



Trombólisis en la válvula mecánica cardiaca izquierda obstruida

Seguimiento y resultados

Jesús Salvador Valencia-Sánchez,^a Roberto Arriaga-Nava^b

Thrombolysis in left mechanical prosthetic heart valve obstruction by thrombus. Following and results

Background: Obstruction of the left mechanical heart valve by a thrombus is a serious complication. The factors associated with mortality are functional class, type of valve prosthesis and emergency surgery. Thrombolysis represents a therapeutic option to cardiac surgery. The aim of this investigation was to analyze the role of thrombolysis in the management of thrombus-obstructed left mechanical heart valve.

Methods: Twenty-two consecutive cases undergoing thrombolysis at the Cardiology Hospital of the Siglo XXI National Medical Center were studied under two different circumstances: with acute pulmonary edema and state of shock in functional class IV and with functional class I-II. Clinical and echocardiographic monitoring and fluoroscopy were performed.

Results: The response was satisfactory in 56 % of the patients and there were complications in 69 % of the cases. During the follow-up, recurrence of symptoms occurred in 25 % of the patients, 5-year actuarial survival in 75 % and thromboembolic events-free survival in 37 %. Mortality was 12 %.

Conclusions: Thrombolysis is a management alternative in patients with thrombus-obstructed left mechanical heart valve; however, this therapeutic option must be chosen according to clinical circumstances and echocardiographic, hemodynamic or fluoroscopic findings in the patients.

Keywords

Heart valve prosthesis
Thrombosis
Thrombolytic therapy

Palabras clave

Prótesis valvulares cardíacas
Trombosis
Terapia trombolítica

La incidencia anual de la obstrucción de las válvulas mecánicas cardíacas del lado izquierdo debido a trombos oscila entre 0.03 y 4.3 %.¹ En 1982, Edmunds reportó una incidencia de complicaciones tromboembólicas en válvulas mecánicas cardíacas en posición mitral y aórtica de 0.5 a 6 % año/paciente y de 20 % para válvulas en posición tricuspídea.² Con la introducción de las válvulas mecánicas cardíacas de nueva generación (que tienen un mejor perfil hemodinámico), la incidencia es de 0.03 % año/paciente.³ La obstrucción de la válvula mecánica es grave y presenta una elevada mortalidad quirúrgica (20.8 a 54.5 %), que se relaciona con diversos factores como el estado clínico, clase funcional, tipo y características de la válvula mecánica cardíaca, así como con la urgencia de la cirugía; por lo que se requiere diagnóstico y tratamiento oportunos.¹

En la experiencia de 11 años en el Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, la mortalidad derivada de la cirugía para liberar válvulas mecánicas cardíacas obstruidas fue de 10.5 % y se relacionó con clases funcionales III y IV de la New York Heart Association, retraso en la cirugía (> 4 horas) y tiempos quirúrgicos prolongados.⁴

En la actualidad existe controversia respecto al manejo de los pacientes con obstrucción de una válvula mecánica cardíaca del lado izquierdo. Se ha reportado elevada mortalidad en las cirugía de urgencia^{1,5,6} y desde 1971 se propuso la trombólisis como una alternativa de manejo,⁷⁻¹² incluso como una opción de primera línea para resolver la obstrucción por un trombo.¹³ En este sentido, la trombólisis representa una interesante alternativa a la cirugía por su fácil aplicación, sin embargo, debido al riesgo de eventos embólicos y complicaciones hemorrágicas relacionadas con su uso no es aceptada en forma universal.¹ Desde la primera trombólisis realizada en 1974 por Baille *et al.*⁸ en una prótesis aórtica, se han ensayado diferentes esquemas y agentes trombolíticos: Witchitz *et al.*⁹ emplearon estreptoquinasa con una dosis inicial de 500 000 UI infundida en el transcurso de 30 minutos y seguida de 100 000 UI/hora durante 12 a 96 horas. En 1986, Ledain *et al.*¹⁰ trataron a 28 pacientes con 500 000 UI de estreptoquinasa, administrada a un

^aDirección de Educación e Investigación en Salud

^bDivisión de Urgencias y Medicina Crítica

Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Jesús Salvador Valencia-Sánchez
Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22007
Correo electrónico: jesus.valencia@imss.gob.mx

Introducción: la obstrucción de la válvula mecánica cardiaca izquierda por trombo es una complicación grave. Los factores relacionados con la mortalidad son clase funcional, tipo de prótesis valvular y urgencia de la cirugía. La trombólisis representa una opción terapéutica a la cirugía cardiaca. El objetivo de esta investigación fue analizar el papel de la trombólisis en el manejo de la válvula mecánica cardiaca izquierda obstruida por trombo.

Métodos: se estudiaron 22 casos consecutivos sometidos a trombólisis en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, bajo dos diferentes circunstancias: con edema agudo pulmonar y estado de choque en clase funcional IV y con clases funcionales I y II. Se realizó monitoreo clínico, ecocardiográfico y fluoroscopia.

Resultados: la respuesta fue satisfactoria en 56 % de los pacientes y hubo complicaciones en 69 % de los casos. Durante el seguimiento, la recurrencia de síntomas se presentó en 25 % de los pacientes, la supervivencia actuarial a cinco años en 75 % y la supervivencia libre de eventos tromboembólicos en 37 %. La mortalidad fue de 12 %.

Conclusiones: la trombólisis constituye una alternativa de manejo en los pacientes con una válvula mecánica cardiaca izquierda obstruida por un trombo, sin embargo, esta opción terapéutica debe ser elegida de acuerdo con las circunstancias clínicas, hallazgos ecocardiográficos, hemodinámicos o fluoroscópicos de los pacientes.

Resumen

ritmo de 20 minutos, y posteriormente 1 500 000 UI en 10 horas. Deviri *et al.*¹⁴ utilizaron 10 000 UI/kg de uroquinasa en forma inicial y posteriormente 5000 UI/kg/día. Torrado¹⁵ ensayó el activador tisular del plasminógeno en una válvula mecánica cardiaca tipo St. Jude y utilizó 25 mg en la primera hora, 18 mg en la segunda y 9 mg/hora hasta completar 70 mg. En 1992, Vasan *et al.*¹⁶ emplearon una dosis inicial de estreptoquinasa de 250 000 UI en 30 minutos y posteriormente 100 000 UI/hora por 72 horas.

Sin embargo, la mayoría de los reportes incluye un número reducido de pacientes y no se lleva a cabo seguimiento a largo plazo, de ahí que el objetivo del presente informe sea describir los alcances y limitaciones de la trombólisis para manejar la obstrucción por trombo de las válvulas mecánicas cardíacas del lado izquierdo, individualizando la dosis y duración de la infusión de acuerdo con las condiciones clínicas y hemodinámicas del paciente.

Métodos

Con los registros de los servicios de urgencias y cirugía cardiovascular del Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, se identificó a los pacientes sometidos a trombólisis en los que se estableció el diagnóstico de obstrucción de válvula mecánica cardiaca izquierda por trombo. Mediante una hoja de recolección diseñada *ex profeso* se obtuvieron las características demográficas, presentación clínica, estudios diagnósticos, evolución clínica hospitalaria y seguimiento posterior a mediano plazo. Los datos clínicos documentados fueron disminución o ausencia de los ruidos protésicos, tiempo de inicio de los síntomas, gravedad de la presentación de acuerdo con la clase funcional y estado hemodinámico; asimismo, los datos ecocardiográficos incluidos fueron las alteraciones en la movilidad de los discos/hemidisos,

incremento en el gradiente transvalvular y disminución del área valvular. Solo en 15 pacientes se realizó ecocardiografía transesofágica para determinar la localización y tamaño de los trombos. De los datos obtenidos por fluoroscopia se documentaron las alteraciones en la movilidad de los discos/hemidisos.

La eficacia de la trombólisis fue evaluada de acuerdo con los datos clínicos, hallazgos ecocardiográficos o fluoroscópicos. En los pacientes con obstrucción grave de la válvula mecánica cardiaca se observó rápido mejoramiento en el estado clínico. En los pacientes con estado menos grave, la trombólisis se continuó hasta que los hallazgos ecocardiográficos o fluoroscópicos empezaran a ser normales. Se consideró una respuesta satisfactoria en las siguientes circunstancias:

- Aparición clínica de los ruidos protésicos, incremento en la presión arterial y desaparición de los datos de congestión pulmonar.
- Disminución ≥ 50 % de los gradientes transvalvulares máximo y medio, así como incremento ≥ 50 % del área valvular.
- Ausencia de trombo residual.

Cuadro I Localización anatómica, tipo de válvula mecánica cardiaca y número

Localización	Tipo	n
Mitral	Monodisco Sorin®	5
	Monodisco Björk/Shiley®	3
	Doble disco St. Jude®	2
	Doble disco Carbomedics®	10
Aórtica	Monodisco Sorin®	1
	Monodisco Medtronic-Hall®	1

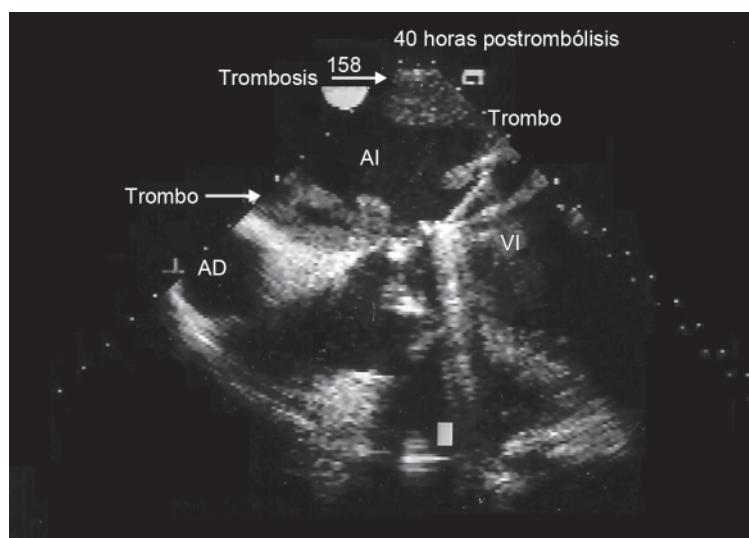


Figura 1 Ecocardiografía posterior a la trombólisis. Se observa trombos en la aurícula izquierda y en uno de los hemidiscos de la prótesis bivalva. AI = aurícula izquierda, AD = aurícula derecha, VI = ventrículo izquierdo

En la valoración por fluoroscopia se observó mejora en la movilidad de los hemidiscos hacia la normalidad y que no hubiera necesidad de cirugía en los siguientes 30 días.

Análisis estadístico

Para las características poblacionales y de acuerdo con la distribución del trombo se utilizó mediana y rangos intercuartílicos. El tipo de respuesta a la terapia trombolítica fue comparada con χ^2 . Se empleó prueba

de Wilcoxon para la comparación de antes y después. Para el análisis de la supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier. Se consideró significación estadística a una $p < 0.05$.

Resultados

Se incluyeron 22 pacientes sometidos a trombólisis en el Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, en los que se estableció el diagnóstico de obstrucción de la válvula mecánica cardíaca izquierda por trombo entre abril de 1993 y marzo de 2010. La edad promedio fue de 53.75 ± 10.44 años (rango de 43 a 82 años), 75 % fue del sexo femenino. Veinte válvulas mecánicas cardíacas fueron colocadas en posición mitral y dos en posición aórtica; 45 % de los pacientes se encontraba en ritmo sinusal. El tiempo promedio desde el implante hasta el diagnóstico de la disfunción valvular protésica fue de uno a 425 meses, con una mediana de 30 meses. Los niveles de anticoagulación fueron subóptimos en la mayoría de los pacientes y el coeficiente internacional normalizado fue de 1.75 ± 0.57 . Dos pacientes habían suspendido el anticoagulante una semana antes y dos (8 %) tenían antecedente de disfunción previa. En el cuadro I se describen el tipo y la localización de las válvulas mecánicas.

El tiempo promedio entre el inicio de los síntomas al ingreso al hospital fue de dos a 288 horas, con una mediana de 72 horas. El síntoma principal fue la disnea en 96 % de los casos, siete pacientes se encontraban en clase funcional II (32 %), nueve en clase funcional III (41 %) y seis en clase funcional IV (27 %).

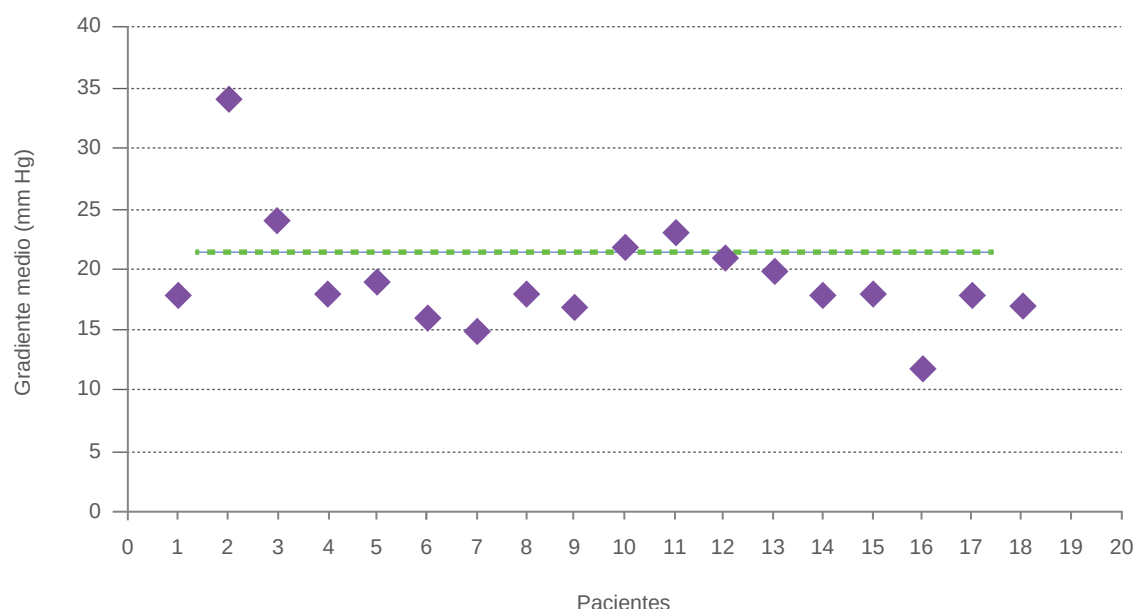


Figura 2 Distribución del gradiente medio de las válvulas mecánicas cardíacas en posición mitral

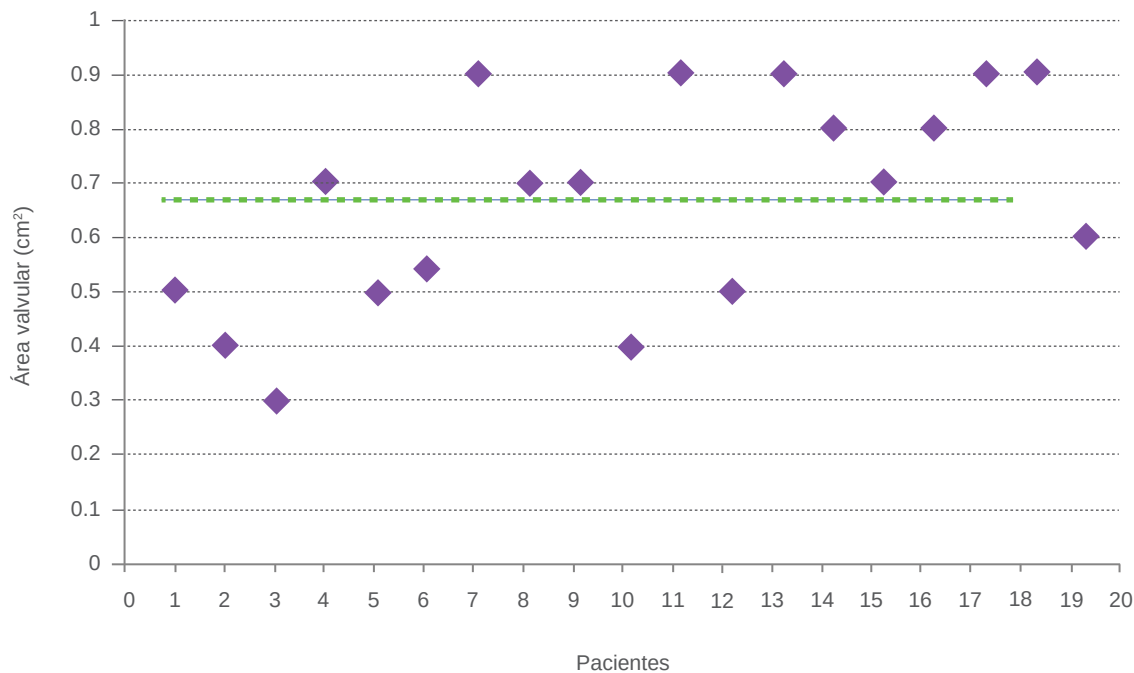


Figura 3 Distribución del área valvular en las válvulas mecánicas cardíacas en posición mitral

Por tratarse de una serie de casos, a lo largo de 17 años, el método diagnóstico empleado fue diferente: en los primeros pacientes solo se utilizó la ecocardiografía transtorácica y en los posteriores se incluyó también la ecocardiografía transesofágica y la cinefluoroscopia. El gradiente máximo promedio registrado en las válvulas mecánicas cardíacas en posición mitral fue de 19.33 ± 4.64 mm Hg, con un área promedio de 0.88 ± 0.86 cm². Para las válvulas mecánicas en posición aórtica, el gradiente máximo fue de 110 mm Hg, con un área de 0.3 cm².

Al comparar ambos métodos diagnósticos, la ecocardiografía transesofágica fue superior a la transtorácica fundamentalmente en la detección de trombos y en la visualización de las alteraciones en el desplazamiento del ocluser protésico (figura 1).

En las figuras 2 y 3 se aprecia la distribución del gradiente medio y del área valvular de las válvulas mecánicas cardíacas en posición mitral.

Los trombolíticos más empleados fueron la estreptoquinasa y el activador tisular del plasminógeno (nueve pacientes). Las dosis total de estreptoquinasa varió de 500 000 a 3 000 000 UI; la dosis total del activador tisular del plasminógeno fue de 100 mg. El tiempo de administración dependió de las condiciones hemodinámicas del paciente: obstrucción grave de la válvula mecánica cardíaca, edema agudo pulmonar y estado de choque (clase funcional IV), sin posibilidad de cirugía inmediata. En estos casos se utilizaron dosis altas en infusiones rápidas: 1.5 a 3 millones UI de estreptoquinasa en 60 a 120 minutos o 100 mg de

activación tisular del plasminógeno en 30 a 60 minutos. En los pacientes con obstrucción de la válvula mecánica cardíaca con condiciones hemodinámicas estables (clases funcionales I y II), con evidencia de trombos pequeños evaluados por ecocardiografía transesofágica o fluoroscopia se empleó un bolo inicial de 250 000 a 500 000 UI de estreptoquinasa en 30 minutos y posteriormente una infusión a razón de 100 000 UI/hora, esquema propuesto por Ledain.¹⁰ La dosis promedio fue de 2.05 ± 0.98 millones de UI, con un tiempo de infusión de 8.17 ± 9.435 horas (rango de una a 28 horas).

Respecto a las complicaciones, 12 pacientes tuvieron hemorragia, en dos casos fueron mayores: una fue cerebral y otra del tubo digestivo alto que requirió hemotransfusión por descenso de los niveles de la hemoglobina. En 10 pacientes las hemorragias fueron leves (gingivorragia en cuatro casos, sangrado del tubo digestivo en dos y hematuria en cuatro). Ocurrieron siete embolismos, cuatro a nivel cerebral y tres periféricos, en dos fue necesaria exploración femoral y embolectomía; ninguno tuvo secuelas residuales. La mortalidad fue de 13.6 %: un paciente por hemorragia cerebral y dos por insuficiencia cardíaca refractaria y falla orgánica múltiple.

En la obstrucción de la válvula mecánica cardíaca de localización mitral, la respuesta a la terapia trombolítica fue satisfactoria en 12 pacientes y sin respuesta en ocho (figura 4). En promedio se documentó una reducción del gradiente medio de 19.33 ± 4.64 a 6.6 ± 2.53 mm Hg ($p = 0.001$), así como incremento

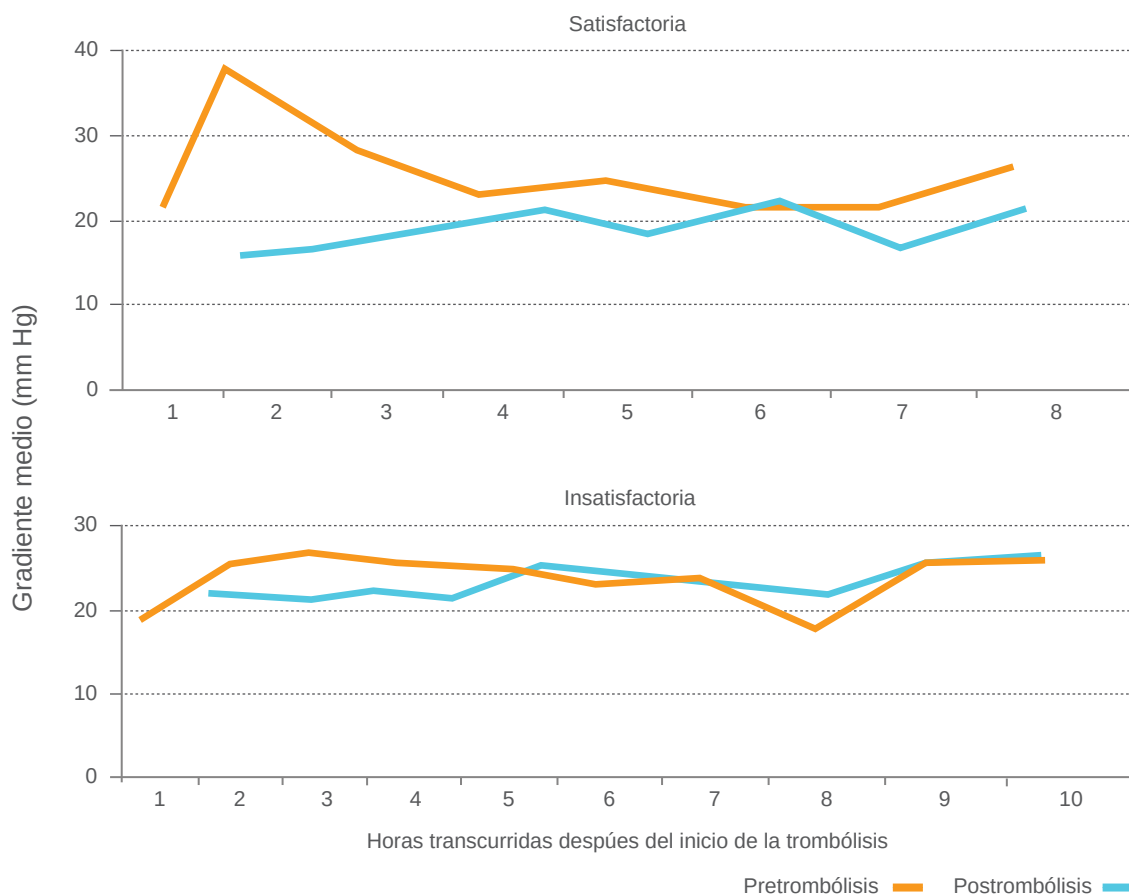


Figura 4 Respuesta posterior a la trombólisis. Gradiente medio obtenido por ecocardiografía en las válvulas mecánicas cardíacas en posición mitral

del área valvular de 0.67 ± 0.19 a 1.62 ± 0.50 cm² ($p = 0.001$). En los pacientes con obstrucción de la válvula mecánica cardíaca en posición aórtica, el gradiente máximo disminuyó a 46 mm Hg y el área valvular se incrementó a un 1 cm² (cuadro II).

La respuesta al tratamiento trombolítico y la condición clínica hemodinámica en el análisis al interior de los dos grupos fue más satisfactoria en los pacientes en clases funcionales III y IV ($p = 0.05$). En 12 pacientes (ocho con obstrucción en posición mitral y uno en aorta), la reducción del gradiente fue no satisfactoria, además se identificó trombo residual que requirió cirugía en los siguientes 30 días. Un paciente con prótesis aórtica persistió con un gradiente pico de 80 mm Hg, que no se modificó a las 72 horas de la trombólisis, por lo que fue intervenido quirúrgicamente. El manejo médico posterior consistió en anticoagulación oral con warfarina para mantener niveles del coeficiente internacional normalizado entre 2.5 y 3.5.

La supervivencia actuarial a cinco años fue de 90 %. Durante el seguimiento, cinco pacientes requi-

rieron cirugía por recurrencia de los síntomas debido a nueva obstrucción valvular mecánica cardíaca por trombosis (de 420 a 1170 días, con mediana de 780 días). La cirugía consistió en limpieza de la prótesis en dos casos y recambio valvular en tres. Durante el seguimiento, a 80 % de los pacientes evaluados se le realizó cirugía por trombosis residual y recurrencia de los síntomas.

Discusión

El espectro clínico de la obstrucción de la válvula mecánica cardíaca izquierda por trombo es diverso: algunos pacientes manifestaron síntomas y el diagnóstico es un hallazgo de una revisión rutinaria; en otros, la presentación es grave y está relacionada con elevada mortalidad. En 106 pacientes analizados, Deviri y *et al.*¹⁴ informaron que la mortalidad perioperatoria fue de 17.5 % en aquellos en clase funcional IV y de 4.7 % en aquellos en clases funcionales I a III. Roudaut *et al.*¹² y Reddy *et al.*¹⁷ registraron mortalidad de

Cuadro II Datos ecocardiográficos obtenidos en forma basal y posterior a la trombólisis en pacientes con obstrucción de la válvula mecánica cardiaca

Parámetros	Pretrombólisis	Posttrombólisis	<i>p</i> *
Prótesis mitrales			
Gradiente máximo (mm Hg)	29.11 ± 7.94	13.80 ± 3.45	0.001
Gradiente medio (mm Hg)	19.33 ± 4.64	6.6 ± 2.53	0.001
Área valvular (cm ²)	0.67 ± 0.19	1.62 ± 0.50	0.001
Prótesis aórticas			
Gradiente máximo (mm Hg)	110.0	46.0	0.001
Área valvular (cm ²)	0.3	1.0	0.001

*Prueba de Wilcoxon

80 y 55 %, respectivamente, en los pacientes en estado de choque cardiogénico.

Por otro lado, la terapia trombolítica constituye una opción terapéutica; en este sentido, diferentes reportes y metaanálisis consignan un éxito inicial de 82 %, con una incidencia de complicaciones tromboembólicas de 12 %, eventos vasculares cerebrales de 5 a 10 %, episodios de sangrado mayor de 5 % y recurrencia de trombosis en 11 %.^{3,9,10,18-21}

Al comparar estos datos con los resultados del presente estudio, el éxito obtenido fue de 59 %, con una incidencia de complicaciones tromboembólicas de 32 % y una recurrencia de retrombosis al seguimiento a largo plazo de 80 %.

La mortalidad relacionada con la trombólisis es menor que con la cirugía, en especial en los pacientes cuya condición hemodinámica es grave (clases funcionales III y IV). Una potencial ventaja de la trombólisis respecto a la cirugía es su rápida aplicación (si bien no está del todo claro el tiempo que se requiere para observar sus beneficios) y su utilidad en circunstancias en las que no existe la posibilidad de llevar a cabo la cirugía en las siguientes cuatro horas.⁴

Gupta *et al.*,²² en el seguimiento de 110 pacientes consecutivos sometidos a trombólisis con clases funcionales I-II y III, registraron éxito inicial de 80 y 86.3 %, respectivamente, con una incidencia de eventos embólicos de 19.1 % y recurrencia de trombosis de 22.7 %, resuelta con una nueva dosis de trombolítico. La respuesta completa se obtuvo en 17 pacientes (70 %); la supervivencia actuarial a cinco años fue de 85.2 % y la supervivencia libre de eventos, de 61.5 %. La supervivencia actuarial al mismo tiempo de seguimiento en el presente estudio fue de 75 %, sin embargo, para la supervivencia libre de eventos solo fue de 37 %.

La utilidad de la ecocardiografía transesofágica se centró en el diagnóstico inicial y en el seguimiento a

los 30 días. Lin *et al.*²³ reportaron que los parámetros por evaluar fueron la presencia de una masa localizada en la aurícula izquierda o sobre el mecanismo ocluidor de la prótesis o en ambos sitios. Para la evaluación de los pacientes, la cinefluoroscopia también constituyó una herramienta de gran utilidad diagnóstica, principalmente en los pacientes con válvula mecánica cardiaca tipo bivalva, al permitir valorar la movilidad de los discos-hemidiscos, ángulos de apertura y cierre en trombos pequeños < 5 mm, que en ocasiones fue difícil identificar mediante el ecocardiograma transtorácico. Se considera que debido al delicado mecanismo de apertura y cierre en este tipo de prótesis, los trombos son de tamaño reducido.^{12,24-26}

Las complicaciones embólicas se relacionaron con trombos > 5 mm y la presencia de fibrilación auricular (*p* = 0.01), indicadores informados por otros autores, además del tamaño de la aurícula izquierda y la presencia de contraste espontáneo.^{20,27}

Conforme las recomendaciones, según el nivel de evidencias para el manejo con trombólisis en pacientes con una válvula mecánica cardiaca izquierda obstruida por trombo —pacientes en clases funcionales I y II con trombos pequeños, pacientes en clases funcionales III y IV con trombos pequeños en quienes la cirugía es de alto riesgo o no está disponible y pacientes en clases funcionales II y IV con trombos grandes en quienes la cirugía es de alto riesgo o no está disponible—,²⁸ los hallazgos del presente trabajo demuestran que la trombólisis es una alternativa eficaz y puede constituir un puente para la cirugía cuando las condiciones clínicas hemodinámicas del paciente (clases funcionales III y IV) no hacen posible la cirugía inmediata. Por otro lado, es una opción en los pacientes con obstrucción de la válvula mecánica cardiaca cuya condición clínica hemodinámica es estable (clases funcionales I y II) y cuyo tipo de válvula y tamaño de los trombos la permiten.

Conclusiones

La resolución de la obstrucción por un trombo de la válvula mecánica cardiaca izquierda constituye un reto para el clínico que se enfrenta a esta complicación cardiovascular. La cirugía ha sido la piedra angular para su manejo, sin embargo, los resultados en la literatura destacan, por un lado, elevada incidencia de retrombosis en los pacientes sometidos a trombectomía y, por otra parte, elevada mortalidad en los pacientes sometidos a recambio valvular.²⁵⁻²⁷ Las recomendaciones para la cirugía se centran en situaciones de urgencia en pacientes con disfunción valvular protésica del lado izquierdo en clases funcionales III y V y con evidencia de trombos grandes.²⁸

En los últimos años, la terapia trombolítica es más utilizada, incluso, algunas sociedades la consideran de primera elección.^{13,23} El manejo de los pacientes con obstrucción de la válvula mecánica cardiaca izquierda debe sustentarse en las recomendaciones establecidas en las guías clínicas y considerar la factibilidad de llevar a cabo la cirugía en forma inmediata y oportuna (≤ 4 horas), de no ser así, la trombólisis puede ser una alternativa o un puente terapéutico para la cirugía.

La terapia trombolítica parece tener un lugar en el manejo de los pacientes con disfunción valvular protésica del lado izquierdo, bajo dos situaciones:

- Pacientes en clases funcionales III y IV, con trombos grandes obstructivos, en estado de choque y sin posibilidad de cirugía inmediata.
- Pacientes con válvulas mecánicas cardíacas bivalvas en clases funcionales I y II, con presencia de trombos pequeños no obstructivos.

Las complicaciones están relacionadas con el tipo de prótesis y el tamaño del trombo, por lo que es necesario estratificar el riesgo de acuerdo con los datos clínicos, tipo de prótesis, estado hemodinámico, hallazgos ecocardiográficos o cinefluoroscopia, que permita tomar la decisión de enviar al paciente a cirugía o utilizar la trombólisis.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF, Courtault C, Perron JM, Jaïs C, et al. Fibrinolysis of mechanical prosthetic valve thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(3):653-8.
2. Edmunds LH Jr. Thromboembolic complications of currents cardiac valvular prostheses. *Ann Thorac Surg*. 1982;34(1):96-106.
3. Smith JA, Westlake GW, Mullerworth MH, Skillington PD, Tatoulis J. Excellent long-term results of cardiac valve replacement with the St Jude Medical valve prosthesis. *Circulation*. 1993;88(Part 2):49-54.
4. Valencia JS, Arriaga R, Martínez A, Navarro JR, Palomo JA. Manejo médico-quirúrgico en la disfunción de prótesis valvular cardiaca izquierda por obstrucción. Once años de experiencia. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1999;69(2):127-33.
5. Husebye DG, Pluth JR, Piehler JM, Schaff HV, Orszulak TA, Puga FJ, et al. Reoperation on prosthetic heart valves. An analysis of risk factors in 552 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;86(4): 543-52.
6. Piehler JM, Blackstone EH, Bailey KR, Sullivan ME, Pluth JR, Weiss NS, et al. Reoperation on prosthetic heart valves Patient-specific estimates of in hospital events. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109(1): 30-48.
7. Luluaga IT, Carrera D, Oliveira J, Cantaluppi CG, Santin H, Molteni L, et al. Successful thrombolytic therapy after acute tricuspid valve obstruction. *Lancet*. 1971;22(1):1067-8.
8. Baille Y, Choffel J, Sicard MP, Malmejac C, Metras D, Delaye A, et al. Treatment fibrinolytique des trombos de prothese valvulaire. *Nouv Presse Med*. 1974;3(19):1233.
9. Witchitz S, Veyrat C, Moisson P, Scheinman N, Rozenstajn L. Fibrinolytic treatment of thrombus on prosthetic heart valves. *Br Heart J*. 1980;44(5):545-54. Texto libre en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC482443/>
10. Ledain LD, Ohayon JP, Colle JP, Lorient-Roudaut FM, Roudaut RP, Besse PM. Acute thrombotic obstruction with disc valve prostheses: Diagnostic considerations and fibrinolytic treatment. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7(4):743-51.
11. Graver LM, Gelber PM, Tyras DH. The risks and benefits of thrombolytic therapy in acute aortic and mitral prosthetic valve dysfunction: report of a case and review of the literature. *Ann Thorac Surg*. 1988;46(1):85-8.
12. Roudaut R, Labbe T, Lorient-Roudaut MF, Gosse P, Baudet E, Fontan F, et al. Mechanical cardiac valve thrombosis. *Circulation*. 1992; 86(Suppl 5):118-5.
13. Silber H, Khan SS, Matloff JM, Chaux A, DeRobertis M, Gray R. The St Jude valve. Thrombolysis as the first line of therapy for cardiac valve thrombosis. *Circulation*. 1993;87(1):30-7.
14. Deviri E, Sareli P, Wisenbaugh T, Cronje SL. Obstruction of mechanical heart valve prostheses: clinical aspects and surgical management. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(3):646-50.
15. Torrado-González E, Ferriz-Martín JA, Prieto-Palmino MA, Rodríguez-García JJ, Álvarez-Bueno JM, Vera-Almazán V, et al. Trombólisis de prótesis valvulares cardíacas trombosadas: presentación de 2 casos y revisión de la literatura. *Rev Esp Cardiol*. 1990;43(5):345-51.

16. Vasan RS, Kaul U, Sanghvi S, Kamlakar T, Negi PC, Shrivastava S, et al. Thrombolytic therapy for prosthetic valve thrombosis: A study based on serial Doppler echocardiographic evaluation. *Am Heart J*. 1992;123(6):1575-80.
17. Reddy NK, Padmanabhan TN, Singh S, Kumar DN, Raju PR, Satyanarayana PV, et al. Trombolysis in left-sided prosthetic valve occlusion: Immediate and follow-up results. *Ann Thorac Surg*. 1994;58(2):462-70.
18. Lengyel M, Fuster V, Keltai M, Roudaut R, Schulte H, Seward JB, et al. Guidelines for management of left sided prosthetic valve thrombosis: A role for thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1521-6. Texto libre en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109797003458>
19. Birdi I, Angelini GD, Bryan AJ. Thrombolytic therapy for left-sided prosthetic heart valve thrombosis. *J Heart Valve Dis*. 1995;4(2):154-9.
20. Baudet EM, Puel V, McBride JT, Grimaud JP, Roques F, Clerc F, et al. Long-term results of valve replacement with the St. Jude Medical prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109(5):858-70.
21. Hering D, Piper C, Horstkotte. Management of prosthetic valve thrombosis. *Eur Heart J* 2001;3(Suppl Q):22-6.
22. Gupta D, Kothari S, Bahl VK, Goswami K, Talwar KK, Manchanda SC, et al. Thrombolytic therapy for prosthetic valve thrombosis: short- and long-term results. *Am Heart J*. 2000;140(6) 906-16.
23. Lin SS, Tiong IY, Asher CR, Murphy MT, Thomas JD, Griffin BP. Prediction of thrombus-related mechanical prosthetic valve dysfunction using transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol*. 2000; 86(10):1097-101.
24. Aoyagi S, Higa Y, Matsuzoe S, Nishi Y, Tanaka K, Kawara T, et al. Obstruction of the St. Jude Medical valve diagnostic and therapeutic values cineradiography. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;41(6):357-63.
25. Gueret P, Vignon P, Fournier P, Chabernaude JM, Gómez M, LaCroix P, et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis and management of non-obstructive thrombosis of mechanical mitral valve prosthesis. *Circulation*. 1995;91(1):103-10. Texto libre en <http://circ.ahajournals.org/content/91/1/103.long>
26. Özkan M, Kaymaz C, Kirma C, Sönmez K, Özdemir N, Balkanay M, et al. Intravenous thrombolytic treatment of mechanical prosthetic valve thrombosis: A study using serial transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(7):1881-9.
27. Fatkin D, Feneley M. Stratification of thromboembolic risk of atrial fibrillation by transthoracic echocardiography and transesophageal echocardiography: The relative role of left atrial appendage function, mitral valve disease, and spontaneous echocardiographic contrast. *Prog Cardiovasc Dis*. 1996;39(1):57-68.
28. Carabello BA, Chatterjee K, de León AC, Faxon DP, Freed MD, Gassch WH, et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patient with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(3):e1-148. Texto libre en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109706012630>