

Anticoagulación precoz con warfarina en pacientes sometidos a sustitución valvular aórtica por bioprótesis. Ensayo prospectivo randomizado. Análisis interino

Amparo Fernández¹, Gimena Loza², María José Arocena¹, Martín Canessa¹, Víctor Dayan^{1,2}

Resumen

Introducción: aunque las bioprótesis son menos trombogénicas que las válvulas mecánicas; la trombosis de estas es una entidad cada vez más reconocida como causa de disfunción protésica potencialmente reversible. No está definido el beneficio de la anticoagulación rutinaria versus antiagregación plaquetaria luego de la sustitución valvular aórtica (SVA) por bioprótesis. La anticoagulación precoz podría asociarse a menores gradientes transprotésicos con similar riesgo de complicaciones.

Objetivos: el objetivo primario es determinar si existe una diferencia significativa en la variación del gradiente transprotésico medio al año de la SVA entre las dos estrategias de tratamiento antitrombótico. Los objetivos secundarios son la comparación de la variación del gradiente máximo y del área valvular aórtica, y parámetros clínicos que incluyen la Clase Funcional de la New York Heart Association, las tasas de sangrado mayor y menor y la incidencia de eventos embólicos. Este trabajo representa el análisis interino a 3 meses de un proyecto a más largo plazo, y se propone mostrar los resultados preliminares de los puntos finales previamente definidos.

Métodos: se presenta el análisis interino de un ensayo randomizado multicéntrico. Todos los pacientes sometidos a SVA por bioprótesis porcinas fueron sucesivamente reclutados en dos centros de cirugía cardíaca desde el 01/01/2019 hasta el 01/09/2019. El grupo anticoagulación recibió warfarina durante los primeros 3 meses y ambos recibieron aspirina a largo plazo. Se realizaron instancias de seguimiento clínicas y ecocardiográficas antes del alta, a los 3 meses y al año.

Resultados: se reclutaron 107 pacientes; 46% de ellos fueron randomizados al grupo anticoagulación y 54% al grupo control. No existieron diferencias en las características basales. Tampoco existieron diferencias significativas entre ambos grupos en la variación entre el alta y los 3 meses del área valvular protésica, coeficiente de obstrucción, gradiente máximo ni gradiente medio ni en la clase funcional. En cuanto a las complicaciones, no existieron eventos embólicos y los sangrados no difirieron significativamente entre ambos grupos.

Conclusiones: la anticoagulación no modificó la variación de los gradientes transprotésicos a los 3 meses. Asimismo, no produjo mayor incidencia de efectos adversos. Todavía no está dilucidado si la anticoagulación precoz con warfarina luego de la SVA tiene impacto en los resultados a largo plazo.

Palabras clave SUSTITUCIÓN VALVULAR AÓRTICA
BIOPRÓTESIS
ANTICOAGULACIÓN
TROMBOSIS DE LA BIOPRÓTESIS
TROMBOEMBOLIA
ECOCARDIOGRAMA

1. Instituto Nacional de Cirugía Cardíaca.

2. Centro Cardiovascular Universitario, Hospital de Clínicas.

Correspondencia: María Amparo Fernández. Correo electrónico: ampiblu@gmail.com

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

El trabajo cuenta con financiación de la Agencia Nacional de Investigación e Innovación.

Recibido: May 30, 2022; aceptado: May 9, 2023.

Early anticoagulation with warfarin in patients undergoing bioprosthetic aortic valve replacement. Randomized prospective trial. Interim analysis

Abstract

Introduction: although bioprostheses are less thrombogenic than mechanical valves, bioprosthesis valve thrombosis is an increasingly recognized entity that can cause potentially reversible prosthetic valve dysfunction. There is a lack of consensus whether to use anticoagulation after aortic valve replacement (AVR) or antiplatelet therapy. Our hypothesis is that early anticoagulation is associated with lower transprosthetic gradients with similar risk of complications.

Objective: primary objective is to determine if there is a significant difference in the variation of the mean transprosthetic gradient (ΔGm) one year after SVA between the two antithrombotic treatment strategies. Secondary objectives are the comparison of the variation of maximum gradient and aortic valve area, and clinical parameters including NYHA functional class, major and minor bleeding rates, and the incidence of embolic events. This work represents the 3-month interim analysis of a longer-term project, and is intended to show the preliminary results of the previously defined end points.

Methods: this is an interim analysis of a multicenter randomized trial. All patients who underwent AVR by porcine bioprostheses were successively recruited in two cardiac surgery centers in Montevideo between 01/01/2019 and 01/09/2019. The anticoagulation group received warfarin for 3 months. Both groups received aspirin. Clinical and echocardiographic follow-up consultations were performed before discharge, at 3 months, and at 1 year.

Results: 107 patients were recruited, 46% were randomized to the anticoagulation group and 54% to the control group. There were no differences in baseline characteristics. There were no significant differences between the two groups in the variation between discharge and 3 months of effective orifice area, doppler velocity index, peak gradient and mean gradient. There were also no differences between both groups in functional class. Regarding complications, there were no embolic events and bleeding did not differ significantly.

Conclusions: in this study, anticoagulation did not modify the variation of transprosthetic gradients at 3 months. Likewise, it did not produce a higher incidence of adverse effects. It remains unclear whether early anticoagulation with warfarin after AVR has an impact on long-term outcomes.

Keywords AORTIC VALVE REPLACEMENT
BIOPROSTHESIS
ANTICOAGULATION
BIOPROSTHETIC VALVE THROMBOSIS
THROMBOEMBOLISM
ECHOCARDIOGRAM

Anticoagulação precoce com varfarina em pacientes submetidos à troca valvar aórtica por bioprótese. Ensaio prospectivo randomizado. Análise provisória

Resumo

Introdução: embora as biopróteses sejam menos trombogênicas que as mecânicas, a trombose de biopróteses é uma entidade cada vez mais reconhecida como causa de disfunção protética potencialmente reversível. A anticoagulação de rotina após a substituição da valva aórtica por bioprótese (SVA) não está definida. Nossa hipótese é que a anticoagulação precoce está associada a menores gradientes transprotéticos com risco semelhante de complicações.

Objetivo: o objetivo principal é determinar se há uma diferença significativa na variação do gradiente transprotético médio (ΔGm) um ano após SVA entre as duas estratégias de tratamento antitrombótico. Os objetivos secundários são a comparação da variação do gradiente máximo e da área valvar aórtica e parâmetros clínicos, incluindo NYHA CF, taxas de sangramento maior e menor e incidência de eventos embólicos. Este trabalho representa a análise intercalar de 3 meses de um projeto de longo prazo, e pretende mostrar os resultados preliminares dos pontos finais previamente definidos.

Métodos: apresenta-se a análise interina de um estudo multicêntrico randomizado. Todos os pacientes submetidos a SVA por biopróteses suínas foram sucessivamente recrutados em dois centros de cirurgia cardíaca em Montevideu, durante um período de recrutamento de 1/1/2019 a 1/9/2019. O grupo de anticoagulação recebeu warfarina por 3 meses. Ambos os grupos receberam aspirina. Foram realizadas consultas médicas clínicas e ecocardiográficas antes da alta, aos 3 meses e ao 1 ano.

Resultados: foram recrutados 107 pacientes, 46% foram randomizados para o grupo anticoagulação e 54% para o grupo controle. Não houve diferenças nas características basais. Não houve diferenças significativas entre os dois grupos da variação entre alta e 3 meses na área valvar, coeficiente de obstrução, gradiente máximo ou gradiente médio. Também não houve diferenças entre os dois grupos na classe funcional. Em relação às complicações, não houve eventos embólicos e sangramentos não diferiram significativamente.

Conclusões: neste estudo, a anticoagulação não modificou a variação dos gradientes transprotéticos aos 3 meses. Da mesma forma, não produziu maior incidência de efeitos adversos. Ainda não está claro se a anticoagulação precoce com varfarina após SVA tem impacto nos resultados a longo prazo.

Palavras-chave SUBSTITUIÇÃO VALVAR AÓRTICA

BIOPRÓTESE

ANTICOAGULAÇÃO

TROMBOSE DE BIOPRÓTESES

EVENTOS EMBÓLICOS

ECOCARDIOGRAMA

Principales aportes

El uso de anticoagulación precoz sistemática en pacientes tras el implante de bioprótesis aórtica es muy discutido. Este estudio aporta a este debate, dado que no encontró que la anticoagulación mejorara los perfiles hemodinámicos de las bioprótesis a mediano plazo. A pesar de ello, en nuestro estudio la anticoagulación precoz no aumentó el riesgo de sangrados; es, por lo tanto, segura durante los primeros 3 meses del posoperatorio.

Introducción

La cirugía de sustitución valvular aórtica (SVA) fue introducida en la década del cincuenta, como tratamiento indicado más frecuentemente para la estenosis aórtica severa. Al inicio se utilizaron válvulas mecánicas y más adelante, en la década del sesenta, prótesis biológicas⁽¹⁾. Recientemente ha aumentado el uso de bioprótesis, tanto en cirugía cardíaca como por el advenimiento de las prótesis transcáteter para tratamiento percutáneo de la estenosis aórtica. El incremento en el uso de las válvulas biológicas para la SVA quirúrgica puede ser atribuido a los avances en la tecnología de las bioprótesis y a un mayor intervencionismo quirúrgico en la población anciana, donde los dispositivos bioprotésicos son preferidos.

Aunque las prótesis biológicas son menos trombogénicas que las mecánicas, la trombosis de la válvula protésica biológica (TVPB) es una entidad cada vez más reconocida a nivel mundial como causa de disfunción protésica potencialmente reversible. Está presente en el 11% de las bioprótesis explantadas por disfunción valvular⁽²⁾.

A pesar de que se ha visto que la TVPB es menos frecuente en pacientes que se anticoagulan^(3,4), no se ha podido demostrar un efecto clínico beneficioso neto en la anticoagulación de rutina en la SVA transcáteter o quirúrgica^(5,7).

Debido a ello, en la guía de valvulopatías de la American College of Cardiology y la American Heart Association (ACC/AHA) 2020, la indicación de anticoagulación con antagonistas de la vitamina K (AVK) para las bioprótesis durante un período de 3 a 6 meses (en pacientes con bajo riesgo de hemorragia) es indicación clase IIa nivel de evidencia B⁽⁸⁾. En la guía de la European Society of Cardiology (ESC) 2021, el tratamiento anticoagulante con AVK (o alternativa e indistintamente con dosis bajas de aspirina) debe considerarse en los primeros 3 meses luego de la SVA por bioprótesis, indicación clase IIa nivel de evidencia B⁽⁹⁾.

Las complicaciones trombóticas y embólicas, así como los sangrados vinculados a la anticoagulación, son los factores más importantes de morbimortalidad posoperatoria en estos pacientes. En numerosos estudios prospectivos observacionales el tratamiento con anticoagulantes reduce la incidencia de complicaciones tromboembólicas sistémicas, ataque cerebrovascular (ACV) y la morbimortalidad sin un aumento significativo del sangrado⁽¹⁰⁾, incluyendo pacientes mayores de 80 años⁽¹¹⁾.

Nuestra institución ha publicado un estudio retrospectivo con control prospectivo⁽¹²⁾ que incluyó 103 pacientes sometidos a SVA por bioprótesis, divididos en dos grupos según el uso o no de anticoagulantes orales (ACO) en el posoperatorio precoz. En el control ecocardiográfico realizado en promedio a los 2 años de la SVA, los pacientes anticoagulados presentaron gradientes transvalvulares e insuficiencia protésica significativamente menores. En cuanto a los resultados clínicos, un porcentaje significativamente mayor de los pacientes del grupo con ACO presentó mejoría en la clase funcional (CF) de la New York Heart Association (NYHA), mientras que un mayor número de pacientes sin ACO presentó peoría en su CF de la NYHA. Ningún paciente presentó episodios de sangrado o

ACV. Se concluyó que el uso de ACO durante los primeros tres meses del posoperatorio de SVA con bioprótesis se asocia a menores gradientes transvalvulares y menor incidencia de insuficiencia protésica en el seguimiento a mediano plazo. Se planteó que ambos factores podrían explicar la mejoría significativa de la NYHA en pacientes con anticoagulación precoz.

De acuerdo con estos resultados, se decidió realizar un ensayo clínico aleatorizado con la hipótesis de que la anticoagulación precoz en la SVA se asocia a menor incremento del gradiente transprotésico a mediano plazo con similar riesgo de complicaciones en la evolución.

Objetivos

El objetivo primario del ensayo es determinar si existe una diferencia significativa en la variación del gradiente transprotésico medio (Δ Gm) al año de la SVA entre las dos estrategias de tratamiento antitrombótico. Los objetivos secundarios son la comparación de la variación del gradiente máximo y del área valvular aórtica (AVA), y parámetros clínicos que incluyen la CF de la NYHA, las tasas de sangrado mayor y menor y la incidencia de eventos embólicos. Este trabajo se representa el análisis interino a 3 meses de un proyecto a más largo plazo, y se propone mostrar los resultados preliminares de los puntos finales previamente definidos.

Definiciones operativas

El sangrado mayor se definió como aquel sangrado evidente asociado a una caída en la hemoglobina de al menos 3,0 g/dl o que requirió transfusión de dos unidades de glóbulos rojos, o que requirió hospitalización o cirugía o que causó injuria permanente (y que no entra en la categoría de sangrado fatal o discapacitante) según la Valve Academic Research Consortium-2 (VARC-2)⁽¹⁵⁾. El sangrado menor se definió como cualquier sangrado que no califica como mayor ni fatal ni discapacitante.

La mortalidad operatoria se definió como la mortalidad por todas las causas dentro de los primeros 30 días de la cirugía o durante la hospitalización de la cirugía si la estadía posoperatoria era mayor de 30 días, también de acuerdo con el documento de la VARC-2⁽¹⁵⁾.

La mejoría en la CF de la NYHA se definió como un descenso en la CF de la NYHA de al menos un grado.

Los eventos embólicos se refirieron a ACV, accidente isquémico transitorio (AIT) y embolia fuera del sistema nervioso central.

Métodos

Se trata de un estudio prospectivo randomizado abierto multicéntrico, realizado en dos centros de cirugía cardíaca en Montevideo (Instituto Nacional de Cirugía Cardíaca y Centro Cardiovascular

Universitario del Hospital de Clínicas). El período de reclutamiento comenzó el primero de enero de 2019 y finalizó el 13 de marzo de 2020. Se presenta en este trabajo el análisis interino de los resultados obtenidos hasta el primero de setiembre de 2019.

Criterio de inclusión: Todos los pacientes consecutivos que se sometieron a SVA con bioprótesis porcinas con o sin revascularización miocárdica concomitante fueron sucesivamente reclutados en ambas instituciones.

Criterios de exclusión: cirugía concomitante de la válvula mitral, contraindicaciones para el uso de anticoagulación, indicación de anticoagulación por otras causas, indicación de doble terapia antiplaquetaria, plaquetopenia (menor de 90.000/mm³), endocarditis activa, disección de aorta y testigos de Jehová. Se realizó randomización simple en cada centro.

El grupo de anticoagulación (AC) recibió warfarina, iniciada a las 48 horas poscirugía, en dosis ajustada para un INR objetivo de 2,5 durante un período de 3 meses. Ambos grupos recibieron tratamiento antiplaquetario con aspirina 100 mg por día. En aquellos pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica concomitante, el grupo control recibió 325 mg de aspirina en lugar de 100 mg, y el grupo AC recibió 100 mg.

Para evaluar la calidad de la anticoagulación con warfarina, se calculó el tiempo en rango terapéutico (TTR) para cada paciente usando el método de interpolación lineal de Rosendaal⁽¹³⁾. Asimismo, se calculó la proporción de INR que estaba dentro del rango terapéutico.

Cirugía

El reemplazo valvular aórtico se realizó mediante esternotomía mediana completa con circulación extracorpórea, hipotermia general leve y paro cardiopléjico. Se abordó la aorta mediante aortotomía transversal, se resecó la válvula y se descalcificó el anillo. El anillo aórtico se midió utilizando los medidores de los fabricantes y el tamaño de la prótesis se seleccionó según la superficie corporal de los pacientes. La marca de la prótesis fue decidida por el cirujano entre las marcas St. Jude, Mosaic y Hancock II Ultra. En todos los casos se realizó implantación supraanular de la prótesis.

Ecocardiograma

El ecocardiograma transtorácico (ETT) fue realizado en todos los pacientes antes de la cirugía. Se realizaron instancias de seguimiento que consistieron en evaluación clínica y ecocardiográfica antes del alta, a los 3 meses y al año del procedimiento. Los siguientes parámetros ecocardiográficos fueron analizados: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, diámetro de la aurícula

izquierda, área efectiva valvular aórtica (AVA) absoluta e indexada, coeficiente de obstrucción (CO), gradiente medio, gradiente máximo e insuficiencia aórtica (ausente, mínima, leve, moderada, severa). Los valores de los ETT pre-alta fueron considerados como los datos basales para las comparaciones. Los ETT fueron realizados de acuerdo con la guía de la Sociedad Americana de Ecocardiografía⁽¹⁴⁾, con los gradientes de presión derivados de la fórmula de Bernoulli modificada y el AVA calculada por ecuación de continuidad. Los ecocardiografistas fueron ciegos respecto al tratamiento asignado.

Se compararon los parámetros ecocardiográficos del ETT basal con los de los 3 meses en cada grupo. Esta diferencia (expresada como Δx), fue a su vez comparada entre los dos grupos, y se analizó su posible significación estadística.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó en la población por intención de tratar. Para el análisis por protocolo, los pacientes que recibieron al menos una dosis de warfarina y tenían al menos un INR >2 fueron considerados dentro del grupo AC.

El cálculo de tamaño muestral se realizó con base en los hallazgos previos de este grupo de trabajo con un poder de 90% y un error de tipo 1 de 0,05 con la intención de encontrar una diferencia en el gradiente medio de 3 mmHg con una varian-

za de 49 mmHg. Se estimó una muestra de 114 pacientes, considerando una pérdida de seguimiento de aproximadamente 20%; el tamaño de la muestra final fue de 143 pacientes.

Las variables cualitativas se presentan como números absolutos y porcentajes. Su comparación se realizó mediante chi cuadrado y el *Fisher exact test*. Las variables cuantitativas se expresan como media \pm DE y se compararon mediante test de t. En caso de no cumplir supuestos de normalidad, se realizó el test no paramétrico Mann-Whitney U. Se llevó a cabo un análisis de regresión lineal múltiple para evaluar la interacción de la anticoagulación con el objetivo primario.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por un Comité de Ética institucional. Todos los pacientes participantes firmaron un consentimiento informado.

Resultados

Entre el primero de enero de 2019 y el primero de setiembre de 2019, se reclutaron 107 pacientes, 49 (45,8%) de ellos fueron randomizados al grupo AC y 58 (54,2%) al grupo control.

Características basales

No existieron diferencias significativas en las características basales entre ambas poblaciones (ta-

Tabla 1. Características basales demográficas clínicas y quirúrgicas (n = 107).

| | Control n = 58 (54,2%) | ACO n = 49 (45,8%) | Valor p |
|-------------------------|------------------------|---------------------|---------|
| Edad | 73,6 \pm 7,3 años | 72,6 \pm 7,7 años | NS |
| Sexo femenino | 26 (44,8%) | 23 (46,9%) | NS |
| HTA | 46 (79,3%) | 42 (85,7%) | NS |
| DM | 25 (43,1%) | 17 (34,7%) | NS |
| Dislipemia | 38 (65,5%) | 28 (57,1%) | NS |
| Tabaquismo | 27 (46,6%) | 20 (40,8%) | NS |
| EPOC | 5 (8,6%) | 5 (10,2%) | NS |
| IAM previo | 6 (10,3%) | 6 (12,5%) | NS |
| Cirugía cardíaca previa | 2 (3,4%) | 3 (6,1%) | NS |
| ACV/AIT previo | 4 (7%) | 2 (4,1%) | NS |
| Disnea de esfuerzo | 46 (79,3%) | 40 (81,6%) | NS |
| Ángor | 21 (36,2%) | 15 (30,6%) | NS |
| Síncope | 7 (12,1%) | 6 (12,2%) | NS |
| Lesiones coronarias | 33 (56,9%) | 22 (44,9%) | NS |
| FEVI preoperatoria (%) | 56,8 \pm 10,1 | 54,3 \pm 11,6 | NS |

ACO: anticoagulación; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IAM: infarto agudo de miocardio; ACV: ataque cerebrovascular; AIT: ataque isquémico transitorio; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

bla 1). El TTR promedio fue de 60% y el 61% de los INR se encontraban en rango.

De los pacientes, 55 llegaron al control de los 3 meses; 26 (47,3%) del grupo AC y 29 (52,7%) del grupo control. Hubo un cruzamiento de 3 pacientes desde grupo control a grupo AC por fibrilación auricular posoperatoria y 4 pacientes de grupo AC a grupo control por decisión del médico tratante. En el análisis por protocolo, 25 (45,5%) correspondieron al grupo AC y 30 (54,5%) al grupo control.

Resultados hemodinámicos

El gradiente transprotésico medio al alta fue de 15,2 mmHg para el grupo control y de 18,1 mmHg para el grupo AC, y a los 3 meses fue de 15,6 mmHg

en el grupo control y 15,8 mmHg en el grupo AC. No hubo diferencias significativas en el gradiente medio entre ambos grupos en cada instancia temporal.

En cuanto a la variación (Δ) en el AVA, el AVA indexada, el CO, el gradiente medio y el gradiente máximo entre el alta y los 3 meses, no existieron diferencias significativas entre ambos grupos en ninguno de los parámetros. Esto fue similar en el análisis por intención a tratar y por protocolo (tabla 2).

Resultados clínicos

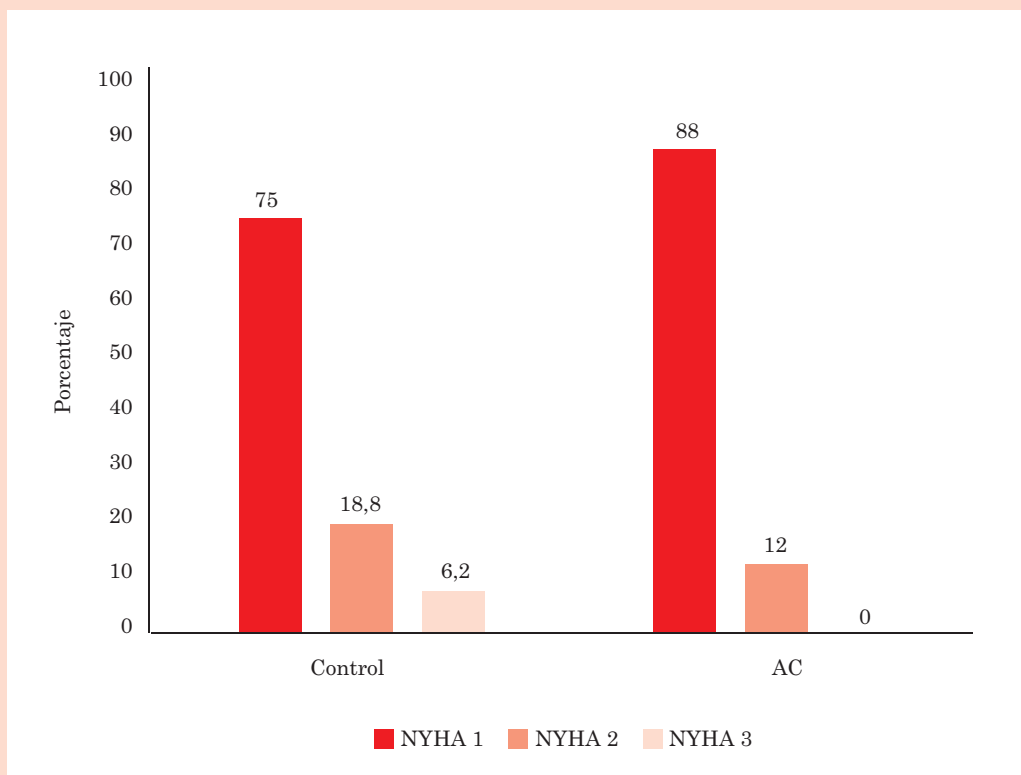
En cuanto a la CF a los 3 meses, del grupo control, 24 pacientes (75%) estaban en CF I, 6 pacientes

Tabla 2. Comparación de diferencias entre el alta y los 3 meses por intención a tratar y por protocolo.

| Análisis por intención a tratar agregar unidades | Grupo Control | Media | Valor p |
|---|----------------|--------------------|---------|
| Diferencia de AVA (cm2) | ACO Control | 0,0405 -0,0529 | 0,409 |
| Diferencia de AVA indexada (cm2/m2) | ACO Control | 0,0305 -0,0242 | 0,502 |
| Diferencia de coeficiente de obstrucción (adimensional) | ACO Control | -0,0005 -0,0373 | 0,378 |
| Diferencia de gradiente medio (mmHg) | ACO Control | 0,3000 2,8571 | 0,551 |
| Diferencia de gradiente máximo (mmHg) | ACO Control | 0,7862 3,7308 | 0,673 |
| Diferencia de FEVI (%) | ACO Control | -2,1034 -3,3462 | 0,279 |
| Análisis por protocolo | Grupo Control | Media | Valor p |
| Diferencia de AVA (cm2) | ACO Control | 0,0830 -0,0996 | 0,555 |
| Diferencia de AVA indexada (cm2/m2) | ACO Control | 0,0474 -0,0435 | 0,900 |
| Diferencia de coeficiente de obstrucción (adimensional) | ACO Control | 0,0029 -0,0424 | 0,900 |
| Diferencia de gradiente medio (mmHg) | ACO Control | 1,4115 1,5400 | 0,526 |
| Diferencia de gradiente máximo (mmHg) | ACO Control | 2,5667 1,7120 | 0,902 |
| Diferencia de FEVI (%) | ACO Control | -2,4333 -3,0000 | 0,502 |

AVA: área valvular aórtica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Gráfica 1. Clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) a los 3 meses.



AC: grupo de anticoagulación. Resultados del análisis por intención de tratar (valor p 0,323).

(18,8%) en CF II y 2 pacientes (6,2%) en CF III. En el grupo AC, 22 pacientes (88%) estaban en CF I, 3 (12%) en CF II y ninguno en CF III. Las diferencias no fueron significativas en el análisis por intención a tratar (valor p 0,323) (gráfica 1). Esto fue similar en el análisis por protocolo, en el cual del grupo control, 25 pacientes (80,6%) estaban en CF I, 5 pacientes (16,1%) en CF II y 1 paciente (3,2%) en CF III. Del grupo AC en el análisis por protocolo, 21 pacientes (80,6%) se encontraban en CF I, 4 pacientes (15,4%) en CF II y 1 (3,8%) en CF III (valor p 0,990).

En cuanto a las complicaciones, no existieron eventos embólicos, hubo 3 sangrados mayores en el grupo control y 1 sangrado mayor en el grupo AC. Estas diferencias no fueron significativas ni en el análisis por intención a tratar ni según protocolo.

Discusión

El principal resultado de este análisis interino es que no se evidenció una diferencia en la variación del gradiente medio a corto plazo según la estrategia antitrombótica empleada. Anteriormente, algunos trabajos han demostrado una asociación

entre la falta de anticoagulación con el aumento de los gradientes transvalvulares aórticos y el deterioro hemodinámico de las prótesis biológicas (5,16,17). Sin embargo, en estos trabajos la diferencia se observaba luego de los 12 meses de implantada la bioprótesis. Es por ello que nuestro objetivo primario es el gradiente medio al año (a largo plazo), donde creemos se podrían observar diferencias significativas.

Respecto a los demás parámetros ecocardiográficos, no existieron diferencias en la variación a los 3 meses de las áreas valvulares aórticas, el CO ni el gradiente máximo.

Concomitantemente, se evidenció que la anticoagulación precoz de la bioprótesis aórtica no afecta de forma significativa los riesgos de sangrado y de eventos tromboembólicos. Los resultados adversos de la anticoagulación, es decir, los sangrados, tanto menores como mayores, no difirieron entre ambos grupos a los 3 meses. Por lo tanto, en nuestro estudio la anticoagulación precoz durante los primeros 3 meses del posoperatorio fue segura.

Tampoco existieron diferencias en cuanto a los resultados clínicos, dado que la CF no difirió entre ambos grupos a los 3 meses. Trabajos internacio-

nales no pudieron demostrar un efecto clínico beneficioso neto en la anticoagulación de rutina en la SVA transcáteter o quirúrgica⁽⁶⁻⁷⁾.

Limitaciones

Una dificultad del trabajo fue el control de la anticoagulación con warfarina para mantener un INR en rango; se obtuvo TTR promedio de 60%. Otra limitación es que se trata de un análisis interino de un ensayo clínico, por lo cual no se cuenta con los resultados completos al año.

Creemos que la principal fortaleza del trabajo es que se trata de uno de los pocos estudios prospectivos randomizados que evalúan el beneficio de la anticoagulación en pacientes que reciben bioprótesis valvular aórtica.

Conclusiones

El estudio demuestra que la anticoagulación no mejora de forma significativa los parámetros hemodinámicos bioprotésicos a los 3 meses. Asimismo, los resultados no indican que la anticoagulación produzca una mayor incidencia de efectos adversos en el mismo plazo.

Todavía no está dilucidado si la anticoagulación precoz con warfarina luego del implante de una bioprótesis tiene impacto en los resultados clínicos y/o hemodinámicos a largo plazo.

Disponibilidad de datos

El conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio no se encuentran disponibles.

Amparo Fernández, ORCID: 0000-0003-4243-7844.
Gimena Loza, ORCID: 0000-0001-9555-7431.
María José Arocena, ORCID: 0000-0003-4072-7426.
Martín Canessa, ORCID: 0000-0001-8763-2294.
Victor Dayan, ORCID: 0000-0002-5470-0585.

Editor responsable: Dr. Jorge Estigarribia.

Bibliografía

1. Head S, Çelik M, Kappetein A. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017; 38(28):2183-191. doi: 10.1093/eurheartj/ehx141.
2. Egbe A, Pislaru S, Pellikka P, Poterucha J, Schaff H, Maleszewski J, et al. Bioprosthetic valve thrombosis versus structural failure: clinical and echocardiographic predictors. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(21):2285-94. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.022.
3. Makkar R, Fontana G, Jilaihawi H, Chakravarty T, Kofoed K, De Backer O, et al. Possible subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves. *N Engl J Med* 2015; 373(21):2015-24. doi: 10.1056/NEJMoa1509233.
4. Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, De Bac-

ker O, Berman D, Kofoed K, et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet* 2017; 389(10087):2383-92. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30757-2.

5. Chakravarty T, Patel A, Kapadia S, Raschpichler M, Smalling R, Szeto W, et al. Anticoagulation after surgical or transcatheter bioprosthetic aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(9):1190-200. doi: 10.1016/j.jacc.2019.06.058.

6. Aramendi J, Mestres C, Martínez-León J, Campos V, Muñoz G, Navas C. Triflusal versus oral anticoagulation for primary prevention of thromboembolism after bioprosthetic valve replacement (trac): prospective, randomized, co-operative trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27(5):854-60. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.12.064.

7. Rafiq S, Steinbrüchel D, Lilleør N, Møller C, Lund J, Thiis J, et al. Antithrombotic therapy after bioprosthetic aortic valve implantation: Warfarin versus aspirin, a randomized controlled trial. *Thromb Res* 2017; 150:104-10. doi: 10.1016/j.thromres.2016.11.021.

8. Otto C, Nishimura R, Bonow R, Carabello B, Erwin J3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation* 2021; 143(5):e72-e227. doi: 10.1161/CIR.0000000000000923.

9. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022; 43(7):561-632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395.

10. Egbe A, Connolly H, Pellikka P, Schaff H, Hanna R, Maleszewski J, et al. Outcomes of warfarin therapy for bioprosthetic valve thrombosis of surgically implanted valves: a prospective study. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10(4):379-87. doi: 10.1016/j.jcin.2016.11.027.

11. Brennan J, Edwards F, Zhao Y, O'Brien S, Booth M, Dokholyan R, et al; DEcIDE AVR Research Team. Early anticoagulation of bioprosthetic aortic valves in older patients: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(11):971-7. doi: 10.1016/j.jacc.2012.05.029.

12. Dayan V, Farachio P, Arocena M, Fernández A, Pérez D, Soca G. The Beneficial effect of anticoagulation in aortic bioprosthesis is associated with its size. *Braz J Cardiovasc Surg* 2020; 35(3):307-13. doi: 10.21470/1678-9741-2019-0144.

13. Rosendaal F, Cannegieter S, van der Meer F, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993; 69(3):236-9.

14. Zoghbi W, Chambers J, Dumesnil J, Foster E, Gottdiener J, Grayburn P, et al; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; Task Force on Prosthetic Valves; American College of Cardiol-

gy Cardiovascular Imaging Committee; Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association; European Association of Echocardiography; European Society of Cardiology; Japanese Society of Echocardiography; Canadian Society of Echocardiography; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association; European Association of Echocardiography; European Society of Cardiology; Japanese Society of Echocardiography; Canadian Society of Echocardiography. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Cana-

dian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(9):975-1014. doi: 10.1016/j.echo.2009.07.013.

15. Kappetein A, Head S, Génèreux P, Piazza N, van Mieghem N, Blackstone E, et al; Valve Academic Research Consortium (VARC)-2. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42(5):S45-60. doi: 10.1093/ejcts/ezs533.

16. Del Trigo M, Muñoz-García A, Latib A, Auffret V, Wijeyesundera H, Nombela-Franco L, et al. Impact of anticoagulation therapy on valve haemodynamic deterioration following transcatheter aortic valve replacement. *Heart* 2018; 104(10):814-20. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312514.

17. Overtchouk P, Guedeney P, Rouanet S, Verhoye J, Lefevre T, Van Belle E, et al. Long-term mortality and early valve dysfunction according to anticoagulation use: the FRANCE TAVI Registry. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(1):13-21. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1045.

Contribución de autores:

Amparo Fernández: Análisis de los datos. Redacción original del manuscrito.

Gimena Loza: Análisis de los datos. Redacción original del manuscrito.

María José Arocena: Recolección de datos.

Martín Canessa: Recolección de datos.

Víctor Dayan: Metodología, análisis formal e interpretación de los datos.