar parte del cuerpo de la tesis.

Así mismo, también se aporta un trabajo anexo en vías de publicación, dos revisiones publicadas sobre la misma temática escritas por el doctorando durante su periodo de elaboración de la tesis, dos editoriales de otros autores sobre los trabajos publicados del doctorando, una carta al editor sobre el estudio 2 escrita por otro autor y la correspondiente respuesta del doctorando. Estos artículos completan y contextualizan el impacto del trabajo de investigación realizado por el doctorando, por lo que hemos considerado pertinente incluirlos como anexos de la presente tesis.

Abreviaturas

ACO: Anticoagulante Oral

AIT: Accidente Isquémico Transitorio

AVK: Antagonista Vitamina K

DWI: "*Diffusion Weighted magnetic resonance Imaging*" (Resonancia Magnética con ponderación de difusión)

RVA: Recambio Valvular Aórtico con cirugía convencional

STS: "*Society of Thoracic Surgeons score*" (score de riesgo de la Sociedad de Cirujanos Torácicos)

TAVI: "*Transcatheter Aortic Valve Implantation*" (implantación transcatéter de una prótesis valvular aórtica).

VARC: "*Valve Academy Research Consortium*"

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	3
PRÓLOGO	9
ABREVIATURAS	10
1- INTRODUCCIÓN	13
a. Estenosis aórtica y TAVI	
b. Eventos cerebrovasculares en la población TAVI	
i. Momento de aparición de los eventos cerebrovasculares durante la TAVI.	
ii. Eventos Isquémicos Silentes: Estudios con Resonancia Magnética con Ponderación de Difusión (DWI)	
iii. Origen de las lesiones cerebrales silentes observadas en la DWI	
iv. Repercusiones clínicas de las lesiones de nueva aparición en la DWI tras la TAVI	
c. Actuales estrategias terapéuticas recomendadas para prevenir los eventos cerebrovasculares.	
i. Tratamiento antitrombótico en pacientes TAVI.	
ii. Tratamiento antitrombótico tras la TAVI en pacientes con indicación de anticoagulación oral: fibrilación auricular y TAVI.	
iii. Tratamiento antitrombótico y riesgo de hemorragias en pacientes TAVI	
2- JUSTIFICACIÓN	33
3- RESUMEN DE LAS HIPÓTESIS, OBJETIVOS Y PROCEDIMIENTOS DE LOS ESTUDIOS	37
a. Estudio 1	
b. Estudio 2	
4- RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS	45
a. Estudio 1	
b. Estudio 2	
5- DISCUSIÓN	77
a. Caracterización del daño cerebral tras la TAVI.	
b. Futuras estrategias para reducir el daño neurológico tras la TAVI.	
i. Tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular sometidos a TAVI.	
ii. Tratamiento antitrombótico en pacientes en ritmo sinusal sometidos a TAVI	
iii. Propuesta recomendación de tratamiento antirombótico tras la TAVI: Futuro inmediato	
iv. Dispositivos de protección embolica en la TAVI.	
6- CONCLUSIONES	93
7- BIBLIOGRAFÍA	97
8- ANEXOS	105
a. Anexo 1.	
b. Anexo 2.	
c. Anexo 3.	
d. Anexo 4.	
e. Anexo 5.	
f. Anexo 6.	
g. Anexo 7.	

1. INTRODUCCIÓN

A. Estenosis aórtica y TAVI

La estenosis aórtica degenerativa constituye una de las enfermedades cardíacas valvulares más prevalentes, especialmente en la población anciana (1). Tradicionalmente, el tratamiento de la estenosis aórtica degenerativa sintomática se basaba en el reemplazo valvular aórtico (RVA) quirúrgico por una prótesis mecánica o biológica (2). Sin embargo, el hecho de que dicha enfermedad aparezca fundamentalmente a edades avanzadas y, por ello, en pacientes con enfermedades concomitantes, en ocasiones eleva el riesgo quirúrgico a niveles inaceptables. De hecho, se estima que al menos un 30% de los pacientes con estenosis aórtica con criterios quirúrgicos no eran remitidos a RVA debido a elevada comorbilidad subyacente (3).

Todo ello ayudó al desarrollo de una nueva tecnología para el tratamiento de estos pacientes: la "TAVI" (de las siglas en inglés "*transcatheter aortic valve implantation*") o implantación transcatóter de una prótesis valvular aórtica. Este nuevo concepto consiste en implantar una nueva prótesis aórtica sin necesidad de cirugía cardíaca ni circulación extracorpórea. Se realiza utilizando las técnicas desarrolladas para el tratamiento percutáneo de la enfermedad coronaria, o sea, accediendo hasta la válvula percutáneamente a través de una arteria o mediante visión directa del ventrículo izquierdo por minitoracotomía (4). El primer caso

de TAVI lo describió el Dr. Cribier en Rouen (Francia) en el año 2002 (5). Las agencias europeas aprobaron su uso en el ámbito asistencial en el año 2007 y la agencia americana FDA (*Food and Drug Administration*) lo aprobó en el año 2011 (6).

A pesar de que esta nueva técnica nació para dar solución a pacientes con contraindicación quirúrgica por riesgo inaceptable de circulación extracorpórea, a la práctica las indicaciones se han ido ampliando y actualmente ya está aceptada en pacientes con alto riesgo y riesgo intermedio aunque no haya una contraindicación quirúrgica absoluta. Se estima que la experiencia mundial acumulada hasta la fecha es de alrededor de los 200.000 pacientes (7, 8). No obstante, aún es necesario demostrar unos resultados a largo plazo similares a los obtenidos mediante el RVA tradicional antes de ampliar las indicaciones de este procedimiento a una población de menor riesgo.

B. Eventos cerebrovasculares en la población TAVI

Los eventos cerebrovasculares son una de las principales causas reconocidas de morbi-mortalidad asociados a la implantación de la TAVI o RVA. El ictus constituye una fuente importante de morbilidad y mortalidad, y multiplica por más de 3,5 el riesgo de mortalidad a 30 días y el consumo de los recursos sanitarios disponibles (9). La incidencia de estos eventos se sitúa entre un 3 y 6% en función de los estudios y está asociado a la edad y probablemente a las comorbilidades del paciente (como vasculopatía periférica, la fibrilación auricular, etc). El primer ensayo aleatorizado que comparaba la TAVI con el RVA en pacientes con riesgo quirúrgico muy alto (ensayo PARTNER, de las siglas en inglés "*The Placement of AoRtic TraNscathetER valves*") puso de manifiesto una incidencia superior de ictus/accidentes isquémicos transitorios (AIT) a 30 días en el grupo de TAVI en comparación con los grupos de tratamiento médico (6,7 frente a 1,7%, $p = 0,03$) y de tratamiento quirúrgico (5,5 frente a 2,4%, $p = 0,04$) (10, 11). Posteriormente, el "*US Pivotal CoreValve Trial*", realizado sobre una población con un perfil de riesgo ligeramente inferior, registró una incidencia de ictus/AIT a 30 días del 4,9% con la prótesis auto-expandible CoreValve® (12). Eggebrech et al. (9) publicaron un meta-análisis con más de 10.000 pacientes que fueron tratados con TAVI entre 2004 y 2011. La tasa global de ictus/AIT a 30 días fue del 3,3%, y la mayoría de los casos fueron ictus mayores (2.9%). La

ampliación de las indicaciones de la TAVI a una población de menor riesgo no se ha acompañado de una mejora substancial de la incidencia de estos eventos a pesar de las importantes mejoras tecnológicas en el perfil de los dispositivos. Si bien, actualmente, la incidencia de ictus tras la TAVI es similar o incluso menor que tras el RVA, el valor absoluto continúa siendo alto. El ensayo PARTNER II (de las siglas en inglés “*The Placement of AoRtic TraNscathetER valves II*”) registró una tasa de eventos cerebrovasculares del 6,4% a los 30 días (13). En el recientemente publicado ensayo SURTAVI (“*Safety and Efficacy Study of the Medtronic CoreValve® System in the Treatment of Severe, Symptomatic Aortic Stenosis in Intermediate Risk Subjects Who Need Aortic Valve Replacement*”) se documentó un 3,4% de eventos cerebrovasculares a los 30 días con la prótesis auto-expandible Corevalve® (14).

i. Momento de aparición de los eventos cerebrovasculares durante el TAVI

Los eventos cerebrovasculares aparecen durante 2 fases distintas tras la TAVI: (i) durante la fase aguda, en relación con la intervención (manipulación del catéter, etc) y (ii) durante la fase crónica, en la que se describe una tasa constante de nuevos episodios a lo largo del seguimiento con una incidencia de eventos similar a la población general. La embolización es, posiblemente, el mecanismo dominante en la patogenia del ictus o el AIT de la fase aguda. La distribución arterial y el patrón temporal de los infartos cerebrales peri-intervención sugieren este origen (15, 16). Nombela-Franco et al. observaron que un 50% de los ictus/AIT de la fase aguda aparecen en las primeras 24 horas posteriores a la TAVI (16). El resto de los ictus de la fase aguda aparecen después de transcurridas las primeras 24 horas tras la intervención, con un periodo de vulnerabilidad de hasta 2 meses. Otros mecanismos propuestos del ictus en la fase aguda son el tromboembolismo originado directamente en el propio complejo de válvula nativa-válvula percutánea, o como resultado de una fibrilación auricular crónica o de nueva aparición, o bien consecuencia de otras complicaciones, como las complicaciones vasculares o el taponamiento cardíaco, o asociadas al ritmo de marcapasos ventricular rápido, o a la presencia de estenosis carotídea o insuficiencia renal, o bien como resultado de una inadecuada reactividad plaquetar o una alteración de la cascada de coagulación presente en pacientes con elevadas comorbilidades (17-19).

ii. Eventos Isquémicos Silentes: estudios con Resonancia Magnética con Ponderación de Difusión (DWI)

Denominamos daño cerebral subclínico a la presencia de lesiones cerebrales isquémicas agudas detectadas por resonancia magnética con ponderación de difusión que aparecen tras intervenciones cardiovasculares (TAVI o RVA) y que no se acompañan de una manifestación clínica evidente en forma de ictus o accidente cerebral transitorio (17).

La resonancia magnética cerebral con ponderación de difusión (“DWI” de las siglas en Inglés “*Diffuse Weighted magnetic resonance Imaging*”) es una técnica de imagen que permite diferenciar el ictus agudo del crónico, así como de las lesiones inespecíficas de la sustancia blanca. Esta técnica es sensible a los cambios de la movilidad de las moléculas de agua, en concreto cuando pasan del compartimento extracelular al intracelular en las fases iniciales de la cascada isquémica. (20). Además, la DWI aporta una información temporal, ya que las lesiones agudas presentan una hiperintensidad creciente durante los primeros días tras el evento, pero luego se atenúan en las semanas posteriores (**Figura 1**). La DWI tiene una elevada sensibilidad para identificar lesiones isquémicas de pequeño tamaño. Ciertos patrones de imagen, como múltiples infartos corticales y/o subcorticales que afectan a ambos hemisferios, o a las circulaciones cerebrales anterior y posterior, sugieren un origen cardioembólico o aórtico de dichos infartos. Sin embargo, es importante tener presente que estos patrones de imagen no son exclusivos de isquemia cerebral, puesto que otros mecanismos como los procesos protrombóticos, inflamatorios o infecciosos también pueden mostrar un patrón similar (20).

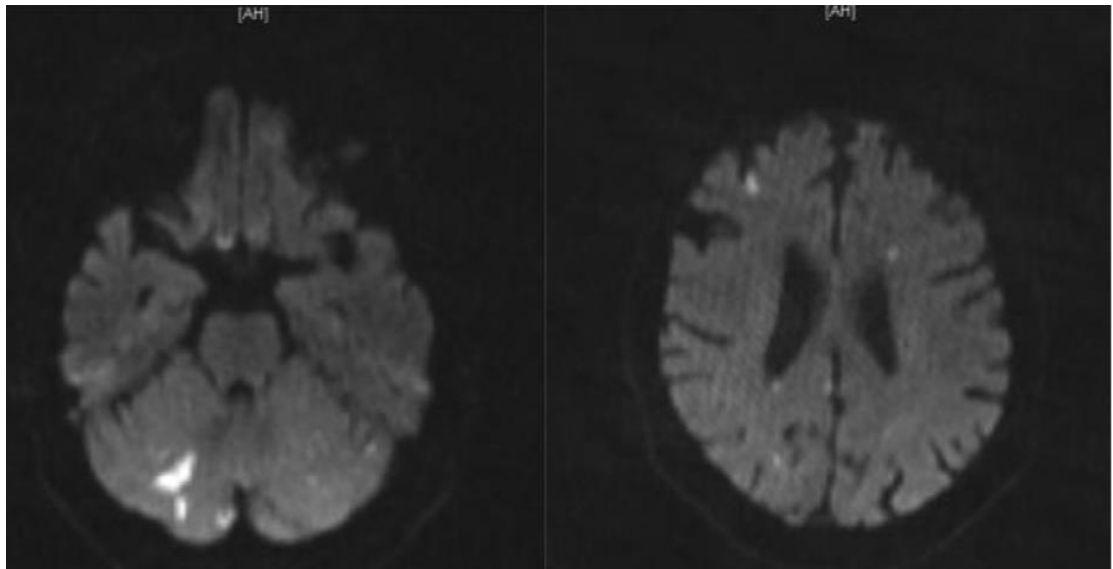


Figura 1. Imágenes de resonancia magnética cerebral con ponderación de difusión tras un procedimiento de TAVI realizado con éxito en un paciente de 82 años que muestran lesiones isquémicas agudas (imágenes hiperintensas) distribuidas en ambos hemisferios y dentro de territorios anteriores y posteriores, lo cual indica etiología embólica (de Kahler et al., con permiso).

Varios estudios han mostrado una alta incidencia de daño cerebral subclínico detectado mediante DWI tras intervenciones cardiovasculares, tanto tras la TAVI como tras el RVA (**Tabla 1**). Estas lesiones generalmente presentan un patrón cerebral que sugiere un proceso embolígeno (**Figura 1**)(21-27). De forma interesante, las series quirúrgicas han mostrado incidencias menores de lesiones cerebrales subclínicas que las series con TAVI (24, 27). Estas diferencias pueden ser debidas al tipo de procedimiento en sí o a diferencias en el perfil de riesgo de los pacientes incluidos en estas series. Clásicamente los estudios TAVI incluían pacientes con un perfil de riesgo muy elevado, por lo que la comparación entre estudios resulta difícil dadas las importantes diferencias en las características basales de los pacientes incluidos en las series quirúrgicas. De hecho, hasta la fecha no se ha publicado ningún trabajo que compare la incidencia, el patrón y el impacto clínico de las lesiones cerebrales silentes entre ambas técnicas de recambio valvular aórtico (TAVI vs. RVA) en una población con un perfil de riesgo comparable. Así mismo, si bien sabemos que la incidencia de daño neurológico subclínico tras la TAVI en pacientes con perfil de riesgo muy alto es muy elevada, tampoco conocemos la incidencia de este daño en una población con un perfil de riesgo menor (riesgo intermedio).

Tabla 1. Incidencia del daño cerebral subclínico detectado por DWI tras la TAVI o el RVA.

Estudio	n	Tipo de Intervención	Nuevas lesiones DWI (%)	Número de lesiones (por paciente)	Volumen de lesión total (mm ³)	Tiempo a DWI (días)
Kahlert et al. ²⁴	53	BE, AE & RVA	BE: 86%. AE: 80%. RVA: 48%	BE: 4 (2.1-6.0). AE: 2.6 (0.3-4.9) RVA: 1.6 (0.6-2.69).	BE: 81 (60-103). AE: 61 (37-86) RVA: 224 (111-338)	BE: 3.5 (2.4-4.9). AE: 3.2 (2.0-4.4). RVA: 4.2 (3.5-4.8)
Ghanem et al. ²²	22	BE	73%	2.5 (1.0-5.5)	NA	≤ 3
Rodés-Cabau et al. ²¹	60	AE	TF: 66%; TA 71%	TF: 3 (1-7). TA: 4 (2-9)	NA	TF: 4 (2-6). TA: 5 (3-6)
Fairbairn et al. ²⁵	31	BE	77%	2 (1-5)	2050 (3500)	NA
Arnold et al. ²³	25	BE	68%	NA	NA	6 (2)
Astarci et al. ²⁶	48	BE	TF: 90%. TA: 93%	TF: 5.9 (6.8). TA: 6.6 (7.1)	TF: 475 (NP). TA: 2170 (NP)	> 2
Barber et al. ²⁷	40	RVA	RVA: 43%	RVA: [1-14]	NA	5 [1-5]

Valores expresados en media (±SD), mediana (Q1-Q3) o mediana [rango].

AE: prótesis TAVI Auto-Expandible BE: prótesis TAVI Balón-Expandible. DWI: resonancia magnética con ponderación difusión (*Diffusion-Weighted magnetic resonance Imaging*). NA: No Aportado. RVA: Recambio Valvular Aórtico. TAVI: Implantación de prótesis aórtica percutánea (*TransAortic Valve Implantation*). TA: acceso TransApical. TF: acceso TransFemoral.

iii. Origen de las lesiones cerebrales silentes observadas en la DWI

El patrón arterial de las lesiones silentes detectadas por DWI sugiere un origen embólico, de forma similar al patrón que aparece en los eventos cerebrovasculares clínicamente evidentes. Van Meighem et al. estudiaron las características histopatológicas de los *detritus* que se desplazaban hacia el cerebro y eran capturados por el filtro de protección embólica Claret® en 81 pacientes a los que se les implantó una TAVI. Se halló material trombótico en un 74% de los pacientes, y restos de tejidos procedentes de la pared aórtica, la válvula aórtica o el miocardio en un 63% de los pacientes (28). Estudios con Doppler transcarotídeo han puesto de manifiesto la existencia de una elevada incidencia de señales transitorias de alta intensidad (HITS, del inglés: “high-intensity transient signal”) durante el procedimiento de la TAVI, sugiriendo un proceso embolígeno durante las fases de implantación de la prótesis (29). No obstante, hay otros posibles mecanismos propuestos, como son la embolia gaseosa durante el procedimiento o un estado proinflamatorio asociado a la intervención.

iv. Repercusiones clínicas de las lesiones de nueva aparición en la DWI tras la TAVI

La relación entre las lesiones cerebrales isquémicas subclínicas detectadas mediante DWI y una posterior alteración del estado cognitivo continúa siendo motivo de debate. Por un lado, los infartos cerebrales detectados por resonancia magnética en pacientes sin historia previa de un evento cerebrovascular se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollo de

demencia tipo Alzheimer (30). Por dicho motivo, parece biológicamente plausible que la detección de lesiones isquémicas cerebrales agudas tras intervenciones cardiovasculares puedan ser causa de alteraciones del estado cognitivo. Esta hipótesis la avalan algunas series quirúrgicas, en las que se ha relacionado la presencia de estas lesiones con variaciones del estado cognitivo a corto plazo (27, 31). En el estudio de Barber et al. se incluyeron a 40 pacientes sometidos a cirugía cardíaca valvular (7 pacientes con revascularización coronaria asociada). El 43% de los pacientes presentó nuevas lesiones cerebrales silentes en la DWI tras la intervención. El 100% de los pacientes con lesiones en la DWI y el 35% de los que no tenían lesiones presentaron un declive del estado cognitivo en la evaluación realizada a las 6 semanas de la intervención (27). Por otro lado, en estudios recientes realizados en pacientes TAVI no se ha hallado ninguna relación entre las lesiones cerebrales silentes de nueva aparición y un posterior declive del estado cognitivo durante el seguimiento (32, 33). Resulta intrigante, pues, que en las series TAVI, dónde la incidencia de lesiones cerebrales subclínica es mayor, no se documenten variaciones significativas del estado cognitivo. En cambio sí se han detectado variaciones en las series quirúrgicas, dónde la incidencia de lesiones cerebrales subclínicas parece que es menor. Hasta el momento, ningún estudio ha realizado una comparación directa entre la TAVI y el RVA quirúrgico y el riesgo de un deterioro del estado cognitivo tras el procedimiento.

C. Actuales estrategias terapéuticas recomendadas para prevenir los eventos cerebrovasculares.

i. Tratamiento antitrombótico en pacientes TAVI

Las actuales recomendaciones de tratamiento antitrombótico para los pacientes sometidos a TAVI son un tanto heterogéneas y empíricas (34-37). Esto refleja la ausencia de estudios prospectivos aleatorizados a larga escala que evalúen las distintas estrategias. Si además los pacientes presentan fibrilación auricular la evidencia es aún más escasa. Los primeros ensayos clínicos con TAVI evidenciaron un riesgo relativamente alto de eventos cerebrovasculares. Esto motivó, entre otros, unas recomendaciones agresivas de tratamiento antitrombótico tras la intervención. En general, estas recomendaciones emitidas por las sociedades científicas se basan en la similitud con el enfermo coronario sometido a implantación de stent coronario. Además, las importantes comorbilidades que presentan estos pacientes, con un 50% con enfermedad coronaria concomitante, y algunos casos reportados de trombosis de la válvula protésica son otros argumentos a favor de una terapia antitrombótica agresiva (38).

En pacientes sin indicación de anticoagulación oral (ACO), las actuales guías de práctica clínica recomiendan doble antiagregación plaquetar con aspirina y clopidogrel entre 3 y 6 meses tras la implantación de la TAVI (**Tabla 2**). Ésta ha sido, además, la recomendación de antiagregación en los principales ensayos realizados con TAVI (10-14). Sin embargo, los pocos estudios realizados hasta la fecha comparando la doble terapia antiagregante versus la monoterapia con un solo antiplaquetar no avalan el uso de la terapia doble tras la TAVI. En un metanálisis formado por dos registros y dos ensayos clínicos piloto que incluyeron a 672 pacientes (edad media 82 años, 52,8% mujeres) tratados con TAVI entre los años 2002 y 2014, se comparó la doble terapia con aspirina más clopidogrel versus aspirina sola. Los pacientes bajo tratamiento con ACO fueron excluidos. Se utilizó un método de “*propensity score matching*” en los pacientes procedentes de registros, con lo que finalmente se consiguió una cohorte de 434 pacientes bien balanceados. A los 30 días no hubo diferencias en el riesgo muerte, o eventos cerebrovasculares, ni en el objetivo combinado de muerte, ictus, infarto o hemorragia mayor o amenazante entre ambos grupos. No obstante, sí se evidenció una tendencia a más hemorragia mayor o amenazante en el grupo de doble terapia (39). A pesar de las limitaciones inherentes de un estudio con pocos pacientes y un seguimiento corto (sólo 30 días), cada vez hay más opiniones a favor de modificar las recomendaciones empíricas de las guías de práctica clínica. Por dicho motivo, la pre-carga con antiplaquetares previa a la intervención ya no se realiza en muchos centros, e incluso hay hospitales en los que sólo se indica un agente antiplaquetar tras la intervención. Recientemente se han presentado los resultados del ensayo multicéntrico ARTE (“*Aspirin Versus Aspirin and Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation*”)

(NCT02640794, presentado en EuroPCR 2017, París), que ha estado evaluando esta hipótesis. Este ensayo, que excluyó a los pacientes que estaban bajo ACO, ha aleatorizado a 222 pacientes TAVI a tratamiento con aspirina sola durante 6 meses versus aspirina durante 6 meses más clopidogrel durante 3 meses. Los pacientes en monoterapia con aspirina presentaron una reducción del “*endpoint*” primario (combinado de muerte, infarto, ictus o hemorragia mayor) a los 3 meses respecto a los pacientes que recibieron doble terapia. Esta reducción fue a expensas de un menor riesgo significativo de sangrado de los pacientes con monoterapia, sin que se evidenciara un mayor riesgo de eventos isquémicos en este grupo. La evidencia de este ensayo, junto con las observaciones previas preconizan un probable cambio en las recomendaciones del tratamiento antiplaquetar de los pacientes sometidos a TAVI.

Tabla 2. Recomendaciones actuales sobre el tratamiento antitrombótico tras la TAVI de las principales guías de práctica clínica.

	AHA/ACC (2014)³⁴	CCS position statement (2012)³⁵	ACCF/AATS/SCAI/ STS expert consensus (2012)³⁶	ESC/EACTS guidelines (2012)³⁷
Terapia antitrombótica tras el procedimiento	Aspirina 75–100 mg/día + clopidogrel 75 mg/día durante 6 meses (sin especificar pacientes con FA)	Aspirina 80 mg/día + tienopiridina durante 1-3 meses Si hay indicación de anticoagulación oral evitar la triple terapia a no ser que exista una indicación definitiva.	Aspirina 81 mg/día + clopidogrel 75 mg/día durante 3-6 meses No administrar clopidogrel si hay indicación de warfarina (FA)	Bajas dosis de aspirina + tienopiridina pronto tras la TAVI Combinacion de AVK y aspirina o tienopiridina en pacientes con FA, no obstante esto debe ser balanceado con el riesgo de sangrado.
Terapia antitrombótica a largo plazo	Aspirina 75-100 mg/día indefinida (Clase IIb; nivel de evidencia: C)	Bajas dosis de aspirina indefinida	Aspirina 81 mg/día indefinida	Bajas dosis de aspirina indefinida

AATS: “American Association for Thoracic Surgery”. ACC: “American College of Cardiology”. ACCF: “American College of Cardiology Foundation”. AHA: “American Heart Association”. EACTS: “European Association for Cardio-Thoracic Surgery”. ESC: “European Society of Cardiology”. FA: Fibrilación Auricular. SCAI: “Society for Cardiac Angiography and Interventions”. STS: “Society of Thoracic Surgeons”. TAVI: “TransAortic Valve Implantation”.

ii. Tratamiento antitrombótico tras la TAVI en pacientes con indicación de anticoagulación oral: fibrilación auricular y TAVI.

La asociación de fibrilación auricular y TAVI presenta unas peculiaridades que conviene resaltar. Primero, dicha asociación aparece en un importante subgrupo de pacientes. Alrededor de un 30% de pacientes sometidos a TAVI tienen basalmente fibrilación auricular, y entre un 10 y 15% la desarrollarán durante el peri-procedimiento, especialmente si la vía de abordaje es la transapical. En segundo lugar, dada la elevada comorbilidad que presentan el CHADS score es generalmente alto (CHADS score medio de 3) y, por consiguiente, tienen indicación de anticoagulación oral. En tercer lugar, estos pacientes presentan una elevada fragilidad, por lo que a su vez también está elevado el riesgo de complicaciones hemorrágicas a corto, medio y largo plazo (HAS-BLED alto) (40).

Actualmente, las guías de práctica clínica recomiendan añadir un agente antiplaquetar (aspirina o clopidogrel) de 3 a 6 meses a los pacientes sometidos a TAVI que además tienen indicación de antagonistas de la vitamina K (AVK) (**Tabla 2**)(34-37). No obstante, no hay ninguna evidencia que avale estas recomendaciones.

iii. Tratamiento antitrombótico y riesgo de hemorragias en pacientes TAVI

Clásicamente las hemorragias relacionadas con la TAVI se han clasificado siguiendo los criterios VARC (de las siglas en inglés “*valve academy research consortium*”)(41). Esta clasificación formaliza la severidad de los eventos hemorrágicos tras la TAVI en menores, mayores o amenazantes para la vida, estableciendo unos criterios consensuados que permiten comparar eventos entre estudios. Además del criterio de severidad, las complicaciones hemorrágicas pueden clasificarse en función del momento de su aparición en tempranas (menos de 30 días tras la intervención) o tardías (a partir de los 30 días tras la intervención).

Las hemorragias son una importante fuente de comorbilidad, hospitalización y mortalidad en la población TAVI. La incidencia de complicaciones hemorrágicas mayores o amenazantes tempranas en los pacientes TAVI es alta, entre un 15 y un 30% (42, 43). En el análisis de subgrupos del ensayo PARTNER I las complicaciones hemorrágicas tempranas fueron uno de los principales predictores independientes de mortalidad al año (44). Del mismo modo la relevancia de las complicaciones hemorrágicas tardías, aquellas que aparecen a partir de los 30 días tras el procedimiento, también es significativa. Generaux et al. estudiaron a más de 2400 pacientes sometidos a TAVI (21,6% con fibrilación auricular) y que sobrevivieron más de 30 días tras el procedimiento. La incidencia de hemorragia mayor tardía durante los primeros 6 meses fue del 5,9%, siendo la hemorragia digestiva la forma de presentación más frecuente. La aparición de hemorragia mayor o amenazante tardía fue también un fuerte predictor de eventos adversos, multiplicando por más de 3 veces el riesgo de mortalidad durante el primer año (45).

2. JUSTIFICACIÓN

La ampliación de las indicaciones TAVI a una población con un perfil de menor riesgo podría estar limitada por una relativa alta incidencia de eventos cerebrovasculares y por un elevado daño cerebral subclínico diagnosticado por técnicas de imagen. Parece necesario conocer mejor cuál es el impacto clínico real de este daño cerebral subclínico, su relación con alteraciones del estado cognitivo, y si éste es debido a la técnica en sí o al perfil de riesgo de los pacientes con estenosis aórtica y elevada patología vascular.

Por otro lado, las actuales estrategias terapéuticas dirigidas a minimizar el impacto de los eventos cerebrovasculares (clínicos y subclínicos) son de tipo farmacológico (tratamiento antitrombótico) y de tipo mecánico (dispositivos de protección embólica). Mientras que el uso de los mecanismos barrera no se ha generalizado a la espera del resultado de los estudios aleatorizados que están en marcha, sí se han emitido unas recomendaciones para el tratamiento antitrombótico. No obstante, estas recomendaciones son empíricas, y en algunos casos, como en los pacientes con fibrilación auricular, agresivas. Dado el delicado equilibrio ente los eventos hemorrágicos e isquémicos existente en una población con elevada fragilidad parece necesario una evaluación de los resultados de las distintas estrategias antitrombóticas realizadas hasta el momento en el mundo real, a la espera de los resultados de los estudios aleatorizados.

3. RESUMEN DE LAS HIPÓTESIS, OBJETIVOS Y PROCEDIMIENTOS DE LOS ESTUDIOS

A. Estudio 1. “Daño neurológico tras la implantación de prótesis aórtica percutánea comparado con el recambio valvular aórtico quirúrgico en una población de riesgo intermedio”.

Introducción

Los eventos cerebrovasculares clínicamente evidentes son relativamente frecuentes tras la TAVI, pero solo representan la punta del iceberg del daño cerebral relacionado con la técnica. Estudios recientes señalan una incidencia de daño cerebral subclínico en cerca del 90% de pacientes sometidos a esta intervención. Estos eventos subclínicos, diagnosticados por resonancia magnética con ponderación de difusión, se han relacionado con un declive del estado cognitivo en series quirúrgicas. Sin embargo, hasta la fecha no existe ningún estudio prospectivo comparativo de la incidencia de estos eventos cerebrales subclínicos y las consecuencias en cuanto a variaciones del estado cognitivo en pacientes sometidos a TAVI vs. RVA quirúrgico. Tampoco se ha estudiado la incidencia y las consecuencias de estos eventos silentes en una población TAVI considerada de riesgo intermedio (STS o “*Society of Thoracic Surgeons score*” entre 3 y 8%), puesto que todos los estudios TAVI realizados hasta la fecha solo incluyeron pacientes considerados de muy alto riesgo quirúrgico.

Hipótesis

En una población considerada de riesgo intermedio, el daño neurológico subclínico y las variaciones del estado cognitivo tienen un mayor impacto tras un procedimiento TAVI que tras el RVA.

Objetivos

- 1- Comparar el daño neurológico a nivel clínico, subclínico y cognitivo en pacientes sometidos a TAVI vs. RVA quirúrgico en una población considerada de riesgo intermedio (STS entre 3% y 8%).
- 2- Identificar predictores independientes de eventos cerebrovasculares subclínicos.
- 3- Correlacionar el volumen de lesión cerebral silente tras el procedimiento con una eventual alteración del estado cognitivo.

Pacientes y métodos

Estudio de cohortes unicéntrico, prospectivo, en el que se incluyeron 83 pacientes sometidos a TAVI (n=46) o a RVA (n=37) considerados de riesgo intermedio (STS score entre 3% y 8%)

El tipo de intervención realizado (TAVI o RVA) fue determinado por el *“Heart Team”*.

El daño neurológico se comparó a tres niveles

- a. Clínico: detección de eventos cerebrovasculares clínicamente evidentes (ictus o ataque isquémico transitorio) durante los primeros 30 días.
- b. Subclínico: detección de infartos cerebrales agudos silentes por resonancia magnética cerebral con ponderación de difusión. En

concreto se contabilizó el número, el volumen, tipo (isquémicas o hemorrágicas) y el patrón de distribución de las lesiones cerebrales de aspecto agudo (señal hiperintensidad en la DWI). Para este objetivo se utilizó una equipo de resonancia magnética de 1,5 Teslas. Todas las resonancias magnéticas se realizaron dentro de los primeros 15 días tras el procedimiento. La evaluación neuroradiológica se realizó en un mismo laboratorio ciego al tipo de procedimiento (TAVI ó RVA).

- c. Cognitivo: evaluación de las variaciones del estado cognitivo mediante una batería de test validados para la población de estudio. Todos los test los realizó un único neuropsicólogo ciego al tipo de intervención realizado. En ellos se valora las funciones de atención, del lenguaje, de la memoria, de la velocidad de procesamiento de la información y de las funciones ejecutivas. Para una mejor comprensión se construyó una dimensión denominada “estado cognitivo global” que tuvo en cuenta todas las dimensiones estudiadas. Los test se realizaron a nivel basal (un día antes del procedimiento) y a los 3 meses tras el procedimiento. La disfunción neurocognitiva se determinó mediante el cálculo del Índice de Cambio Fiable (“*Reliable Change Index*”) para cada dimensión neuropsicológica, que es el que ha demostrado una mayor sensibilidad al cambio. Se definió “disfunción neurocognitiva” como una caída en el Índice de Cambio Fiable en al menos un punto del “estado cognitivo global”.

B. Estudio 2. “Warfarina más tratamiento antiplaquetar vs warfarina sola en el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular sometidos a implante de prótesis aórtica percutánea”

Introducción

Las actuales guías de práctica clínica recomiendan tratamiento antiagregante tras la TAVI para reducir el riesgo de eventos cerebrovasculares. No obstante, hasta el 30% de la población TAVI presenta una indicación extra de anticoagulación oral, mayoritariamente debido a fibrilación auricular. Existe un delicado equilibrio entre los eventos isquémicos-trombóticos y el riesgo de sangrado en esta población. Si bien es conocido que las repercusiones de un evento isquémico son importantes en cuanto al pronóstico vital, comorbilidad y coste económico para el sistema de salud, tampoco son despreciables las consecuencias de las complicaciones hemorrágicas debidas a una terapia antitrombótica agresiva. La actual recomendación de añadir tratamiento antiagregante a los AVK a los pacientes con fibrilación auricular sometidos a TAVI es totalmente empírica, puesto que hasta la fecha ningún estudio ha evaluado cual es la mejor estrategia en esta población.

Hipótesis

En pacientes con fibrilación auricular sometidos a TAVI, una terapia antitrombótica agresiva con AVK junto con agentes antiplaquetares no aporta beneficio en cuanto a la reducción del riesgo de eventos cerebrovasculares respecto a una terapia antitrombótica más conservadora con el uso aislado de AVK.

Objetivos

Comparar el riesgo de muerte, eventos cardiovasculares mayores (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, muerte de origen cardiaco) y eventos hemorrágicos entre dos estrategias de tratamiento antitrombótico en una cohorte de pacientes con fibrilación auricular sometidos a TAVI en el mundo real.

En concreto, la actual estrategia recomendada por las guías de práctica clínica consistente en añadir un tratamiento antiplaquetar (aspirina y/o clopidogrel) a los AVK tras la TAVI se comparó con una estrategia más conservadora con el uso exclusivo de AVK.

Pacientes y métodos

Estudio multicéntrico observacional, en el que se incluyeron a 621 pacientes con fibrilación auricular sometidos a TAVI en 12 centros de Europa (España, Francia, Bélgica), América del Norte (Canadá) y América del Sur (Colombia).

El tratamiento administrado fue el realizado en práctica clínica habitual por cada equipo. Se comparó la estrategia antitrombótica conservadora con el

uso único de AVK (n=101) versus una terapia antitrombótica múltiple (MAT) con AVK junto con uno o dos agentes antiplaquetares (aspirina y/o clopidogrel, n=520).

Además se realizó un sub-análisis comparando la monoterapia (MT) con uso exclusivo de AVK (n=101) versus la doble terapia (DT) con AVK junto con un solo agente antiplaquetar (aspirina o clopidogrel) (n=463) tal y como recomiendan las guías de práctica clínica actuales. Así mismo, dentro del grupo DT también se comparó una estrategia con AVK más aspirina (n=369) versus una estrategia con AVK más clopidogrel (n=94).

Las definiciones de los eventos cardiovasculares (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, muerte de origen cardiovascular) y hemorrágicos se realizaron en acuerdo con los criterios VARC-2 y BARC (41).

Para la evaluación de los eventos se utilizó un modelo de curvas de supervivencia (método de Kaplan-Meier) comparando los distintos grupos con el estadístico "Log Rank". Además se obtuvieron la "HR" y los intervalos de confianza crudos y ajustados con un modelo multivariado de riesgos proporcionales de Cox.

4. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS

A. Estudio 1

1. La incidencia de nuevas lesiones cerebrales clínicamente silentes diagnosticadas por resonancia magnética cerebral con ponderación de difusión es alta en los pacientes considerados de riesgo intermedio sometidos a TAVI o a RVA convencional (45,0% vs. 40,7%, $p=0,73$).

2. No obstante, no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de accidente cerebrovascular, ni de nuevas lesiones cerebrales silentes, ni en el número de lesiones agudas, ni en el volumen de las lesiones, entre la TAVI y la cirugía cardiaca convencional en una población considerada de riesgo intermedio.

3. En el análisis multivariable, la edad como factor de riesgo (OR 1,13; 95% IC [1,03-1,23], $p=0,01$) y el tratamiento previo con antagonistas de la vitamina K como factor protector (OR 0,25; 95% IC [0,07-0,92], $p=0,037$) fueron los únicos predictores independientes de aparición de nuevas lesiones silentes cerebrales tras la intervención.

4. Si bien las puntuaciones de los test que evaluaron el estado cognitivo a nivel basal fueron bajas, no se hallaron diferencias significativas en cuanto a la variación “del estado cognitivo global” entre ambas técnicas a los 3 meses.

5. Tampoco se correlacionó el volumen de lesión aguda cerebral silente tras la intervención con variaciones en las puntuaciones del “estado cognitivo global” ($p=0,85$).

B. Estudio 2.

1. No hubo diferencias en el riesgo de muerte (HR 0,93, 95% IC [0,58-1,50], $p=0,76$) o de accidente cerebrovascular isquémico (HR 1,25, 95% IC [0,45-3,48], $p=0,67$) entre la estrategia antitrombótica conservadora (uso exclusivo de AVK) y la estrategia antitrombótica múltiple (AVK más uno o dos agentes antiplaquetares) durante un seguimiento medio de 13 meses.

2. No obstante, el riesgo de hemorragia mayor o amenazante fue casi el doble en el grupo de pacientes sometidos a una estrategia antitrombótica múltiple respecto a los pacientes sometidos a una estrategia conservadora (HR 1,85, 95% IC [1,05-3,28], $p=0,04$).

3. La evaluación del riesgo combinado de eventos isquémicos (cerebrovasculares e infarto de miocardio) y hemorrágicos (cualquier hemorragia) también mostró un resultado favorable a la estrategia conservadora con uso exclusivo de AVK (HR 1,56, 95% IC [0,95-2,55], $p=0,08$).

4. Similares resultados se obtuvieron cuando se comparó una estrategia conservadora con uso exclusivo de AVK versus la doble terapia (AVK más un solo agente antiplaquetar, estrategia recomendada por las actuales guías de práctica clínica). Durante el primer año de seguimiento el riesgo de muerte (HR 0,88, 95% IC [0,54-1,44], $p=0,62$) o accidente cerebrovascular (HR 1,10, 95% IC [0,40-3,02], $p=0,85$) fueron similares con ambas estrategias, mientras que el riesgo de hemorragia mayor o amenazante fue superior con la doble terapia (HR 1,97, 95% IC [1,11-3,51], $p=0,02$).

5. Así mismo, el subanálisis incluyendo solo a pacientes con doble terapia (AVK junto con solo un antiplaquetar, aspirina o clopidogrel) demostró un riesgo mayor de hemorragia mayor o amenazante en el sub-grupo AVK más aspirina que en el sub-grupo AVK más clopidogrel (HR 2,86, 95% IC [1,58-5,18], $p=0,0004$).

Tabla 3. Resultados de eficacia y seguridad en función de la terapia antitrombótica administrada.

	AVK (n=101)	AVK + TAP (n=520)	HR Crudo [95%-IC]	p	HR ajustado [95%-IC]	p
Mortalidad						
Todas las causas	23 (22,8)	100 (19,2)	0,93 [0,59-1,47]	0,76	0,95 [0,59-1,52]	0,83
Cardiovascular	10 (9,9)	51 (9,8)	1,12 [0,56-2,18]	0,77	1,04 [0,52-2,09]	0,92
ACV o IAM						
ACV isquémico	5 (5,0)	27 (5,2)	1,08 [0,41-2,79]	0,88	1,17 [0,44-3,11]	0,75
ACV hemorrágico	3 (3,0)	6 (1,2)	0,46 [0,12-1,85]	0,30	NA	NA
IAM	0 (0,0)	17 (3,3)	NA	NA	NA	NA
Eventos hemorrágicos						
Cualquier	15 (14,9)	130 (25,0)	1,89 [1,11-3,22]	0,02	1,85 [1,08-3,19]	0,03
VARC-2, mayor o amenazante	15 (14,9)	127 (24,4)	1,87 [1,10-3,20]	0,02	1,85 [1,07-3,19]	0,03
BARC tipo 5 (fatal)	3 (3,0)	9 (1,7)	0,70 [0,19-2,57]	0,59	NA	NP
BARC tipo 3	10 (9,9)	101 (19,4)	2,18 [1,14-4,17]	0,02	2,05 [1,06-3,96]	0,03
Requiere transfusión	7 (6,9)	92 (17,7)	2,86 [1,33-6,17]	<0,01	2,64 [1,21-5,75]	0,01
“Endpoints” combinados						
ACV ó IAM†	5 (5,0)	42 (8,1)	1,77 [0,70-4,49]	0,23	1,87 [0,73-4,83]	0,19
Mortalidad CV, ACV ó IAM	14 (13,9)	85 (16,3)	1,30 [0,74-2,30]	0,36	1,28 [0,72-2,29]	0,41
ACV, IAM ó hemorragia	20 (19,8)	155 (29,8)	1,69 [1,06-2,70]	0,03	1,71 [1,06-2,74]	0,03
Tiempo tratamiento (días)	446	394		0,32		

Valores expresados como n (% global).

* Excluido AVC hemorrágico.

† Dos pacientes presentaron un AVC y un IAM durante la misma hospitalización.

ACV: Accidente Cerebrovascular. AVK: Antagonistas de la Vitamina-K. BARC: Criterios de “Bleeding Academic Research Consortium”. CV: Cardiovascular HR: Hazard Ratio. IAM: Infarto agudo de miocardio (con elevación del ST). IC: Intervalo de confianza. NA: No aportado. TAP: terapia antiplaquetar. VARC: Criterios “Valve Academic Research Consensus”.

Estudio 1

**Neurological damage after transcatheter aortic valve
implantation compared with surgical aortic valve
replacement in intermediate risk patients**

Clin Res Cardiol. 2016 Jun;105:508-17

DOI: 10.1007/s00392-015-0946-9. Epub 2015 Dec 8.

Estudio 2

**Warfarin and Antiplatelet Therapy Versus Warfarin
Alone for Treating Patients With Atrial Fibrillation
Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement**

J Am Coll Cardiol Intv 2016;9:1706-17

DOI: 10.1016/j.jcin.2016.06.025.

5. DISCUSIÓN

Los dos estudios de la presente tesis abordan aspectos relevantes sobre el daño neurológico asociado a la intervención TAVI, así como sobre su impacto clínico y las estrategias farmacológicas utilizadas en el mundo real para prevenir los eventos cerebrovasculares tras la intervención. La evidencia aportada por el segundo estudio pone en tela de juicio las actuales recomendaciones emitidas por las guías de práctica clínica sobre el tratamiento antitrombótico tras la TAVI, y en particular a lo que acontece a los pacientes con fibrilación auricular. Además, aunque no formen parte del cuerpo de la tesis, también se aporta un estudio en vías de publicación (**anexo 1**) y dos revisiones (**anexo 2 y 3**) para la discusión de la misma. Así mismo, en esta sección también se discuten dos editoriales (**anexo 4 y 5**) y una carta al editor (**anexo 6**) escritas por otros autores sobre nuestro trabajo, así como su respuesta (**anexo 7**).

A. Caracterización del daño neurológico tras la TAVI.

En primer lugar, nuestros hallazgos apuntan que el daño neurológico subclínico detectado por DWI tras intervenciones cardiovasculares depende más del perfil de riesgo basal de los pacientes, así como de su carga aterotrombótica, que del tipo de intervención realizada (TAVI o RVA). El estudio 1 es el primero que realiza una comparación entre ambas técnicas en poblaciones con un perfil de riesgo comparable, y no se detectaron diferencias importantes en cuanto a la

incidencia, volumen ni número de lesiones cerebrales agudas subclínicas entre ambas técnicas. En segundo lugar, creemos que aún quedan dudas sobre el impacto clínico real que tiene el daño cerebral subclínico detectado por DWI. A pesar de seguir un protocolo de valoración cognitiva exhaustiva (es el primer estudio que utilizó una batería de test normalizada por las características demográficas de la población a estudio, y la valoración cognitiva fue ciega al tipo de procedimiento) no se documentó un empeoramiento del estado cognitivo, ni tras el RVA ni tras la TAVI. Tampoco se consiguió correlacionar el volumen de lesión cerebral subclínico con una alteración del estado cognitivo.

El **estudio 1** y los **anexos 2 y 4** comentan en profundidad las dificultades de realizar una valoración del estado cognitivo en una población de elevado riesgo como son los pacientes TAVI. No obstante, merece la pena realizar unas consideraciones a modo de resumen. En primer lugar, aún no hay una definición consensuada del significado de “declive del estado cognitivo” en esta población, lo que dificulta enormemente la comparabilidad entre estudios. En segundo lugar, el “efecto suelo” y el “efecto memoria” son aspectos a tener muy en cuenta tanto en el diseño de baterías de test cognitivos, así como en el diseño de protocolos de estudios. Creemos pues, que es posible que las herramientas diagnósticas que evalúan el estado cognitivo aún deban validarse para una población con elevada comorbilidad antes de ser utilizadas en estudios TAVI.

Por otro lado, parece biológicamente plausible que el origen de las lesiones cerebrales subclínicas detectadas mediante DWI provengan de la misma fuente que los macro-émbolos responsables de los eventos cerebrovasculares con manifestación clínica (accidente isquémico transitorio o accidente vascular cerebral). Dada la elevada incidencia de las lesiones cerebrales subclínicas,

varios autores postulan que la DWI podría ser un atractivo “*endpoint*” subrogado de eventos cerebrovasculares (46). De hecho, los estudios que evalúan la efectividad de los dispositivos de protección embólica durante la TAVI (**anexo 2 y 4**) están utilizando el volumen de lesión cerebral agudo detectado por DWI como “*endpoint*” de eficacia, sugiriendo además que este puede ser un adecuado objetivo subrogado de ictus clínico (47-49). Teniendo en cuenta esta afirmación, los resultados del **estudio 1** permitieron hipotetizar que no habría diferencias en la incidencia de eventos cerebrovasculares clínicos tras la TAVI o la RVA en una población considerada de riesgo intermedio. Esta predicción ha sido recientemente confirmada por los dos principales ensayos aleatorizados que compararon la TAVI con el RVA quirúrgico en una población considerada de riesgo intermedio: el PARNERT II y el SURTAVI. En ambos ensayos el riesgo de ictus o accidente cerebral transitorio a los 30 días y a los 2 años no fue mayor en la TAVI que en el RVA quirúrgico (6,4% vs 6,5%, $p=0,94$ a los 30 días en el PARNERT II y 3,4% vs 5,6% a los 30 días en el SURTAVI) (13, 14).

No obstante, el uso del daño cerebral subclínico detectado por la DWI como objetivo subrogado de accidente cerebrovascular no está exento de controversia. En primer lugar, tal y como se expone en la revisión del **anexo 2**, nadie ha conseguido correlacionar una mayor incidencia de lesiones cerebrales subclínicas con una mayor incidencia de ictus. De hecho, ningún dispositivo de protección embólica ha evidenciado una reducción de la incidencia de accidentes cerebrovasculares tras la TAVI, ni tampoco de la incidencia de nuevas lesiones cerebrales subclínicas, a pesar de que sí parece que reducen el volumen global de las lesiones. Probablemente, el carácter exploratorio de la mayoría de estos estudios no ha permitido evaluar de forma adecuada este supuesto. En segundo

lugar, las guías de práctica clínica de la “*American Heart Association*” recomiendan una interpretación cuidadosa de los eventos cerebrales subclínicos (50). Dado su patrón temporal efímero es difícil comparar estudios con protocolos de DWI distintos. Se debería definir un patrón temporal adecuado para la realización de las DWI tras la intervención, así como la potencia utilizada (1.5T o 3T) y los protocolos de imagen (“*Low Resolution*” o “*High Resolution*”) que permitieran la comparabilidad entre estudios, sobretodo teniendo en cuenta las dificultades en el reclutamiento de pacientes en trabajos con protocolos exhaustivos. Así pues, creemos que aunque atractivo desde un punto de vista metodológico, en el momento actual aún no hay suficiente evidencia como para poder utilizar la DWI como un “*endpoint*” subrogado adecuado de accidente cerebrovascular.

Por todo ello, considerando los resultados del **estudio 1** y la revisión expuesta en el **anexo 2**, estamos en acuerdo con Jones B. et al. (editorial del **anexo 4**) cuando propone evaluar los “*endpoints*” del daño cerebral en los pacientes sometidos a TAVI en categorías bien diferenciadas: clínico (accidente vascular cerebral y ataque isquémico transitorio); subclínico (lesiones cerebrales isquémicas agudas diagnosticadas por DWI); y cognitivo (variaciones en las puntuaciones de los test cognitivos).

Por último, el análisis multivariado del **estudio 1** puso de manifiesto dos potenciales predictores de lesiones cerebrales isquémicas silentes tras la TAVI. Por un lado la edad, que es un reconocido factor de riesgo de eventos cerebrovasculares. Por otro lado, parece ser que la terapia con antagonistas de la vitamina K se asoció a una incidencia menor de lesiones cerebrales silentes sugiriendo un efecto protector en estos pacientes. Aunque este efecto debe

interpretarse cuidadosamente dada la naturaleza observacional de nuestro trabajo, podría explicarse por un mecanismo “limpieza” del tratamiento con ACO sobre una pared aórtica con una marcada aterosclerosis. De hecho, actualmente hay varios ensayos en curso evaluando la eficacia de los nuevos anticoagulantes orales en cuanto a la prevención de eventos cerebrovasculares clínicamente evidentes tras la TAVI. No obstante ninguno de ellos presenta un protocolo que evalúe la posible reducción del daño cerebral subclínico con terapia antitrombótica.

B. Futuras estrategias para reducir el daño neurológico tras la TAVI.

i. Tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular sometidos a TAVI.

Los resultados del **estudio 2** ponen de manifiesto que la actual estrategia recomendada por las sociedades científicas (añadir un agente antiagregante a los pacientes que ya toman ACO) no aporta beneficio en cuanto a la prevención de eventos cerebrovasculares o muerte tras la TAVI, pero en cambio sí aumenta el riesgo de hemorragia mayor o amenazante a casi el doble (HR: 1,85; IC 95% [1,05-3,28], $p=0,04$). Nuestras estimaciones indican que por cada 10 pacientes podría evitarse un caso de ictus o de hemorragia mayor o amenazante si no se combinara una terapia antiagregante a la AVK.

Si comparamos los resultados de nuestra serie con la experiencia previa con las bioprótesis aórticas no debería sorprendernos estos resultados. En los pacientes sometidos a RVA con bioprótesis el riesgo de eventos

tromboembólicos está aumentado durante la fase temprana tras la intervención (51). En pacientes en ritmo sinusal, se recomienda una terapia antitrombótica con aspirina o AVK durante 3 meses hasta la correcta endotelización de la bioprótesis (40). No obstante, no hay estudios específicos que evalúen el impacto de añadir un agente antiplaquetar a los AVK en pacientes con fibrilación auricular sometidos a RVA. De hecho, las recomendaciones actuales desaconsejan añadir un agente antiagregante a los AVK en los pacientes con bioprótesis aórtica a no ser que exista un indicación específica de tratamiento antiagregante, como puede ser la enfermedad coronaria (40).

De igual modo que en nuestro estudio, la experiencia previa en pacientes con fibrilación auricular indica que la doble terapia con un AVK junto con un agente antiplaquetar tampoco ha mostrado ningún beneficio en términos de prevención de ictus; en cambio sí que ha documentado un aumento constante del riesgo de sangrado con estas estrategias agresivas (52).

En el **anexo 6** y **7** se expone la problemática de extrapolar las conclusiones del **estudio 2** a los pacientes que además de la necesidad de ACO e implantación de TAVI presenten también enfermedad coronaria concomitante. Por un lado, la heterogeneidad en la presentación de la enfermedad coronaria no nos permite extraer ninguna conclusión definitiva del manejo antitrombótico en este subgrupo de pacientes, puesto que probablemente la necesidad de antiagregación no sea la misma en pacientes con enfermedad estable que en pacientes con un síndrome coronario agudo reciente o tras la implantación de stent coronario (53). Por dicho motivo, estamos de acuerdo con Vavuranakis et al. (**anexo 6**) cuando sugieren un tratamiento antitrombótico individualizado en

los pacientes con fibrilación auricular y enfermedad coronaria sometidos a TAVI. No obstante, es preciso recordar que el objetivo de prescribir tratamiento antiagregante en pacientes TAVI era para reducir el riesgo de eventos cerebrovasculares, no prevenir posibles eventos coronarios. En todo caso, en el análisis de subgrupos del **estudio 2** sí observamos que la doble terapia con AVK más aspirina tenía mayor riesgo hemorrágico que con AVK más clopidogrel, probablemente debido a la mayor incidencia de eventos hemorrágicos digestivos. Tal y como enfatiza el Dr. Lefevre (editorial del **anexo 5**), nuestros hallazgos están en sintonía con los del ensayo WOEST (*“What Is the Optimal Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients With Oral Anticoagulation and Coronary Stenting”*) llevado a cabo en pacientes con enfermedad coronaria e indicación de AVK por FA (54). Así pues, a pesar de que los resultados del **estudio 2** deben interpretarse con cautela dado el carácter observacional y generador de hipótesis del mismo, es posible que sea el clopidogrel y no la aspirina el agente más seguro en caso de combinar terapias antiplaquetar y anticoagulante en una población TAVI. Esta hipótesis está siendo actualmente evaluada en la cohorte B del ensayo POPular-TAVI (*“Antiplatelet Therapy for Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation”*). POPular-TAVI es un ensayo aleatorizado (NCT02247128) con un “*endpoint*” primario de seguridad (riesgo de sangrado) y que espera incluir más de 1000 pacientes. En la cohorte B se incluyen pacientes con indicación de ACO, y se compara un tratamiento con warfarina sola (INR 2) versus warfarina más clopidogrel durante 3 meses, y luego warfarina durante un año (**Tabla 4**).

ii. Tratamiento antitrombótico en pacientes en ritmo sinusal sometidos a TAVI

La necesidad de anticoagulación oral sistemática tras la TAVI, incluidos pacientes en ritmo sinusal, también está siendo motivo de debate. Por un lado, la ampliación de indicaciones TAVI a poblaciones con menos comorbilidades o consideradas de menor riesgo probablemente se acompañe de una disminución de la incidencia de hemorragia y, por lo tanto, de un menor riesgo asociado a la terapia con ACO (13, 14). Por otro lado, un estudio realizado con TC 4D reveló la presencia de trombosis valvulares parciales o subclínicas hasta en un 15% de los pacientes tras la TAVI, incluidos pacientes en ritmo sinusal (55). Es biológicamente plausible pensar que estas micro-trombosis pueden ser el origen de eventos cerebrovasculares o incluso de trombosis protésicas. Datos similares se obtuvieron cuando se estudiaron las prótesis biológicas quirúrgicas. El riesgo de eventos cerebrovasculares también estaba aumentado durante los primeros meses, probablemente hasta la correcta endotelización del anillo quirúrgico. Incluso se sugiere la administración sistemática de AVK de 3 a 6 meses tras la intervención. Esta hipótesis está siendo actualmente evaluada en el ensayo *“The Frequency of Reduced Leaflet Motion After Surgical Aortic Valve Replacement and Transcatheter Aortic Valve Replacement”* (NCT02696226) que incluye pacientes sometidos a RVA y a TAVI (**Tabla 4**). En la misma línea, se han publicado varios casos de trombosis de la válvula TAVI que han respondido satisfactoriamente a tratamiento con ACO, e incluso hay quien propone el tratamiento empírico con AVK en casos en que se observe un aumento de gradiente transprotésico sin un claro diagnóstico de trombosis (38). El tratamiento a largo plazo con ACO fue uno de los factores protectores de mayor impacto en la prevención de la

degeneración valvular precoz tras la TAVI en el estudio de Del Trigo et al. (56). De forma similar, los hallazgos del **estudio 1** sitúan el tratamiento con ACO como un factor protector de daño cerebral subclínico tras la intervención, lo que apoya la hipótesis del efecto “limpieza” de la ACO sobre una aorta severamente aterosclerótica.

No obstante, aún es preciso elucidar el verdadero impacto clínico que tienen estos hallazgos, puesto que la mayoría de eventos son subclínicos, así como estudiar el delicado equilibrio del riesgo-beneficio antes de generalizar un tratamiento anticoagulante a largo plazo de forma sistemática en una población TAVI. El **estudio 2** pone de manifiesto una realidad, y es que el riesgo global de hemorragias en pacientes TAVI que están bajo anticoagulación oral es muy elevado. El 14,9% de los pacientes que estaban con monoterapia con AVK y el 24,4% de los que estaban con algún agente antiagregante y AVK presentaron una hemorragia mayor o amenazante durante los primeros 13 meses. Estas incidencias son sensiblemente mayores a la presentada en pacientes sin anticoagulación oral. Por ejemplo, en los registros del ensayo PARTNER (con menos de un 30% de los pacientes en FA) la incidencia de hemorragia mayor tardía fue del 6% durante los primeros 4 meses (45). La importancia de estos eventos hemorrágicos es relevante. En la revisión del tratamiento antitrombótico presentado en el **anexo 3** se discuten las distintas estrategias antitrombóticas y factores relacionados con las hemorragias tras la TAVI. Además de aumentar la mortalidad, los eventos hemorrágicos también se relacionan con una peor capacidad de esfuerzo y una peor funcionalidad tras la intervención. En el trabajo presentado en el **anexo 1** se realizó una evaluación de la capacidad de esfuerzo antes y tras la TAVI. La hemorragia mayor durante el peri-

procedimiento, y la aparición de anemia en el seguimiento fueron potentes predictores de la ausencia de la mejora de la capacidad de esfuerzo tras la intervención, sugiriendo un resultado fútil de la TAVI en estos pacientes.

iii. Propuesta de recomendación de tratamiento antirombótico tras la TAVI: Futuro inmediato

La **tabla 4** resume las principales estrategias, evidencias y los principales ensayos en marcha del tratamiento antitrombótico en pacientes sometidos a TAVI. Teniendo en cuenta nuestros hallazgos y los protocolos de los ensayos que hay en marcha, es de esperar que las actuales recomendaciones estén sometidas a variaciones próximamente (**anexo 5**). Como hemos comentado anteriormente, creemos que la actual recomendación de añadir tratamiento antiagregante a la anticoagulación oral en pacientes con fibrilación auricular sometidos a TAVI no debería realizarse en ausencia de una clara indicación de tratamiento antiagregante. En caso de necesidad imperiosa de tratamiento antiplaquetar, por ejemplo enfermedad coronaria, el clopidogrel sería probablemente el agente antiagregante más indicado.

Tabla 4. Estrategias propuestas y evidencias del tratamiento antitrombótico en pacientes sometidos a TAVI.

Sin indicación de anticoagulación oral	Aspirina 75–100 mg/día indefinida + Clopidogrel (3 a 6 meses)	Actual recomendación guías de práctica clínica. No avalada por estudios observacionales. Hipótesis en evaluación en ensayo GALILEO (vs. Ribaroxaban+AAS) y estudio ARTE (vs. AAS sola)
	Aspirina 75–100 mg/día indefinida	Avalada por estudios observacionales y ensayo Piloto. Pendiente resultados ensayo ARTE (vs. AAS+clopidogrel de 3 meses)
	AVK solo (3 a 6 meses)	Hipótesis no evaluada.
	AVK (3 meses) + Clopidogrel (3 meses)	Hipotesis en evaluación ensayo piloto (vs. AAS + Clopidogrel)
	Apixaban 5 mg/12h (6 meses)	Hipótesis en evaluación ensayo ATLANTIS (vs. tto. estándar)
	Rivaroxaban 10 mg/día (1 a 2 años) + AAS 75mg (3 meses)	Hipótesis en evaluación ensayo GALILEO (vs. AAS indefinida + Clopidogrel 3 meses)
Con indicación de anticoagulación oral	AVK (INR 2 a 3)+AAS	Actual recomendación guías práctica clínica. Desaconsejado por estudios observacionales. Hipótesis en evaluación en ensayo AVATAR (vs. AVK solo)
	AVK solo (INR 2 a 3)	Avalada por estudios observacionales. Hipótesis en evaluación en ensayo AVATAR (vs. AVK+AAS) y POP-TAVI (vs. AVK+clopidogrel)
	AVK (INR 2 a 3) + Clopidogrel (3 meses)	Avalada por un estudio observacional. Hipotesis en evaluación en el ensayo POP-TAVI (vs. AVK solo) y en ensayo NCT02696226* (vs. AAS + Clopidogrel)
	Apixaban 5 mg/12h (6 meses)	Hipótesis en evaluación ensayo ATLANTIS (vs. tto. estándar)
	AVK (INR 2 a 3) + AAS+ Clopidogrel	Empírico. Desaconsejado actualmente excepto en pacientes con implantación reciente de stent coronario. Sin estudios evaluando esta estrategia.

* "A Pilot Study of Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves: A Randomized Controlled Trial"

iv. Dispositivos de protección embólica.

Los dispositivos de protección embólica son barreras mecánicas diseñadas para capturar o desviar los émbolos que se desplazan hacia el cerebro durante las intervenciones TAVI (47-49). La principal finalidad es proteger los vasos supra-aórticos frente a los residuos embólicos con el empleo de filtros durante la intervención.

En la revisión del **anexo 2** y la editorial del **anexo 4** se explican las dificultades de la generalización de los dispositivos de protección embólica en la práctica clínica habitual. A modo de resumen, dispositivos similares diseñados para la cirugía cardiaca o cirugía carotídea han mostrado datos contradictorios en relación a la protección frente eventos cerebrovasculares (57, 58). En segundo lugar, estos dispositivos presentan algunas limitaciones técnicas para su implante, sobretodo en arterias con severa arterioesclerosis, lo cual puede fomentar por sí mismo la ruptura de la placa y la consiguiente embolización cerebral. Por último, la ampliación de las indicaciones de la TAVI a una población con un perfil de riesgo más bajo puede asociarse a una reducción de la incidencia de eventos neurológicos durante el periodo peri-intervención y, por consiguiente, a una menor necesidad de estos dispositivos.

Hasta la fecha se han estudiado tres dispositivos de protección embólica especialmente diseñados para la población TAVI: el dispositivo Embrela®, Triguard® y Claret®. En general, los trabajos presentados hasta el momento tienen un carácter exploratorio y evalúan el daño neurológico a tres niveles: clínico, subclínico y cognitivo. Parece que el implante de los tres dispositivos es seguro. No obstante, por lo que respecta a la eficacia, ninguno ha mostrado una

reducción significativa de las tasas de eventos clínicos. Algunos dispositivos (Embrella® y Claret®) sí han mostrado reducciones significativas del volumen total de lesión cerebral en las imágenes de DWI. A pesar de ello, el impacto en cuanto al efecto sobre la capacidad cognitiva han mostrado resultados poco concluyentes (59).

En conclusión, a pesar de que los dispositivos de protección embólica han mostrado reducciones del volumen total de lesión cerebral cuando se evalúa con DWI, la eficacia clínica en cuanto a prevención del ictus o declive del estado cognitivo, aún debe probarse más allá de casos anecdóticos. Probablemente por dicho motivo las guías de práctica clínica aún no han emitido ninguna recomendación sobre su uso.

6. CONCLUSIONES

- No se han documentado diferencias en la incidencia de daño cerebral subclínico entre la TAVI y el RVA en una población considerada de riesgo intermedio. Esto apoya una ampliación de las indicaciones de la TAVI a este subgrupo de pacientes.
- Probablemente el daño cerebral subclínico tras intervenciones cardiovasculares depende más del perfil de riesgo de los pacientes y de su carga aterosclerótica subyacente que del tipo de intervención.
- En la evaluación del daño cerebral tras la TAVI deberían considerarse 4 categorías bien diferenciadas: ictus, accidente cerebral transitorio, daño cerebral subclínico detectado por DWI y las variaciones del estado cognitivo.
- Las actuales recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico en pacientes sometidos a TAVI probablemente deban revisarse dadas la primeras evidencias obtenidas de los estudios observacionales. En concreto, y a la espera de los resultado de los ensayos clínicos, la actual recomendación de añadir un tratamiento antiagregante a los pacientes TAVI que ya están bajo ACO no debería generalizarse, puesto que no parece que añada ningún beneficio y en cambio aumenta el riesgo de hemorragias.
- La eficacia clínica de los dispositivos de protección embólica aún debe confirmarse.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368:1005-1011.
- 2- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:e1-142.
- 3- Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1231-1243.
- 4- Cribier A, Zajarias A. [Transcatheter aortic valve replacement: the future is here!]. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1123-1125.
- 5- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106:3006-3008.
- 6- Del Valle-Fernandez R, Martinez CA, Ruiz CE. Transcatheter aortic valve implantation. *Cardiol Clin*. 2010;28:155-168.
- 7- Rodes-Cabau J. Progress in Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:439-450.
- 8- Puri R, Rodés-Cabau J. Transcatheter Aortic Valve Replacement. A Revolution in Evolution. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:364-6.
- 9- Eggebrecht H, Schmermund A, Voigtländer T, Kahlert P, Erbel R, Mehta RH. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention*. 2012;8:129-38.
- 10- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364:2187-98.
- 11- Leon MB, Smith CR, Mack M, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597-607.
- 12- Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al; U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370:1790-8.
- 13- Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al; PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2016;374:1609-20.

- 14- Reardon MJ, Van Meighem NM, Popma JJ, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2017;376:1321-1331.
- 15- Tay EL, Gurvitch R, Wijesinghe N, et al. A high-risk period for cerebrovascular events exists after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:1290–7.
- 16- Nombela-Franco L, Webb JG, De Jaegere PP, et al. Timing, predictive factors, and prognostic value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circulation.* 2012;126:3041–53.
- 17- Fanning JP, Walters DL, Platts DG, Eeles E, Bellapart J, Fraser JF. Characterization of neurological injury in transcatheter aortic valve implantation: how clear is the picture? *Circulation.* 2014;129:504–15.
- 18- Amat-Santos IJ, Rodés-Cabau J, Urena M, et al. Incidence, predictive factors, and prognostic value of new-onset atrial fibrillation following transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:178–88.
- 19- Hynes BG, Rodes-Cabau. Transcatheter aortic valve implantation and cerebrovascular events: the current state of the art. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1254:151–63.
- 20- Gass A, Ay H, Szabo K, Koroshetz W. Diffusion-weighted MRI for the “small stuff”: the details of acute cerebral ischaemia. *Lancet Neurol.* 2004;3:39–45.
- 21- Rodes-Cabau J, Dumont E, Boone RH, et al. Cerebral embolism following transcatheter aortic valve implantation: comparison of transfemoral and transapical approaches. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:18–28.
- 22- Ghanem A, Muller A, Nahle CP, 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;55:1427–32.
- 23- Arnold M, Schulz-Heise S, Achenbach S, et al. Embolic cerebral insults after transapical aortic valve implantation detected by magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3:1126–32.
- 24- Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M, et al. Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation.* 2010;121:870–8.
- 25- Fairbairn TA, Mather AN, Bijsterveld P, et al. Diffusion-weighted MRI determined cerebral embolic infarction following transcatheter aortic valve implantation: assessment of predictive risk factors and the relationship to subsequent health status. *Heart.* 2012;98:18–23.
- 26- Astarci P, Glineur D, Kefer J, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of

- cerebral embolization during percutaneous aortic valve implantation: comparison of transfemoral and transapical approaches using Edwards Sapiens valve. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40:475–9.
- 27- Barber PA, Hach S, Tippett LJ, Ross L, Merry AF, Milsom P. Cerebral ischemic lesions on diffusion-weighted imaging are associated with neurocognitive decline after cardiac surgery. *Stroke*. 2008;39:1427–33.
- 28- Van Mieghem NM, Schipper ME, Ladich E, et al. Histopathology of embolic debris captured during transcatheter aortic valve replacement. *Circulation*. 2013;127:2194–201.
- 29- Kahlert P, Al-Rashid F, Dottger P, et al. Cerebral embolization during transcatheter aortic valve implantation: a transcranial Doppler study. *Circulation*. 2012;126:1245–55.
- 30- Vermeer SE, Prins ND, Den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breeteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003;348:1215–22.
- 31- Restrepo L, Wityk RJ, Grega MA, et al. Diffusion and perfusion weighted magnetic resonance imaging of the brain before and after coronary artery bypass grafting surgery. *Stroke*. 2002; 33:2909-2915.
- 32- Ghanem A, Kocurek J, Sinning JM, et al. Cognitive trajectory after transcatheter aortic valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6:615–24.
- 33- Auffret V, Campelo-Parada F, Regueiro A, et al. Serial Changes in Cognitive Function Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2129-2141.
- 34- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:e521–643.
- 35- Webb J, Rodés-Cabau J, Fremes S, et al. Transcatheter aortic valve implantation: a Canadian Cardiovascular Society position statement. *Can J Cardiol* 2012;28:520–8.
- 36- Holmes DR Jr., Mack MJ, Kaul S, et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1200–54.
- 37- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33: 2451–96.
- 38- Córdoba-Soriano JG, Puri R, Amat-Santos I, et al. Valve thrombosis following transcatheter aortic valve implantation: a systematic review. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:198-204

- 39- Hassell ME, Hildick-Smith D, Durand E, et al. Antiplatelet therapy following transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. 2015;101:1118-25.
- 40- Iung B, Rodés-Cabau J. The optimal management of anti-thrombotic therapy after valve replacement: certainties and uncertainties. *Eur Heart J* 2014;35:2942-9.
- 41- Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J* 2012;33:2403-18.
- 42- Genereux P, Head SJ, Van Mieghem NM, et al. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2317-26.
- 43- Khatri PJ, Webb JG, Rodes-Cabau J, et al. Adverse effects associated with transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis of contemporary studies. *Ann Intern Med* 2013; 158: 35-46.
- 44- Génereux P, Cohen DJ, Williams MR, Mack M, Kodali SK, Svensson LG. Bleeding complications after surgical aortic valve replacement compared with transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER I Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1100-9.
- 45- Genereux P, Cohen DJ, Mack M, et al. Incidence, predictors, and prognostic impact of late bleeding complications after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2605-15.
- 46- Derdeyn CP. Diffusion-weighted imaging as a surrogate marker for stroke as a complication of cerebrovascular procedures and devices. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22:1234-5.
- 47- Nietlispach F, Wijesinghe N, Gurvitch R, et al. Embolic deflection device for aortic valve interventions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:1133-8.
- 48- Baumbach A, Mullen M, Brickman A, et al. Safety and performance of a novel embolic protection device in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: results from the DEFLECT I study. *EuroIntervention*. 2015;11:75-84.
- 49- Naber CK, Ghanem A, Abizaid AA, et al. First-in man use of a novel embolic protection device for patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2012;8:43-50.
- 50- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:2064-89.
- 51- Colli A, Verhoye JP, Leguerrier A, Gherli T. Anticoagulation or antiplatelet therapy of bioprosthetic heart valves recipients: an

- unresolved issue. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:573–577.
- 52- Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010;170:1433–41.
- 53- Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation* 2014;129:1577–85.
- 54- Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107–15.
- 55- Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, et al. Possible subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves. *N Engl J Med* 2015;373: 2015–24.
- 56- Del Trigo M, Muñoz-García AJ, Wijeyesundera HC, et al. Incidence, Timing, and Predictors of Valve Hemodynamic Deterioration After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Multicenter Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:644-55.
- 57- Banbury MK, Kouchoukos NT, Allen KB, et al. Emboli capture using the Embol-X intraaortic filter in cardiac surgery: a multicentered randomized trial of 1,289 Patients. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:508–15.
- 58- Stabile E, Sannino A, Schiattarella GG, et al. Cerebral embolic lesions detected with diffusion-weighted magnetic resonance imaging following carotid artery stenting. A meta-analysis of 8 studies comparing filter cerebral protection and proximal balloon occlusion. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:1177–83.
- 59- Rodés-Cabau J, Puri R. Filtering the truth behind cerebral embolization during transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:725-7.

8. ANEXOS

Anexo 1**Predictors and Association with Clinical Outcomes of the Changes in Exercise Capacity Following Transcatheter Aortic Valve Replacement.**

Aceptado para publicación en Circulation (fecha de aceptación: 25 de Mayo del 2017).

Anexo 2**Emboic Protection Devices During TAVI: Current Evidence and Uncertainties.**

Rev Esp Cardiol. 2016;69(10):962–972.

DOI: 10.1016/j.rec.2016.04.056.

Anexo 3**Balancing the Risks of Thrombosis and Bleeding Following Transcatheter Aortic Valve Implantation: Current State-of-Evidence.**

Current Pharmaceutical Design, 2016, 22, 1904-1910.

PMID: 26642775.

Anexo 4

Should Embolic Protection Become the Standard of Care for Stroke Prevention During TAVI?.

Rev Esp Cardiol. 2016;69(10):890–893.

DOI: 10.1016/j.rec.2016.06.004.

Anexo 5

Anticoagulation Treatment After Transcatheter Aortic Valve Replacement

Striking the Right Balance.

JACC Cardiovasc Interv. 2016 Aug 22;9(16):1718-20.

DOI: 10.1016/j.jcin.2016.07.017.

Anexo 6

Antithrombotic Regimen in Post-TAVR Atrial Fibrillation

Not an Easy Decision.

JACC Cardiovasc Interv. 2016 Nov 28;9(22):2365-2366.

DOI: 10.1016/j.jcin.2016.09.027.

Anexo 7

REPLY: Antithrombotic Regimen in Post-TAVR Atrial Fibrillation

Not an Easy Decision

JACC Cardiovasc Interv. 2016 Nov 28;9(22):2366-2368.

DOI: 10.1016/j.jcin.2016.09.038.