

Ensayo POPular TAVI. Tratamiento antitrombótico tras TAVI: hacia una estrategia minimalista

Josep Rodés-Cabau*

Quebec Heart and Lung Institute, Laval University, Ciudad de Quebec, Quebec, Canadá



RESUMEN

El tratamiento antitrombótico tras el implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) ha evolucionado empíricamente, y en la actualidad en las guías clínicas se recomienda el tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD, ácido acetilsalicílico más clopidogrel). El ensayo piloto ARTE mostró un mayor riesgo de episodios hemorrágicos graves o potencialmente mortales y ninguna disminución de las complicaciones tromboembólicas con el uso de TAPD frente a ácido acetilsalicílico solo en los pacientes receptores de TAVI. El ensayo POPular TAVI recientemente publicado (NCT02247128) ha confirmado los efectos negativos del TAPD (en comparación con el ácido acetilsalicílico solo) tras TAVI, que se asoció con un aumento significativo de todos los eventos hemorrágicos (objetivo principal) y ninguna disminución de los eventos isquémicos (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio) ni de las muertes. Además, el TAPD no tuvo ningún efecto sobre la aparición de trombosis valvular clínicamente aparente. Si bien los estudios en curso y futuros determinarán el posible papel de la anticoagulación (frente a la antiagregación plaquetaria) como tratamiento antitrombótico tras TAVI, la evidencia actual apoya firmemente el uso del tratamiento antiagregante plaquetario único (ácido acetilsalicílico) en este contexto. Por lo tanto, en la práctica clínica habitual del TAVI se debe adoptar con urgencia un enfoque minimalista con ácido acetilsalicílico solo, e implementarlo en las guías de práctica clínica.

Palabras clave: Implante percutáneo de válvula aórtica. Tratamiento antitrombótico. Hemorragias. Ictus.

The POPular TAVI trial. Antithrombotic therapy following TAVI: towards a minimalist strategy

ABSTRACT

Antithrombotic therapy following transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has evolved empirically with dual antiplatelet therapy (DAPT, aspirin plus clopidogrel) currently recommended in the clinical guidelines. The pilot ARTE trial showed a higher risk of major/life-threatening bleeding events and no reduction of thromboembolic complications with the use of DAPT vs aspirin alone in TAVI recipients. The recently published POPular TAVI trial (NCT02247128) confirmed an increased risk of DAPT (vs. aspirin alone) following TAVI, which was associated with a significant increase in all bleeding events (primary endpoint) and no reduction of ischemic events (stroke, myocardial infarction) or death. Also, DAPT had no effects on the occurrence of clinically apparent valve thrombosis. While ongoing and future studies will have to determine the potential role of anticoagulation (vs antiplatelet) therapy as the antithrombotic treatment of TAVI, the evidence currently available strongly supports the use of single antiplatelet therapy (aspirin) in this setting. Thus, a minimalist approach with aspirin alone should urgently be adopted in the TAVI routine clinical practice and, therefore, implemented in the guidelines.

Keywords: transcatheter aortic valve replacement; antithrombotic therapy; bleeding; stroke.

Abreviaturas

TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble. **TAPU:** tratamiento antiagregante plaquetario único. **TAVI:** implante percutáneo de válvula aórtica.

* **Autor para correspondencia:** Quebec Heart and Lung Institute, Laval University, 2725 Ch Ste-Foy, G1V4G5 Ciudad de Quebec, Quebec, Canadá. Correo electrónico: josep.rodés@criucpq.ulaval.ca [J. Rodés-Cabau].

Online: 26-10-2020.

Full English text available from: www.recintervcardiol.org/en.

<https://doi.org/10.24875/RECIC.M20000170>

2604-7306 / © 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Permanyer Publications. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND 4.0.

INTRODUCCIÓN

El implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) se ha convertido en una alternativa al reemplazo quirúrgico convencional de la válvula aórtica en el tratamiento de pacientes ancianos con estenosis aórtica grave^{1,2}. Durante los últimos años, se han producido importantes avances en tecnología valvular percutánea y tratamiento perioperatorio de receptores de TAVI. Sin embargo, todavía no se ha logrado determinar cuál es el tratamiento antitrombótico óptimo tras un TAVI. En 2017, las guías de práctica clínica del *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC) recomendaban 75 mg/día de clopidogrel durante los primeros 6 meses tras TAVI seguido de 75-100 mg/día de ácido acetilsalicílico de por vida como el tratamiento de pacientes con valvulopatías³. En 2017, las guías de práctica clínica de la ESC recomendaban tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) durante los primeros 3 a 6 meses tras TAVI seguido de tratamiento antiagregante plaquetario único (TAPU) de por vida en pacientes que no precisaban anticoagulación oral por otros motivos⁴. No obstante, estas recomendaciones se basaban en la opinión de expertos y no en evidencias clínicas sobre los posibles beneficios del TAPD en este contexto.

El ARTE es un estudio aleatorizado piloto que comparó la administración de TAPD y TAPU (ácido acetilsalicílico) durante 3 meses tras TAVI. Este estudio incluyó un total de 222 pacientes y los principales resultados revelaron una incidencia más baja de eventos hemorrágicos mayores/graves en el grupo TAPU sin diferencias en la ocurrencia de eventos isquémicos (infartos de miocardio, accidente cerebrovasculares) o mortalidad tras 3 meses de seguimiento⁵. Un reciente metanálisis de pacientes que incluyó el estudio ARTE y 2 estudios aleatorizados más pequeños (un total de 421 pacientes, con 210 y 211 pacientes en los grupos TAPD y TAPU, respectivamente) confirmó una incidencia más alta de complicaciones hemorrágicas mayores/graves a los 30 días en el grupo TAPD (del 11,4% frente a 5,2%; *odds ratio*, 2,24; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,12-4,46; *p* = 0,022) sin diferencias en la ocurrencia de accidentes cerebrovasculares (un 2,4% en cada grupo)⁶. Así pues, se observaron evidencias sólidas de los efectos perjudiciales de TAPD en el contexto TAVI.

EL ESTUDIO POPular TAVI

En el estudio POPular TAVI (cohorte B), recientemente publicado, 665 pacientes tratados con TAVI (y sin una indicación establecida para tratamiento anticoagulante a largo plazo) fueron aleatorizados para recibir clopidogrel (una dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día durante 3 meses) y ácido acetilsalicílico (una dosis de carga de 300 mg seguida de 80-10 mg/día de por vida) frente a ácido acetilsalicílico solo (TAPU) de por vida⁷. Los 2 objetivos primarios fueron hemorragias (mayores, menores y graves o incapacitantes) y hemorragias no asociadas a la intervención durante un periodo de 12 meses. La muerte por causas cardiovasculares o eventos isquémicos (accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio) se consideró un objetivo secundario. La edad media de la población del estudio era de 80 años, y la puntuación media en la escala de la *Society of Thoracic Surgeons* (STS), del 2,5%, respectivamente. Los resultados principales confirmaron una menor incidencia de eventos hemorrágicos y hemorragias no asociadas a la intervención en el grupo TAPU (todas las hemorragias, 15,1% frente a 26,1%; riesgo relativo, 0,57; IC95%, 0,42-0,77; *p* = 0,001; hemorragias no asociadas a la intervención, 15,1% frente a 24,9%; riesgo relativo = 0,61; IC95%, 0,44-0,83; *p* = 0,005) sin diferencias entre ambos grupos en lo referente a la ocurrencia de muerte o eventos isquémicos (TAPU, 9,7%; TAPD, 9,9%; *p* = 0,004 para no inferioridad). El índice de accidentes cerebrovasculares isquémicos durante 12 meses de seguimiento fue similar en los grupos TAPU (5,1%) y TAPD (5,4%).

Por lo tanto, el estudio POPular TAVI ofrece evidencias definitivas de los eventos adversos asociados al uso de TAPD en pacientes tratados con TAVI e insta a cambiar la práctica clínica y las recomendaciones fijadas por las guías de práctica clínica sobre el tratamiento antitrombótico óptimo tras TAVI. Las consideraciones que se hacen a continuación deberían ser importantes para poner en contexto los resultados de este importante estudio y evaluar futuras perspectivas.

Aplicabilidad clínica: del estudio ARTE al POPular TAVI

Se debe considerar que un importante porcentaje de pacientes tratados con TAVI presentaba patologías previas como enfermedad coronaria que precisó del implante de un *stent* y TAPD o fibrilación auricular que precisó anticoagulación, lo cual excluiría el TAPU como único tratamiento antitrombótico tras la intervención. Lamentablemente, los autores del estudio POPular TAVI no ofrecieron datos sobre el número total de pacientes cribados y finalmente excluidos del estudio. No obstante, según los datos de extensos registros de TAVI⁸, el porcentaje de pacientes no aptos para esta intervención estaría cercano al 50% en la cohorte de riesgo entre alto y moderado. Además, la incidencia de fibrilación auricular de nueva aparición tras TAVI ronda el 10%⁹. De hecho, la ocurrencia de esta complicación provocó el cambio de la estrategia antitrombótica (anticoagulación iniciada) en el ~11% de los pacientes de los estudios ARTE y POPular TAVI. Por otro lado, los pacientes incluidos en el estudio ARTE tenían un riesgo quirúrgico entre moderado y alto (puntuación media en la escala STS del 6.3% ± 4.5%). Además, un alto porcentaje de pacientes (~30%) fueron tratados con TAVI mediante abordaje no transfemoral⁵. No obstante, la mayoría de los pacientes del estudio POPular eran de bajo riesgo quirúrgico y solo en una minoría se empleó un abordaje no transfemoral (~10%). Esto quiere decir que los eventos adversos de TAPD en receptores TAVI se aplicarían a todo el espectro de pacientes de riesgo quirúrgico con independencia del abordaje empleado para la intervención TAVI.

Complicaciones hemorrágicas post-TAVI

Los eventos hemorrágicos siguen siendo una de las complicaciones más frecuentes de TAVI y se asocian a peores resultados^{10,11}. Los ancianos suelen ser candidatos a TAVI y presentar comorbilidades como fragilidad, deterioro de la función renal, anemia o hipertensión que elevan el riesgo de sufrir eventos hemorrágicos^{8,10,11}. Además, el uso de múltiples accesos arteriales (sobre todo transfemorales) y catéteres de gran calibre durante las intervenciones de TAVI contribuye a la ocurrencia de complicaciones vasculares y hemorrágicas en esta población de alto riesgo^{12,13}. Por último, la suma de clopidogrel y ácido acetilsalicílico acarrea un riesgo más alto de sufrir eventos hemorrágicos fuera del contexto de TAVI¹⁴⁻¹⁶. Además, el estudio POPular TAVI confirmó que el mayor riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas (incluidas hemorragias mayores/graves) fue incluso más importante en pacientes tratados con TAVI. Como cabía esperar, en los estudios ARTE y POPular TAVI, la mayoría de las complicaciones hemorrágicas descritas se debieron a complicaciones vasculares/en la vía de acceso. No obstante, un gran número de complicaciones se debió a eventos hemorrágicos no asociados a la vía de acceso (el 42% de los eventos hemorrágicos del estudio ARTE se asociaron a hemorragias gastrointestinales subagudas durante las semanas que siguieron a la intervención, todas ellas en el grupo TAPD). Por lo tanto, aunque reducir todavía más el tamaño del catéter y mejorar la homeostasis vascular podrían compensar en parte los eventos adversos asociados al TAPD, el mayor riesgo hemorrágico descrito podría mantenerse incluso después del periodo perioperatorio.

Accidentes cerebrovasculares

La razón de prescribir TAPD a pacientes tratados con TAVI era evitar la ocurrencia de eventos isquémicos, sobre todo accidentes cerebrovasculares, en fase aguda y durante las semanas posteriores a la intervención. No obstante, los resultados de un metanálisis de pacientes (anterior al estudio POPular TAVI) y el propio estudio POPular TAVI revelaron una incidencia similar de accidentes cerebrovasculares isquémicos tanto en el grupo TAPU como en el TAPD^{6,7}. Aunque ninguno de estos estudios estuvo dotado de las herramientas estadísticas necesarias para detectar diferencias entre grupos en lo referente a los eventos isquémicos, no se observó una tendencia favorable al uso de TAPD tras incluir a 1.000 pacientes en estudios aleatorizados (TAPD frente a TAPU). Esto hizo que se planteara la hipótesis de que el posible beneficio del TAPD en el tratamiento de eventos isquémicos cerebrovasculares en este contexto es altamente improbable.

La fisiopatología de los eventos cerebrovasculares posteriores al TAVI puede explicar parcialmente la falta de eficacia del TAPD en este contexto. La mayoría de los accidentes cerebrovasculares isquémicos post-TAVI sobrevinieron durante la semana siguiente a la intervención (más de la mitad inmediatamente después de la intervención o durante las siguientes 24 horas^{17,18}). Parece que estos eventos se debieron a la interacción mecánica entre el sistema de implantación percutánea de la válvula aórtica y la válvula nativa enferma con la embolización de múltiples restos (material calcificado, trombos, restos de placa de ateroma) durante la manipulación de guía y catéter^{19,20}. Además, al considerar la ocurrencia de eventos cerebrovasculares durante las primeras 24 horas tras la intervención, un porcentaje importante de eventos se asoció a la ocurrencia de arritmias auriculares^{17,21} contra las cuales el TAPD ha demostrado poca eficacia. En líneas generales, la fisiopatología de los accidentes cerebrovasculares agudos y subagudos post-TAVI parece escapar al mecanismo de acción del tratamiento antiagregante plaquetario doble con tienopiridinas.

Trombosis valvular

Preocupa la trombosis de la válvula bioprotésica durante las semanas/meses siguientes a la intervención TAVI. No obstante, la ocurrencia de trombosis valvular clínicamente relevante es un evento raro (incidencia < 1%) que tampoco parece verse afectado por el tratamiento con tienopiridinas^{22,23}. El estudio POPular TAVI confirmó el índice muy bajo (< 1%) de trombosis de la válvula protésica clínicamente aparente y la ausencia de efecto del TAPD en la prevención de esta complicación.

Más recientemente, ha aumentado la preocupación en torno a la ocurrencia de trombosis valvular subclínica post-TAVI²⁴. Esta patología sobreviene entre el 10% y el 15% de receptores TAVI y se podría evitar con tratamiento anticoagulante, no con TAPD²⁵.

Anticoagulación frente a antiagregación plaquetaria post-TAVI

Después de establecer la falta de efecto beneficioso del TAPD en receptores de TAVI, cabe preguntarse si el tratamiento anticoagulante (frente al TAPU) tiene algún papel en este contexto. De hecho, las actuales guías de práctica clínica del AHA/ACC y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) sugieren el uso de tratamiento anticoagulante a corto plazo (3 meses) tras el reemplazo quirúrgico de válvula aórtica (recomendaciones IIb y IIa, respectivamente)^{3,4}. Algunos estudios con monitorización ecocardiográfica continua post-TAVI han reportado una alta incidencia (cerca al 20%) de episodios silentes de fibrilación auricular durante las semanas/

meses que siguen a la intervención²⁶. Administrar tratamiento anticoagulante puede resultar más efectivo para prevenir la ocurrencia de eventos tromboembólicos en estos pacientes. Cabe destacar que Muntané-Carol et al.²⁷ confirmaron recientemente un mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares tardíos post-TAVI (> 1 mes) en pacientes que no están en tratamiento anticoagulante, lo cual apunta a los posibles beneficios derivados de dicha estrategia. Además, datos recientes han revelado el papel del tratamiento anticoagulante en la prevención de la trombosis valvular subclínica tal y como confirman las tomografías computarizadas en 4D^{25,28}. Así pues, habría una base mecanística que avalaría el papel del tratamiento anticoagulante en este contexto. No obstante, todavía está por ver cuáles son las consecuencias clínicas de la trombosis valvular subclínica y el hecho de que, a diferencia del TAPU, los beneficios clínicos que genera la anticoagulación podrían verse contrarrestados por un mayor riesgo de eventos hemorrágicos.

El estudio GALILEO comparó una estrategia de anticoagulación sistemática post-TAVI (rivaroxabán 10 mg/día más ácido acetilsalicílico durante los primeros 3 meses) para evitar la muerte o los eventos tromboembólicos²⁹. No obstante, el estudio finalizó prematuramente por problemas de seguridad y los resultados revelaron un mayor riesgo de muerte/eventos tromboembólicos así como una incidencia más alta de hemorragias mayores/graves derivadas del uso de rivaroxabán. El estudio actualmente en activo ATLANTIS (estrategia antitrombótica tras implantación percutánea de válvula aórtica para el tratamiento de la estenosis aórtica; NCT02664649), un estudio de 3 grupos que comparó el apixabán con el TAPD con el TAPU (ácido acetilsalicílico) en pacientes sin indicación clínica para anticoagulación debería arrojar algo de luz (probablemente de un modo definitivo) sobre el verdadero papel del tratamiento anticoagulante en receptores TAVI³⁰.

CONCLUSIONES

En conclusión, el estudio POPular TAVI confirmó los efectos perjudiciales del TAPD (frente a TAPU) tras TAVI, lo cual supone un importante paso adelante a la hora de determinar la estrategia antitrombótica óptima en este contexto. Los estudios que se realicen en el futuro deberán valorar si la anticoagulación sistemática (y su duración, ¿a corto plazo, quizá?) ha de ser superior al TAPU para obtener mejores resultados. Se debe mencionar que los eventos clínicos (incluidas las complicaciones hemorrágicas), y no las características de las imágenes subclínicas, deberían guiar el proceso de toma de decisiones en la estrategia trombótica que se debe seguir tras TAVI. Entre tanto, en la práctica clínica habitual de TAVI se debería adoptar urgentemente un abordaje minimalista con ácido acetilsalicílico solo, que se debería incluir en las guías de práctica clínica.

CONFLICTO DE INTERESES

J. Rodés-Cabau dijo haber recibido ayudas institucionales a la investigación de Edwards Lifesciences, Medtronic y Boston Scientific.

AGRADECIMIENTOS

J. Rodés-Cabau ocupa la cátedra de investigación canadiense *Fondation Famille Jacques Larivière* para el desarrollo de intervenciones de cardiopatías estructurales (Laval University, Ciudad de Quebec, Canadá).

BIBLIOGRAFÍA

1. Puri R, Chamandi C, Rodriguez-Gabella T, Rodes-Cabau J. Future of transcatheter aortic valve implantation - Evolving clinical implications. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15:57-65.
2. Kolte D, Vlahakes GJ, Palacios IF, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1532-1540.
3. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:252-289.
4. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38:2739-2791.
5. Rodes-Cabau J, Masson JB, Welsh RC, et al. Aspirin Versus Aspirin Plus Clopidogrel as Antithrombotic Treatment Following Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Balloon-Expandable Valve: The ARTE (Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) Randomized Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10:1357-1365.
6. Maes F, Stabile E, Ussia GP, et al. Meta-Analysis Comparing Single Versus Dual Antiplatelet Therapy Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2018;122:310-315.
7. Brouwer J, Nijenhuis R, Delewi RS, et al. Aspirin with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2017815>.
8. Holmes DR, Brennan JM, Rumsfeld JS, et al. Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. *JAMA* 2015;313:1019-1028.
9. Mok M, Urena M, Nombela-Franco L, et al. Clinical and prognostic implications of existing and new-onset atrial fibrillation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Thromb Thrombolysis.* 2013;35:450-455.
10. Genereux P, Head SJ, Van Mieghem NM, et al. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:2317-2326.
11. Rodes-Cabau J, Dauerman HL, Cohen MG, et al. Antithrombotic treatment in transcatheter aortic valve implantation: insights for cerebrovascular and bleeding events. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:2349-2359.
12. Redfors B, Watson BM, McAndrew T, et al. Mortality, Length of Stay, and Cost Implications of Procedural Bleeding After Percutaneous Interventions Using Large-Bore Catheters. *JAMA Cardiol.* 2017;2:798-802.
13. Junquera L, Urena M, Latib A, et al. Comparison of Transfemoral Versus Transradial Secondary Access in Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv.* 2020;13:e008609.
14. Shehab N, Sperling LS, Kegler SR, Budnitz DS. National estimates of emergency department visits for hemorrhage-related adverse events from clopidogrel plus aspirin and from warfarin. *Arch Intern Med.* 2010;170:1926-1933.
15. Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ.* 2007;177:347-351.
16. Miyazaki Y, Suwannasom P, Sotomi Y, et al. Single or dual antiplatelet therapy after PCI. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:294-303.
17. Nombela-Franco L, Webb JG, de Jaegere PP, et al. Timing, predictive factors, and prognostic value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circulation.* 2012;126:3041-3053.
18. Miller DC, Blackstone EH, Mack MJ, et al. Transcatheter (TAVR) versus surgical (AVR) aortic valve replacement: occurrence, hazard, risk factors, and consequences of neurologic events in the PARTNER trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143:832-843.e813.
19. Van Mieghem NM, Schipper ME, Ladich E, et al. Histopathology of embolic debris captured during transcatheter aortic valve replacement. *Circulation.* 2013;127:2194-2201.
20. Kahlert P, Al-Rashid F, Dottger P, et al. Cerebral embolization during transcatheter aortic valve implantation: a transcranial Doppler study. *Circulation.* 2012;126:1245-1255.
21. Auffret V, Regueiro A, Del Trigo M, et al. Predictors of Early Cerebrovascular Events in Patients With Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:673-684.
22. Cordoba-Soriano JG, Puri R, Amat-Santos I, et al. Valve thrombosis following transcatheter aortic valve implantation: a systematic review. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:198-204.
23. Latib A, Naganuma T, Abdel-Wahab M, et al. Treatment and clinical outcomes of transcatheter heart valve thrombosis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8:e001779.
24. Puri R, Auffret V, Rodes-Cabau J. Bioprosthetic Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:2193-2211.
25. Chakravarty T, Sondergaard L, Friedman J, et al.; RESOLVE and SAVORY Investigators. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet.* 2017;389:2383-2392.
26. Rodés-Cabau J, Urena M, Nombela-Franco L, et al. Arrhythmic Burden as Determined by Ambulatory Continuous Cardiac Monitoring in Patients With New-Onset Persistent Left Bundle Branch Block Following Transcatheter Aortic Valve Replacement: The MARE Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11:1495-1505.
27. Muntané-Carol G, Urena M, Munoz-Garcia A, et al. Late Cerebrovascular Events Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:872-881.
28. De Backer O, Dangas GD, Jilaihawi H, et al. Reduced Leaflet Motion after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med.* 2020;382:130-139.
29. Dangas GD, Tijssen JGP, Wöhrle J, et al. A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med.* 2020;382:120-129.
30. Collet JP, Berti S, Cequier A, et al. Oral anti-Xa anticoagulation after trans-aortic valve implantation for aortic stenosis: The randomized ATLANTIS trial. *Am Heart J.* 2018;200:44-50.