

# **TROMBOSIS VALVULAR PROTÉSICA NO OBSTRUCTIVA (TVPNO): ¿ES REALMENTE UNA ENTIDAD BANAL?**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN.

CONVOCATORIA JUNIO 2012.

DEPARTAMENTO DE MEDICINA.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA.

Autor: María Mutuberria Urdániz.

Directora: Dra. M Pilar Tornos Mas.

Co-Director: Dr. Ignacio Ferreira Gonzalez.

Unidad de Valvulopatías. Área del Cor. HUVH.

María Mutuberria Urdániz, junio 2012.



# **CERTIFICADO DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**Pilar Tornos Mas**, profesor titular del Departamento de Medicina de la Universidad Autònoma de Barcelona,

Hace constar,

que el trabajo titulado **“Trombosis Valvular Protésica No Obstructiva (TVPNO): ¿es realmente una entidad banal?”** ha sido realizado bajo mi dirección por el licenciado **María Mutuberria Urdániz**, encontrándose en condiciones de poder ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado en Medicina Interna/Diagnóstico por la Imagen (curso 2011-2012) de la convocatoria de junio.

Barcelona, a 1 de mayo del 2012.

María Mutuberria Urdániz, junio 2012.

## **CERTIFICADO DEL CO-DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**Ignacio Ferreira Gonzalez**, profesor ayudante del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona y doctor en Cardiología del Hospital Universitario Vall d'Hebrón,

Hace constar,

que el trabajo titulado **“Trombosis Valvular Protésica No Obstructiva (TVPNO): ¿es realmente una entidad banal?”** ha sido realizado bajo mi dirección por el licenciado **María Mutuberria Urdániz**, encontrándose en condiciones de poder ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado en Medicina Interna/Diagnóstico por la Imagen (curso 2011-2012) de la convocatoria de junio.

Barcelona, a 1 de mayo del 2012.

María Mutuberria Urdániz, junio 2012.

## **ÍNDICE DE ABREVIATURAS:**

AAS: Ácido Acetil-Salicílico.

ACCP: American College of Chest Physicians.

ACO: Anti-Coagulación Oral.

AHA: American Heart Association.

AIT: Accidente Isquémico Transitorio.

ESC: European Society of Cardiology.

HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular.

HNF: Heparina No Fraccionada.

SEC: Sociedad Española de Cardiología.

TVPNO: Trombosis Valvular Protésica No Obstructiva.

TVPO: Trombosis Valvular Protésica Obstructiva.

## ÍNDICE:

<b>1) Resumen.....</b>	<b>8</b>
<b>2) Introducción.....</b>	<b>9</b>
1) Tipos de prótesis valvulares y su trombogenicidad.....	12
2) Fisiopatología de la trombosis protésica.....	14
3) Anticoagulación y prótesis valvular.....	16
4) Manifestación clínica de las trombosis protésicas valvulares.....	21
1) Trombosis Obstructiva.....	21
2) Trombosis No Obstructiva.....	22
5) Diagnóstico de trombosis protésica.....	22
6) Tratamiento habitual de la trombosis protésica.....	25
7) Hipótesis.....	28
8) Objetivos.....	28

<b>3) Material y métodos.....</b>	<b>29</b>
1) Diseño del estudio.....	29
2) Población de estudio.....	29
Criterios de inclusión y exclusión.....	29
3) Metodología de recogida de datos.....	29
4) Tamaño muestral.....	30
5) Variables del estudio.....	31
6) Análisis estadístico.....	33
<b>4) Resultados.....</b>	<b>35</b>
<b>5) Conclusiones.....</b>	<b>57</b>
<b>6) Limitaciones del estudio.....</b>	<b>60</b>
<b>7) Bibliografía.....</b>	<b>61</b>

## **1) RESUMEN:**

**Objetivos:** valorar el pronóstico a corto y largo plazo de los pacientes diagnosticados de trombosis valvular protésica no obstructiva (TVPNO).

**Métodos:** El diagnóstico se realizó mediante ecocardiograma transesofágico. La resolución se definió como desaparición/disminución del tamaño del trombo bajo anticoagulación. Los trombos  $\geq 10$  mm se trataron con heparina y los  $< 10$  mm con optimización de la anticoagulación oral. Al alta, recibieron anticoagulación oral sola o con antiagregación sobreañadida (doble tratamiento). En el seguimiento, se definieron como eventos adversos la recurrencia del trombo, los eventos tromboembólicos o las hemorragias.

**Resultados:** Desde 1997 hasta 2012, se diagnosticaron 47 casos de TVPNO (prótesis mitral: 97%). El 66% de casos presentaban alteración de la anticoagulación. El 60% tenían trombo  $\geq 10$  mm y se trataron con heparina; de éstos, en el 35% el tratamiento falló y precisaron cirugía valvular (64%) o trombolisis (36%). La mortalidad en este grupo fue del 11%. En los pacientes con trombo  $< 10$  mm, la intensificación de la anticoagulación oral fue eficaz en el 69% durante el ingreso, y en el 31% durante el seguimiento. No hubo mortalidad en este grupo. Al alta, el 44% de los pacientes recibieron anticoagulación sola, y el 56% doble tratamiento. Durante el seguimiento (mediana: 23 meses; rango: 0,03-116), los pacientes con doble tratamiento mostraron más eventos adversos (43% vs. 21%,  $p: 0,05$ ).

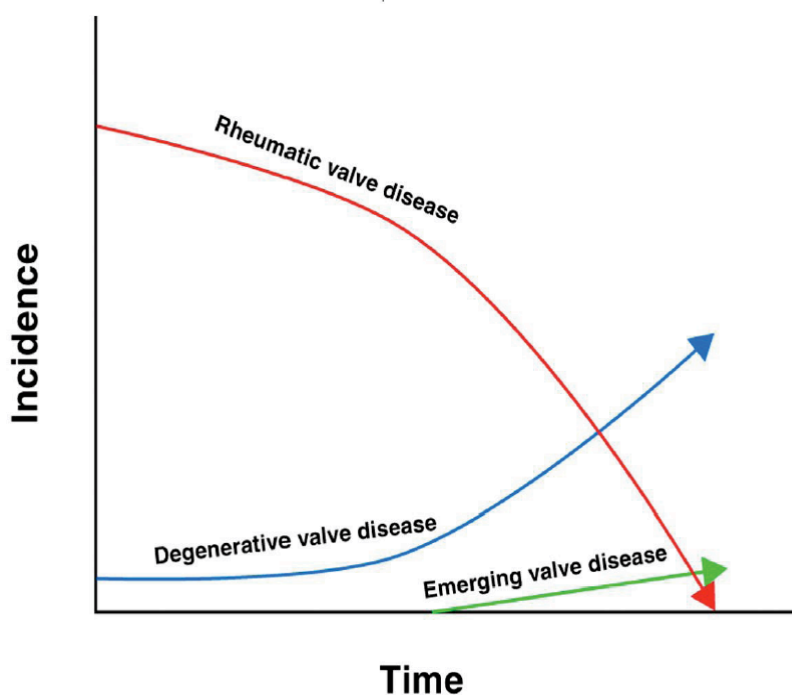
**Conclusiones:** La TVPNO es una complicación de alto riesgo con elevada morbilidad y mortalidad. El tamaño del trombo tiene implicaciones en el tratamiento y el pronóstico. El doble tratamiento no previene de eventos adversos en el seguimiento a largo plazo.



## **2) INTRODUCCIÓN.**

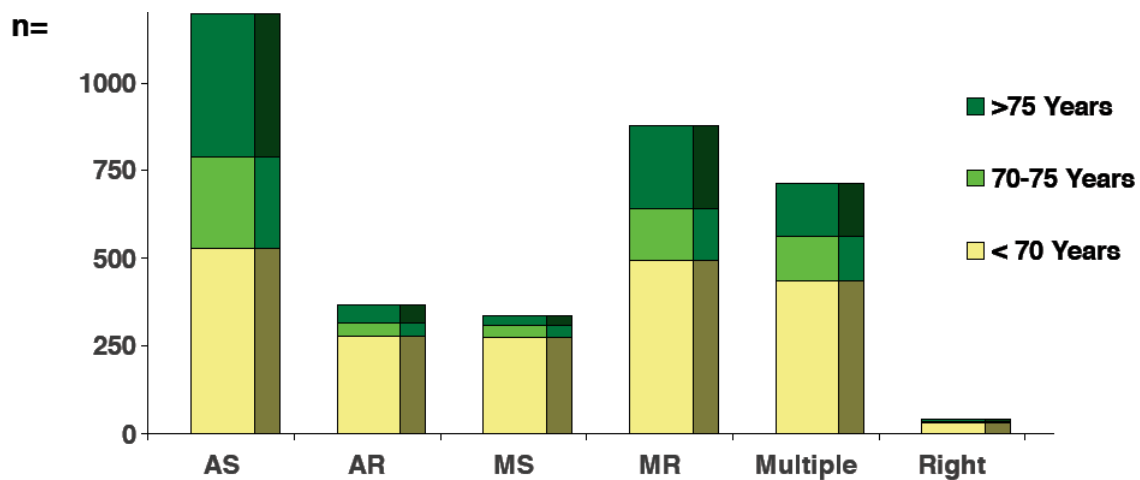
Las cardiopatías valvulares tienen un importante papel dentro de la patología cardiovascular, dada su notable incidencia y prevalencia en la sociedad actual, que afecta directamente a la morbilidad y mortalidad de la población<sup>1</sup>.

En las últimas décadas, en los países desarrollados, la población afectada de enfermedad valvular cardiaca ha cambiado de forma llamativa: gracias a la prevención primaria, la incidencia de fiebre reumática es actualmente muy escasa, por lo que la valvulopatía reumática ha disminuído de manera drástica. Por otro lado, el hecho de que la población sea cada vez más longeva ha aumentado de manera destacable la frecuencia de enfermedades valvulares degenerativas<sup>2</sup>.

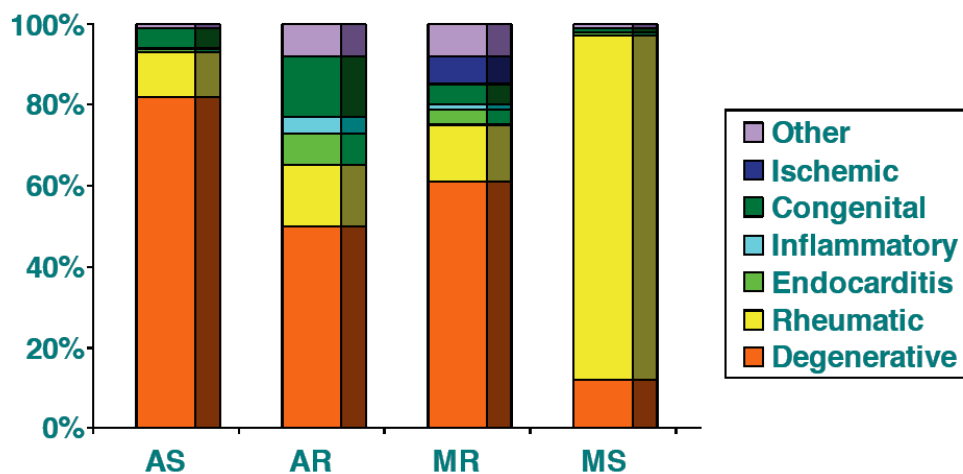


**Gráfico 1. Etiología de valvulopatías en los países desarrollados.**

En un registro europeo reciente<sup>3</sup> se ha evidenciado que actualmente, la valvulopatía más frecuente en Europa es la estenosis aórtica, siendo su etiología más habitual la degeneración del tejido valvular.



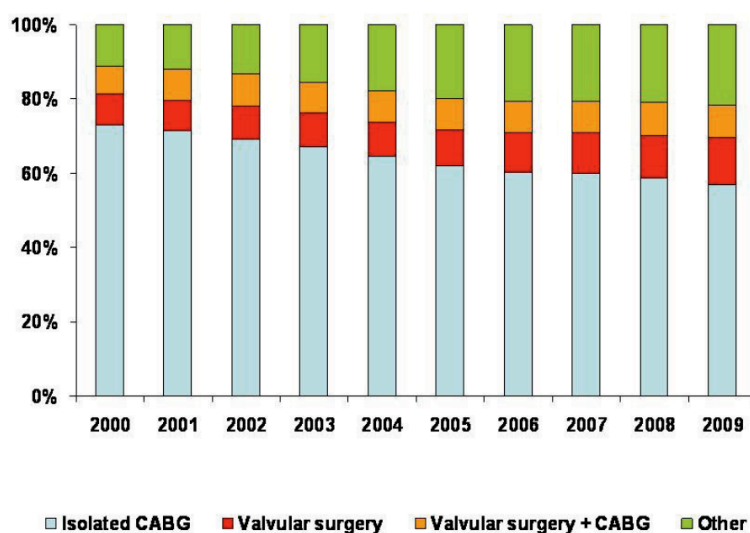
**Gráfico 2. Frecuencia de valvulopatías en Europa según edad del paciente.**



**Gráfico 3. Causas del valvulopatías en Europa.**

No obstante, en los países en vías de desarrollo, la valvulopatía reumática sigue siendo un problema importante, que en nuestro medio es especialmente prevalente en la población inmigrante<sup>2</sup>.

Se debe sospechar una cardiopatía valvular cuando un paciente presenta signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, clínica anginosa, y/o síncope, y en la auscultación cardíaca se evidencia un soplo<sup>4-8</sup>. El ecocardiograma permite realizar una valoración cualitativa y cuantitativa de la severidad de las valvulopatías<sup>9-13</sup>. En los casos avanzados la única opción terapéutica es la cirugía, mediante recambio o reparación valvular<sup>14-17</sup>. En Europa se practican cada año aproximadamente 50.000 cirugías de sustitución valvular, y otras tantas de reparación<sup>18</sup>; en muchos centros, es la causa más importante de cirugía cardíaca.



**Gráfico 4. Causas de Cirugía Cardíaca en Europa.**

El paciente portador de una prótesis valvular precisa un seguimiento cardiológico de por vida ya que es vulnerable a múltiples afecciones que están directamente relacionadas a su condición de valvulopata intervenido. Existen complicaciones concretas asociadas a la prótesis, siendo las más frecuentes las fugas periprotésicas, la trombosis y la endocarditis infecciosa.

En el caso particular de las trombosis protésicas, se trata de una complicación poco frecuente pero muy grave, ya que amenaza la supervivencia del paciente. Habitualmente se clasifican en obstructiva y no obstructiva<sup>15-16</sup>. Las trombosis protésicas obstructivas se presentan con una incidencia anual de 0,5-1%<sup>19</sup>. Respecto a las trombosis protésicas no obstructivas, se considera que su incidencia real es desconocida, y probablemente infraestimada, por el elevado porcentaje de casos que cursan de forma asintomática, que alcanza hasta un tercio de los casos según algunos estudios<sup>20-21</sup>.

### **1) Tipos de prótesis valvulares y su trombogeneidad.**

El riesgo de trombosis protésica depende del tipo de prótesis (mecánica o biológica) y de su posición anatómica.

Existen tres tipos básicos de prótesis mecánicas: jaula-bola, disco pivotante y doble hemidisco. El riesgo de trombosis de cada uno está directamente asociado al diseño de cada una de ellas, siendo las más trombogénicas las de tipo jaula-bola, con una trombogeneidad

intermedia las de disco pivotante, y las menos trombogénicas las de doble hemidisco<sup>22</sup>.



**Gráfico 5. Modelos de prótesis mecánicas.**

Las prótesis biológicas o bioprótesis pueden ser heteroinjertos de tejido porcino o bovino, homoinjertos de tejido humano o autoinjertos a partir de válvulas pulmonares implantadas habitualmente en posición aórtica (intervención de Ross). Se considera que los homoinjertos y autoinjertos tienen muy baja trombogenicidad y no precisan anticoagulación sistémica permanente<sup>23</sup>.



**Gráfico 6. Modelos de prótesis biológicas.**

Respecto a la posición anatómica, la incidencia de trombosis protésica varía según las series<sup>24-25</sup>, pero oscila entre:

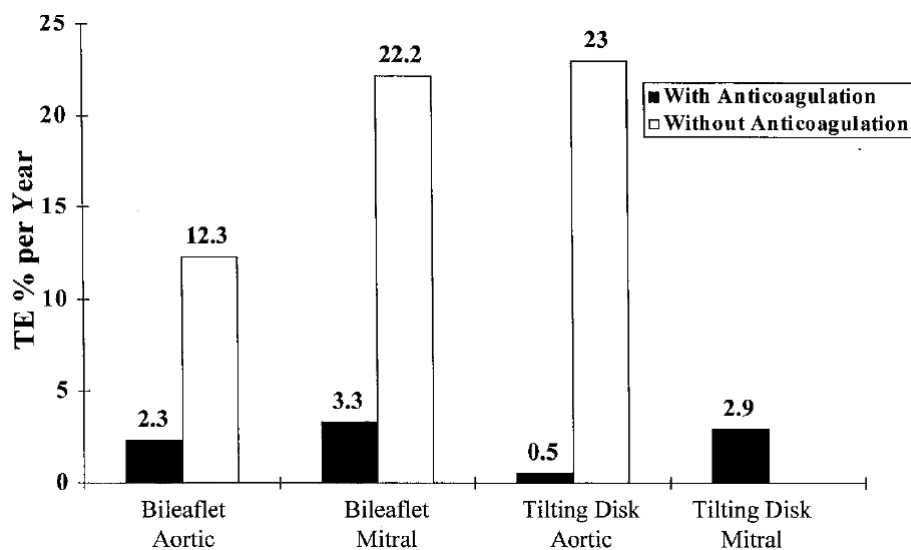
- Aórticas: 0,1-0,5% pacientes/año.
- Mitrals: 0,1-2,6% pacientes/año.
- Tricúspides: 20% pacientes/año.

## **2) Fisiopatología de la trombosis protésica.**

Los mecanismos básicos que participan en la formación de trombos sobre la prótesis son:

- La presencia de material artificial en el torrente circulatorio, que interacciona con proteínas plasmáticas, y favorece la rotura de hematíes y plaquetas con consecuente liberación de ADP y otros factores procoagulantes.
- La alteración de la dinámica del fluído transprotésico.

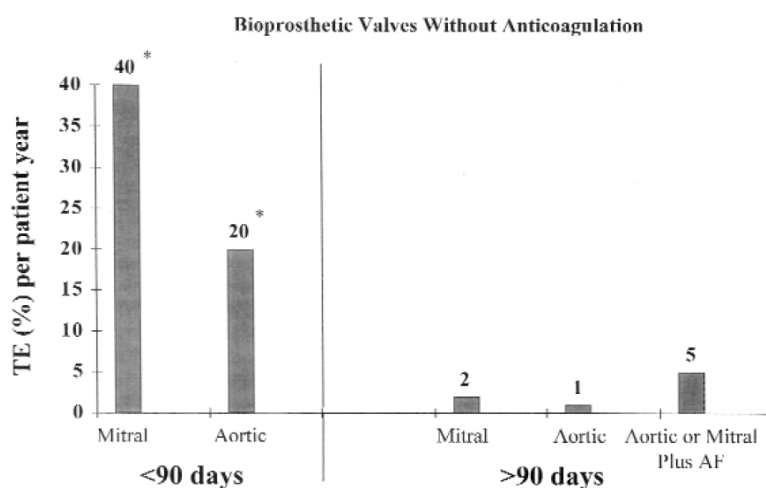
Las prótesis mecánicas se fabrican con materiales máximamente biocompatibles con el organismo. Tras su implantación, se tapizan de células endoteliales provenientes del tejido nativo adyacente, que tienen propiedades tromborresistentes. Pero a pesar de ello, las prótesis mecánicas son más trombogénicas que el tejido nativo. En ausencia de tratamiento anticoagulante presentan una muy alta tasa de trombosis (hasta el 23% en algunas series), por lo que precisan de tratamiento anticoagulante permanente, con lo que la tasa de trombosis disminuye hasta un 2-3%/año aproximadamente.



*Pathologic features and prevention of thrombotic complications associated with prosthetic heart valves: Fundamental principles and the contribution of platelets and thrombin. Am Heart J. 2001; 141:1025-37.*

**Gráfico 7. Trombogenicidad de prótesis mecánicas con y sin tratamiento anticoagulante.**

Las prótesis biológicas presentan un riesgo bajo de trombosis, que se concentra en los primeros 3 meses post-implantación, previamente al desarrollo de la neo-íntima. Después, la incidencia de trombosis es extremadamente rara<sup>26</sup>.



*Pathologic features and prevention of thrombotic complications associated with prosthetic heart valves: Fundamental principles and the contribution of platelets and thrombin. Am Heart J. 2001; 141:1025-37.*

**Gráfico 8. Trombogenicidad de prótesis biológicas en primeros 90 días y a partir de los 90 días de su implantación.**

### **3) Anticoagulación y prótesis valvular.**

Las propiedades trombogénicas de las prótesis mecánicas valvulares obligan al tratamiento anticoagulante permanente. Los antiagregantes de forma aislada no protegen del riesgo tromboembólico de las prótesis mecánicas, aunque sí se recomienda añadirlos al tratamiento antiacoagulante en los pacientes de mayor riesgo. Un meta-análisis publicado en el año 2003 (11 estudios, 2428 pacientes) mostró que la asociación del tratamiento antiagregante al anticoagulante disminuye el riesgo embolígeno y la mortalidad en pacientes portadores de prótesis, aunque aumenta el riesgo de sangrado. Considerando ambos riesgos, se intenta alcanzar un equilibrio, y el doble tratamiento se sólo se indicaría en pacientes que presentaran factores de riesgo adicionales para eventos tromboembólicos, como la fibrilación auricular o antecedente de tromboembolismo<sup>27</sup>.

Antes de la cirugía, en el momento de decidir el tipo de prótesis a implantar, resulta imprescindible considerar el riesgo hemorrágico de cada paciente individual. Se han realizado múltiples escalas para realizar esta valoración. El Outpatient Bleeding Risk Index ha sido validado y muchas veces utilizado como guía a la hora de tomar esta decisión<sup>28</sup>.



**Tabla 1. Outpatient Bleeding Risk Index:**

<b>1. Bleeding risk factors</b>	<b>Points assigned</b>
Age $\geq 65$ years	1
History of stroke	1
History of gastrointestinal bleeding	1
Recent MI or Hct $<30\%$ or SCr $>1.5$ mg/dl or Diabetes mellitus	1 point maximum if any is checked
<b>2. Bleeding risk group</b>	<b>Total points assigned</b>
Low	0 = 3%/year
Intermediate	1–2 = 12%/year
High	3–4 = 48%/year

*MI* myocardial infarction, *Hct* hematocrit, *SCr* serum creatinine

Adapted from Am J Med 1998;105:91–99 [15]

Un estudio danés publicado en 1995 en el New England Journal of Medicine halló que el nivel de anticoagulación óptimo para equilibrar el riesgo-beneficio entre trombosis y hemorragias asociadas al tratamiento anticoagulante se encontraba en INRs entre 2.5 y 4.9, por lo que recomendaron mantener INRs entre 3.0 y 4.0 en el periodo post-operatorio<sup>28</sup>. En el 2009, los mismos investigadores realizaron un estudio prospectivo con 4202 pacientes y evidenciaron que el nivel de INR óptimo para los pacientes portadores de válvulas mecánicas se situaba entre 2.5-2.9<sup>30</sup>. El estudio AREVA (estudio multicéntrico aleatorizado) comparó dosis moderadas de anticoagulación (INR 3.0-4.5) con dosis más bajas (INR 2.0-3.0), documentando tasas similares de eventos tromboembólicos en ambos grupos, y sin embargo menos eventos hemorrágicos en el grupo con INRs más bajos<sup>31</sup>. El estudio GELIA comparó tres niveles de anticoagulación (INR 3.0-4.5 vs. 2.5-4.0 vs. 2.0-3.5), sin evidenciar diferencias significativas entre los 3 grupos en tanto a eventos tromboembólicos y hemorrágicos<sup>32</sup>.

Basándose en todo ello y en otros estudios multicéntricos aleatorizados, las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)<sup>14,18</sup>, la American Heart Association (AHA)<sup>15</sup>, la Sociedad Española de Cardiología (SEC)<sup>16</sup>, y la American College of Chest Physicians (ACCP)<sup>17</sup>, procuran encontrar un equilibrio entre el riesgo tromboembólico y hemorrágico.

Así, las recomendaciones actualmente vigentes según cada sociedad son las siguientes:

**Tabla 2. Recomendaciones de las sociedades científicas principales respecto al tratamiento antiacoagulante/antiagregante para los pacientes portadores de prótesis cardiacas:**

	ESC	AHA	SEC	ACCP
<b>Mecánicas</b>	Ver tabla abajo*	Aórtica: 2,0-3,0 Ao con FR <sup>a,b</sup> : 2,5-3,5 Mitral 2,5-3,5 M + Ao: 2,5-3,5 Múltiple: 2,5-3,5	Aórtica: 2,0-3,0 Ao con FR <sup>a</sup> : 2,5-3,5 Mitral: 2,5-3,5	Aórtica: 2,0-3,0 Ao con FR: 2,5-3,5 Mitral: 2,5-3,5 M + Ao: 2,5-3,5 Múltiple: 2,5-3,5
<b>AAS + ACO</b>	si EC, AP, embolias recurrentes	si FR <sup>a</sup>	IIa	si alto riesgo y/o embolia previa
<b>Bioprótesis</b>	-Sin FR <sup>a</sup> : nada. -Con FR <sup>a</sup> : ACO.	-AAS. -Con FR <sup>a</sup> : ACO. -FR y contraind. ACO: AAS 75-325 mg/día.	Sin FR <sup>a</sup> : AAS Con FR <sup>a</sup> : ACO	AAS. Si alto riesgo: ACO.
<b>Bioprótesis primeros 3 meses</b>	ACO, INR: 2,5	ACO, INR 2,5	ACO, INR 2,5	Sólo en bioprótesis mitrales. INR: 2,5
<b>Post-operatorio precoz</b>	HNF iv hasta de ACO alcance niveles terapéuticos	HNF iv hasta de ACO alcance niveles terapéuticos		HNF iv o HBPM hasta que ACO alcance niveles terapéuticos
<b>Tratamiento “puente”</b>	Ingreso + HNF iv. No se recomienda HBPM	Considerar si alto riesgo de trombosis, HNF iv.		Considerar si alto riesgo de trombosis
<b>Tromboembolismo a pesar de ACO</b>	Añadir AAS	Añadir AAS + incrementar INR diana		Añadir AAS + incrementar INR diana

ESC: European Society of Cardiology; AHA: American Heart Association; SEC: Sociedad Española de Cardiología; ACCP: American College of Chest Physicians.

AAS: Ácido Acetil-Salicílico. ACO: Anti-Coagulación Oral. AP: Arteriopatía Periférica. EC: Enfermedad Coronaria. HNF: Heparina No Fraccionada.

<sup>a</sup>FR (Factores de Riesgo): Fibrilación auricular, tromboembolismo previo, función ventricular izquierda severamente

María Mutuberria Urdániz, junio 2012.

deprimida (FE < 30%), hipercoagulabilidad. <sup>b</sup>Factores de riesgo adicionales para aumentar rango en prótesis mecánicas aórticas hasta 2,5-3,5: fibrilación auricular, IAM con elevación del ST antero-apical, aurícula izquierda dilatada, estado de hipercoagulabilidad, función ventricular izquierda severamente deprimida (FE < 30%).

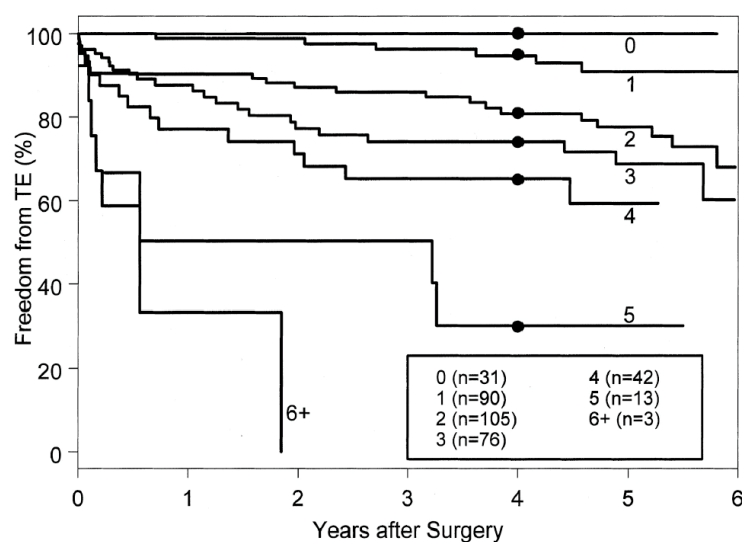
**\*Tabla 3. ESC – INR diana en prótesis mecánicas según factores de riesgo:**

<b>Trombogenicidad de la prótesis</b>	<b>Sin factores de riesgo</b>	<b>&gt; 1 Factor de riesgo</b>
<b><i>Baja</i></b>	2,5	3,0
<b><i>Media</i></b>	3,0	3,5
<b><i>Alta</i></b>	3,5	4,0

A pesar de las recomendaciones anteriores, el estudio SPORTIF II, prospectivo y aleatorizado, mostró que tan sólo el 44% de los pacientes anticoagulados mantenían el INR en el rango terapéutico<sup>33</sup>. Además, es conocido que los antagonistas de la vitamina K interaccionan con numerosos alimentos y fármacos, lo que dificulta el mantenimiento de niveles estables. El mal control del tratamiento anticoagulante, con variabilidad de los valores de INR, es el mayor predictor independiente de la disminución de la supervivencia de los portadores de prótesis valvulares<sup>18</sup>.

Por otro lado, en el año 2003, Butchart y cols. publicaron un estudio prospectivo realizado con 370 pacientes que fueron seguidos durante una media de 4,4 años durante el periodo peri- y post-operatorio, valorando los principales factores que determinaban el riesgo trombo-embólico tras la implantación de una prótesis<sup>34</sup>. En el análisis multivariante resultaron predictores de tromboembolismo la presencia de:

- Tromboembolismo previo.
- Valvulotomía mitral previa.
- Cirugía de revascularización aorto-coronaria.
- Hipertensión arterial.
- Diabetes mellitus.
- Historia de neoplasia.
- Infección post-operatoria.
- Infección por *Chlamydia pneumoniae*.
- Reticulocitosis.
- Eosinofilia.
- Elevación de fibrinógeno.
- Elevación de F VII.
- Aumento del volumen plaquetar<sup>33</sup>.



**Gráfico 9. Cuantos más factores presentaban los pacientes, mayor era el riesgo de eventos tromboembólicos a lo largo del seguimiento.**

#### **4) Manifestación clínica de las trombosis protésicas valvulares.**

##### **\*Trombosis Obstructivas:**

Las trombosis protésicas se deben sospechar en todo paciente portador de cualquier tipo de prótesis que presenta empeoramiento de la clase funcional, eventos embólicos tanto cerebrales como periféricos, o disminución de los ruidos protésicos, sobretodo si se tiene evidencia de anticoagulación incorrecta reciente o existe algún factor reciente que condicione un estado de hipercoagulabilidad, como deshidratación, infección, neoplasia...

##### **\*Trombosis No Obstructivas:**

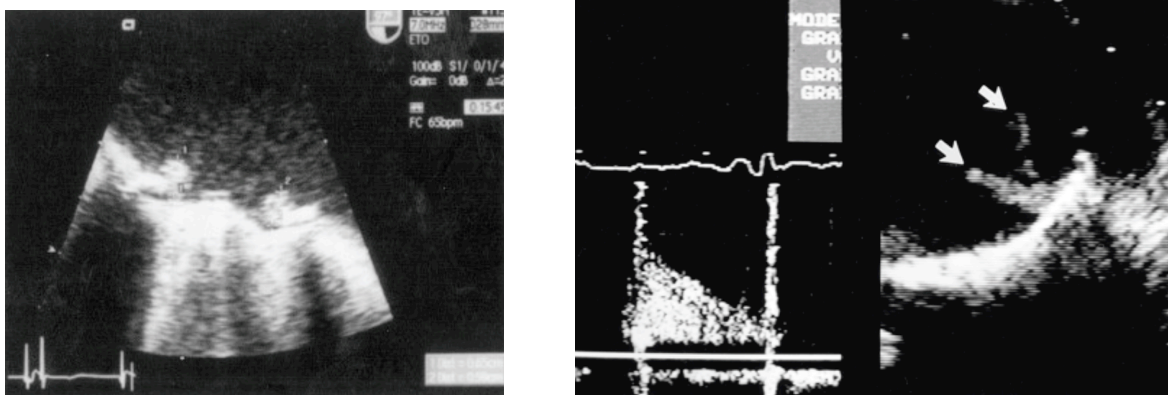
Las trombosis protésicas resultan asintomáticas en un porcentaje significativo de casos, y en ocasiones se descubren como un hallazgo casual durante la realización de un ecocardiograma de control, sobretodo en los primeros días-semanas post-implantación<sup>35-36</sup>, o al realizar un ecocardiograma por otro motivo. Otras veces, al igual que las trombosis obstructivas, se diagnostican por eventos embólicos o por empeoramiento de la clase funcional.

#### **5) Diagnóstico de trombosis protésica.**

Ante una clínica sugestiva de trombosis protésica, resulta fundamental evaluar los niveles habituales de INR dado que la variabilidad de la anticoagulación es el mayor predictor independiente de disminución de supervivencia en los pacientes portadores de

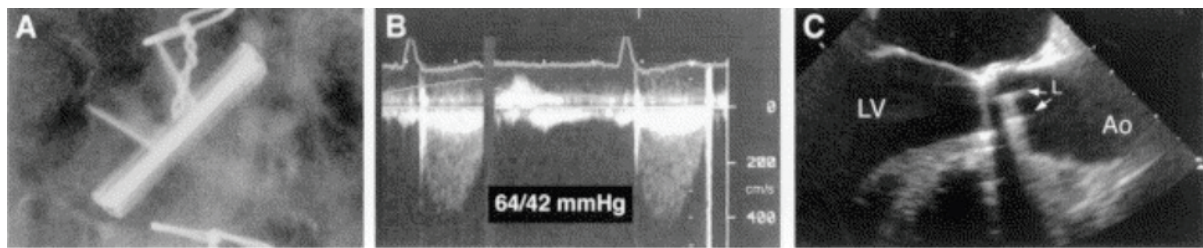
prótesis valvulares<sup>18</sup>, constituyendo un elemento de sospecha diagnóstica. En la exploración física, se deben buscar signos de insuficiencia cardiaca y la presencia/ausencia de ruidos protésicos.

La **Ecocardiografía**, tanto de forma transtorácica como transesofágica, constituye el método diagnóstico de elección de las trombosis protésicas, tanto obstructivas como no obstructivas<sup>37-39</sup>. Se recomienda realizar un estudio ecocardiográfico en el post-operatorio precoz para definir las características hemodinámicas que servirán de referencia en el seguimiento a largo plazo de cada paciente. En algunos casos se detectan imágenes compatibles con trombos ya en ese primer estudio, que se tendrán que estudiar en consecuencia. En los otros casos, ante cualquier clínica cardiovascular, si se evidencia una variación en la hemodinámica asociada a la prótesis, se deberá sospechar una complicación protésica<sup>40-45</sup>. Se debe presagiar un trombo protésico cuando se evidencia una masa inesperada adherida a la prótesis, sobre todo si el paciente había tenido recientemente algún problema en relación con el control de la anticoagulación. Si este trombo no condiciona un aumento del gradiente transvalvular ni una dificultad para la apertura y cierre normal de las valvas, se considerará **no obstructivo**, y en caso contrario, **obstructivo**.



**Gráfico 10. Imágenes ecocardiográficas de trombosis protésica no obstructiva.**

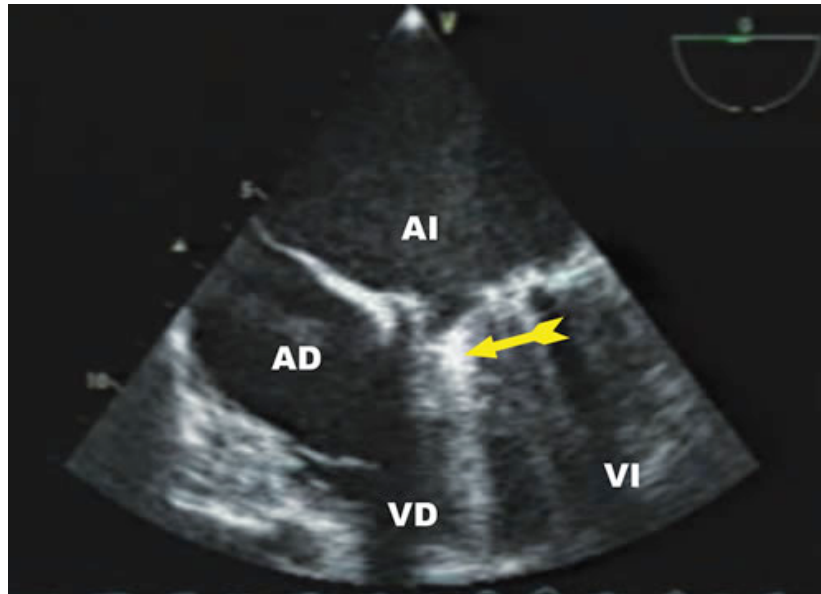
Además, como técnica de imagen no invasiva y complementaria a la Ecocardiografía, la **cine-fluoroscopia** permite la visualización de la excursión de las valvas de los discos protésicos, con una sensibilidad del 87% y especificidad del 78%. En caso de presencia de trombo, resulta de utilidad para discernir si se trata de una trombosis obstructiva o no obstructiva<sup>38</sup>.



**Gráfica 11. Cine-radiofluoroscopia y Ecocardiografía que evidencian movimiento normal de hemidiscos protésicos, pero con gradientes elevados.**

Así, si en el ecocardiograma transtorácico y la cine-radio-fluoroscopia se evidencia una imagen clara de trombo adherido a prótesis y se ha podido evaluar la afectación hemodinámica asociada, el ecocardiograma transesofágico no sería estrictamente necesario. Sin embargo, en el resto de casos dudosos, se debe realizar el estudio transesofágico, ya que es el “gold standard” en el diagnóstico de las trombosis protésicas<sup>38</sup>.





**Gráfica 12. Ecocardiograma transesofágico que muestra una trombosis protésica.**

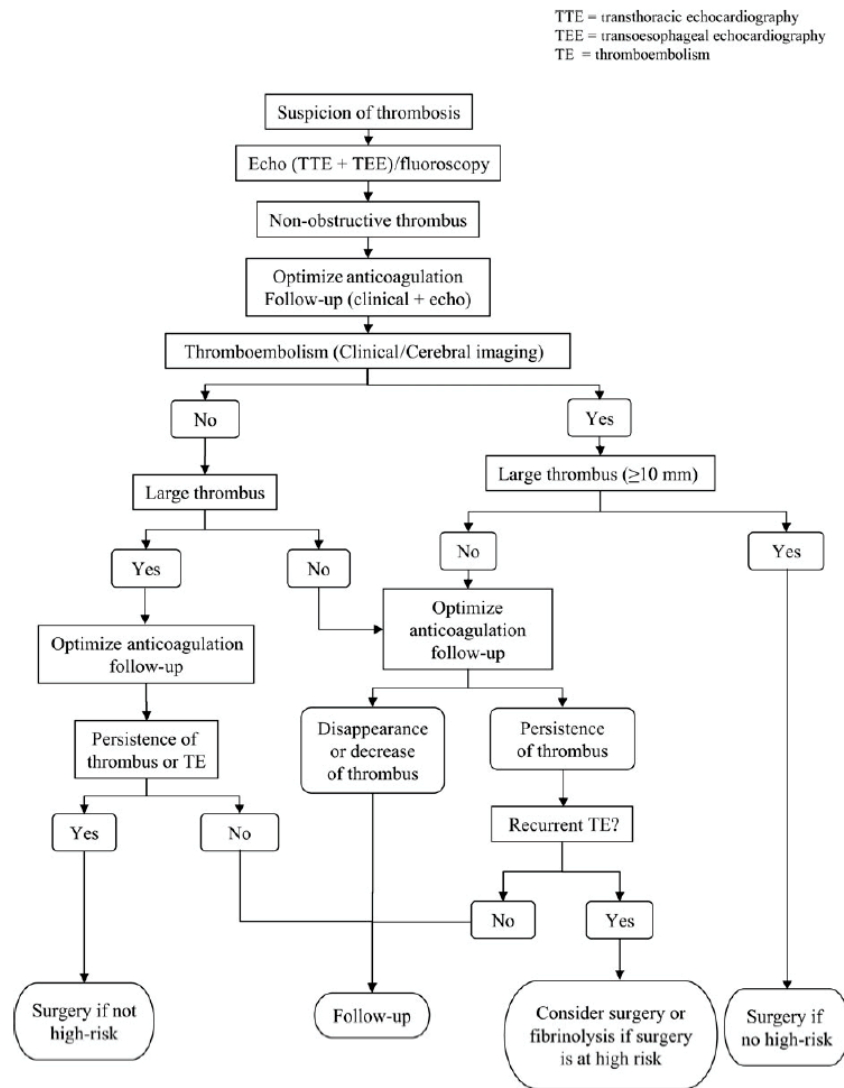
#### **6) Tratamiento habitual de la trombosis protésica.**

El tratamiento de las trombosis valvulares protésicas resulta controvertido ya que no existen estudios grandes aleatorizados ni meta-análisis que hayan valorado éstas complicaciones de las prótesis valvulares, de manera que las escasas recomendaciones actuales se basan en pequeños estudios no aleatorizados de limitada entidad científica<sup>18</sup>. Por ello, a pesar de que se trate de una entidad grave y potencialmente mortal, generalmente el tratamiento de cada caso particular depende básicamente del juicio clínico del equipo médico responsable.

En caso de las trombosis obstructivas, hay dos opciones: la cirugía o la fibrinólisis. La cirugía supone un abordaje de alto riesgo: se trata de una reintervención que muchas veces se debe practicar en situación de emergencia. Por eso, se suele realizar habitualmente en pacientes críticamente enfermos sin comorbilidades significativas. La fibrinólisis, por otro

lado, aunque supone un menor riesgo vital, conlleva un riesgo elevado de hemorragias, embolias sistémicas y recurrencia de trombosis. En líneas generales se suele considerar en pacientes críticos con comorbilidades severas, cuando la cirugía no está disponible y en casos en los que el paciente no puede trasladarse a otro centro. En el caso particular de las prótesis de válvulas derechas, se suele considerar como primera opción la fibrinólisis, aunque la evidencia es muy limitada<sup>46</sup>.

Por otro lado, en las trombosis no obstructivas, las guías de práctica clínica vigentes recomiendan considerar el tamaño del trombo y la ocurrencia de eventos tromboembólicos como elementos de juicio fundamentales para valorar la actitud terapéutica, debiendo realizarse una monitorización ecocardiográfica estrecha. El pronóstico se considera favorable en los trombos pequeños ( $< 10$  mm), donde se cree que la optimización del tratamiento anticoagulante podría ser suficiente tratamiento. En los trombos más grandes ( $\geq 10$  mm), o bien complicados con eventos tromboembólicos, y sobretodo si no responden a la anticoagulación óptima, se deben considerar la cirugía o la fibrinólisis, en función del estatus clínico del paciente y del riesgo quirúrgico (Euroscore).



**Gráfico 13. Recomendaciones respecto al manejo terapéutico de trombosis no obstructivas de la Sociedad Europea de Cardiología.**

Las guías de la Sociedad Americana de Cardiología (American Heart Association, AHA) van más allá e indican, que si los eventos tromboembólicos ocurren a pesar de control adecuado de anticoagulación, además de aumentar el rango terapéutico de los valores de INR, se debe añadir tratamiento antiagregante: Aspirina 75-100 mg/día, y en caso de que ya lo estuviera tomando, intensificar a 325 mg/día o considerar añadir Clopidogrel 75 mg/día.

De forma sorprendente, nos encontramos con una laguna en el conocimiento respecto a la evolución a largo plazo de los pacientes afectos de trombosis valvular protésica no obstructiva tras la resolución del trombo inicial, dado que no existen estudios que hayan analizado los eventos a largo plazo de pacientes portadores de prótesis, con antecedente de trombosis y/o trombo-embolismo, que se encuentran en tratamiento con anticoagulación con INRs ajustados en límites más elevados de los habituales y en muchas ocasiones con antiagregación sobreañadida permanente.

En resumen, hay un consenso general de la necesidad de anticoagulación/antiagregación de los pacientes portadores de prótesis valvulares cardíacas. Se acepta la necesidad de tratar los trombos no obstructivos por el riesgo de eventos tromboembólicos que suponen que incluso podrían comprometer la supervivencia del paciente. Sin embargo, persiste la controversia respecto al manejo óptimo de éstos pacientes ya que las indicaciones actuales, en ausencia de estudios aleatorizados y meta-análisis, se basan en pequeñas series de casos. Por otro lado, se desconoce la evolución a largo plazo de éstos pacientes que reciben tratamiento anticoagulante en rangos más elevados de los habituales, además de, en muchas ocasiones, tratamiento antiagregante sobreañadido.

## **7) HIPÓTESIS.**

En las trombosis valvulares protésicas no obstructivas es esperable una asociación significativa con eventos clínicos, siendo el tratamiento anticoagulante insuficiente en muchos casos para la prevención de dichos eventos. Se presuponen además complicaciones trombo-hemorrágicas en el seguimiento a largo plazo.

## **8) OBJETIVOS.**

Estudiar una serie de pacientes diagnosticados de trombosis valvular protésica no obstructiva (TVPNO) con objeto de:

- Objetivo 1: determinar potenciales predictores de trombosis valvular protésica no obstructiva (TVPNO).
- Objetivo 2: describir la presentación clínica de dicho trastorno.
- Objetivo 3: valorar la efectividad del tratamiento anticoagulante en la resolución del trombo.
- Objetivo 4: evaluar la evolución a largo plazo tras la resolución del trombo inicial.

### **3) MATERIAL Y MÉTODOS.**

- Diseño del estudio: estudio observacional retrospectivo de una serie de casos.
  
- Población del estudio: nuestra población diana se compondrá de todos los pacientes que hayan sido diagnosticados de trombosis valvular protésica no obstructiva (TVPNO) en nuestro centro, desde enero de 1997 hasta enero de 2012. Se excluirán a pacientes que en el momento del diagnóstico presenten endocarditis infecciosa, que la imagen sugestiva de trombo en la evolución a largo plazo haya resultado más compatible con pannus o strands, y que tengan alguna contraindicación para la práctica de un ecocardiograma transesofágico.
  
- Metodología de recogida de datos: se han analizado las bases de datos del Gabinete de Ecocardiografía revisando detalladamente los estudios informados con diagnóstico de trombosis valvular protésica no obstructiva (TVPNO). Cabe destacar que a los pocos días-semanas de la intervención, en el post-operatorio precoz, se suele realizar un ecocardiograma transtorácico que en el seguimiento servirá de estudio basal para la valoración evolutiva de esa prótesis. A veces, ya en ese primer registro se detectan gradientes más elevados de los esperados o una imagen sospechosa, y se realiza un ecocardiograma transesofágico que confirma o descarta el diagnóstico. En otras ocasiones, es en el ecocardiograma realizado durante el seguimiento donde se evidencian estas alteraciones respecto al estudio basal, y que motivan el estudio transesofágico.

En la realización de este estudio, se han revisado ecocardiografías sucesivas de 339 pacientes con una media de 4 ecocardiografías por paciente, y en 47 de ellos se ha registrado trombosis no obstructiva. Además, se han revisado las bases de datos del servicio de Cirugía Cardíaca, recogiendo los pacientes intervenidos por el diagnóstico de trombosis protésica. Tras obtener una lista de pacientes afectados, se ha realizado un análisis minucioso de las

historias clínicas antiguas, para confirmar el diagnóstico y observar el manejo en el momento agudo y la evolución a largo plazo.

Se definen como **caso** los pacientes con hallazgo ecocardiográfico de imagen sugestiva de trombo a nivel valvular, sin aumento significativo de los gradientes transprotésicos (en las válvulas mitrales, gradiente medio < 10 mmHg; en las válvulas aórticas, gradiente medio < 40 mmHg), sin interferencia con la movilidad de las valvas (prótesis normofuncionante) y que esta imagen se resuelva con tratamiento anticoagulante.

En cada caso se valora el estado cardiovascular basal, el control/descontrol habitual de la anticoagulación (3 últimas determinaciones previas al diagnóstico), posibles causas que hayan podido favorecer una alteración de la coagulación, el tipo de prótesis, la manifestación clínica en la que fue diagnosticado/el motivo que llevó a practicar un ecocardiograma transesofágico a pacientes que en ocasiones estaban asintomáticos, la efectividad del tratamiento anticoagulante, y la evolución a largo plazo, con el análisis de la mortalidad, eventos trombo-embólicos y eventos hemorrágicos durante el seguimiento.

- Tamaño muestral: Al tratarse de una entidad poco frecuente y corresponder este estudio a una serie de casos de todos los pacientes afectos con dicho diagnóstico, no se considera necesario calcular el tamaño muestra. En el mundo real, la incidencia media de trombosis valvulares protésicas no obstructivas en prótesis mitrales mecánicas se sitúa en torno al 10%<sup>45</sup>. En nuestro estudio, al tratarse de una entidad poco frecuente, hemos recogido todos los casos acontecidos en nuestro hospital en los últimos 14 años.

- Variables del estudio:

- Objetivo 1: variables sobre los potenciales predoctores de trombosis valvular protésica. El riesgo basal y los antecedentes:
  - Socio-demográficas: edad y sexo.
  - Factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, y dislipemia.
  - Factores de riesgo para la formación de trombos: estado de la anticoagulación habitual con determinación de los últimos 3 INRs previos al diagnóstico, factores intercurrentes que hayan podido alterar anticoagulación (toma de fármacos que interaccionan con el Acenocumarol, abandono del tratamiento, toma de vitamina K...), presencia de anemia, función hepática, función renal, función ventricular, y arritmias.
  - Historia valvular: fecha de intervención, tipo de válvula, tamaño, y localización.
- Objetivo 2: descripción de la presentación clínica habitual del trastorno:
  - Manifestación clínica: asintomáticos, embolias cerebrales/periféricas/coronaria, o insuficiencia cardiaca.
  - Ecocardiograma en el momento del diagnóstico: presencia del trombo y su tamaño, gradiente transprotésico, función ventricular, diámetro telediastólico y telesistólico ventricular, y tamaño auricular.



- Cine-radio-fluoroscopia: para el diagnóstico de trombosis valvular protésica no obstructiva las prótesis implicadas debían presentar excursión completa de su valvas.
  
- Objetivo 3: análisis de la efectividad del tratamiento anticoagulante:
  - Tipo de anticoagulante utilizado: heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (HBPM) o anticoagulantes orales (ACO).
  - Factores que hayan podido influir en la elección del anticoagulante: factores de riesgo cardiovascular, presencia de anemia, función ventricular, función hepática, función renal, o tamaño del trombo.
  - Estado del trombo en el primer ecocardiograma tras 7-21 días de inicio del tratamiento anticoagulante intensificado: resuelto, residual, estable con el mismo tamaño o más grande.
  - Tasa de fracaso del tratamiento anticoagulante y factores que influyen en la modalidad del segundo tratamiento: decisión del paciente y Euroscore.
  - Efectividad del segundo tratamiento: mortalidad asociada a la cirugía y a la fibrinólisis.
  
- Objetivo 4: valoración del seguimiento a largo plazo tras la resolución del trombo inicial:

- Análisis de la mortalidad, eventos trombo-embólicos en forma de accidentes cerebro-vasculares, recidivas, embolias periféricas, y embolias coronarias, hemorragias, progresión de enfermedad valvular con ingresos por insuficiencia cardíaca o endocarditis infecciosa. Valoración del tiempo de evolución desde la presentación de trombosis no obstructiva hasta la ocurrencia de los eventos adversos. Aclaramos que se considera *recidiva* cuando tras la resolución del trombo, confirmada por ecocardiograma transesofágico, se realiza un nuevo ecocardiograma transesofágico indicado por un evento clínico, y se evidencia un nuevo trombo, muchas veces en localización distinta a donde estaba el previo.
- Situación actual de los pacientes que persisten vivos: clase funcional de la NYHA, INR actual, y ecocardiograma actual, valorando posibles imágenes residuales y el gradiente transprotésico actual.
- Análisis estadístico:
  - Objetivos 1 y 2: análisis de los datos cualitativos mediante frecuencias, y de los datos continuos mediante media y desviación estándar, mediana e intervalos intercuartiles.
  - Objetivo 3: análisis de los datos cualitativos mediante frecuencias, de los datos continuos mediante media y desviación estándar, o mediana. Respecto a la valoración de las variables que hayan podido influir en la elección de uno u otro anticoagulante y en las variables que hayan podido afectar el éxito o

fracaso de dicho tratamiento, la comparación de datos categóricos se realizará con tablas de contingencia y ji-cuadrado o test exacto de Fisher según alguno de los valores esperados fuera mayor o menor de 5. La comparación de datos continuos de más de 2 grupos se realizará con análisis de la varianza.

- Objetivo 4: análisis de los datos cualitativos mediante frecuencias, y de los datos continuos mediante media y desviación estándar, o mediana. Se realizarán curvas de Kaplan-Meier en el análisis de la valoración de los eventos adversos a largo plazo, obteniéndose curvas que permitan la comparación no ajustada en cuanto a la presentación de dichos eventos en función del tratamiento recibido al alta: anticoagulación sola o con tratamiento antiagregante añadido.
- Para el presente trabajo, en concreto para los objetivos 3 y 4, no se ha considerado la realización de análisis multivariante dado el escaso número de pacientes y eventos, hecho que limita el uso de dicha herramienta. Así pues, los datos de los análisis correspondientes se presentan con una intención fundamentalmente descriptiva.

#### **4) RESULTADOS:**

Se registraron 47 casos en 43 pacientes de trombosis valvular protésica no obstructiva (TVPNO) tras 14 años de seguimiento (desde enero 1997 hasta enero 2012; mediana de seguimiento 23, 21 meses; rango 0.03 – 116 meses).

En la siguiente tabla se muestran las características básicas de los pacientes incluidos en el estudio:

**Tabla 4. Características básicas de la población de estudio**

<b>Datos demográficos</b>	<b>Casos</b>
<b>Varones</b>	19 (40,4%)
<b>Mujeres</b>	28 (59,6%)
<b>Edad (años)</b>	64,88 +/- 8,33
<b>Hipertensión arterial</b>	17 (36,2%)
<b>Diabetes mellitus</b>	5 (10,6%)
<b>Dislipemia</b>	20 (42,6%)
<b>Tabaco</b>	19 (40,4%)
<b>Ritmo sinusal</b>	13 (27,7%)
<b>Fibrilación auricular</b>	33 (70,2%)
<b>Marcapasos</b>	1 (2,1%)
<b>Anticoagulación previa</b>	46 (97,6%)
<b>Antiagregación previa</b>	8 (17,0%)
<b>Prótesis Mitral</b>	46 (97,9%)
<b>Prótesis Aórtica</b>	1 (2,1%)
<b>Fracción de eyección (%)</b>	55,13 +/- 10,44
<b>Gradiente medio (mmHg)</b>	5,70 +/- 2,10

Destacó que el 70,2% estaban en fibrilación auricular, y que sólo en un caso la prótesis implicada era aórtica (2,1%). Todos los pacientes, excepto uno, portador de una prótesis biológica, recibían tratamiento anticoagulante crónico (97,6%) y el gradiente medio registrado en el momento del diagnóstico fue de 5,70  $\pm$  2,10 mmHg (rango 2-9 mmHg), sin cumplirse en ningún caso criterios de obstrucción protésica.

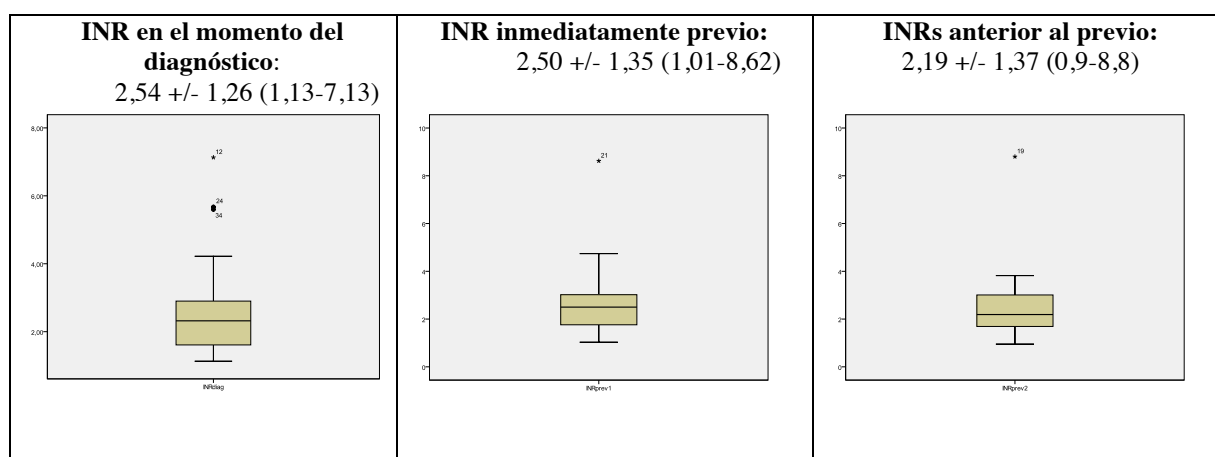
La incidencia anual en nuestro centro resultó de 3.35 casos/año, siendo muy similar a la incidencia de trombosis obstructivas (en una serie de trombosis protésicas obstructivas de nuestro centro, 3.60 casos/año).

Respecto al control del tratamiento anticoagulante, en el 66% de los casos, de forma ambulatoria, se había constatado un mal control habitual, es decir, permanecían fuera del rango objetivo de INR 2-3 en muchos de los controles ambulatorios del estado de la coagulación que se realizaban. En el momento del diagnóstico, el INR medio fue del 2.54  $\pm$  1.26, pero con un rango que oscilaba entre 1.13-7.13, estando el 25% de los pacientes con INR inferior a 1.58 y el 50% de los casos con INR inferior a 2.32.

En las siguientes tabla y gráfico se resumen los valores del INR en el momento del diagnóstico y las 2 determinaciones inmediatamente previas:

**Tabla 5. Valores de INR en el momento del diagnóstico y 2 determinaciones inmediatamente previas:**

	VALOR	RANGO	25%	50%	75%
INR en el diagnostico	2.54 +/- 1.26	1.13-7.13	< 1.58	< 2.32	< 2.96
INR inmediatamente previo	2.50 +/- 1.35	1.01-8.62	< 1.73	< 2.50	< 3.22
INR anterior al previo	2.50 +/- 1,37	0.9-8.8	< 1.68	< 2.19	< 3.05



**Gráfico 14. Valores de INR en el momento del diagnóstico y 2 determinaciones inmediatamente previas.**

En un análisis más detallado del motivo de éste mal control de la anticoagulación, se evidenció que en más de la mitad de los casos (55.3%) podía hallarse una causa que pudiera justificar el mal ajuste. Los motivos documentados se resumen en la siguiente tabla:

**Tabla 6. Causas de alteración de la anticoagulación:**

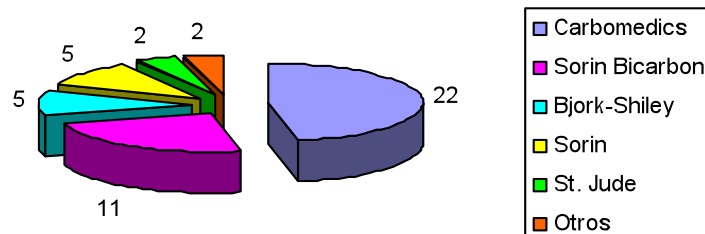
Causa de alteración de anticoagulación	Casos
Post-cirugía valvular	9 (19.1 %)
Cambios pruebas invasivas (cistoscopia, pleurodesis, gastroscopia)	5 (10.6 %)
Interacción (antibióticos, progesterona, carbamacepina, herboristería)	5 (10.6 %)
Vitamina K	3 (6.4 %)
Desconocido	21 (44.7 %)

Destacó que 3 pacientes habían tomado en los meses previos vitamina K por hiperdescoagulación severa (en un caso, traumatismo craneoencefálico e INR > 3; en los otros 2, hallazgo casual de INR > 7).

En lo que se refiere al modelo de prótesis implicada, se documentaron los siguientes:

**Tabla 7. Modelos de prótesis implicadas:**

MODELO PROTESIS	Numero Casos
<b>Disco pivotante</b>	
<i>Bjork-shiley</i>	5 (10.6%)
<i>Sorin</i>	5 (10.6%)
<b>Doble hemidisco</b>	
<i>Carbomedics</i>	22 (46.8%)
<i>Sorin-Bicarbon</i>	11 (23.4%)
<i>St-Jude</i>	2 (4.3%)
<i>Otros</i>	2 (4.3%)

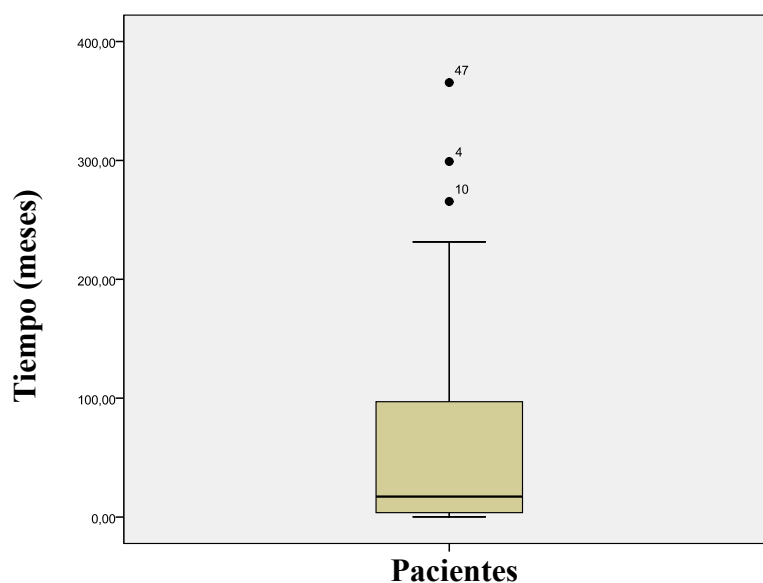


**Gráfico 15. Modelos de prótesis implicadas.**

Ningún paciente registrado era portador de prótesis tipo jaula-bola, pero cabe señalar que en los últimos años se ha dejado de implantar dicha prótesis en nuestro centro.

El tiempo medio desde la implantación de la prótesis hasta el diagnóstico de la trombosis valvular protésica no obstructiva fue de 70.87 meses, pero con una desviación estándar de 96.05 y un rango que oscilaba entre los 5 días (0.17 meses) y los 30 años (365 meses). El 25% de los casos se diagnosticaron a los 3.36 meses de la implantación de la prótesis, el 50% a los 17.20 meses y el 75% a los 8.5 años (103.23 meses).





**Gráfico 16. *Box plot* del tiempo desde implantación de prótesis hasta diagnóstico de TVPNO.**

Las diversas formas en las que se obtuvo el diagnóstico fueron las siguientes:

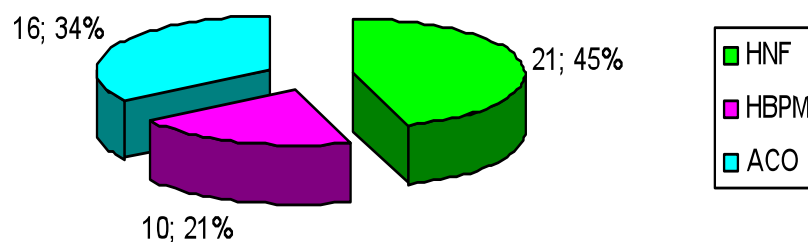
**Tabla 8. Manifestación clínica que llevó al diagnóstico:**

Manifestación clínica	Num. Casos
<b>AIT, Ictus</b>	16 (34.0%)
<b>Post-cirugía precoz</b>	11 (23.4%)
<b>Descompensación CV</b>	6 (12.8%)
<b>Fiebre (se descarta Endocarditis)</b>	4 (8.5%)
<b>Embolia coronaria</b>	4 (8.5%)
<b>Embolia periférica</b>	3 (6.4%)
<b>Cambios anticoagulación</b>	2 (4.3%)
<b>Asintomático</b>	1 (2.1%)

AIT: Accidente Isquémico Transitorio. CV: Cardio-Vascular.

Se observó que la mayoría de los casos fueron diagnosticados tras un evento embólico: cerebral en 16 pacientes, coronario en 4 pacientes, y periférico en 3 pacientes (2 casos de embolia a extremidad inferior izquierda y un caso de embolia esplénica). De los 6 casos diagnosticados por descompensación cardiovascular, 4 de ellos lo fueron descompensación de insuficiencia cardíaca con empeoramiento de clase funcional, pasando en un caso de NYHA I a II, en 2 casos de II a III y en un caso de II a IV. En otro caso, el empeoramiento de la clase funcional de II ya III se debió a una fuga peri-protésica severa, con el hallazgo de un trombo no obstructivo en la prótesis en el ecocardiograma realizado en este contexto y en el otro caso se evidenció un trombo no obstructivo como hallazgo incidental en un paciente que había ingresado por disección de aorta ascendente. En otros 2 casos se descubrió en el contexto de cambios importantes de anticoagulación (paso de acenocumarol a heparina de bajo peso molecular para la práctica de pruebas invasivas) al practicar un ecocardiograma por temor a complicaciones a nivel de la prótesis a pesar de permanecer los pacientes asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular.

El tratamiento inicial en todos los casos fue la intensificación de la anticoagulación. En algunos casos con perfusión de heparina no fraccionada (HNF), otros con administración subcutánea de heparina de bajo peso molecular (HBPM) y otros con optimización del tratamiento con acenocumarol (ACO) procurando elevar el rango de INR objetivo hasta 3.0-3.5:



HNF: Heparina No Fraccionada.  
 HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular.  
 ACO: Anti-Coagulación Oral.

**Gráfico 17. Anticoagulación elegida.**

La presentación clínica y el tratamiento anticoagulante recibido en cada caso se resumen en la siguiente tabla:

**Tabla 9. Tratamiento anticoagulante recibido y presentación clínica.**

	HNF	HBPM	ACO	Total
<i>AIT, Ictus</i>	8 casos	6 casos	2 casos	<b>16 casos</b>
<i>Post-Cirugía precoz</i>	5 casos	1 casos	5 casos	<b>11 casos</b>
<i>Descompensaciones CV</i>	2 casos	2 casos	2 casos	<b>6 casos</b>
<i>Fiebre</i>	2 casos	0 casos	2 casos	<b>4 casos</b>
<i>Embolia coronaria</i>	1 casos	0 casos	3 casos	<b>4 casos</b>
<i>Embolia periférica</i>	1 casos	1 casos	1 casos	<b>3 casos</b>
<i>Cambios Anticoagulación</i>	2 casos	0 casos	0 casos	<b>2 casos</b>
<i>Asintomatico</i>	0 casos	0 casos	1 casos	<b>1 casos</b>
<b>Total</b>	<b>21 casos</b>	<b>10 casos</b>	<b>16 casos</b>	<b>47 casos</b>

Destaca que de forma significativa, que los pacientes tratados con heparina de bajo peso molecular, en su mayoría había sido diagnosticados de trombosis valvular protésica no obstructiva a raíz de un cuadro embólico cerebral (p: 0,02). Este tratamiento se utilizó de forma casi accidental en el resto de las situaciones.

De todas las posibles variables que pudieran haber influido a la hora de seleccionar cual era el tratamiento anticoagulante a emplear en cada caso, tan solo el tamaño del trombo y el tiempo transcurrido desde la implantación de la prótesis hasta el diagnóstico de trombosis valvular protésica no obstructiva lo hicieron de forma significativa:

**Tabla 10. Variables que pudieran haber influido en la elección del tipo de anticoagulante:**

Variables	Tratamiento anticoagulante seleccionado			valor p
	HNF (21 casos; 45%)	HBPM (10 casos; 21%)	Acenocumarol (16 casos; 34%)	
Sexo varón	8 casos (38%)	7 casos (70%)	8 casos (50%)	0,68
Hipertensión arterial	8 casos (38%)	1 casos (10%)	8 casos (50%)	0,10
Dislipemia	10 casos (48%)	2 casos (20%)	8 casos (59%)	0,23
Diabetes mellitus	4 casos (19%)	0 casos	1 casos (6%)	0,12
Tabaquismo	7 casos (33%)	4 casos (40%)	8 casos (50%)	0,75
Fibrilación auricular	12 casos (57%)	4 casos (40%)	14 casos (87%)	0,15
Evento embólico	10 casos (48%)	7 casos (70%)	14 casos (87%)	0,14
NYHA III/IV	5 casos (25%)	2 casos (20%)	4 casos (25%)	0,09
<b>Trombo &gt; 10 mm</b>	<b>19 casos(90%)</b>	<b>4 casos (40%)</b>	<b>5 casos(31%)</b>	<b>0,001</b>
Tamaño prótesis (mm)	27,2 +/- 1,7	26,8 +/- 0,68	26,8 +/- 2,4	0,73
INR en el diagnóstico	2,19 +/- 1,01	2,34 +/- 1,34	3,13 +/- 1,37	0,077
INR previo	2,45 +/- 1,10	2,48 +/- 0,74	2,90 +/- 1,92	0,66
INR previo (2)	2,02 +/- 0,74	3,45 +/- 0,45	2,54 +/- 0,82	0,069
Fracción de eyección (%)	53,7 +/- 9,8	54,4 +/- 12,8	57,12 +/- 10,01	0,62
<b>Tiempo desde cirugía hasta TVPNO (meses)</b>	<b>39,7 +/- 61,5</b>	<b>166,6 +/- 105,4</b>	<b>70,9 +/- 96,1</b>	<b>0,001</b>

HNF: Heparina No Fraccionada

HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular

Más concretamente, se registraron 28 casos (60%) con trombo de tamaño > 10 mm y 19 (40%) con trombo < 10 mm, que se manejaron de la siguiente manera:

**Tabla 11. Tratamiento anticoagulante en función del tamaño del trombo.**

	HNF	HBPM	ACO	TOTAL
< 10 mm	2 (4%)	6 (13%)	11 (24%)	19 (41%)
> 10 mm	19 (41%)	4 (8%)	5 (10%)	28 (59%)
<b>Total</b>	<b>21 (45%)</b>	<b>10 (21%)</b>	<b>16 (34%)</b>	<b>47 (100%)</b>

HNF: Heparina No Fraccionada

HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular

ACO: Anti-Coagulación Oral

Por otro lado, los pacientes con trombos < 10 mm tenían significativamente más probabilidades de no ser ingresados (p: 0,02).

**Tabla 12. Manejo Ambulatorio vs. Ingresado en función del tamaño del trombo.**

	Trombo > 10 mm	Trombo < 10 mm	Total
Ambulatorio	3 (6%)	10 (21%)	13 (27%)
Ingresado	25 (53%)	9 (20%)	34 (73%)
<b>Total</b>	<b>28 (59%)</b>	<b>19 (41%)</b>	<b>47 (100%)</b>

Los pacientes manejados de forma ambulatoria se trataban con optimización de anticoagulantes orales (ACO):

**Tabla 13. Manejo ambulatorio vs. Hospitalario en función del tratamiento anticoagulante administrado.**

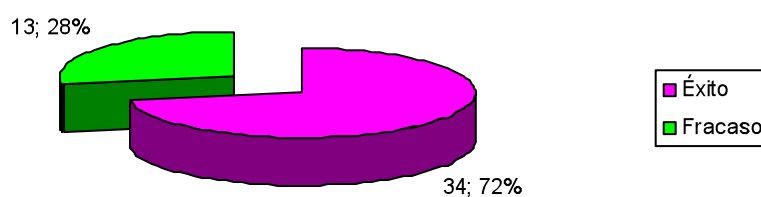
	Ambulatorio	Hospitalario	Total
HNF	0 (0%)	21 (47%)	21 (45%)
HBPM	0 (0%)	10 (20%)	10 (21%)
ACO	13 (28%)	3 (6%)	16 (34%)
<b>Total</b>	<b>13 (28%)</b>	<b>34 (73%)</b>	<b>47 (100%)</b>

HNF: Heparina No Fraccionada

HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular

ACO: Anti-Coagulación Oral

El tratamiento anticoagulante resultó efectivo en 34 (72 %) de los casos, pero en 13 (28 %) pacientes la enfermedad progresó hacia el aumento del tamaño del trombo con obstrucción protésica secundaria. En uno de los casos, además de la obstrucción valvular, se produjo además una embolia periférica.

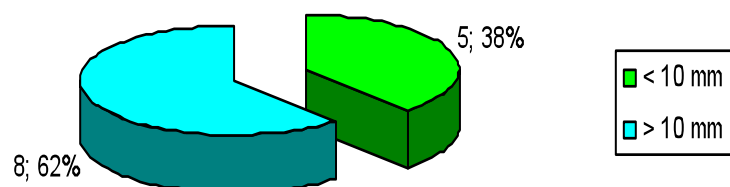


**Gráfico 18. Éxito/Fracaso del tratamiento anticoagulante.**

Es destacable que el fracaso de la anticoagulación se produjo de forma significativa en los pacientes tratados con heparina no fraccionada ( $p: 0.02$ ), siendo éstos a su vez los que predominantemente, y de forma significativa, presentaban trombos de mayor tamaño ( $p: 0.042$ ).



**Gráfico 19. Fracaso del tratamiento anticoagulante en función de la terapia anticoagulante administrada.**



**Gráfico 20. Fracaso de la anticoagulación en función del tamaño del trombo.**

Por otro lado, el sexo, la hipertensión arterial, la dislipemia, la diabetes, el tabaquismo, la presencia de fibrilación auricular y el hecho de que fuera diagnosticado por un evento embólico, no influyeron en el éxito o fracaso del tratamiento.

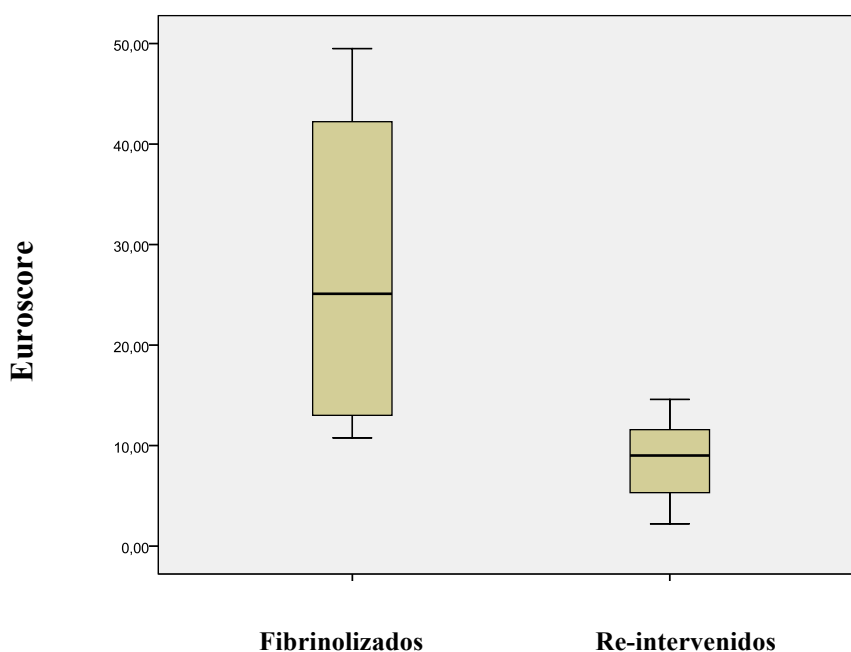
**Tabla 14. Características clínicas de los pacientes con éxito/fracaso del tratamiento anticoagulante.**

	Éxito (34 casos; 72%)	Fracaso (13 casos; 28%)	valor p
<b>Sexo varón</b>	15 casos (44%)	4 casos (30%)	0,31
<b>Hipertensión arterial</b>	11 casos (32%)	6 casos (46%)	0,38
<b>Dislipemia</b>	15 casos (44%)	5 casos (38%)	0,73
<b>Diabetes mellitus</b>	3 casos (9%)	2 casos (15%)	0,43
<b>Tabaquismo</b>	16 casos (47%)	3 casos (23%)	0,12
<b>Fibrilación auricular</b>	24 casos (70%)	9 casos (69%)	0,70
<b>Evento embólico</b>	15 casos (44%)	7 casos (54%)	0,37

En los 13 casos en los que el tratamiento anticoagulante había fracasado, en 11 fue necesaria una segunda intervención. En 2 pacientes no se realizaron nuevas intervenciones:

uno de ellos falleció por insuficiencia cardiaca congestiva refractaria, con valvulopatía múltiple e hipertensión pulmonar irreversible a las pocas horas del ingreso, y en el otro caso, se decidió no intervenir porque cualquier actuación hubiera resultado de riesgo desmedido para la situación global del paciente.

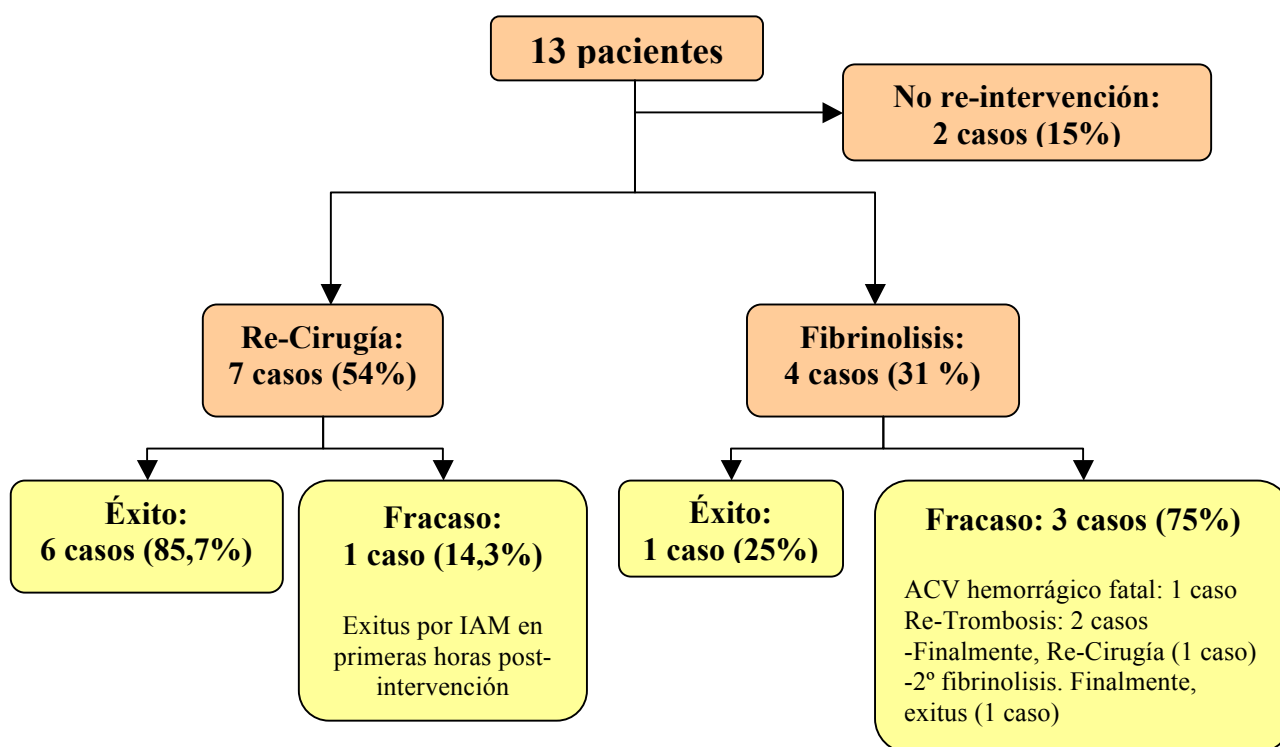
La elección del 2º tratamiento a emplear se realizó en función de la decisión del paciente y del riesgo quirúrgico valorado por el Euroscore. De tal forma que los pacientes re-intervenidos presentaban un Euroscore significativamente menor que los que se sometieron a fibrinólisis (8.51 +/- 1,7 vs 27.61 +/- 8.98; p: 0.03).



**Gráfico 21. Euroscore calculado en los pacientes re-intervenidos y en los fibrinolizados.**

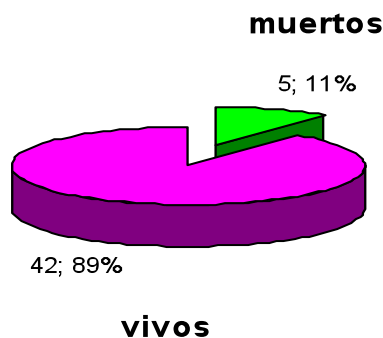


Los pacientes que precisaron una segunda intervención se manejaron y evolucionaron de la siguiente manera:



**Gráfico 22. Manejo y evolución en fase precoz de los pacientes sometidos a una segunda intervención.**

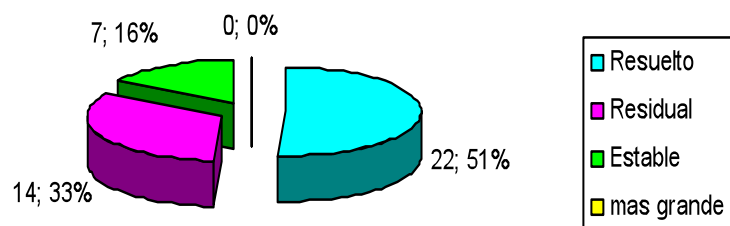
Con todo, durante el ingreso fallecieron en total 5 (11%) pacientes; además de los 4 casos que acabamos de resumir, el 5º paciente fue exitus por una neumonía nosocomial que evolucionó a shock séptico en el post-operatorio relativamente precoz tras la cirugía valvular.



**Gráfico 23. Mortalidad durante el ingreso.**

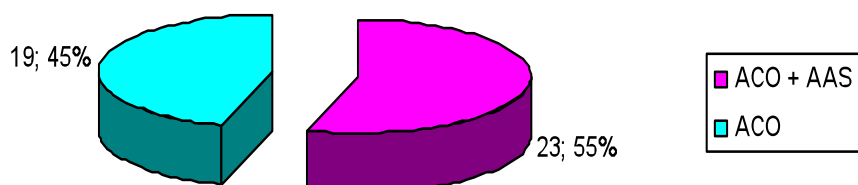
Al final del tratamiento, en 22 casos (51%) el trombo se había resuelto, en 14 casos (33%) persistía de forma residual y en 7 casos (16%) permanecía sin cambios. Éstos 7 casos evolucionaron de la siguiente manera:

- Todos ellos recibieron el alta con doble tratamiento: antiacoagulación y antiagregación.
- Una paciente, de 72 años, rechazó cualquier tipo de segunda intervención y seguimiento invasivo. Falleció 6 años más tarde por insuficiencia cardíaca terminal.
- En los otros pacientes se realizó un seguimiento ecocardiográfico estrecho, con ecocardiograma transesofágicos de control aproximadamente cada 3 meses. En el momento actual, en 2 de ellos el trombo se ha resuelto y en 3 persiste de forma residual.
- El séptimo caso es un diagnóstico reciente que actualmente realiza doble tratamiento y se encuentra en seguimiento estrecho.



**Gráfico 24. Estado del trombo al final del tratamiento.**

De los 42 casos que recibieron el alta hospitalaria, todos ellos lo hicieron con tratamiento anticoagulante y en el 55% de los casos (23 pacientes) con tratamiento antiagregante sobreañadido.



ACO: anticoagulación oral.  
AAS: ácido acetil salicílico-aspirina.

**Gráfico 25. Tratamiento al alta. Anticoagulación simple o con antiagregación añadida.**

Ninguna de las características clínicas basales de los pacientes resultó significativa a la hora de decidir añadir el tratamiento antiagregante:

**Tabla 15. Características clínicas de los pacientes altados con anticoagulación sola vs. con anticoagulación y antiagregación.**

Variables	Anticoagulación +		Valor p
	Anticoagulación (19 casos; 45%)	Antiagregación (23 casos; 55%)	
Anemia	9 casos (47%)	8 casos (35%)	0,40
Arteriopatía periférica	6 casos (32%)	7 casos (30%)	0,39
Antecedente hemorragia	2 casos (11%)	4 casos (17%)	0,28
Insuficiencia renal	4 casos (21%)	4 casos (17%)	0,43
Hipertensión arterial	5 casos (26%)	10 casos (43%)	0,25
Dislipemia	8 casos (42%)	11 casos (48%)	0,71
Diabetes mellitus	1 casos (0,5%)	4 casos (17%)	0,23
Tabaquismo	5 casos (26%)	12 casos (52%)	0,09
Fibrilación auricular	14 casos (74%)	15 casos (65%)	0,61

En el primer control de coagulación que se realizó el alta, el INR resultó de 3.03 +/- 1.53, con un rango que oscilaba entre 1.01 y 8.94. En el ecocardiograma, el gradiente transprotésico al alta resultó significativamente menor que el registrado en el momento del diagnóstico (5.79 +/- 2.1 mmHg vs. 4.76 +/- 1.74 mmHg;  $p < 0.002$ ).

Se ha realizado un seguimiento a largo plazo de éstos enfermos, con una mediana de seguimiento de 23 meses, y un seguimiento máximo de 9.6 años (116 meses). En éste periodo, el 47,6% de los pacientes (20 casos) no ha presentado eventos destacables, pero en el resto de los casos (52,4%; 22 casos) se ha registrado una incidencia notable de eventos

trombo-hemorrágicos.

De forma más concreta, en los 22 pacientes que sí presentaron eventos cardiovasculares se hallaron como primer evento tras el alta:

**Tabla 16. Eventos cardiovasculares registrados tras el alta.**

Eventos clínicos:	Num. Casos
<b>Recidiva de TVPNO</b>	6 (14,3%)
<b>TVPO</b>	1 (2,3%)
<b>Insuficiencia Cardíaca</b>	6 (14,3%)
<b>AIT, Ictus</b>	2 (4,6 %)
<b>Embolia coronaria</b>	2 (4,6%)
<b>Embolia periférica</b>	0 (0%)
<b>Hemorragias</b>	3 (6,9%)
<b>Endocarditis infecciosa</b>	1 (2,3%)
<b>Exitus</b>	1 (2,3%)

TVPNO: Trombosis Valvular Protésica No Obstructiva.

TVPO: Trombosis Valvular Protésica Obstructiva.

AIT: Accidente Isquémico Transitorio.

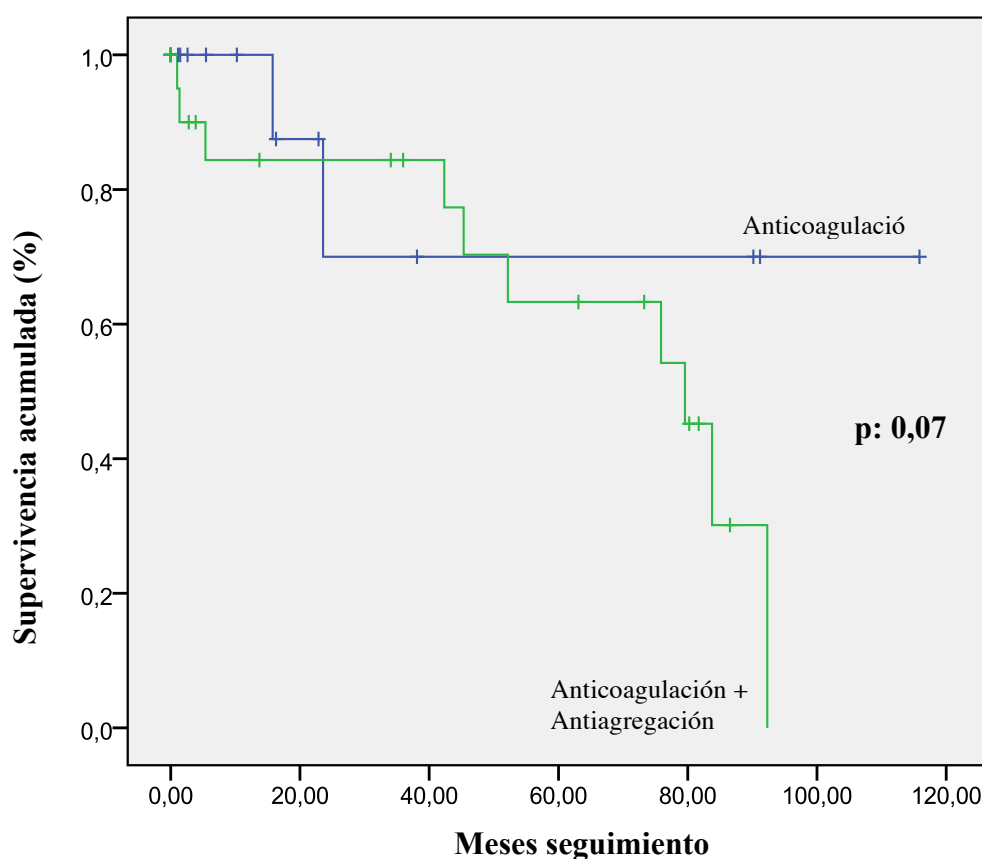
Se ha valorado si en el seguimiento a largo plazo, el hecho de que al alta recibieran anticoagulación sola o doble tratamiento haya podido influir de forma significativa en la presentación de eventos trombo-hemorrágicos.

De manera sorprendente, se han registrado más eventos trombóticos en los pacientes tratados con doble tratamiento (8 vs. 4; p: 0.07), lo cual resulta un hallazgo a valorar con cautela considerando el escaso tamaño muestral y la posibilidad de sesgo de confusión al

tratarse de un estudio observacional.

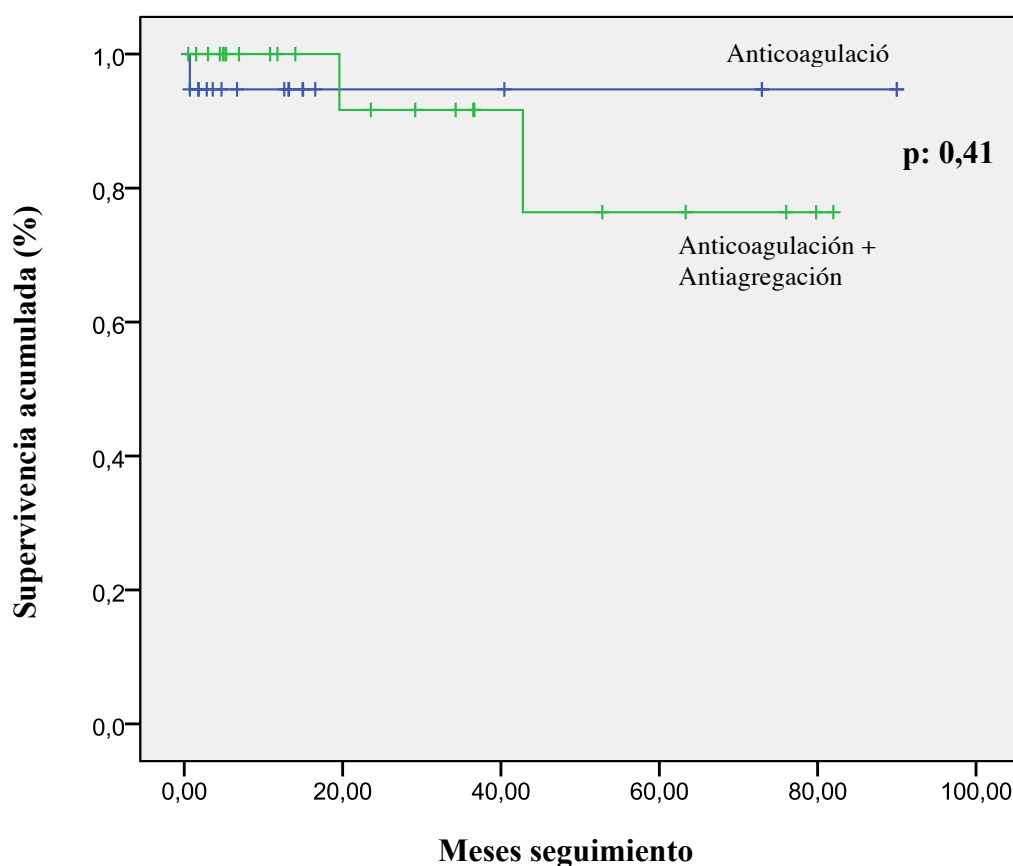
**Tabla 17. Eventos trombo-embólicos registrados durante el seguimiento en función del tratamiento recibido.**

	ACO	AAS + ACO
<b>Recidiva de TVPNO</b>	3	3
<b>TVPO</b>	0	1
<b>AIT, ictus</b>	0	2
<b>Embolia coronaria</b>	0	2
<b>Embolia periférica</b>	0	0



**Gráfico 26. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para los eventos trombo-embólicos registrados durante el periodo de seguimiento.**

Por otro lado, de forma previsible, se han registrado más hemorragias en los pacientes que recibieron el alta con doble tratamiento, aunque sin ser significativo (2 vs. 1; p: 0.41). Probablemente, también en este análisis el pequeño tamaño muestral y los sesgos de confusión también hayan influido de forma notable.



**Gráfico 27. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para los eventos hemorrágicos registrados durante el periodo de seguimiento.**

Considerando todos los eventos clínicos presentados durante todo el periodo de seguimiento, y no sólo el primer evento de cada paciente, se registraron 10 fallecimientos de causa cardiovascular y/o trombo-hemorrágica:

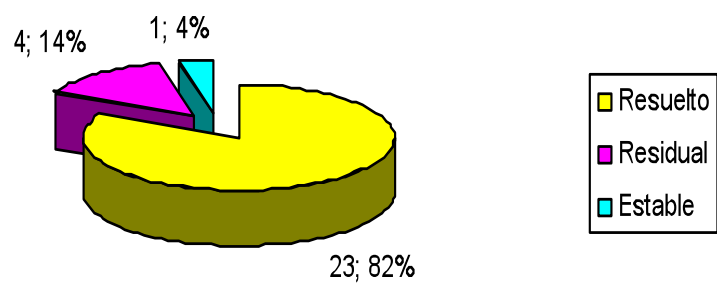
- 2 por infarto agudo de miocardio tras una *embolia coronaria*.
- 2 por infarto agudo de miocardio *sin embolia coronaria*; ambos tras recidiva de TVPNO.
- 2 accidente cerebrovascular hemorrágicos: uno de ellos tras una recidiva de TVPNO.
- 1 por Endocarditis infecciosa por *Streptococcus viridans*.
- 3 por insuficiencia cardiaca terminal.

Al final del periodo de seguimiento, el 1 de enero del 2012, tras 14 años de seguimiento (mediana 23,21 meses; rango 0,03 – 116 meses), 30 pacientes están vivos, todos en clase funcional I-II de la NYHA, con un INR medio de 3.27 +/- 1.40, con trombo resuelto o residual en todos los casos excepto la paciente recientemente diagnosticada que aún esta en seguimiento estrecho.

**Tabla 18. Características clínicas de los supervivientes al final del seguimiento.**

<b>Vivos</b>	<b>30 pacientes (64%)</b>
<b>NYHA I-II</b>	<b>100%</b>
<b>INR actual</b>	<b>3.27 +/- 1.40 (1.47-7.10)</b>
<b>Gradiente medio actual (mmHg)</b>	<b>4,44 +/- 1,55</b>





**Gráfico 28. Estado del trombo al final del seguimiento.**

## **5) CONCLUSIONES.**

La trombosis valvular protésica no obstructiva es una entidad con una tasa relevante de mortalidad y otras complicaciones trombo-hemorrágicas asociadas. Si bien se puede diagnosticar como hallazgo incidental de una imagen sugestiva de trombo en un ecocardiograma en paciente asintomático, en un porcentaje significativo de casos puede ocasionar eventos cardiovasculares, generalmente trombo-embólicos, que podrían comprometer la supervivencia del paciente. En la mayoría de los casos se documenta un irregular control de la anticoagulación previo al evento. De hecho, tanto en nuestro estudio como en una revisión de las guías clínicas del tratamiento anticoagulante en paciente portador de prótesis cardiaca publicada en el año 2011<sup>28</sup>, se evidenció que los pacientes anticoagulados se encontraban fuera del rango terapéutico esperado casi durante 2/3 del tiempo. En ocasiones, pueden identificarse interrupciones en el tratamiento con acenocumarol por otros motivos o posibles interacciones farmacológicas o con alimentos que pueden favorecer ese mal control.

Diversos estudios han mostrado que algunas prótesis presentan más riesgo de trombosis, siendo las más trombogénicas las de jaula-bola, y las menos las de doble hemidisco<sup>22,28</sup>. En nuestro estudio, paradójicamente, se han documentado más eventos absolutos en las prótesis de doble hemidisco, pero cabe destacar que en los últimos años es el único modelo de prótesis que se implanta en nuestro hospital.

Por otro lado, se acepta de forma general que el ecocardiograma transesofágico es el método “gold standard” para el diagnóstico de la trombosis protésica, y ante una alteración de la función protésica o una imagen sugestiva, se debe practicar para confirmar el diagnóstico y cuantificar el tamaño del trombo: resulta fundamental medir el tamaño del trombo, ya que

determina la gravedad del cuadro y la conducta terapéutica a adoptar.

Los trombos >10 mm generalmente precisan de ingreso hospitalario para tratamiento con infusión continua de heparina no fraccionada, y a pesar de ello, presentan peor evolución clínica, con fracaso del tratamiento casi en la mitad de los casos y necesidad de un segundo tratamiento, cirugía o fibrinólisis, en función del estatus global y del riesgo quirúrgico que presente el paciente.

En el análisis de la seguridad de estos dos tratamientos encontramos resultados dispares en los distintos estudios: se ha evidenciado una tasa de complicaciones significativamente más elevada en los pacientes fibrinolizados, tanto en la nuestra como en otras series similares<sup>46,47</sup>, aunque por otro lado, hay otros estudios muestran buenos resultados con el tratamiento fibrinolítico<sup>20,21</sup>. De todas formas, no existen estudios aleatorizados que comparen éstas dos modalidades terapéuticas y por tanto, no disponemos de datos realmente valorables para definir cual de las opciones de manejo es realmente la más eficaz en éstos pacientes. En los trombos más pequeños, el pronóstico se considera más favorable y la intensificación del rango terapéutico de la anticoagulación oral suele ser suficiente en la mayoría de los casos.

Es llamativo también que en la mayoría de los pacientes tratados con heparina de bajo peso molecular el trombo protésico se diagnostica a raíz de un evento embólico cerebral. Las guías clínicas de manejo del infarto cerebral de la Sociedad Española de Neurología<sup>48</sup> destacan la ausencia de datos concluyentes acerca del beneficio de infusión de heparina no fraccionada, que en todo caso se contrarrestan con su elevado riesgo hemorrágico, por la remarcable probabilidad de transformación hemorrágica e incremento del tamaño del infarto

cerebral y la severidad de los síntomas. Por otro lado, subrayan una reducción no significativa del riesgo de muerte y de discapacidad, y un incremento que no es significativo de hemorragias intracraneales con heparina de bajo peso molecular. Quizá, por todo, hay cierta contención a la hora de iniciar perfusión de heparina no fraccionada, a pesar de la evidencia de trombo protésico, predominando el tratamiento con heparina de bajo peso molecular en el manejo global de estos pacientes.

Tras la resolución del cuadro clínico inicial, al considerar el tratamiento al alta, las guías clínicas recomiendan añadir un antiagregante al tratamiento anticoagulante a los pacientes que han presentado el evento trombótico a pesar de la anticoagulación. No obstante, en la práctica, se debe individualizar cada caso, tratando de equilibrar el riesgo de tromboembolia con el riesgo hemorrágico de cada paciente en particular.

En el seguimiento a largo plazo, destaca una incidencia elevada de eventos adversos, documentándose complicaciones trombo-hemorrágicas en más de la mitad de los pacientes. Se ha producido una incidencia notable de recidivas, que curiosamente se han producido con mayor frecuencia en el grupo que se encontraba desde el alta con tratamiento antiagregante sobreañadido al anticoagulante. Este resultado paradójico se debe evaluar con cautela dado que probablemente este influido por el pequeño tamaño muestral y la posibilidad de sesgo de confusión al tratarse de un estudio observacional. Sería necesario un estudio prospectivo y con mayor potencia estadística para obtener resultados fiables que se puedan inferir a la población general. Por otra parte, desafortunadamente, no encontramos en la literatura ningún estudio que haya realizado un seguimiento a largo plazo de esta entidad, por lo que no podemos comparar los hallazgos con otros análisis.

Éstos resultados denotan la absoluta importancia que tiene el exquisito control de la terapia antitrombótica en los pacientes portadores de prótesis valvulares cardíacas.

## **6) LIMITACIONES DEL ESTUDIO.**

La limitación principal del estudio es el escaso tamaño muestral que condiciona reservas a la hora de generalizar los resultados obtenidos a partir de 47 casos a la población general. Por otro lado, el hecho de que se trate de un análisis retrospectivo de una serie de pacientes, imposibilita la obtención de información que podría ser relevante. Tan sólo un trabajo prospectivo aleatorizado y multicéntrico podría aclarar los mayores interrogantes asociados a manejo de ésta entidad, pero llevar a cabo un estudio de éstas características resulta poco factible, ya que, afortunadamente, se trata de una entidad poco frecuente.

## **7) BIBLIOGRAFÍA.**

1. Vahanian A, Iung B, Pierard L, Dion R, Pepper J. Valvular heart disease. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, eds. The ESC Textbook of Cardiovascular medicine. Malden/Oxford/Victoria: Blackwell Publishing Ltd; 2006. p625-670.
2. Soler-Soler J, Galve E. Worldwide perspective of valve disease. *Heart* 2000; 83:721-725.
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; 13: 1231-43.
4. Braunwald E, Perloff JK, Physical examination of the heart and circulation. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, Braunwald's Heart Disease: Textbook of Cardiovascular Heart Disease. 8th edition. Philadelphia, PA.
5. Leatham A. Systolic murmurs. *Circulation* 1958;1: 601-611.
6. Shaver JA, Salerni R. Auscultation of the heart. In: The Heart. New York, NY: McGraw-Hill, 1994: 253-314.
7. O'Rourke RA, Braunwald E. Physical examination of the cardiovascular system. In: Principles of Internal Medicine. New York, NY: McGraw-Hill, 1998: 1231-7.
8. Shaver JA. Cardiac auscultation: a cost-effective diagnostic skill. *Curr Probl Cardiol* 1995; 20: 441-530.
9. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guidelines update for the clinical application of echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol* 2003; 43: 954-70.
10. Yoshida K, Yoshikawa J, Shakudo M, et al. Color Doppler evaluation of valvular regurgitation in normal subjects. *Circulation* 1988; 78: 840-7.
11. Xu M, McHaffie DJ. Nonspecific systolic murmurs. an audit of the clinical value of echocardiography. *N Z Med J* 1993;106:54-6.
12. Fink JC, Schmid CH, Selker HP. A decision aid for referring patients with systolic murmurs for echocardiography. *J Gen Intern Med* 1994; 9:479-84.
13. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA, for the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature Standards Committee of the American Society of Echocardiography. Recommendations of quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 167-184.

14. Scott D. Barnett, PhD, Niv Ad, MD. Surgery for aortic and mitral valve disease in the United States: A trend of change in surgical practice between 1998 and 2005. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:1422-1429.
15. Guidelines on the management of valvular heart disease The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology *European Heart Journal* (2007) 28, 230–268 Authors/Task Force Members, Alec Vahanian (Chairperson) Paris (France)\*, Helmut Baumgartner, Vienna (Austria), Jeroen Bax, Leiden (The Netherlands), Eric Butchart, Cardiff (UK), Robert Dion, Leiden (The Netherlands), Gerasimos Filippatos, Athens (Greece), Frank Flachskampf, Erlangen (Germany), Roger Hall, Norwich (UK), Bernard Iung, Paris (France), Jaroslaw Kasprzak, Lodz (Poland), Patrick Nataf, Paris (France), Pilar Tornos, Barcelona (Spain), Lucia Torracca, Milan (Italy), Arnold Wenink, Leiden (The Netherlands).
16. 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 (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. 2006 WRITING COMMITTEE MEMBERS, Robert O. Bonow, Blase A. Carabello, Kanu Chatterjee, Antonio C. de Leon, Jr, David P. Faxon, Michael D. Freed, William H. Gaasch, Bruce W. Lytle, Rick A. Nishimura, Patrick T. O'Gara, Robert A. O'Rourke, Catherine M. Otto, Pravin M. Shah, and Jack S. Shanewise *Circulation*. 2008;118:e523-e661.
17. Azpitarte J, Alonso AM, Garcia Gallego F, Gonzalez Santos JM, Pare C, Tello A. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en Valvulopatías. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1209-1278.
18. Butchart EG, Gohlke-Barwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, Prendergast B, Iung B, Bjornstad H, Leport C, Hall JCR, and Alec Vahanian on behalf of the Working Groups on Valvular Heart Disease, Thrombosis, and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology, European Society of Cardiology. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *European Heart Journal* 2005; 26: 2463-2471.
19. Charles R. McKay, MD. Prosthetic Heart Valve Thrombosis, What can be done with regard to Treatment? *Circulation*, 1993; 87: 294-296.
20. Lengyel M, Horstkotte D, Völler H, Mistian WP; Working Group Infection, Thrombosis, Embolism and Bleeding of the Society for Heart Valve Disease. Recommendations for the management of prosthetic valve thrombosis. *J Heart Valve Dis*. 2005 Sep;14(5):567-75.
21. Lengyel M, Vegh G, Vándor L. Thrombolysis is superior to heparin for non-obstructive mitral mechanical valve thrombosis. *J Heart Valve Dis*. 1999; 8(2):167-173.

22. Dasi LP, Simon HA, Sucusky P, Yoganathan AP. Fluid mechanics of artificial heart valves. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2009; 36:1137-1145.
23. ElBardissi AW, DeBardino DJ, Chen FY, Yamashita MH, Cohn LH. Is early antithrombotic therapy necessary in patients with bioprosthetic aortic valves in normal sinus rhythm? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 109:858-870.
24. Rinaldi C, Heppell R, Chambers J. Treatment of left-sided prosthetic valve thrombosis: Thrombolysis or surgery? *J Heart Valve Dis*. 2002; 11:839-843.
25. Lengyel M, Fuster V, Keltai M, et al. Guidelines for management of left-sided prosthetic valve thrombosis: a role for thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30:1521-6.
26. Becker R, Eisenberg P, Turpie A, et al. Pathologic features and prevention of thrombotic complications associated with prosthetic heart valves: Fundamental principles and the contribution of platelets and thrombin. *Am Heart J*. 2001; 141:1025-37.
27. Little S, Massel D. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; 4:CD003464.
28. Leira TT, Lopes RD, Williams JB, Katz JN, Kalil RA, Alexander JH. Antithrombotic therapies in patients with prosthetic heart valves: guidelines translated for the clinician. *J Thromb Thrombolysis*. 2011; 31:514-522.
29. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 1995; 333:11-17.
30. Torn M, Cannegieter SC, Bollen WL et al. Optimal level of oral anticoagulation therapy for the prevention of arterial thrombosis in patients with mechanical heart valve prostheses, atrial fibrillation, or myocardial infarction: a prospective study of 4202 patients. *Arch Intern Med*. 2009; 169:1203-1209.
31. Acar J, Iung B, Boissel JP, Samama MM, Michel PL, Teppe JP, Pony JC, Breton HL, Thomas D, Isnard R, de Gevigney G, Viguier E, Sfihi A, Hanania G, Ghannem M, Mirode A, Nemoz C. AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation* 1996 nov 1;94(9):2107-12.
32. Huth C, Friedl A, Rost A, for the GELIA study investigator group. Intensity of oral anticoagulation after implantation of St Jude Medical aortic prosthesis: analysis of the GELIA database (GELIA 4). *Eur Heart J* 2001;3(Suppl. Q):Q33–Q38
33. Petersen P, Grind M, Adler J. Ximelagratan versus warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. SPORTIF II: a dose guiding, tolerability and safety study. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41:1445-1451.
34. Butchart EG, Ionescu A, Payne N, Giddings J, Grunkemeier FL, Frase AG. A new scoring system to determine thromboembolic risk after heart valve replacement. *Circulation*, 2003. 108:68-74.
35. Iung B, Cormier B, Dadez E, Drissi MF, Tsezana R, Viguier E, Caviezel B, Michel PL, Samama M,



- Vahanian A, Acar J. Small abnormal echos after mitral valve replacement with bileaflet mechanical prostheses: predisposing factors and effect on thromboembolism. *J Heart Valve Dis* 1993;2:259–266.
36. Hussein Ali Bassiri MD, Najmeh Reshadati MD, Anida Sadegphour MD, FASE, Majid Kiavar MD and Jafar Hashemi MD. Detection on non-obstructive prosthetic valve thrombosis: clinical significance and associations. *Iranian Heart Journal* 2009; 10 (2):20-24.
  37. Gueret P, Vignon P, Fournier P, et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis and management of nonobstructive thrombosis of mechanical mitral valve prosthesis. *Circulation* 1995;91:103–110.
  38. Montorsi P, De Bernardi F, Muratori M, Cavoretto D, Pepi M. Role of cine-fluoroscopy, transthoracic, and transesophageal echocardiography in patients with suspected prosthetic heart valve thrombosis. *Am J Cardiol*. 2000 Jan 1; 85(1):58-64.
  39. Dzavik V, Cohen G, Chan K. Role of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of prosthetic valve thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:1829-1833.
  40. Iung B, Cormier B, Dadez E, Drissi MF, Tsezana R, Viguier E, Caviezel B, Michel PL, Samama M, Vahanian A, Acar J. Small abnormal echos after mitral valve replacement with bileaflet mechanical prostheses: predisposing factors and effect on thromboembolism. *J Heart Valve Dis* 1993;2:259–266.
  41. Malergue MC, Temkine J, Slama M, et al. Intérêts de l'échocardiographie transoesophagienne systématique postopératoire précoce des remplacements valvulaires mitraux: une étude prospective sur 50 patients. *Arch Mal Coeur* 1992;85:1299–304.
  42. Dadez E, Iung B, Cormier B, et al. Echocardiographie transoesophagienne précoce après remplacement valvulaire mitral. Signification des petits échos anormaux. *Arch Mal Coeur* 1994;87:23–30.
  43. Bonnefoy E, Perinetti M, Girard C, et al. Echocardiographie transoesophagienne systématique dans les 24 premières heures postopératoires après remplacement valvulaire mitral. *Arch Mal Coeur* 1995;88:315–9.
  44. Hussein Ali Bassiri MD, Najmeh Reshadati MD, Anida Sadegphour MD, FASE, Majid Kiavar MD and Jafar Hashemi MD. Detection on non-obstructive prosthetic valve thrombosis: clinical significance and associations. *Iranian Heart Journal* 2009; 10 (2):20-24.
  45. Laplace G, Laffite S, Labèque JN, Perron JM, Baudet E, Deville C, Roques X, Roudaut R. Clinical significance of early thrombosis after prosthetic mitral valve replacement: a postoperative monocentric study of 680 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Apr 7; 43(7):1283-90.
  46. Roudaut R, Labbe T, Lorient-Roudaut MF, Gosse P, Baudet E, Fontan F, Besse P, Dallochio M. Mechanical cardiac valve thrombosis. Is fibrinolysis justified? *Circulation* 1992 nov; 86(5 Suppl):II8-15.
  47. Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF, Courtault C, Perron JM, Jais C, Pillois X, Coste P, DeMaria A.

Fibrinolysis of mechanical prosthetic valve thrombosis: a single-center study of 127 cases. J Am Coll Cardiol 2003;41:653– 658.

48. J. A. Egidio, M. Alonso de Leciana, E. Martinez Vila, E. Díez Tejedor. Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares. Guías y protocolos de la Sociedad Española de Neurología. Guía para el manejo del infarto cerebral agudo, capítulo 3. San Lorenzo del Escorial, 2002.