



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID
FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología

FACTORES PRONÓSTICOS EN EL
IMPLANTE DE PRÓTESIS VALVULAR
AÓRTICA
A TRAVÉS DE CATÉTER

Trabajo de investigación que presenta
D. Ignacio J. Amat Santos
para optar al grado de doctor en Medicina

Dirigida por:

Dr. José Alberto San Román

Valladolid, marzo de 2015

A mi familia

“Las ideas no duran mucho. Hay que hacer algo con ellas”

Santiago Ramón y Cajal

Agradecimientos

A los pacientes participantes, cuyo bienestar es el fin último de esta investigación y de mi trabajo diario.

A mis maestros, los Doctores San Román, Gimeno De Carlos, Sarmiento y Rodés-Cabau por el generoso regalo del conocimiento.

A mis amigos, Amada, Ciro, Diego, Elena, Ester, Jesús, José Luis, María y Teresa, por el apoyo incondicional.

A mis padres, por sacrificar parte de sus sueños para que yo pudiese cumplir los míos.

Financiación

Parte de la investigación realizada para el desarrollo de este proyecto de tesis recibió financiación del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII, Madrid, España) a través de un contrato “Río Hortega”.

Abreviaturas

ATE: analgesia torácica epidural.

ALI: Analgesia local intercostal.

EA: estenosis aórtica.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ETE: Ecocardiograma transesofágico.

ETT: Ecocardiograma transtorácico.

FA: fibrilación auricular.

FADN: fibrilación auricular *de novo*.

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda.

HR: hazard ratio.

IC: intervalo de confianza.

IM: Insuficiencia mitral.

MRS: modified Rankin score.

NYHA: New York Heart Association.

OR: odds ratio.

PSAP: Presión sótica de la arteria pulmonar.

RIQ: rango intercuartílico.

ROC: receiver-operating characteristic.

RVA: Recambio valvular aórtico.

STS-PROM: Puntuación STS.

TA: transapical.

TAVI: transcatheter aortic valve implantation.

TF: transfemoral.

TCMD: Tomografía computerizada multidetector.

TFGe: tasa de filtración glomerular estimada.

VEF-1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo.

Índice

1. Introducción	1
1.1. INTRODUCCIÓN Y CONTENIDO	1
1.2. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA	6
1.2.1. La estenosis aórtica: Historia natural y poblaciones de alto riesgo quirúrgico.....	6
1.2.2. Implante percutáneo de prótesis valvular aórtica: Evidencias actuales.....	8
1.2.3. Problemas específicos en el implante percutáneo de prótesis valvular aórtica.....	12
1.3. JUSTIFICACIÓN DE LA HOMOGENEIDAD DEL TRABAJO	17
2. Hipótesis	21
3. Objetivos generales	23
4. Métodos	25
4.1. MARCO DEL ESTUDIO	25
4.2. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN	26
4.3. VARIABLES ANALIZADAS	30
4.4. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS	31
4.5. MÉTODOS ESTADÍSTICOS	33
4.6. ASPECTOS METODOLÓGICOS ESPECÍFICOS	34
4.6.1. Estudio sobre insuficiencia mitral en pacientes sometidos a TAVI.....	34
4.6.2. Estudio sobre fibrilación auricular <i>de novo</i> post-TAVI:.....	37
4.6.3. Estudio sobre analgesia torácica epidural en TAVI transapical.....	39
5. Resultados	45
5.1. ARTÍCULO I	45
5.2. ARTÍCULO II	64
5.3. ARTÍCULO III	88
6. Limitaciones	111
7. Conclusiones finales	113
Referencias	115
Anexos	129
ANEXO I: Variables incluidas en la base de datos prospectiva	131
ANEXO II: Criterios de VARC-II	135
ANEXO III: Artículo I	145
ANEXO IV: Artículo II	149
ANEXO V: Artículo III	163

1. Introducción

1.1. INTRODUCCIÓN Y CONTENIDO

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la patología más prevalente en la actualidad y consumen una elevada proporción de los recursos del sistema. Pese a la progresiva reducción de las valvulopatías de origen reumático en Estados Unidos y Europa, de forma global las valvulopatías siguen suponiendo entre el 10 y el 20% de las intervenciones quirúrgicas cardíacas, con más de dos tercios de las mismas sobre la válvula aórtica (1-4). La estenosis aórtica (EA) degenerativa afecta hasta a un 7% de los individuos de más de 65 años y es de esperar que la prolongación progresiva de la esperanza de vida incremente el número de pacientes con dicha patología (4-8), a la par que muchos pacientes que hace pocas décadas no eran considerados subsidiarios de terapias invasivas, ahora lo son (8-10).

Tanto la edad avanzada como la presencia de comorbilidades constituyen los principales condicionantes de la estrategia terapéutica ya que, pese a que la cirugía de recambio valvular aórtico (RVA) constituye la terapia de elección en la corrección de esta patología, la intervención en si misma no está libre de riesgos

que afectan especialmente a grupos de población más frágiles (6-8). Desde el primer implante de una prótesis aórtica percutánea (TAVI por sus siglas en inglés “Transcatheter aortic valve implantation”) en 2002 por Alain Cribier en Rouen (Francia) (11), esta terapia se ha perfeccionado técnicamente y en la actualidad es la terapia recomendada en las Guías de práctica clínica (2,3) en el subgrupo de pacientes con riesgo quirúrgico alto o prohibitivo. Sin embargo, nuevos retos surgen con esta alternativa terapéutica, por un lado relacionados con un nuevo abordaje para la intervención, por otro por un dispositivo radicalmente diferente a las prótesis quirúrgicas y, finalmente, por el particular perfil de los pacientes actualmente candidatos a esta terapia y la potencial translación de este tratamiento a poblaciones de menor riesgo.

Esta Tesis Doctoral presenta el resultado de una detallada investigación sobre varios factores con impacto en el pronóstico vital tras el implante de prótesis aórtica percutánea. Se presenta en forma de compendio de publicaciones, e incluye tres artículos aparecidos en revistas científicas con elevado factor de impacto. Los artículos incluidos son los siguientes:

1.- Valor de la Tomografía Computerizada en Pacientes Sometidos a Implante de Prótesis Aórtica Percutánea Auto-Expandible en la Determinación de la Evolución de la Insuficiencia Mitral Concomitante.

Autores: Ignacio J. Amat-Santos, MD, Ana Revilla, MD, Javier López, MD, PhD, Carlos Cortés, MD, Hipólito Gutiérrez, MD, Ana Serrador, MD, PhD, Federico Gimeno, MD, PhD, Ana Puerto, MSc, José A. San Román, MD, PhD

Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging 2015;8:226-227.

Índices de calidad:

Índice de impacto año 2013: 6,986- (Journal Citation Report, ISI)

Área: « *Cardiovascular Medicine* »

Posición: 7/125, cuartil 1

Año: 2014

Número de citas recibidas: - Ninguna (en prensa)

Este artículo analiza por primera vez los factores determinados por tomografía computerizada multidetector (TCMD) que pueden ayudar a determinar qué casos de EA severa e insuficiencia mitral (IM) moderada o severa concomitante podrían presentar mejoría de la IM tras implante aislado de prótesis aórtica percutánea.

2.- Incidencia, Factores Predictores y Valor Pronóstico de la Fibrilación Auricular de Novo tras el Implante Percutáneo de Prótesis Aórtica

Autores: Ignacio J. Amat-Santos, MD, Josep Rodés-Cabau, MD, Marina Urena, MD, Robert Delarochellière, MD, Daniel Doyle, MD, Rodrigo Bagur, MD, Jacques Villeneuve, MD, Melanie Côté, MSc, Luis Nombela-Franco, MD, François Philippon, MD, Philippe Pibarot, PhD, Eric Dumont, MD, Josep Rodés-Cabau, MD.

Journal of the American College of Cardiology 2012; 59(2):178-88.

Índices de calidad:

Índice de impacto año 2012: 14,086 (Journal Citation Report, ISI)

Área: « *Cardiovascular Medicine* »

Posición: 3/124, cuartil 1

Año: 2012

Número de citas recibidas: 79

Este artículo analiza por primera vez la incidencia, los factores predictores y el impacto clínico de la fibrilación auricular *de novo* (FADN) tras el implante de TAVI y su principal valor reside en que determinó una incidencia más elevada de lo esperado de esta arritmia y un alto riesgo de fenómenos tromboembólicos incluso tras episodios muy cortos de FADN. En condiciones normales tras dichos episodios los pacientes no recibían tratamiento antitrombótico específico para su prevención, lo cual, ha quedado cuestionado por nuestros resultados.

3.- Efecto de la Analgesia Epidural en los Resultados Clínicos tras el Implante Percutáneo de Prótesis Aórtica Transapical

Autores: Ignacio J. Amat-Santos, MD, Eric Dumont, MD, Jacques Villeneuve, MD, Daniel Doyle, MD, Michel Rheault, MD, Dominique Lavigne, MD, Jérôme Lemieux, MD, André St-Pierre, MD, Michael Mok, MD, Marina Urena, MD, Luis Nombela-Franco, MD, Steve Blackburn, MD, Mathieu Simon, MD, Christine Bourgault, MD,

José Luis Carrasco, MD, Philippe Pibarot, PhD, Melanie Côté, MSc, Robert DeLarochellière, MD, David J Cohen, MD, MSc, Josep Rodés-Cabau, MD

Heart 2012;98:1583-90.

Índices de calidad:

Índice de impacto año 2012: 5,014 (Journal Citation Report, ISI)

Área: « *Cardiovascular Medicine* »

Posición: 22/124, cuartil 1

Año: 2012

Número de citas recibidas: 10

Este artículo analiza la importancia de la analgesia torácica epidural (ATE) en pacientes sometidos a TAVI por vía transapical (TA) frente a analgesia local intercostal (ALI) para objetivar su impacto no sólo en el nivel de analgesia sino también en el pronóstico clínico a través de una potencial reducción de las complicaciones respiratorias y la mortalidad asociadas al procedimiento.

1.2. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1. La estenosis aórtica: Historia natural y poblaciones de alto riesgo quirúrgico.

La EA es la enfermedad valvular cardiaca más frecuente en Europa y Norteamérica (1-3). Tiene un origen degenerativo en la mayor parte de los pacientes, y afecta hasta a un 7% de los mayores de 65 años (4,5). Existen otras etiologías como las congénitas que afectan a grupos de población más jóvenes o las reumáticas, ambas con una menor importancia epidemiológica (2,3). La evolución natural de la EA severa no es bien conocida. En 1968 Ross y Braunwald publicaron un trabajo ya clásico (1) en el que aparecía la tantas veces repetida figura que describía la evolución media de la población adulta que sufría EA en aquella época (**Figura 1**).

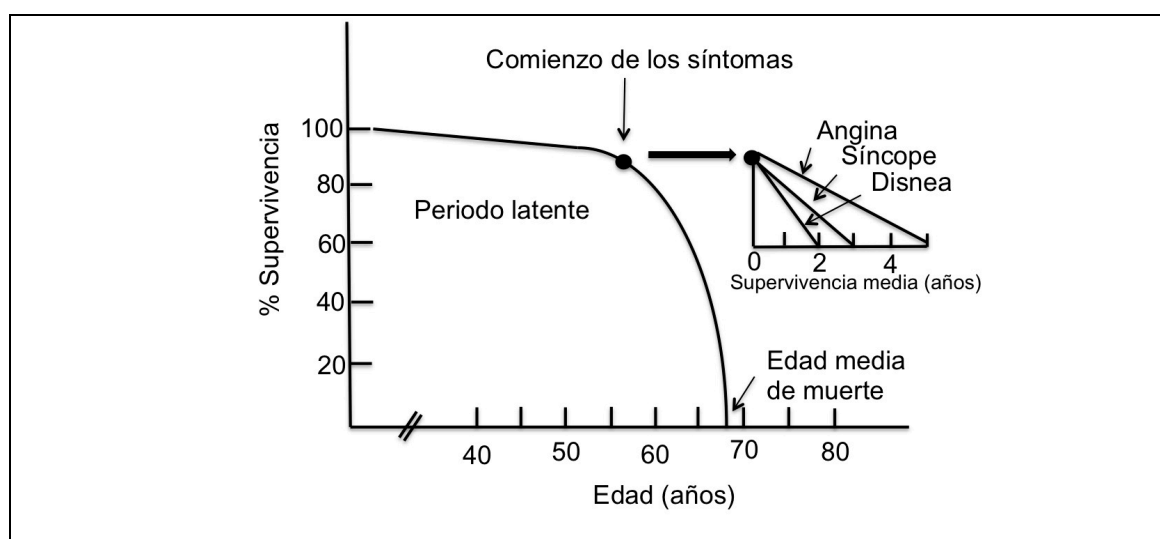


Figura 1. Evolución natural "clásica" de la estenosis aórtica inspirada en el trabajo de Ross y Braunwald (1).

Sin embargo, poco tienen que ver los datos reflejados en aquel artículo y en la citada figura con el tipo de pacientes cuya EA afrontamos en la actualidad. El reconocido artículo constituye una preclara revisión de la EA que afrontaban los clínicos en aquellos momentos, con pacientes que presentaban sus síntomas iniciales a una edad media de 48 años, mayoritariamente debidos a una valvulopatía aórtica reumática o bicúspide, y una edad media de muerte de 63 años, con la endocarditis infecciosa subaguda como causa de la misma en hasta el 20% de los pacientes. Por tanto, los resultados descritos por Ross y Braunwald no pueden aplicarse a la población de pacientes con EA, mayoritariamente degenerativa, que vemos en nuestra práctica clínica actual. Se trata de individuos de edades mucho más avanzadas y con múltiples comorbilidades importantes que hacen que el balance riesgo-beneficio de la terapia actualmente más aceptada – el RVA quirúrgico – se incline hacia un riesgo excesivo en muchos casos. Existen evidencias de que el curso clínico de la EA degenerativa es muy lento desde la fase de engrosamiento de los velos, sin repercusión funcional, hasta la estenosis severa. Sin embargo, la evolución desde el estadio de EA moderada a la severa ocurre de forma relativamente rápida ($6,48 \pm 7,43$ mmHg/año de acuerdo con Cowell *et al*)(12). Por tanto, parece que la historia natural de la EA está compuesta por una larga fase asintomática, seguida de una fase sintomática más breve, asociada a un estrechamiento severo de la válvula. En este punto de la evolución, el pronóstico cambia dramáticamente con una tasa de supervivencia a los dos años del 50%. Sin embargo, pocos estudios han evaluado la influencia de la edad en el pronóstico. Parece que éste podría ser peor, con una tasa de supervivencia a dos y tres años de solo 37% y 25%, respectivamente, una vez que los síntomas han aparecido. Por

otro lado, el riesgo quirúrgico de estas poblaciones también es más elevado, no sólo por la edad, sino por el incremento progresivo de otras comorbilidades.

Es precisamente este hecho el que ha favorecido la necesaria aparición de terapias menos invasivas que representen una alternativa para aquellos pacientes en los que el riesgo quirúrgico es exagerado. Hasta el año 2002, la única terapia capaz de mejorar el pronóstico de esta entidad era el recambio valvular quirúrgico (5,7,8). Por desgracia, al menos un 30% de los pacientes no eran candidatos a esta terapia debido a la presencia de comorbilidades u otros factores con un impacto sobre la tasa de mortalidad, en todos los casos superior al 4%. (4-8). Los subgrupos de pacientes con un riesgo más elevado para la cirugía convencional que podrían beneficiarse de este tipo de terapias incluyen aquellos de edad más avanzada, pacientes con función ventricular severamente deprimida, o todos aquellos con comorbilidades graves vasculares, renales, respiratorias, hepáticas o neurológicas (9,10). En dichos subgrupos, el tipo de tratamiento menos invasivo que suponen las prótesis percutáneas es probablemente una alternativa más deseable, aunque no libre de riesgos específicos.

1.2.2. Implante percutáneo de prótesis valvular aórtica: Evidencias actuales.

En 1992 el pionero equipo de H. R. Andersen llevó a cabo las experiencias animales iniciales en el terreno del implante percutáneo de prótesis valvulares cardiacas (13). Al entrar en el siglo XXI, Bonhoeffer *et al* describieron el implante

transvenoso de una válvula protésica pulmonar y especularon con la posibilidad de que una tecnología similar pudiese ser empleada en otras posiciones valvulares, incluyendo la válvula aórtica (14). Dos años después, se producía el primer implante de una prótesis valvular aórtica transcáteter de la mano del equipo de Alain Cribier (11). Desde ese momento, el desarrollo de esta tecnología se produjo de forma vertiginosa, con la rápida aparición de dos dispositivos percutáneos con los que se ha realizado toda la experiencia inicial en la práctica clínica: La prótesis valvular cardiaca transcáteter balón-expandible SAPIEN (Edwards Lifesciences, Irvine, California, USA) y el sistema auto-expandible CoreValve (Medtronic, Minnesota, MN, USA).

En contraste con la cirugía de recambio valvular, en la que la válvula enferma, degenerada y calcificada es extirpada previamente a la sutura de la prótesis, en las tecnologías transcáteter la válvula nativa queda atrapada por fuera del dispositivo implantado que se mantiene en su posición por su fuerza radial, sin suturas.

Con el desarrollo de esta tecnología surgía una nueva y atractiva alternativa para el tratamiento de la EA en pacientes de alto riesgo quirúrgico con enfermedad valvular aórtica. El estudio aleatorizado PARTNER (Placement of AoRTic traNscathetER valve) demostró en su cohorte B una reducción de la mortalidad y una superior mejoría en la capacidad funcional con esta terapia frente a la terapia médica estándar en pacientes inoperables (15). En ese estudio la TAVI se asoció a un incremento en la esperanza de vida de 1,9 años, con unos costes asociados de 50000 \$ por año de vida ganado.

Un paso más allá, la cohorte A de este estudio objetivó que no había diferencias en supervivencia frente la cirugía convencional en pacientes operables con alto

riesgo quirúrgico (**Figura 2**); sin embargo, hubo una serie de riesgos específicos más elevados en el subgrupo de pacientes sometidos a TAVI (16).

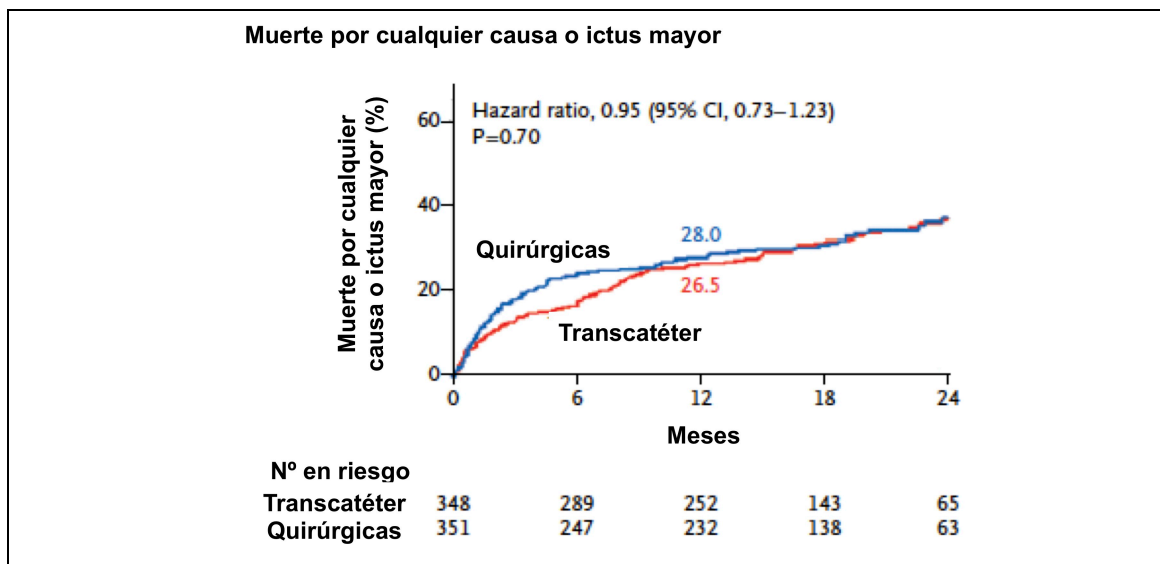


Figura 2. Muerte o ictus mayor en pacientes con estenosis aórtica de alto riesgo quirúrgico sometidos a cirugía valvular frente a aquellos tratados mediante prótesis aórtica percutánea balón-expandible. (Fuente: Estudio PARTNER - Cohorte A).

Los resultados de PARTNER anteriormente expuestos, se basaron en la experiencia inicial con la única prótesis balón-expandible disponible en ese momento. Más recientemente, en el estudio aleatorizado PIVOTAL, de nuevo en una población de alto riesgo quirúrgico (si bien, con unas puntuaciones de riesgo ligeramente menores), la prótesis auto-expandible demostró, en este caso sí, superioridad a la cirugía en relación con la supervivencia (17) (**Figura 3**).

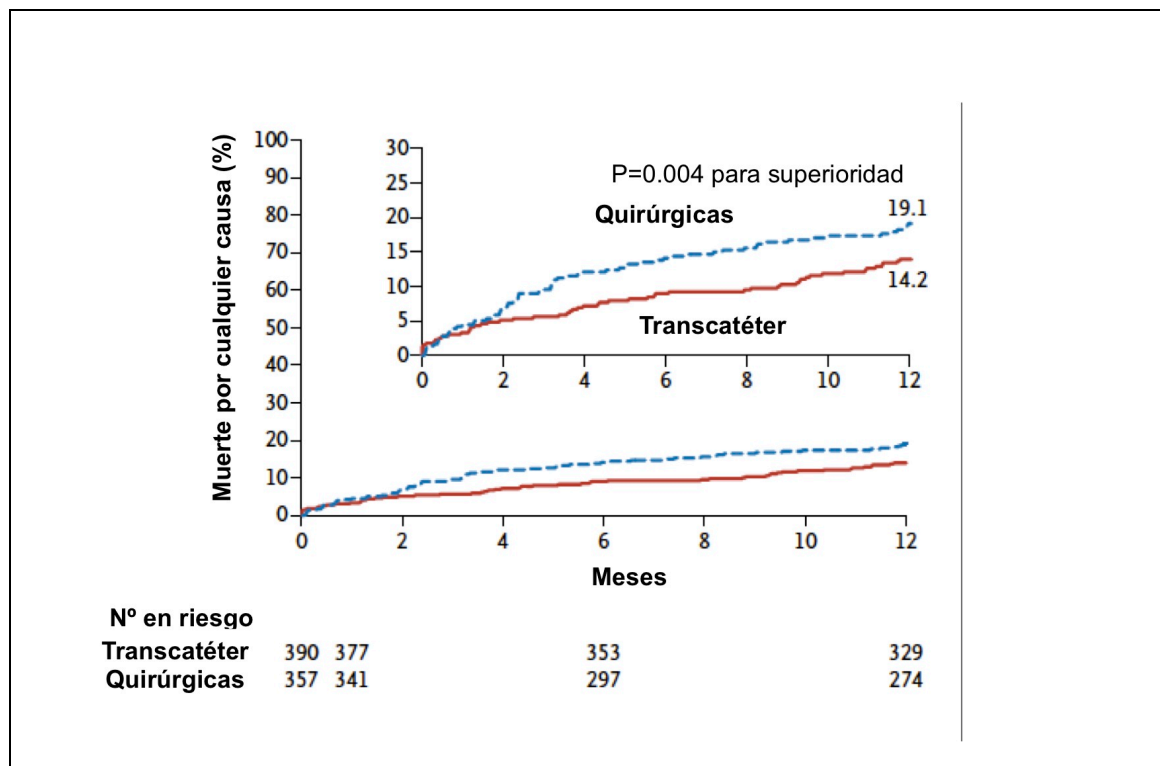


Figura 3. Mortalidad en pacientes con estenosis de alto riesgo quirúrgico sometidos a cirugía valvular frente a aquellos tratados mediante prótesis aórtica percutánea auto-expandible. (Fuente: Estudio PIVOTAL).

Estos resultados han abierto una nueva era de innovaciones en el cardio-intervencionismo que difuminan los límites entre especialidades médico-quirúrgicas para conducir a la conclusión de que sólo un equipo multidisciplinar que incluya los expertos en seleccionar adecuadamente los pacientes, los expertos en realizar los procedimientos y los expertos en solventar las posibles complicaciones provocadas por los mismos podrá tratar con garantías a estos pacientes. Sin embargo, esta estimulante etapa no debe perder de vista los límites que aún presenta esta tecnología, no sólo por los resultados obtenidos en los principales estudios aleatorizados sino, principalmente, en las poblaciones menos seleccionadas a las que estamos tratando y trataremos en la práctica clínica. Es

necesario por tanto, caracterizar delicadamente los riesgos específicos para identificar mecanismos de prevención o reducción de los mismos (11).

1.2.3. Problemas específicos en el implante percutáneo de prótesis valvular aórtica.

Las principales complicaciones del procedimiento TAVI se han identificado a través de múltiples registros de práctica clínica (18-20). Aunque el hecho de evitar la esternotomía y la circulación extracorpórea mediante el acceso alternativo por vía transfemoral (TF), TA u otra tiene múltiples ventajas, existen una serie de problemas técnicos y clínicos en este procedimiento que, o bien son específicos, o bien cobran una mayor relevancia que en el recambio quirúrgico. Los registros clínicos en muchos casos ofrecen una inestimable información en este aspecto que complementa a los datos obtenidos a través de los principales estudios aleatorizados, ya que estos se realizan con poblaciones más seleccionadas y por tanto, su validez externa es más limitada (15-17).

El adecuado registro de estos eventos adversos requiere de una estandarización en sus definiciones que permita la comparación entre los resultados de distintos grupos y por tanto la búsqueda de estrategias que los minimicen. Precisamente dicha estandarización fue el objetivo del *Valve Academic Research Consortium* que determinó una serie de definiciones ampliamente aceptadas en la comunidad científica (criterios de VARC-2, explicados de forma resumida en el ANEXO-II) (21).

Los principales problemas asociados al implante percutáneo de prótesis aórtica incluyen:

1/ Los problemas cerebrovasculares: Con una tasa de hasta un 5,5% a 30 días frente 2,4% en la cirugía (15,16), constituyeron una de las principales preocupaciones desde los primeros resultados publicados. Por un lado, la manipulación de grandes catéteres en la aorta, en enfermos que generalmente tienen un mayor o menor grado aterosclerosis, puede favorecer el desarrollo de embolizaciones. Similar mecanismo puede ocurrir durante la manipulación a nivel valvular en cualquiera de las fases del procedimiento (durante el cruce de la guía, la valvuloplastia, o el propio implante de la prótesis). Pero estos fenómenos sólo explican en torno al 50% de los eventos cerebrovasculares ocurridos en estos pacientes (15), sugiriendo que otros mecanismos más allá de los directamente relacionados con el procedimiento deben estar implicados. Uno de los objetivos de nuestro estudio fue determinar la incidencia y factores predictores de la FADN en pacientes sin historia de fibrilación auricular (FA) crónica o paroxística sometidos a TAVI, y evaluar el valor pronóstico de la FADN como complicación de TAVI, con especial atención a los eventos cardioembólicos.

Otro de los elementos fundamentales en el pronóstico es el manejo antitrombótico, en la actualidad puramente empírico pero con grandes implicaciones pronósticas. Esta falta de estandarización determina una gran variabilidad entre centros que obliga a analizar cuidadosamente los resultados de los registros realizados por distintos grupos. Tiene, además, una gran influencia en el manejo postoperatorio puesto que puede ser uno de los factores determinantes del tipo de analgesia que se realice, por ejemplo, en el abordaje TA, ya que es

común en muchos centros que ante la doble antiagregación el anestesiólogo responsable opte por no realizar analgesia epidural con la intención teórica de minimizar el riesgo de complicaciones, pero sin evidencia científica que avale dicha decisión.

2/ Los trastornos de la conducción auriculoventricular. La tasa de marcapasos definitivo tras el implante de prótesis aórtica percutánea en algunas series ha superado el 40% (17). Este fenómeno no se ha asociado a un incremento en la mortalidad, pero sí en la duración de la hospitalización y los costes, y también a una falta en la recuperación de la función ventricular en aquellos pacientes con disfunción previa al implante. Además, el desarrollo de bloqueo de rama izquierda, que ocurre hasta en el 20% de los pacientes, se ha asociado al mismo problema y presenta la incógnita de su impacto en el desarrollo de muerte súbita, algo especialmente importante en un momento en el que el implante de TAVI empieza a ser valorado como terapia para poblaciones más jóvenes. No se ha objetivado por el momento una tasa de muerte súbita más elevada: varios estudios prospectivos, entre ellos el MARE (*Ambulatory Electrocardiographic Monitoring for the Detection of High-Degree Atrio-Ventricular Block in Patients with New-onset Persistent Left Bundle Branch Block after Transcatheter Aortic Valve Implantation*), liderado por nuestros dos grupos, siguen trabajando para arrojar luz sobre este problema. Por otro lado, el impacto de la falta de sincronía en la contracción ventricular sobre la persistencia o el desarrollo de IM en estos pacientes es un aspecto poco conocido al que pretendimos dar respuesta en el primero de los trabajos que componen este proyecto de tesis.

3/ Las complicaciones vasculares son uno de los problemas más específicos del

procedimiento TAVI. En este sentido, la creciente experiencia y la mejora de esta tecnología con una reducción del calibre de los catéteres suponen un avance fundamental en la disminución de este problema. También las técnicas de imagen, cuyo rol hemos querido destacar en el primero de los artículos aquí integrados, suponen una herramienta clave en la adecuada selección del mejor abordaje. En aquellos pacientes con accesos vasculares inapropiados, la vía TA es una alternativa razonable, siempre y cuando se realice bajo condiciones óptimas. En un afán de describir las condiciones más adecuadas para un abordaje que es inherentemente más agresivo que el vascular, realizamos el tercero de los artículos integrado en este proyecto de tesis que pretendía evaluar la importancia de una adecuada analgesia en este subgrupo de pacientes.

4/ Valvulopatía residual: Tanto una malaposición de la prótesis que ocasione insuficiencia aórtica residual, como la presencia de una IM relevante (de forma basal o que persista o se genera tras el procedimiento), tienen un impacto fundamental tanto en la recuperación funcional como en la supervivencia (22,23).

El desarrollo de las tecnologías asociadas al procedimiento TAVI ha buscado incesantes mejoras para reducir el grado de fuga perivalvular con resultados que en muchos casos se aproximan a los quirúrgicos (24). Sin embargo la cuestión de la evolución de la IM, presente en hasta el 75% de los pacientes sometidos a TAVI, ha sido menos explorada pese a que su impacto, al menos en el aspecto de la mejora funcional, es evidente.

5/ Complicaciones técnicas específicas: La embolización de la prótesis, complicaciones mecánicas como la ruptura del septo o del anillo aórtico, o la oclusión coronaria durante el implante, son problemas nuevos y específicos de esta

tecnología que, aunque infrecuentes, son fatales en un elevado porcentaje de los pacientes. En estos aspectos nuestros grupos han trabajado de forma intensa logrando identificar factores predictores y los dispositivos más adecuados para cada caso entre los actualmente disponibles. No es este sin embargo el principal tema desarrollado en este proyecto.

Además de todos estos factores, la adecuada recuperación funcional de los pacientes es fundamental para prevenir las complicaciones del encamamiento en individuos generalmente ancianos y con múltiples comorbilidades. Por ello, todos los factores de la intervención que compliquen el post-operatorio son vitales. En este sentido, la información de los principales ensayos clínicos ha sido muy limitada en cuanto al tipo de sedo-analgésia administrada a los pacientes (incluyendo su duración) y las medidas para favorecer la deambulación precoz de los pacientes. El valor de los registros clínicos en este aspecto es excepcional y tan trascendente como la información resultante de los estudios PARTNER y PIVOTAL (15-17).

Finalmente, la variabilidad entre centros a la hora de seleccionar los candidatos a TAVI es otro de los factores fundamentales para maximizar el éxito de un programa de implantación de prótesis percutáneas aórticas. Pese a los estrictos criterios de selección seguidos por los principales estudios aleatorizados, al igual que ocurre con otras técnicas percutáneas y quirúrgicas, la población tratada con estos dispositivos en el día a día difiere de forma sustancial en cuanto a los criterios de selección. Como ejemplo, la presencia de otras valvulopatías severas

no aórticas era un criterio de exclusión a la hora de seleccionar candidatos a TAVI. Sin embargo, la experiencia post-comercialización reflejada en estudios unicéntricos de alto volumen y en los registros nacionales más importantes muestra que hay un porcentaje relevante de pacientes con IM moderada y severa simultánea a la EA. Se sabe que el riesgo de un doble recambio valvular de forma quirúrgica es más elevado que la cirugía monovalvular (19,20,25). Hasta que existan estudios aleatorizados en este subgrupo de pacientes sólo la información escrupulosamente recogida de los centros de alto volumen puede arrojar luz sobre cuáles de estos pacientes pueden mejorar y, sobre todo, cuáles no lo harán y el impacto pronóstico de una solución parcial de la enfermedad valvular del paciente.

1.3. JUSTIFICACIÓN DE LA HOMOGENEIDAD DEL TRABAJO

Los tres trabajos incluidos en el presente Proyecto de Tesis Doctoral siguen una línea de investigación homogénea. Todos ellos:

- Se centran en el estudio del manejo percutáneo de la EA.
- Intentan determinar factores predictores de las principales complicaciones y problemas específicos en este subgrupo de pacientes:
 - Desarrollo de un ictus tras el implante de una TAVI transfemoral (TF) o TA.
 - Desarrollo de complicaciones infecciosas y respiratorias que puedan conducir al éxitus del pacientes tras el implante TA de una TAVI.

○ Determinación de la incidencia y consecuencias de la IM en pacientes sometidos a TAVI, la proporción de pacientes en los que mejora y potenciales predictores de dicha mejoría.

• Todos estos factores son potenciales determinantes del fracaso terapéutico cuando se implanta una prótesis aórtica percutánea a través de mecanismos comunes:

1. Incremento de la mortalidad aguda, subaguda y a largo plazo.
2. Ausencia de mejoría clínica significativa.
3. Incremento de los costes asociados al procedimiento en sí o a la evolución subóptima del paciente.

• Finalmente los tres trabajos ofrecen nuevas hipótesis en el manejo de estos problemas específicos para mejorar los resultados de esta técnica:

1. Monitorización electrocardiográfica continua tras el implante de una TAVI para detectar episodios de FA que, incluso breves, deberían conducir a anticoagulación del paciente.

2. Analgesia optimizada de los pacientes sometidos a TAVI TA a través de catéteres epidurales o estrategias análogas para minimizar el dolor y mejorar así la ventilación pulmonar, reduciendo complicaciones infecciosas graves.

3. Detección del calcio y la localización del mismo en el aparato mitral como determinante de la potencial mejoría de la IM tras el implante de una TAVI, ayudando así a una adecuada selección de los pacientes que se beneficien de esta técnica frente a un recambio mitro-aórtico quirúrgico.

En cuanto a la homogeneidad, debemos enfatizar también la análoga estructura de selección y tratamiento de pacientes de los dos grupos participantes en este estudio: El Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España, y el Institute de Cardiologie et Pneumologie de Quebec (IUCPQ), Quebec city, Canadá. Fruto de estas colaboraciones se han realizado y siguen en marcha múltiples estudios que han contribuido a clarificar el relativamente joven campo del implante percutáneo de prótesis aórticas. Esta técnica ha demostrado buenos resultados en poblaciones de alto riesgo (15,16) y resulta prometedora en grupos de menor riesgo, lo cual está siendo evaluado en múltiples estudios entre los que destacan los estudios aleatorizados PARTNER-II y SURTAVI. Sin embargo, la generalización de esta técnica requiere comprender la causa de los principales problemas asociadas a su uso y la mejor estrategia para reducir o eliminar dichas complicaciones. Entre los estudios abordados por nuestros grupos se han analizado características basales de las poblaciones tratadas en la actualidad para analizar su impacto y su manejo, incluyendo la presencia de arritmias previas, la insuficiencia renal, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la anemia o la EA de bajo flujo – bajo gradiente. También se han abordado aspectos particulares del procedimiento como el manejo del dolor, la actitud ante complicaciones como obstrucción coronaria, trombosis protésica, daño miocárdico, alteraciones de la conducción, o el impacto de la post-dilatación. Finalmente, durante el post-implante la aparición de arritmias o ictus, la necesidad de implante de marcapasos, o el manejo de la terapia antitrombótica son cuestiones en las que nuestros grupos siguen investigando activamente con la

intención de intentar dar respuestas que faciliten la expansión de estas terapias mínimamente invasivas a poblaciones de intermedio y bajo riesgo con valvulopatía aórtica severa, en condiciones de seguridad óptima.

Los trabajos integrados en esta tesis constituyen iniciativas unicéntricas, dos de las cuales (la FADN y la determinación de predictores de la evolución de la IM post-TAVI) han dado posteriormente lugar a estudios multicéntricos, el primero de los cuales ya ha sido publicado (Nombela-Franco et al, *Circulation* 2012;26:3041-53).

2. Hipótesis

La hipótesis general de esta Tesis Doctoral es que existen factores demográficos, clínicos, analíticos, radiológicos, electrocardiográficos, ecocardiográficos y evolutivos en los pacientes con EA severa sometidos a implante de prótesis percutánea aórtica que permiten determinar qué pacientes presentarán una mala evolución clínica y mayor mortalidad, alguno de los cuales puede ser corregido o tratado con una potencial mejoría del pronóstico.

Cada uno de los trabajos que forman parte de esta Tesis Doctoral tiene una hipótesis de trabajo específica:

- Es posible la caracterización valvular mitral mediante TCMD cardiaca en el contexto de TAVI. Esto permitiría determinar predictores de mejoría de la IM entre la información anatómica obtenida mediante análisis con TCMD.
- Determinar la incidencia y factores predictores de la FA de novo (FADN) en pacientes sin historia de fibrilación auricular (FA) crónica/paroxística sometidos a TAVI es posible mediante monitorización electrocardiográfica continua durante la hospitalización. La detección de estos episodios podría

estar relacionada con el pronóstico de los pacientes TAVI y, en especial, con la aparición de fenómenos cerebrovasculares.

- El empleo de ATE contribuye a una mejora en los resultados clínicos tras el implante de una TAVI TA a través de la reducción del dolor postoperatorio y la mejoría ventilatoria asociada.

3. Objetivos generales

El objetivo general de los trabajos que conforman la presente Tesis Doctoral es determinar cuáles son los factores predictores de algunos de los principales problemas asociados al implante percutáneos de prótesis aórtica transcatheter como mecanismo en la búsqueda de potenciales soluciones para los mismos. Los objetivos concretos incluyen:

1. Determinar la incidencia de IM en pacientes sometidos a TAVI, su mecanismo, la proporción de casos que mejoran tras la intervención y los principales determinantes de dicha mejoría en el análisis por TCMD.
2. Determinar el papel de la FADN en la aparición de eventos cerebrovasculares tras el implante de prótesis aórticas transcatheter.

3. Determinar la mejor estrategia analgésica en el implante de TAVI TA y las consecuencias pronósticas de un peor control del dolor en este subgrupo de pacientes.

4. Métodos

4.1. MARCO DEL ESTUDIO

Este estudio se ha llevado a cabo en el Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España) y el Institute de Cardiologie et Pneumologie de Quebec (IUCPQ, Université Laval, Quebec city, Quebec, Canadá). Ambos son centros de asistencia terciaria públicos y disponen de Servicio de Cirugía Cardíaca, implicada en la selección de pacientes candidatos a terapias valvulares percutáneas. Aparte de sus poblaciones de influencia directa, los dos centros son de referencia para otros hospitales satélites, de Castilla y León en caso del primero y de la provincia de Quebec en el caso del segundo. Este hecho condiciona que las poblaciones de referencia sean amplias. En ambos casos se ha realizado un riguroso seguimiento de los pacientes tratados con prótesis aórtica transcatheter con bases de datos prospectivas y seguimientos clínicos y ecocardiográficos actualizados periódicamente. De hecho, la serie de TAVIs existente en la actualidad con seguimiento ecocardiográfico más largo (5 años) es analizada de forma centralizada en el echocorelab de Quebec. Además, estos

proyectos se enmarcan en el seno de una prolífica colaboración científica durante los últimos cuatro años en la que también se han integrado puntualmente otros centros de reconocido prestigio internacional. Algunos de estos estudios multicéntricos se han llevado a cabo para dar respuesta a nuevas hipótesis generadas a partir de los trabajos que integran este proyecto de tesis.

4.2. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

Los dos centros integrantes del grupo de investigación en implante percutáneo de prótesis aórtica han registrado de forma independiente todos los casos tratados con este sistema desde el inicio en cada uno de los centros (2010 en el Instituto de Ciencias del Corazón, Valladolid, España, y 2007 en el Institute de Cardiologie et Pneumologie de Quebec, Canada). Las variables incluidas en la base de datos son análogas en ambas bases (Ver Anexo I) y las definiciones ajustadas a definiciones consensuadas de acuerdo con el *Valve Academic Reesearch Consortium* en su segunda versión (VARC-2), incluidas en el Anexo II. Esto ha permitido una homogeneidad en el diagnóstico y manejo de cada caso atendido por los grupos. Los protocolos de actuación tanto para el implante de la válvula así como frente a las complicaciones que pudieren aparecer se han ido modificando de acuerdo a la evidencia científica. Estos cambios siempre se han realizado simultáneamente y con la conformidad de los centros.

Todos los pacientes candidatos a esta terapia en cada centro fueron valorados por un equipo multidisciplinar que incluye cardiólogos, cirujanos cardiacos y, en muchos casos, geriatras. Los criterios que han guiado a este equipo

multidisciplinar han estado basados en las guías de práctica clínica europeas; sin embargo, algunos de estos casos no cumplen los estrictos criterios requeridos en los principales estudios aleatorizados (básicamente, puntuaciones de riesgo alto) debido a la presencia de comorbilidades u otros problemas que incrementaban el riesgo de la cirugía convencional (como la aorta en porcelana, la fragilidad, o comorbilidades graves como la cirrosis hepática), pero que no son recogidos de manera específica en ningún score de riesgo habitual. En dichos casos, la decisión ha estado basada en los criterios individualizados del equipo multidisciplinar.

Las principales variables basales recogidas en la base de datos incluyen:

- Historia clínica exhaustiva con valoración funcional (clase funcional, test de los 6 minutos) y valoración geriátrica en aquellos casos en los que la fragilidad del paciente se consideró un factor determinante a la hora de sentar la indicación de la TAVI.
- Examen físico completo.
- Analítica de sangre (sistemático y bioquímica) incluyendo enzimas de daño miocárdico seriadas.
- Electrocardiograma de 12 derivaciones, con las alteraciones de la conducción basales y en la evolución.
- Ecocardiograma transtorácico en todos los casos y transesofágico según indicación clínica.
- TCMD cardiaca con contraste con información del anillo aórtico y la válvula nativa, incluyendo dimensiones y grado de calcificación en unidades

Agatston, dimensiones y grado de calcificación y de tortuosidad del eje aorto-ilíaco de manera sistemática.

- Cateterismo cardiaco antes del implante. En su caso, revascularización percutánea. Al inicio de ambos programas se optaba por una revascularización lo más amplia posible mientras que desde 2011 se optó por una revascularización tan sólo de lesiones severas en vasos principales.

En cuanto a las variables del procedimiento, se recogieron:

- Abordaje del implante (TF, transaórtico o TA en todos los casos).
- Duración del procedimiento y cantidad de contraste.
- Aspectos técnicos como: predilatación, necesidad de post-dilatación, necesidad de segunda prótesis.
- Complicaciones agudas vasculares, cardíacas u otras, y su manejo.
- Resultado: éxito del procedimiento y éxito global de acuerdo a criterios del *Valve Academic Research Consortium (VARC-2)* (21).
- Grado de regurgitación aórtica residual.

A continuación se registraron los eventos durante el periodo de estancia intrahospitalario, de manera prospectiva:

- Muerte.
- Duración de la estancia en cuidados intensivos y de la hospitalización.
- Complicaciones cardíacas: muerte cardíaca, insuficiencia cardíaca aguda, alteraciones de la conducción o el ritmo *de novo* (mediante monitorización

electrocardiográfica al menos 72 horas), incluyendo necesidad de marcapasos definitivo y tipo del mismo, derrame pericárdico, etc.

- Complicaciones no cardíacas: Neurológicas, infecciosas, hematológicas, vasculares o digestivas, y su manejo.

Finalmente se realizó un seguimiento clínico y ecocardiográfico de todos los pacientes mediante:

- Visita clínica con historia clínica completa, exploración física, electrocardiograma y ecocardiograma.
- En caso de pacientes seguidos en otro centro se contactó con su médico responsable para conocer la evolución clínica del paciente y obtener información del seguimiento ecocardiográfico. Igualmente, se contactó telefónicamente y de forma periódica con los pacientes para analizar su situación funcional evaluada mediante escalas de calidad de vida análogas a las empleadas en la situación basal.

Para asegurar la homogeneidad de los datos recogidos, se creó una base de datos análoga en cada centro donde se volcaron los parámetros de cada caso atendido de forma consecutiva. Además, los informes clínicos de cada caso analizado se almacenaron en cada centro en orden cronológico permitiendo su consulta en caso de necesidad de verificación de la información y asegurando la confidencialidad de los pacientes mediante una codificación alfanumérica basada en las iniciales del paciente y la cronología del implante.

4.3. VARIABLES ANALIZADAS

Las variables principales analizadas comunes para los tres estudios han sido recogidas en el Anexo I. Además, se han analizado una serie de variables específicas para cada uno de los estudios que se enumeran a continuación:

- Estudio de IM en pacientes sometidos a TAVI:
 - Grado de IM pre- y post-TAVI (en toda su evolución).
 - Etiología de la IM (funcional u orgánica).
 - Grado de calcificación del anillo mitral y de los velos mitrales por ecocardiografía y TCMD de acuerdo a una puntuación específicamente diseñado para el estudio.
 - Diámetro del anillo mitral evaluado por ecocardiografía y TCMD.

- Estudio de FADN:
 - Cualquier episodio de FA de al menos 30 segundos de duración registrado en la monitorización electrocardiográfica continua durante la hospitalización (con su duración y manejo).
 - Eventos cerebrovasculares evaluados mediante puntuación Rankin.
 - Tamaño de la aurícula izquierda valorado por ecocardiografía transtorácica.

- Estudio de ATE en pacientes tratados mediante TAVI TA:

- Tipo de analgesia, vía de administración, dosis y duración de la misma.
- Tipo de complicaciones respiratorias y manejo (neumonía, sepsis, etc).
- Escala específica de dolor de la herida quirúrgica, recogida sistemáticamente hasta la desaparición del dolor.

4.4. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

- Grado de IM “Bajo” para los grados 0 y 1 (es decir, nula o ligera IM), y “Alto” de IM para los grados 2, 3 y 4 (moderada no significativa para 2, significativa para 3 y severa para 4).
- Mejoría significativa de la IM cuando ésta se redujo de “alto” a “bajo grado” o al menos hubo una mejoría en dos grados.
- Eventos cerebrovasculares:
 - accidente isquémico transitorio (sin secuelas clínicas ni en las pruebas de neuroimagen).
 - ictus, los cuales a su vez fueron clasificados de acuerdo al Modified Rankin Scale (MRS) como ictus mayor para $MRS \geq 2$ a 30 días, o ictus menor si el MRS era < 2 a 30 días (15). Fueron además cronológicamente clasificados como:
 - inmediatos (si fueron evidentes al despertar de la anestesia o dentro de las primeras 24 horas del procedimiento)

- tardíos o post-procedimiento si ocurrieron más allá de las primeras 24 de la intervención.
- Embolismo sistémico, definido como cualquier deficiencia vascular abrupta asociada con evidencia clínica o radiológica de oclusión arterial, en ausencia de otros posibles mecanismos (e.g., trauma, aterosclerosis o instrumentación).
- FADN se definió como cualquier episodio de FA de más de 30 segundos. La duración del episodio de FADN se clasificó del siguiente modo: : <1 min, 1 min a 1 h, 1 a 12 h, 12 a 24 h, 24 a 48 h, o >48 h.
- Analgesia epidural: El catéter epidural se colocó a nivel del espacio intervertebral T7-T8, con una aguja epidural de 17-gauge; su correcta posición se verificó mediante la pérdida de resistencia objetivada con aire o salino. La inserción del catéter epidural se realizó antes de la inducción anestésica para permitir al menos una hora entre la punción y la administración de la heparina, y así reducir el riesgo de hematoma epidural en caso de sangrado no identificado tras la punción. Se administró un bolo inicial de bupivacaína (8cc, 0,25%) y fentanilo (2 cc, 50 µgr/cc) inmediatamente tras la inducción de la anestesia general, seguido de infusión continua de ambas drogas (bupivacaína 0.1%, fentanilo 5 µg/cc, 0.1 cc/kg/hr) durante al menos tres días. En caso de necesidad, se administraron bolos suplementarios de paracetamol oral o rectal y opioides intravenosos o subcutáneos.

4.5. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Las variables continuas se expresaron como media \pm SD o mediana (rango intercuartílico ([RIQ]: 25-75), dependiendo de la distribución de las variables. Las comparaciones entre grupos se analizaron mediante el test t-Student o Wilcoxon rank sum para las variables continuas, y chi-cuadrado o exacto de Fisher para las variables categóricas. Las variables asociadas se determinaron mediante análisis univariado, y aquellas con un valor de $p < 0,05$ se introdujeron en un modelo de regresión logística para determinar los predictores independientes. La verificación de la normalidad se realizó mediante el test de Shapiro-Wilk para el análisis univariado y con el mismo test tras factorización de Cholesky para el multivariado. Las curvas ROC (*Receiver-operating characteristic*) se realizaron para discriminar el poder de ciertas variables cuantitativas (tamaño de la aurícula y tamaño del anillo mitral) como predictores del evento primario en cada caso. La máxima suma de sensibilidad y especificidad fue el criterio seguido para identificar el punto de corte en el análisis ROC. La asociación entre el evento primario y los resultados clínicos se analizó mediante regresión logística univariada y multivariada (30 días) o regresión de Cox para los resultados tardíos. Los resultados tardíos se analizaron también mediante curvas de Kaplan-Meier y fueron comparados utilizando el test log-rank. Los resultados se consideraron significativos cuando el valor de p fue $<0,05$, Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SAS versión 9,2 (SAS Institute, Cary, North Carolina) o con el pack estadístico SPSS, versión 18,0 (SPSS, Inc.; Chicago, Illinois, U.S.A.).

4.6. ASPECTOS METODOLÓGICOS ESPECÍFICOS

4.6.1. Estudio sobre insuficiencia mitral en pacientes sometidos a TAVI

Todos los pacientes fueron sometidos a ETT completo 2D y con doppler color de forma basal, al alta, a uno y a seis meses, y anualmente de ahí en adelante. Las mediciones basales se realizaron de acuerdo a las recomendaciones de la Asociación Europea de Ecocardiografía (28). El análisis del grado y la etiología de la IM se realizó por dos ecocardiografistas expertos que no conocían los datos de resultados post-TAVI e igualmente a la información de la TCMD. En caso de conclusiones conflictivas en cuanto a la etiología de la IM, un tercer ecocardiografista fue consultado. Se realizó un análisis retrospectivo de los parámetros ecocardiográficos, incluyendo la determinación de los índices ventriculares izquierdos (diámetro telediastólico en paraesternal eje largo y fracción de eyección determinada mediante método de Simpson), determinación de la etiología orgánica o funcional/isquémica de la IM, del anillo y de la altura y área de *tenting* si indicado. El anillo mitral se midió en mesodiástole (cuatro cámaras) y la altura de *tenting* se determinó como la distancia entre el punto de coaptación de los velos mitrales y el plano del anillo mitral en mesosístole (paraesternal eje largo). El área de *tenting* se determinó como el área entre los velos y el plano del anillo (30,31). La ecocardiografía transesofágica se realizó sólo cuando estuvo indicada clínicamente (en 10 pacientes con IM moderada o severa) y no se incluyó en el análisis. Los exámenes mediante MDCT se realizaron con un tomógrafo de 64 detectores (General Electric LightSpeed VCR®), durante apnea,

con contraste yodado (Omnipaque® 350 mg 1/ml; 60 a 85 ml ajustados en función del peso y la función renal) y sin sincronización con el electrocardiograma. La reconstrucción de las imágenes se realizó desde una sección de 1,25 mm y los estudios se realizaron con 100 kV y una variación del voltaje del tubo entre 100 y 400 mA según los parámetros biométricos. Las imágenes obtenidas permitieron medir el anillo mitral en las proyecciones de cuatro y dos cámaras. La localización y el grado de calcificación del anillo y los velos mitrales se evaluó de forma semicuantitativa de acuerdo a la siguiente escala: 0=nada; 1=ligero; 2=moderado; 3=severo. Los criterios para esta gradación aparecen descritos en la **tabla 1** (página 49). Además se determinó la presencia o ausencia de calcificación de la unión mitro-aórtica.

De forma rutinaria en estos pacientes, se realizó una TCMD con 64 detectores sin sincronización con el ECG, con el objetivo de determinar la idoneidad de las arterias femorales e ilíacas para la intervención, y para describir de manera precisa la anatomía de la aorta, incluyendo los diámetros del anillo aórtico, la aorta ascendente, la altura de los ostia coronarios, la angulación de la aorta ascendente y el plano valvular aórtico. Los pacientes se clasificaron en dos grupos de acuerdo al grado basal de IM evaluado por ETT: “Bajo grado” para los grados 0 y 1 (es decir, nula o ligera IM), y “alto grado” de IM para los grados 2, 3 y 4 (moderada no significativa para 2, significativa para 3 y severa para 4) (2,3). Consideramos una mejoría significativa de la IM cuando esta se redujo de “alto” a “bajo grado” o al menos hubo una mejoría en dos grados.

La TCMD ofrece una detección más precisa del calcio que la ecocardiografía, por lo que en estudios previos ha sido considerada el patrón oro para determinar la calcificación cardiaca no coronaria (28). Sin embargo, la determinación semicuantitativa se realizó mediante ambas técnicas en este estudio para confirmar esa teórica superioridad de la TCMD en este escenario particular.

El análisis de las imágenes mediante TCMD se realizó por un experto en imagen cardiaca ciego a otros parámetros clínicos o de imagen. La variabilidad intra-observador se determinó en 20 pacientes demostrando una excelente correlación entre ambas lecturas para el anillo mitral ($r=0,91$, $p<0,0001$). También el grado de calcificación de los velos y el anillo fue reevaluado para los 42 pacientes con IM moderada-severa obteniendo un valor de Kappa ponderado de 0,951 [0,896-0,999] y 0,968 [0,933-0,999], respectivamente.

Finalmente, en todos los pacientes se valoró la profundidad de la prótesis en el tracto de salida del ventrículo izquierdo de acuerdo a la metodología empleada en estudios previos (18), con el objetivo de eliminar factores del procedimiento que pudiesen influenciar la evolución de la IM aparte de aquellos derivados estrictamente de la anatomía de la válvula.

Se realizó un análisis mediante curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para discriminar la potencia del diámetro del anillo mitral medido en cuatro cámaras mediante TCMD, para predecir la mejoría en el grado de IM. En el estudio multivariado se analizaron el tamaño del anillo mitral y el grado de calcificación de los velos mitrales determinado por TCMD como predictores independientes de la evolución de la IM.

Finalmente se estimó el coeficiente de correlación intraclase mediante un modelo de efectos aleatorizado para las medidas del tamaño del anillo mitral obtenidas mediante TCMD y ecocardiografía, y también para determinar la variabilidad intraobservador en el grado de calcificación con ambas técnicas. El análisis de la concordancia entre ambas técnicas para determinar la cantidad de calcio en las distintas estructuras de la válvula mitral se realizó mediante el coeficiente Kappa, y la fuerza de esta asociación se describió de acuerdo a la escala de Landis y Koch.

4.6.2. Estudio sobre fibrilación auricular *de novo* post-TAVI:

El tamaño de la aurícula izquierda se definió como el diámetro anteroposterior medido en sístole en la proyección paraesternal eje largo mediante modo M de ecocardiografía transtorácica, midiendo desde el borde posterior de la pared aórtica hasta el borde posterior de la pared auricular.

Los eventos cerebrovasculares se clasificaron como accidente isquémico transitorio o ictus, los cuales a su vez fueron clasificados de acuerdo al *Modified Rankin Scale* (MRS) como ictus mayor para $MRS \geq 2$ a 30 días, o ictus menor si el MRS era < 2 a 30 días (50). Todos los déficits neurológicos fueron evaluados por un neurólogo y confirmados mediante técnicas de neuroimagen. Los ictus fueron también cronológicamente clasificados como inmediatos (si fueron evidentes al despertar de la anestesia o dentro de las primeras 24 horas del procedimiento), y tardíos/post-procedimiento si ocurrieron más allá de las primeras 24 de la intervención.

La embolia sistémica fue definida como cualquier deficiencia vascular abrupta asociada con evidencia clínica o radiológica de oclusión arterial, en ausencia de otros posibles mecanismos (e.g., trauma, aterosclerosis o instrumentación).

El seguimiento clínico se realizó a través de visitas clínicas y contacto telefónico y estuvo disponible para el 100% de la población. Los eventos cardiovasculares se definieron de acuerdo al *Valve academic research Consortium* (53). Se registraron la ocurrencia y el momento de los episodios de FA y la muerte, clasificada como cardíaca o no cardíaca, en cualquier momento del periodo de seguimiento.

Los pacientes estuvieron bajo monitorización electrocardiográfica continua hasta el alta, y la FADN se definió como cualquier episodio de FA de más de 30 segundos (51,52). El momento y la duración del episodio de FADN así como la necesidad de cardioversión eléctrica o farmacológica fueron recogidos. La duración del episodio de FADN se clasificó del siguiente modo: : <1 min, 1 min a 1 h, 1 a 12 h, 12 a 24 h, 24 a 48 h, o >48 h. La FADN se manejó siguiendo los criterios de las últimas guías revisadas del *American College of Cardiology/American Heart Association* (52). La anticoagulación fue comenzada, salvo contraindicación, inmediatamente tras el diagnóstico de FADN y continuada durante al menos un mes. En caso de episodios breves (<12 h) de FA, el balance riesgo-beneficio de la anticoagulación fue evaluado para cada paciente, y la decisión final se tomó en base a la opinión del médico responsable del paciente. En pacientes con catéter epidural para alivio del dolor tras TAVI TA, la anticoagulación se retrasó 24 h tras la retirada del catéter de acuerdo a las recomendaciones de la *American*

Association of Regional Anesthesia and Pain Medicine (49). Los fármacos anti-vitamina K fueron de elección en todos los casos, con el objetivo de un *International Normalized Ratio* (INR) entre 2 y 3. Se administró heparina intravenosa hasta lograr el rango terapéutico adecuado.

Los modelos multivariados se ajustaron por las diferencias basales ($p < 0,05$ en el análisis univariado) entre los grupos con y sin FADN. Las variables incluidas en el modelo fueron cirugía coronaria previa, calcificación severa de la aorta (aorta en porcelana), tamaño auricular izquierdo y abordaje TA.

4.6.3. Estudio sobre analgesia torácica epidural en pacientes sometidos a TAVI transapical

En cuanto al procedimiento, se realizó mediante una pequeña minitoracotomía anterior izquierda para exponer el ápex, con sutura en bolsa de tabaco a nivel del ápex mediante *Ethibond* (Ethicon, Somerville, New Jersey) y seda 2-0 con *pledgets* en torno a la zona de punción en el ápex. Tras la punción, una guía de alto soporte se posicionó en la aorta descendente, y un introductor de 24Fr ó 26Fr se avanzó sobre la guía hasta la cavidad medioventricular. Tras realizar predilatación con balón, se implantó en todos los casos una válvula *Edwards SAPIEN* o *SAPIEN XT* de 23-, 26- ó 29-mm. La expansión de la válvula se realizó mediante inflado del balón bajo estimulación ventricular rápida (a 180-220 lpm). Tras el implante, el introductor ventricular se retiró y se aseguró la hemostasia mediante la tracción sobre sutura previamente descrita. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado antes del procedimiento. Se recogieron de

forma prospectiva todas las variables clínicas, ecocardiográficas y del procedimiento en una base de datos dedicada. Los eventos periprocedimiento se definieron como aquellos que ocurrieron bien durante los primeros 30 días post-implante o durante el periodo de hospitalización que siguió al implante de la TAVI TA.

Todos los pacientes fueron premedicados con 0,05 mg/kg de midazolam el día del procedimiento. La inducción se realizó con dosis en bolo de ketamina o etomidato y rocuronio y todos los pacientes fueron intubados por vía orotraqueal. La anestesia se mantuvo mediante sevoflurano e infusión continua o en bolos intermitentes de midazolam, remifentanilo, fentanilo o sufentanilo, empleados en función del estado clínico y los requerimientos durante el procedimiento. Los cambios hemodinámicos se controlaron mediante administración de adrenalina o noradrenalina y coloides o cristaloides según necesidad.

La decisión de implantar un catéter epidural para analgesia perioperatoria se determinó por el anestesista del procedimiento dependiendo fundamentalmente de su experiencia y nivel de confort con la técnica. De acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Americana de Anestesia Regional y Medicina del Dolor (16), la analgesia epidural no se realizó en pacientes con coagulopatía subyacente, incluyendo aquellos con tiempo de protrombina o tromboplastina anormales o alteraciones plaquetarias. El catéter epidural se colocó a nivel del espacio intervertebral T7-T8, con una aguja epidural de 17-g; su correcta posición se verificó mediante la pérdida de resistencia objetivada mediante aire o salino. La inserción del catéter epidural se realizó antes de la inducción anestésica para

permitir al menos una hora entre la punción y la administración de la heparina, y así reducir el riesgo de hematoma epidural en caso de sangrado no identificado tras la punción. Se administró un bolo inicial de bupivacaina (8cc, 0,25%) y fentanilo (2 cc, 50 µgr/cc) inmediatamente tras la inducción de la anestesia general, seguido de infusión continua de ambas drogas (bupivacaina 0,1%, fentanilo 5 µg/cc, 0,1 cc/kg/hr) durante al menos tres días. El adecuado control del dolor se registró para ambos grupos mediante una escala verbal con un rango de 0 a 10, documentada en el informe de enfermería diariamente o bien hasta la completa desaparición del dolor. En caso de necesidad, se administraron bolos suplementarios de paracetamol oral o rectal y opioides intravenosos o subcutáneos en ambos grupos.

En aquellos pacientes que no recibieron analgesia epidural, se insertó un cateter intercostal de 17 gauge en la herida quirúrgica al final de la intervención a través del cual se administró ropivacaina (0,2%, bolo inicial de 15 cc seguido de infusión de 15 cc/hora) durante al menos tres días.

El tiempo hasta la extubación se registró en todos los casos en la unidad de cuidados intensivos; en caso de que fuese necesaria una reintubación, la duración global de la intubación se consideró el tiempo total bajo ventilación mecánica. Se procedió a reintubación orotraqueal en las siguientes circunstancias: fallo respiratorio refractario a otras medidas; incremento en PaCO₂ ≥10 mmHg/hora o caída en el pH arterial ≥0,1/hora; PaO₂ ≤60 mmHg o SaO₂ ≤90% bajo FiO₂ 50% de forma persistente; trabajo respiratorio; obstrucción de vías respiratorias altas; secreciones pulmonares excesivas; edema pulmonar; broncoespasmo severo; baja

presión arterial sistémica media (60 mmHg durante > 1 hora); taponamiento cardiaco; arritmias con inestabilidad hemodinámica; parada cardiaca o extubación fortuita (17). Se consideró realizar una traqueostomía en caso de 7 días de ventilación mecánica en aquellos pacientes en los que el *weaning* y la extubación se consideraron improbables antes del día 14 post-intervención.

Se recogieron de forma prospectiva todas las complicaciones peri-procedimiento de acuerdo a los criterios VARC (18). Los pacientes permanecieron bajo monitorización ECG continua hasta el alta hospitalaria y la FADN se definió como cualquier episodio de FA de una duración mayor de 30 segundos. Se diagnosticó neumonía post-operatoria en caso de nuevo infiltrado persistente en la radiografía y al menos tres de los siguientes criterios: (1) esputo purulento con más de 25 leucocitos, numerosas bacterias y menos de 25 células epiteliales (100x), (2) aislamiento de bacterias en los cultivos de aspirado bronquial, (3) leucocitosis en sangre mayor de 10000/mm³ y (4) temperatura >38 °C.

El seguimiento se realizó mediante visitas clínicas o contacto telefónico a 30 días, 6 y 12 meses, y posteriormente cada año, y estuvo disponible para el 100% de la población en estudio. Los eventos cardiovasculares tardíos se definieron de acuerdo a los criterios VARC (18).

Se realizó un análisis de propensión para determinar si los hallazgos que sugerían mejor pronóstico de los pacientes tratados con ATE se confirmaban al ajustar por edad, diabetes, dislipemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, STS-score y fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Mediante la inclusión de estas covariables, pacientes de ambos grupos fueron apareados uno a uno. La

máxima diferencia en el análisis de propensión para permitir aparejar a los pacientes fue del 10%. Así, se identificó un grupo formado por 100 pacientes que resultó comparable (50 con ATE, y 50 sin ella).

5. Resultados

5.1. ARTÍCULO I

Valor de la Tomografía Computerizada en Pacientes Sometidos a Implante de Prótesis Aórtica Percutánea Auto-Expandible en la Determinación de la Evolución de la Insuficiencia Mitral Concomitante.

Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging.

Autores:

Ignacio J. Amat-Santos¹, MD, Ana Revilla¹, MD, Javier López¹, MD, PhD, Carlos Cortés¹, MD, Hipólito Gutiérrez¹, MD, Ana Serrador¹, MD, PhD, Federico Gimeno¹, MD, PhD, Ana Puerto¹, MSc, José A. San Román¹, MD, PhD

¹Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España.

Conflicto de Intereses: El Dr. Amat Santos recibió financiación del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII, Madrid, España) a través de un contrato “Rio Hortega”.

Resumen breve.

Introducción: La indicación de TAVI cuando coexiste de forma simultánea una IM de grado moderado o severo es controvertida. Aunque la tomografía computerizada se realiza de forma rutinaria en los candidatos a TAVI en muchos centros, la utilidad potencial de esta herramienta para decidir qué pacientes con doble valvulopatía se pueden beneficiar de TAVI como tratamiento único es desconocida.

Métodos: Analizamos 94 pacientes tratados mediante prótesis aórtica TF auto-expandible en función del grado de IM basal. Todas las variables clínicas y del procedimiento se recogieron de forma prospectiva. Las imágenes de ecocardiografía y MDCT se analizaron retrospectivamente, incluyendo la medida del anillo mitral y el análisis semi-cuantitativo del grado de calcificación para determinar su influencia en la mejoría del grado de IM.

Resultados: La edad media fue 81 ± 7 años, y la mediana de STS-score 5,1 [3,8-7,6]%. Los pacientes con IM moderada o severa ($n=42$, 44,6%) presentaban peor FEVI (55% frente a 63%, $p=0,006$), y mayor presión sistólica arterial pulmonar (51 frente a 39 mmHg, $p<0,001$). En 22 pts (52,4%) el grado de IM mejoró a ligera o nula. Los predictores independientes de mejoría de la IM por TCMD fueron: ausencia de calcificación de los velos en 76,5% frente a 23,1%, $OR=6,8$ [95%CI:1,3-37,0], $p=0,026$, y tamaño del anillo mitral ($34,7 \pm 3,5$ frente a $39,7 \pm 3,8$ mm), $OR=13,5$ [95%CI:2,5-76,9], $p=0,003$, con 35,95 mm como valor de corte en el análisis ROC que mejor predijo la mejoría de la IM. Otros predictores de mejoría de la IM fueron: clase funcional de la NYHA basal ≤ 2 ; ausencia de calcificación de la

unión mitro-aórtica; ausencia de bloqueo completo de rama izquierda e insuficiencia aórtica ≥ 3 estimada por ecocardiografía.

Conclusiones: Más de la mitad de los pacientes con EA severa tratada mediante TAVI presentaban IM moderada o severa simultánea. El análisis mediante TCMD de la anatomía mitral determinó que la mejoría del grado de IM no se asoció al grado de calcificación del anillo mitral pero sí se relacionó de forma inversa con el diámetro del anillo mitral y el grado de calcificación de los velos mitrales y la unión mitro-aórtica.

Palabras clave: Tomografía computerizada multidetector, TAVI, Insuficiencia mitral, Estenosis aórtica.

Resumen del artículo.

Las guías actuales de valvulopatías recomiendan doble recambio valvular ante la presencia de EA e IM simultáneas (25, 26). Sin embargo, la evidencia clínica para sostener esta afirmación es escasa y contradictoria, especialmente cuando la IM es de etiología funcional o de grado moderado (48). La gran importancia de este asunto viene remarcada por el hecho de que entre el 15 y el 75% de los pacientes sometidos a sustitución valvular aórtica quirúrgica sufren de IM moderada-severa simultánea (11,17) y que hasta la mitad de ellos experimentarán una mejoría en dicha IM tras el recambio aórtico aislado (18).

Dada la mayor morbi-mortalidad de la cirugía mitro-aórtica combinada, el RVA transcatéter representa una buena alternativa para aquellos pacientes con EA e IM moderada o severa de alto riesgo para cirugía de aórtica convencional (19).

En varios estudios recientes se obtuvo una constante mejora (hasta en el 60%) en la IM tras TAVI (18-21).

El valor potencial de la TCMD para caracterizar la enfermedad valvular mitral ha sido descrito previamente (22,23), pero no existe información en la actualidad en el contexto de pacientes sometidos a TAVI pese a la realización rutinaria de TCMD en estos pacientes (24). Además, la definición de enfermedad mitral no orgánica no es sencilla en los pacientes TAVI. De hecho, en el estudio PARTNER se describe engrosamiento de los velos mitrales en casi el 90% de los pacientes, con un variable impacto funcional (25).

Los objetivos de nuestro estudio fueron: 1/ Confirmar la factibilidad de la caracterización valvular mitral mediante TCMD cardiaca en el contexto de TAVI, y 2/ Determinar los predictores de mejoría de la IM entre la información anatómica obtenida mediante análisis con TCMD.

Para ello, entre abril de 2009 y septiembre de 2013, 100 pacientes consecutivos diagnosticados de EA fueron tratados mediante implante transfemoral de TAVI con el dispositivo CoreValve® (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) en nuestra institución. Seis de los pacientes con prótesis mecánica previa fueron excluidos del análisis. Los restantes 94 pacientes constituyeron nuestra población de estudio. Todos los pacientes presentaban EA severa sintomática diagnosticada en función del área aórtica estimada mediante ecocardiograma transtorácico (ETT) y todos fueron sometidos a TCMD con 64 detectores sin sincronización con el ECG. Se realizó una graduación semi-cuantitativa del grado y localización del calcio en el aparato mitral, resumido en la Tabla 1.

Tabla 1. Clasificación semi-cuantitativa de la calcificación del anillo y os velos mitrales mediante evaluación por MDCT y ecocardiografía.

Localización	Puntuación	Interpretación: Grado de calcificación
Anillo	0	Nulo
	1	Nódulos de calcio. Menos de 1/3 del anillo
	2	Calcificación focal de menos del 50% del anillo
	3	Calcificación de >50% de la circunferencia del anillo
Velos	0	Nulo
	1	Nódulos de calcio en cualquier localización de un solo velo
	2	Nódulos de calcio en ambos velos
	3	Extensa calcificación de ambos velos o calcificación restrictiva de un velo

Las principales características basales globales de la población del estudio y su comparación de acuerdo al grado de IM están reflejadas en la **tabla 2**.

Tabla 2. Principales características de nuestra población en estudio (n=94), de acuerdo al grado de IM basal

	Población en estudio n=94	Grado basal de IM		p-valor
		Bajo (0, 1) n=52	Alto (2, 3, 4) n=42	
Edad ,años (media±SD)	80,9±6,7	81,1±6,6	80,6±7,0	0,669
Género, mujer n (%)	33 (35,1)	20 (38,5)	13 (31,0)	0,179
STS-score (%)	5,1 (3,8-7,6)	4,9 (3,8-6,9)	6,4 (3,9-10,3)	0,154
Log. EuroSCORE (%)	12,3 (9,0-19,9)	11,8 (9,0-17,7)	14,2 (9,0-21,4)	0,301
IMC (kg/m2)	27,2±4,4	28,2±3,7	26,1±5,0	0,030
Diabetes n (%)	29 (30,9)	19 (36,5)	10 (23,8)	0,184
Hipertensión n (%)	70 (74,5)	42 (80,8)	28 (66,7)	0,119
Insuf. Cardíaca previa n (%)	94 (100)	52 (100)	42 (100)	1,00
Revasc. Percutánea previa n (%)	41 (43,6)	22 (42,3)	19 (45,2)	0,776
Cirugía coronaria previa n (%)	6 (6,4)	2 (3,8)	4 (9,5)	0,402
Insfu. Renal crónica n (%)	20 (21,3)	11 (21,2)	9 (21,4)	0,974
EPOC n (%)	32 (34,0)	15 (28,8)	17 (40,5)	0,237
FA previa n (%)	11 (11,7)	6 (11,5)	5 (11,9)	0,999
Características del Procedimiento				
Tamaño de la prótesis:				
- 23 mm n (%)	1 (1,1)	0 (0)	1 (2,4)	0,458
- 26 mm n (%)	56 (59,6)	30 (57,7)	26 (61,9)	
- 29 mm n (%)	37 (39,4)	22 (42,3)	15 (35,7)	
Profundidad en el TSVI (mm)	8,23±1,05	7,99±1,03	8,77±1,08	0,116
Post-dilatación n(%)	27 (28,7)	10 (19,2)	17 (40,5)	0,024
Gradiente pico (mmHg)	16±9	13 (10-20)	15 (12-20)	0,391
Gradiente medio (mmHg)	8 (6-11)	7 (5-11)	8 (6-11)	0,253
FEVI (%)	62 (53-65)	62 (58-65)	60 (49-65)	0,190
Regurg. Aórtica ≥ 3 (%)	6 (6,4)	2 (3,8)	4 (9,5)	0,263
Cierre femoral fallido n(%)	8 (8,5)	3 (5,8)	5 (12,2)	0,295
Conversión a cirugía n(%)	1 (1,1)	0 (0)	1 (2,4)	0,447

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FA: Fibrilación auricular. FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda. IMC: Índice de masa corporal. STS-score: Puntuación de la *Society of thoracic surgeons*.

La edad media fue de 81±7 años, y el 65% fueron varones. El riesgo de mortalidad evaluado por las puntuaciones STS y LogEuroSCORE fue similar al de estudios previos (17-21). Respecto a los parámetros de EA, el gradiente máximo fue de 80,3±19,7 mmHg, el medio de 50,8±13,2 mmHg, y el área valvular aórtica

estimada 0,7 [0,6-0,82] cm². Otros parámetros ecocardiográficos pre- y post-procedimiento aparecen resumidos en la Tabla 3.

Tabla 3. Características ecocardiográficas de la población en estudio (n=94), de acuerdo al grado basal de regurgitación mitral.

	Población en estudio n=94	Grado basal de IM		p-valor
		Bajo (0, 1) n=52	Alto (2, 3, 4) n=42	
Características ecocardiográficas basales				
AVA (cm ²)	0,82±0,2	0,7 (0,6-0,9)	0,7 (0,6-0,8)	0,928
Gradiente pico (mmHg)	80±20	83±20	76±20	0,126
Grad. medio (mmHg)	51±13	52±13	48±14	0,140
FEVI (%)	56±14	63 (55-68)	55 (35-64)	0,006
PSAP (mmHg)	43±15	39 (29-48)	49 (40-57)	0,001
Características ecocardiográficas al seguimiento				
Gradiente pico (mmHg)	13,5 (11-21)	12 (10-16)	15 (12,5-20,5)	0,044
Grad. medio (mmHg)	8 (6-11)	7 (5-9)	9,5 (7-11)	0,025
FEVI (%)	62 (52,5-65)	62 (58-65)	54,5 (45-64,5)	0,045
PSAP (mmHg)	32±8	33±7	28±9	0,991

AVA: Área valvular aórtico. FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda. PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar.

Los resultados inmediatos del procedimiento aparecen reflejados en la Tabla 2. No se encontraron diferencias en la tasa de ninguna de las complicaciones más frecuentes tras TAVI. La necesidad de post-dilatación de la prótesis por insuficiencia aórtica ≥ 2 fue más frecuentemente necesaria en pacientes con grados más elevados de IM basal que en aquellos con grados bajos (40,5% *versus* 19,2%, $p=0,024$).

Los resultados intrahospitalarios y en el seguimiento también reflejaron una incidencia similar de las principales complicaciones relacionadas con TAVI. La tasa acumulada de necesidad de implante de marcapasos definitivo (26,7%), complicaciones vasculares mayores (7,7%), eventos cerebrovasculares (2,1%) y

muerte (20,5%) a un seguimiento medio de 1,59 [0,60-2,17] años, concuerdan también con los de otras series.

Los pacientes con IM moderada o severa (n=42) presentaron peor fracción de eyección (55% [IQR:35-64] *versus* 63%[55-68], p=0,006) y presión pulmonar más elevada. A una mediana de seguimiento mayor de un año, las diferencias en la FEVI media dejaron de ser significativas 60 [49-65]% en aquellos con alto grado de IM *versus* 62 [58-65]%, p=0,190. Los gradientes transaórticos máximo y medio no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos. Por el contrario, la presión sistólica arterial pulmonar (PSAP) fue más de 10 mmHg mayor en los pacientes con IM moderada-severa (p<0,001), aunque esta diferencia también desapareció una vez implantada la TAVI. No se encontraron otras diferencias en el seguimiento en lo referente a la clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA), complicaciones o mortalidad.

Factores predictores de la mejoría de la IM.

Todos los factores relacionados con la mejoría de la IM aparecen resumidos en la **Tabla 4**. Los factores clínicos relacionados con la mejoría de la IM incluyeron el desarrollo de nuevo bloqueo completo de rama izquierda (BCRI), asociado con una tasa de mejoría de la IM del 4,5% frente a 30% en el grupo sin nuevo BCRI, p=0,041.

Tabla 4. Determinantes de la evolución de la IM moderada-severa tras el implante de TAVI.

	Evolución del grado de IM		p-valor
	Mejoría n=22	Ausencia de Mejoría n=20	
Parámetros clínicos			
STS-score (%)	6,7 (3,7-12,5)	5,8 (4,0-7,6)	0,378
Nuevo BCRI, n(%)	1 (4,5)	6 (30,0)	0,041
Clase NYHA basal ≥ 3 , n(%)	10 (45,5)	17 (85,0)	0,008
FA, n(%)	5 (22,7)	6 (30,0)	0,592
IAM previo	6 (27,3)	7 (35,0)	0,588
Parámetros de TCMD			
Calcific. Moderada/Severa. del anillo mitral* n(%)	11 (50)	8 (40)	0,516
Calcific. Moderada/Severa. de los velos mitrales * n(%)	2 (9,1)	11 (55)	0,001
Calcific. Calcific. Mod./Severa. de unión mitroaórtica* n(%)	12 (54,5)	17 (85)	0,033
Tamaño del anillo mitral (mm)	34,6 \pm 3,9	38,0 \pm 3,6	0,001
Parámetros ecocardiográficos			
Calcific. Moderada/Severa. del anillo mitral* n(%)	13 (59,1)	8 (40,0)	0,217
Calcific. Moderada/Severa. de los velos mitrales * n(%)	4 (25,0)	5 (18,2)	0,714
Etiología			
Orgánica, n(%)	8 (36,4)	13 (65,0)	0,064
Funcional/Isquémica, n(%)	14 (63,6)	7 (35,0)	
Tamaño del anillo mitral (mm)	35,5 \pm 3,5	39,1 \pm 3,4	0,002
Altura de Tenting (cm), (media \pm SD)	1,20 \pm 0,29	1,23 \pm 0,43	0,762
Area de Tenting (cm ²), (media \pm SD)	2,06 \pm 0,46	2,01 \pm 0,61	0,724
Diámetro telediastólico del VI (mm), (mediana, IQR)	48 (45-66)	52 (48-60)	0,405
ORE (cm ²), (media \pm SD)	0,24 \pm 0,08	0,26 \pm 0,09	0,464
AVA basal (media \pm SD)	0,7 (0,6-0,8)	0,7 (0,6-0,8)	0,791
FEVI basal (%),(mediana, IQR)	50,9 \pm 13,0	52,5 \pm 16,1	0,625
PSAP (mmHg), (media \pm SD)	47 \pm 8	56 \pm 21	0,065
Parámetros Angiográficos			
Profundidad de la prótesis implantada	7,99 \pm 1,03	8,77 \pm 1,08	0,116

AVA: Área valvular aórtica. BCRI: Bloqueo completo de rama izquierda. FA: Fibrilación auricular. FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda. IAM: Infarto agudo de miocardio. IM: Insuficiencia mitral. ORE: Orificio de regurgitación efectivo. PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar. TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation. VI: Ventrículo izquierdo.

*Calcific. Moderada/Severa: Grados 2 y 3 en la clasificación semi-cuantitativa reflejada en la Tabla 1.

De acuerdo con los hallazgos anatómicos, la enfermedad valvular mitral fue clasificada como funcional u orgánica. Se detectó una tasa más elevada de mejoría

de la IM en el grupo de valvulopatía funcional (63,6% versus 36,4%, $p=0,064$). No se observaron otras diferencias significativas en el resto de parámetros ecocardiográficos de la válvula mitral, incluyendo área del orificio efectivo, altura de tenting ni área de tenting entre aquellos que experimentaron mejoría de la IM y los que no. Por otro lado, cuando estos parámetros fueron evaluados entre pacientes con IM funcional, la altura de tenting fue un factor predictor de mejoría ($1,37\pm 0,18$ versus $1,74\pm 0,16$ mm en los que no mejoró, $p<0,001$). Otros parámetros como el diámetro ventricular izquierdo telediastólico no se relacionaron con cambios en el grado de IM en nuestra población de estudio.

El tamaño del anillo mitral evaluado mediante MDCT y ecocardiografía se relacionó con la mejoría de la IM. El valor medio por MDCT fue de $34,6\pm 3,9$ en el grupo en el que mejoró y $38,0\pm 3,0$ mm en el que no, $p=0,001$. Para analizar el grado de similitud entre ambos métodos a la hora de evaluar el tamaño del anillo mitral, se determinó el coeficiente de correlación intraclase, obteniendo un valor de 0,996 [95%CI [0,993-0,998], es decir, una alta correlación. Además, se determinó la curva ROC que permitió calcular 35,95 mm como el valor de corte que con mejor sensibilidad (85%) y especificidad (77%) permitió determinar la probabilidad de la mejoría de la IM tras la TAVI (**Figura 4**).

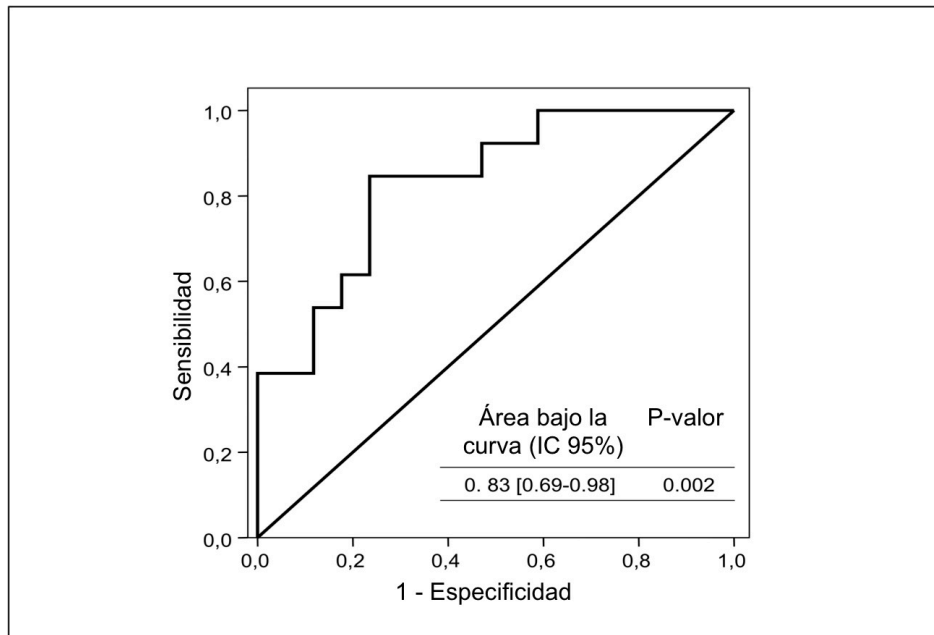


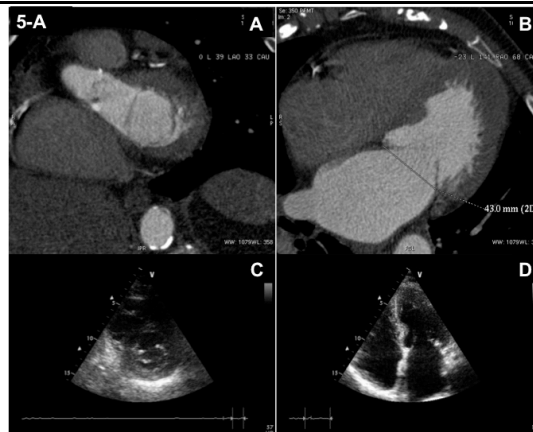
Figura 4. Análisis mediante curva ROC para discriminar la potencia del diámetro del anillo mitral estimado por TCMD en proyección 4-cámaras a la hora de predecir una disminución significativa en el grado de insuficiencia mitral

El grado ecocardiográfico de calcificación o fibrosis severa a nivel del anillo de la válvula mitral no mostró diferencias significativas entre aquellos con y sin mejoría de la IM. En contraste, el grado de calcificación moderado-severo (grados 2 y 3) de los velos determinado por MDCT se asoció con una menor tasa de mejoría de la IM (9,1% versus 55,0%, $p=0,001$). De hecho, la presencia de cualquier grado de calcificación (≥ 1) fue un predictor independiente de ausencia de mejoría de la IM, OR=6,8 [95%CI:1,3-37,0], $p=0,026$. También el diámetro del anillo mitral resultó predictor independiente de cambio en el grado de IM en el análisis multivariado con una odds ratio=13,5 [95%CI:2,5-76,9], $p=0,003$.

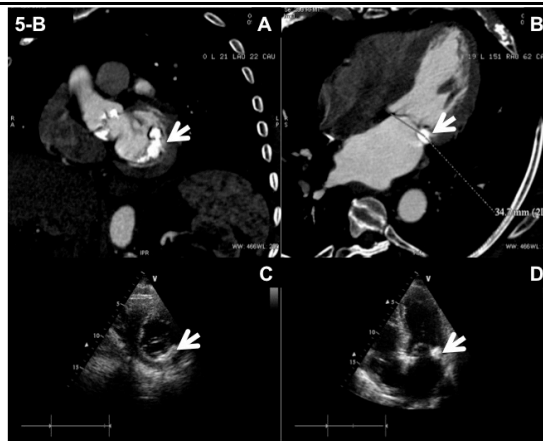
Además, la detección de calcio en la unión mitro-aórtica por TCMD determinó mayor riesgo de persistencia de la IM (85,0% versus 45,5%, $p=0,033$). Sin embargo la calcificación del anillo mitral no se asoció con la evolución de la IM sin importar la

técnica de imagen empleada para su evaluación. Tres ejemplos de diferentes grados y localización de la calcificación del aparato valvular mitral aparecen reflejados en la **Figura 5.**

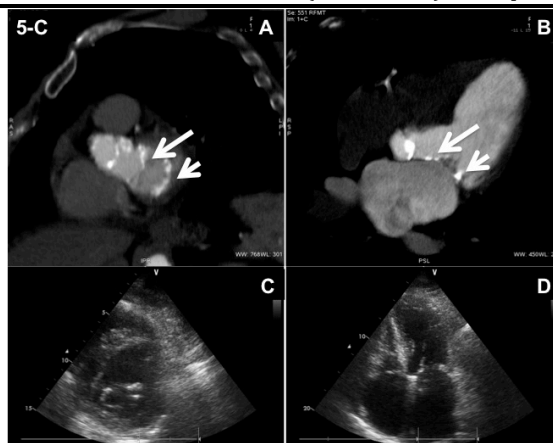
Figura 5. Diferentes grados y localización de la calcificación del aparato mitral por TCMD (imágenes superiores de cada panel) y por ecocardiografía (imágenes inferiores de cada panel) en los ejes largo y corto.



Panel 5-A muestra ausencia de calcificación por los dos métodos de imagen.



Panel 5-B muestra un alto grado de calcificación del anillo (flecha corta) sin implicación de los velos.



Panel 5-C muestra alto grado de calcificación del anillo (flecha corta), y moderado de los velos (flecha larga). En este caso, la TCMD permite una descripción mucho más precisa del grado de calcificación en comparación con las imágenes de ecocardiografía.

Los resultados del análisis semi-cuantitativo del calcio afectando el aparato mitral, evaluado por ecocardiografía y por TCMD, se han comparado en la **Figura 6**. A la hora de determinar la cantidad de calcio en el anillo mitral, el grado de concordancia entre ambas técnicas resultó muy bueno de acuerdo al valor de Kappa y la escala de Landis & Koch. Por el contrario, la precisión de la ecocardiografía para determinar la presencia o ausencia de calcio en los velos mitrales demostró sólo una concordancia baja con un valor de Kappa de 0,384 [0,262-0,670].

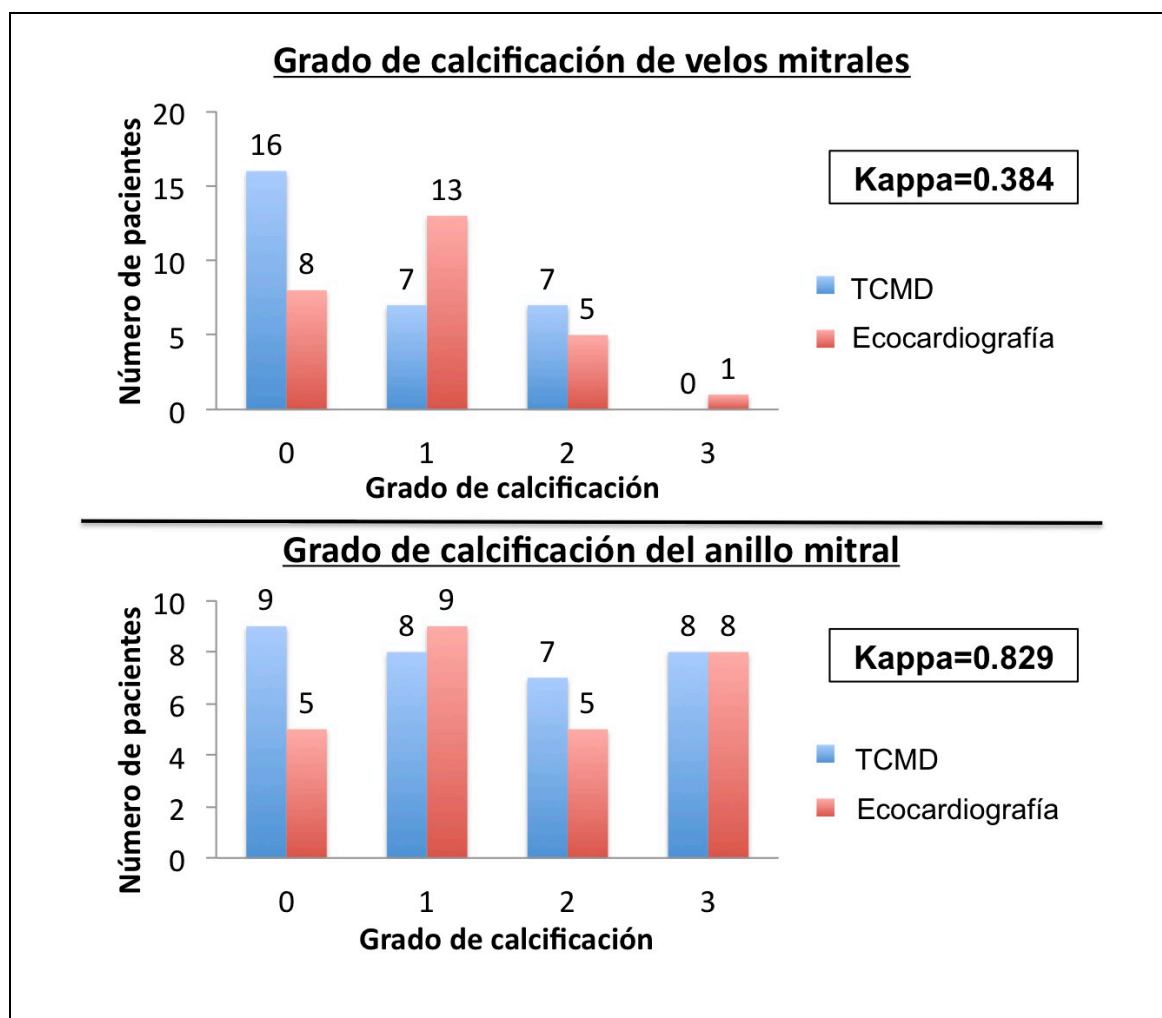


Figura 6. Grado de calcificación de los velos mitrales (gráfico superior) y del anillo (gráfico inferior) determinado por ecocardiografía y por TCMD, junto con su índice de correlación Kappa ponderado.

Las imágenes angiográficas fueron igualmente analizadas con especial

atención sobre la profundidad a la cual se implantó la prótesis auto-expandible, evaluada tal y como ha sido previamente descrita (31). No se encontraron diferencias significativa entre aquellos en los que mejoró la IM ($7,99\pm 1,03$ mm) y aquellos en los que no ($8,77\pm 1,08$, $p=0,116$). A destacar, no ocurrió ningún caso de estenosis mitral secundaria a la profundidad de la prótesis o al desplazamiento de calcio hacia el aparato mitral.

Discusión

Un estricto protocolo de selección es de vital importancia a la hora de determinar en qué pacientes con EA puede ser considerado el implante de una TAVI. En primer lugar, debe realizarse una profunda evaluación clínica de los síntomas que incluye las capacidades para las actividades de la vida diaria, las comorbilidades, la fragilidad y el riesgo para la cirugía convencional (11). En segundo lugar, debe contemplarse una completa evaluación ecocardiográfica centrada en los parámetros de función ventricular y de las válvulas aórtica y mitral. Finalmente, se debe estudiar el eje aorto-ilíaco para planificar el procedimiento, y en este punto la TCMD es particularmente útil. De hecho, también el tamaño del anillo aórtico y la altura de los ostia coronarios pueden determinarse de forma precisa mediante MDCT (24). Nuestros resultados muestran que el MDCT añade una información relevante en cuanto al tamaño del anillo mitral y la calcificación de las diferentes estructuras de la válvula mitral, que pueden ayudar a predecir la mejoría de la IM tras TAVI.

La calcificación de los velos mitrales y de la unión mitroaórtica objetivadas por TCMD detecta que pacientes con IM tienen baja probabilidad de mejorar tras la TAVI. Destaca que la calcificación de los velos mitrales determinada por ecocardiografía no fue capaz de predecir la evolución de la IM, apoyando la idea de una mayor precisión de la TCMD a la hora de determinar la calcificación cardíaca ya descrita en trabajos previos (29). Por tanto, la presencia de calcificación en los velos mitrales y la unión mitro-aórtica deberían ser considerados criterio de IM de etiología orgánica.

Esto es de vital importancia dado que la IM es un predictor independiente de morbilidad y mortalidad tras la cirugía de la EA (30). Varios estudios previos hacen una clara distinción entre IM orgánica, que persiste en el 65% de los pacientes tras recambio aórtico aislado, e IM funcional (incluyendo aquellas de origen isquémico), en las que la mejoría se observa en más del 50% de los pacientes (31,33). Conclusiones similares se han obtenido en estudios con TAVI (24-28). Según nuestros hallazgos, la TCMD podría contribuir a la luz de nuestros hallazgos a una descripción más precisa de la anatomía de la válvula mitral, con un gran impacto clínico y en los resultados. Es interesante destacar que la calcificación del anillo mitral demostrada tanto con ecocardiografía como con TCMD no predijo mejoría de la IM sin importar por qué técnica fue determinado. Esto se contrapone a la hipótesis sostenida por algunos grupos sugiriendo que los pacientes con IM significativa y calcificación del anillo mitral no se beneficiarían del implante aislado de TAVI (26,27). Por qué la calcificación de determinadas estructuras del aparato mitral está asociada a la mejoría de la IM tras la reducción del gradiente transaórtico, pero no la calcificación de otras partes, es algo no

conocido. En nuestra opinión, la calcificación de los velos mitrales y la unión mitroaórtica aporta cierta rigidez a estas estructuras favoreciendo la persistencia de la IM. Por otro lado el anillo mitral juega un papel marginal en el mecanismo de la IM en comparación con el que juega la movilidad de los velos.

Estudios previos han analizado la importancia del calcio del aparato mitral por ecocardiografía para determinar los resultados (19,26-28). Aunque la ecocardiografía ofrece datos esenciales sobre ambas válvulas (aórtica y mitral), la cuantificación del calcio por ecocardiograma es difícil ya que el brillo de las estructuras puede estar influido por la calidad del estudio y los parámetros de ganancia. Por otro lado, los resultados de nuestro estudio sugieren que la TCMD podría permitir la detección de la afectación orgánica mitral en un estadio más precoz.

El último consenso sobre estudios de imagen rutinarios para la valoración de los candidatos idóneos a TAVI y para la predicción de complicaciones, destacó el papel de la TCMD (29). Esta afirmación se basó en la resolución anatómica de esta técnica y su amplia disponibilidad actual. Además, la TCMD puede ser considerada la técnica de elección para la determinación de calcio en las estructuras cardiacas (29). A este respecto, la presencia de calcio en los velos mitrales determinada por TCMD podría ser considerada un nuevo criterio de afectación orgánica de la válvula mitral, aportando un criterio mucho más objetivo que los empleados por ecocardiografía a la hora de clasificar la IM como orgánica o funcional. Esto permitiría obtener una mayor capacidad de predicción de la mejoría de la IM tras el implante aislado de TAVI.

La falta de estudios aleatorizados en pacientes con enfermedad multivalvular ha limitado las recomendaciones de las guías de práctica clínica ante la presencia de IM moderada y EA simultáneas (2,3). Probablemente el impacto de la IM en la mortalidad es menor cuando se decide implante aislado de TAVI que cuando se opta por el implante de una prótesis quirúrgica aórtica aislada, debido al mayor riesgo peri-procedimiento asociado a la cirugía convencional en los pacientes de alto riesgo (34-41).

Por otro lado, un diámetro mitral por encima del valor de corte determinado por el análisis con la curva ROC, probablemente se asocia a una respuesta inadecuada del ventrículo izquierdo a la EA y, por tanto, podría ser un marcador de enfermedad ventricular asociada (40). No sólo esta dilatación ventricular, sino también la disincronía del mismo son factores contribuyentes a la persistencia de la IM. En este sentido, el desarrollo de nuevo bloqueo de rama izquierda sería un factor contribuyente como se ha objetivado en nuestro estudio y en coherencia con estudios previos sobre terapia de resincronización cardiaca (40,42). En consistencia con este hallazgo, la calcificación de la unión mitro-aórtica podría potencialmente influir en la evolución de la IM a través del compromiso ocasionado en el sistema de conducción, al comprimirlo de manera más intensa debido al calcio en el momento del implante de la TAVI. De hecho, un 34,5% e los pacientes con calcificación severa de esta zona presentaron nuevo BCRI en comparación con el 7,7% en aquéllos sin calcificación, $p=0,068$.

En conclusión, los pacientes con EA tratados mediante TAVI auto-expandible con IM simultánea moderada o severa presentan una peor FEVI basal y

mayor presión sistólica arterial pulmonar. La mitad de los pacientes presentaron una reducción significativa en el grado de IM. La ausencia de calcificación de los velos mitrales y la unión mitroaórtica determinados por TCMD, y también un menor diámetro del anillo, fueron los principales predictores de dicha mejoría. El uso común de la TCMD en los candidatos a TAVI y la simplicidad del análisis de estos factores pueden ser de gran ayuda en el proceso de decisión de los pacientes con enfermedad mitro-aórtica dada las controversias existentes actualmente en su manejo.

5.2. ARTÍCULO II

Incidencia, Factores Predictores y Valor Pronóstico de la Fibrilación Auricular *de Novo* tras el Implante Percutáneo de Prótesis Aórtica

Journal of the American College of Cardiology.

Autores: Ignacio J. Amat-Santos, MD¹, Josep Rodés-Cabau, MD¹, Marina Urena, MD¹, Robert Delarochellière, MD¹, Daniel Doyle, MD¹, Rodrigo Bagur, MD¹, Jacques Villeneuve, MD¹, Melanie Côté, MSc¹, Luis Nombela-Franco, MD¹, François Philippon, MD¹, Philippe Pibarot, PhD¹, Eric Dumont, MD¹

¹Quebec Heart & Lung Institute, Laval University, Quebec city, Quebec, Canada

Título Breve: TAVI y Fibrilación Auricular

Fuentes de Financiación: El Dr. Amat-Santos recibió financiación del Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR, Hospital Clínico de Valladolid, España). El Dr. Rodés-Cabau es consultant para Edwards Lifesciences Inc. y St. Jude Medical. El Dr. DeLarochellière es consultant para St. Jude Medical. Los Drs. Doyle y Dumont son consultants para Edwards Lifesciences Inc. El resto de co-autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar.

Resumen breve.

Objetivos: El objetivo de este estudio fue evaluar la incidencia, los factores

predictores y el pronóstico de la FADN tras el implante de TAVI.

Antecedentes: Existen muy pocos datos sobre la incidencia de FADN tras implante percutáneo de TAVI.

Métodos: Un total de 138 pacientes consecutivos sin historia previa de FA fueron sometidos a TAVI con válvula balón-expandible. Los pacientes estuvieron bajo monitorización electrocardiográfica hasta el alta hospitalaria y la FADN fue definida como cualquier episodio de FA >30 segundos. Todos los datos clínicos, ecocardiográficos, del procedimiento y del seguimiento fueron recogidos prospectivamente.

Resultados: Se demostró FADN en 44 pacientes (31,9%) con una mediana de tiempo de 48 horas (rango intercuartílico: 0 a 72 h) tras TAVI. Los factores predictores de FADN fueron el tamaño de la aurícula izquierda (odds ratio [OR]: 1,21 por cada incremento en 1 mm/m², intervalo de confianza al 95% [IC]: 1,09 a 1,34, $p < 0,0001$) y abordaje TA (OR: 4,08, 95% IC: 1,35 a 12,31, $p = 0,019$). A 30 días de seguimiento, la FADN se asoció con una tasa más alta de ictus o embolismo sistémico (13,6% frente a 3,2%, $p = 0,021$, $p = 0,047$ tras ajustar por las diferencias basales entre los grupos), sin diferencias en la tasa de mortalidad (FADN: 9,1%, No-FADN: 6,4%, $P=0,57$). Con una mediana de seguimiento de 12 meses (rango intercuartílico 5 a 20 meses), un total de 27 pacientes (19,6%) habían muerto, sin diferencias entre lo que tuvieron FADN (15,9%) y los que no (21,3%, $p=0,58$). La tasa acumulada de ictus e ictus y embolismo sistémico en el seguimiento fue de 13,6% y 15,9%, respectivamente en el grupo FADN, frente a 3,2% en el no-FADN ($P=0,039$, ajustada $p=0,037$ para ictus; $p=0,020$, ajustada $p=0,023$).

Conclusiones: La FADN ocurrió en aproximadamente un tercio de los pacientes sin historia previa de FA sometidos a TAVI y su incidencia fue más elevada en aquellos con aurícula izquierda más grande y los sometidos a abordaje TA. La FADN se asoció con mayor tasa de ictus o embolismo sistémico, pero no con mayor mortalidad a 30 días ni a 1 año de seguimiento.

Palabras clave: Fibrilación auricular; ictus; transapical; prótesis aórtica percutánea (TAVI); transfemoral.

Resumen del trabajo.

La TAVI se ha convertido en una alternativa terapéutica para pacientes con EA severa sintomática de alto o prohibitivo riesgo quirúrgico (14,15,34,35,43-48). La FADN es una complicación bien conocida tras muchas intervenciones cardiovasculares, y su aparición se ha asociado con una mayor tasa de eventos cerebrovasculares y mortalidad peri-procedimiento (49,50). Sin embargo, existen muy pocos datos sobre la ocurrencia de FADN tras TAVI, y ningún estudio hasta la fecha ha evaluado los factores predictores de dicha complicación durante los procedimientos de implante valvular transcatóter. El papel potencial de la FADN en el desarrollo de eventos cardioembólicos tras TAVI es desconocida. Estos eventos son probablemente la complicación más preocupante asociada con TAVI, con una incidencia de en torno al 4%, una de las más elevadas en el campo de la cardiología intervencionista (14,15,34,35,43-48). Aunque en torno un tercio de los eventos cerebrovasculares ocurren durante el procedimiento TAVI, más del 50% de ellos ocurren varios días tras el mismo (14), sugiriendo que debe haber implicados mecanismos distintos a los directamente relacionados con el procedimiento. Los objetivos de este estudio fueron, por tanto, determinar la incidencia y factores predictores de la FADN en pacientes sin historia de FA crónica o paroxística sometidos a TAVI, y evaluar el valor pronóstico de la FADN como complicación de TAVI, con especial atención a los eventos cardioembólicos.

Entre mayo de 2007 y mayo 2011, un total de 195 pacientes consecutivos

con EA severa sintomática fueron sometidos a TAVI con prótesis balón-expandible (Edwards SAPIEN, SAPIEN XT, Edwards Lifesciences, Irvine, California). De ellos, 57 pacientes con historia de FA crónica o paroxística previas fueron excluidos: la población final de estudio fue de 138 pacientes. Los pacientes recibieron dosis completa de heparina (100 U/kg, ajustada para un tiempo de coagulación activado >250 s) durante el procedimiento, y aspirina (80 mg/día) y clopidogrel (75 mg/día) tras el procedimiento.

Las principales características clínicas, ecocardiográficas y del procedimiento de la población del estudio están reflejadas en la Tabla 5.

El éxito del procedimiento y la mortalidad a 30 días fueron de 93,5% y 7,3%, respectivamente. Ocho pacientes (5,8%) tuvieron un ictus tras el procedimiento, todos ellos de origen isquémico evidenciado en las pruebas de neuroimagen. Un paciente más sin historia previa de arteriopatía periférica, sometido a TAVI TA, sufrió un episodio de isquemia aguda en un miembro inferior dos días tras el procedimiento, secundario a obstrucción arterial infrapoplítea objetivada mediante ultrasonografía Doppler. El manejo inicial con anticoagulación resolvió la oclusión arterial y no fueron precisas más intervenciones, corroborando su naturaleza trombótica. La FADN ocurrió en un total de 44 pacientes (31,9%) dentro de los primeros 30 días post-TAVI. El momento y duración de los episodios de FA aparecen reflejados en las **Figuras 7 y 8**, respectivamente.

Tabla 5. Características basales de la población en estudio (n=138).

Variables	TAVI pts (n=138)	Variables	TAVI pts (n=138)
		IM severa	4 (2,9)
Variables basales		Masa VI (g/m ²)	125,5±36,4
Edad, (años)	79±8	DTDVI (mm)	46,9±7,9
Género, varones n(%)	54 (39,1)	Tamaño auricular izqdo. (mm)	44,7±8,0
Índice de masa corporal(kg/m ²)	27±5	Tamaño auricular izqdo. [indexed](mm/m ²)	26,4±5,4
Diabetes n(%)	52 (37,7)	Presión sistólica pulmonar (mmHg)	43,5±11,9
Dislipemia n(%)	114 (82,6)	Tratamiento basal	
Hipertensión n(%)	126 (91,3)	Aspirina	120 (86,9)
Clase n(%)NYHA		Clopidogrel	11 (7,9)
I-II	23 (16,7)	Warfarina	1 (0,7)
III-IV	115 (83,3)	IECA/ARA2	80 (57,9)
Enfermedad coronaria n(%)	90 (65,2)	Diuréticos	102 (73,9)
Infarto miocárdico previo n(%)	48 (34,8)	Beta bloqueantes	70 (50,7)
ICP previa n(%)	55 (39,9)	Amiodarona	0
Cirugía coronaria previa n(%)	52 (37,7)	Variables del procedimiento y Resultado a 30-días	
Enf. Cerebrovascular n(%)	31 (22,5)	Abordaje	
Enf. vascular perif. n(%)	53 (38,4)	Transfemoral	38 (27,5)
EPOC n(%)	39 (28,3)	Transapical	100 (72,5)
Creatinina (mg/dl)	1,18 (0,88-1,61)	Éxito del procedimiento	129 (93,5)
eGFR <60 ml/min	89 (64,5)	Embolización valvular	1 (0,7)
LogEuroSCORE	18,2 (9,6-28,3)	Necesidad de segunda válvula	5 (3,6)
STS-PROM score(%)	6,4 (4,1-9,0)	Necesidad de soporte hemodinámico	4 (2,9)
CHADS2 score	3 (3-4)	Complicación vascular mayor	13 (9,4)
Aorta en porcelana n(%)	42 (30,4)	Infarto de miocardio	0
Fragilidad n(%)	24 (17,4)	Evento Cerebrovascular	
Hipertensión pulmonar severa	13 (9,4)	AIT	0
Variables Ecocardiográficas		Ictus	8 (5,8)
Gradiente aórtico medio (mmHg)	43±17	Menor	3 (2,2)
Área valvular aórtica (cm ²)	0,6 (0,5-0,7)	Mayor	5 (3,6)
FEVI (%)	55±14	Fatal	0
FEVI<40	23 (16,7)	Muerte	10 (7,3)

AIT: Accidente isquémico transitorio; DTDVI: Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; eGFR: tasa de filtrado glomerular estimada; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda; IECA/ARA2: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/Bloqueadores del receptor de Angiotensina II; ICP: Intervención coronaria percutánea; STS-PROM: Puntuación STS.

La FADN ocurrió a una mediana de tiempo de 48 horas (RIQ: 0 a 72 h) tras la TAVI. Hasta el 40% de los episodios de FADN ocurrieron bien durante la intervención (n = 16, 36,3%) o bien dentro de las primeras 24 horas que siguieron al procedimiento (n = 2, 4,6%).

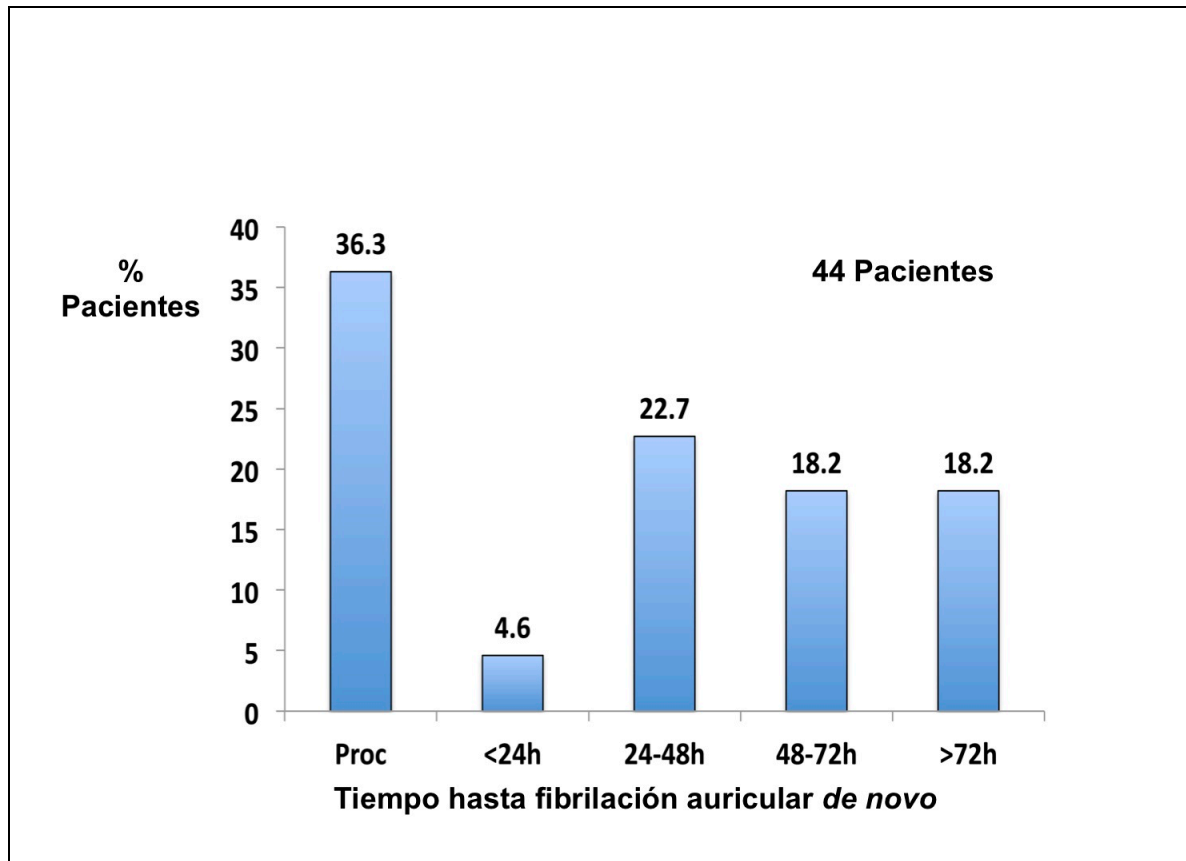


Figura 7. Momento de aparición de la fibrilación auricular de novo tras TAVI. Distribución temporal de los primeros episodios de fibrilación auricular respecto al momento del implante de TAVI en 44 pacientes

Un total de 10 episodios arrítmicos (22,7%) se resolvieron espontáneamente, todos ellos con una duración menor de 12 h en todos los casos, y 34 episodios (77,3%) precisaron cardioversión farmacológica (amiodarona intravenosa; n = 19, 43,2%) o eléctrica (n = 15, 34,1%). La cardioversión resultó efectiva en todos salvo uno de los pacientes en el que persistió la FA al alta.

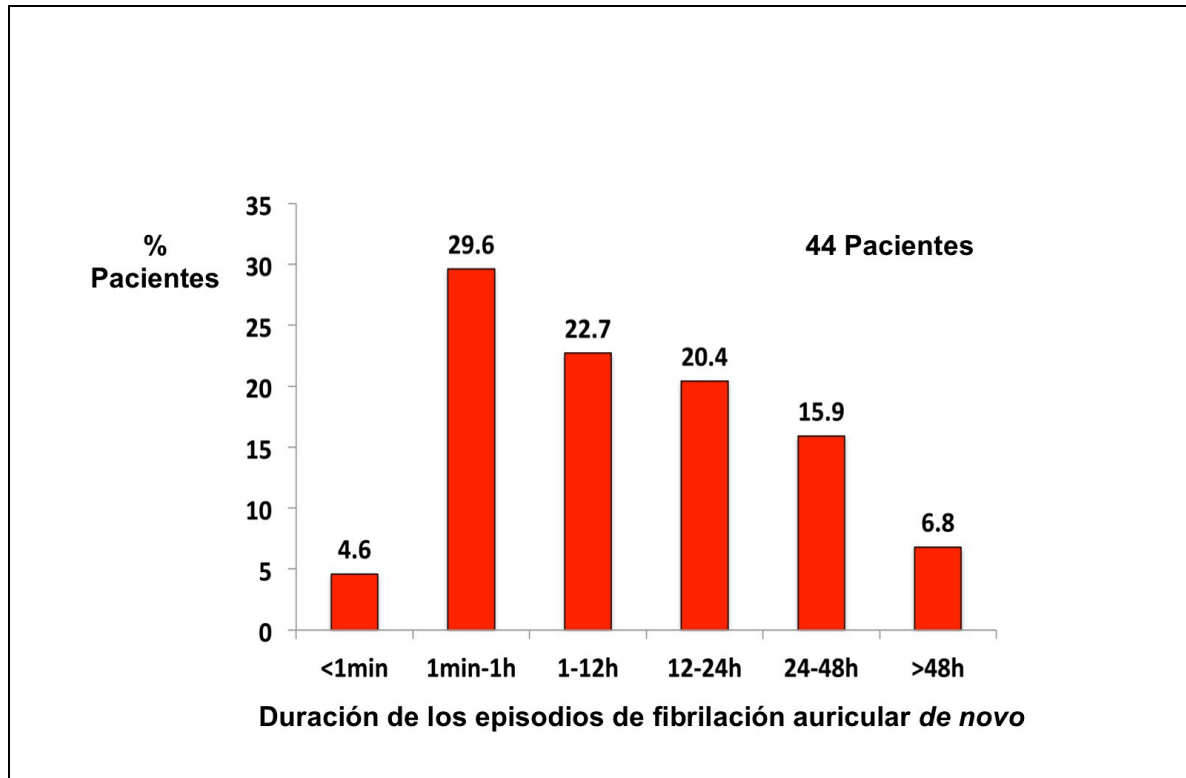


Figura 8. Duración de los episodios de fibrilación auricular *de novo* tras TAVI.

Se inició anticoagulación (con heparina intravenosa o warfarina) en 34 de los 44 pacientes con FADN tras el diagnóstico (77.3%). La anticoagulación fue pospuesta 24 h en 3 pacientes con catéteres epidurales para permitir su retirada segura. En los otros 7 pacientes, se decidió mantener tratamiento antitrombótico con aspirina y clopidogrel, pero sin anticoagulación, debido a la corta duración de los episodios (todos ellos < 12 horas) y por un riesgo de sangrado estimado como alto. La duración de la estancia hospitalaria para los pacientes que experimentaron FADN fue de 9 días (RIQ: 7 a 14 días), cifra significativamente más larga que en el resto de la población (6 días, RIQ: 5 a 9 días, $p=0,0004$). Al alta, el tratamiento antitrombótico de los 44 pacientes que habían presentado FADN durante el ingreso fue el siguiente: sólo aspirina ($n = 2$, 4,5%), aspirina + clopidogrel ($n = 6$, 13,6%), sólo warfarina ($n = 1$, 2,3%), warfarina + aspirina ($n = 24$, 54,5%), y warfarina +

aspirina + clopidogrel (11 pacientes, 25,0%). Un total de 14 pacientes (31,8%) permanecieron bajo tratamiento con amiodarona y 20 pacientes (45,5%) con beta-bloqueantes al alta. El INR medio al alta fue de $2,6 \pm 0,5$ para los 36 pacientes con warfarina, 3 presentaron valores de INR menores de 2 y 6 superiores a 3.

Las características basales y del procedimiento de los pacientes agrupados en función de la presencia o no de FADN aparecen reflejados en la Tabla 6.

Table 6. Características clínicas y del procedimiento de acuerdo a la aparición de fibrilación auricular *de novo*.

Variables	Fibrilación auricular de novo		p valor
	Sí n=44	No n=94	
Variables basales			
Edad, a	79±9	79±8	0,81
Género, varones n(%)	14 (31,8)	40 (42,6)	0,26
IMC (kg/m ²)	26±4	27±5	0,20
Diabetes n(%)	15 (34,1)	37 (39,4)	0,58
Dislipemia n(%)	37 (84,1)	77 (81,9)	0,63
Hipertensión	41 (93,2)	85 (90,4)	0,75
IAM previo	14 (31,8)	34 (36,2)	0,70
ICP previa	14 (31,8)	41 (43,6)	0,20
Cirugía coronaria previa	11 (25,0)	41 (43,6)	0,039
Enf. Cerebrovascular n(%)	8 (18,2)	23 (24,5)	0,51
Enf. vascular perif. n(%)	16 (36,4)	37 (39,4)	0,85
EPOC n(%)	11 (25,0)	28 (29,8)	0,69
Creatinina (mg/dl)	1,18 (0,96-1,58)	1,18 (0,86-1,65)	0,61
eGFR <60 ml/min	31 (70,5)	58 (61,7)	0,35
LogEuroSCORE	11,7 (7,3-25,5)	19,6 (11,4-28,4)	0,06
STS-PROM score(%)	6,1 (3,5-8,0)	6,5 (4,3-9,6)	0,12
CHADS2 score	3 (3-4)	3 (3-4)	0,40
Aorta en porcelana n(%)	19 (43,2)	23 (24,4)	0,03
Fragilidad	7 (15,9)	17 (18,1)	0,81
Hipertensión pulmonar severa	5 (11,4)	8 (8,5)	0,75

Variables	Fibrilación auricular de novo		p valor
	Sí n=44	No n=94	
Variables Ecocardiográficas			
Gradiente aórtico medio (mmHg)	44,9±17,5	42,3±16,4	0,40
AVA (cm ²)	0,60 (0,50-0,70)	0,64 (0,50-0,76)	0,26
FEVI (%)	57±13	53±16	0,21
IM severa	2 (4,5)	2 (2,1)	0,59
DTDVI (mm)	45,7±7,0	47,4±8,2	0,25
Tamaño auricular izqdo. (mm)	49,7±9,5	42,5±6,0	<0,0001
Tamaño auricular izqdo. [indexed](mm/m ²)	29,3±6,5	25,0±4,3	0,0002
Presión sistólica pulmonar (mmHg)	42,4±15,2	43,9±10,3	0,58
Tratamiento basal			
Aspirina	37 (84,1)	83 (88,3)	0,59
Clopidogrel	2 (4,5)	9 (9,6)	0,70
Warfarina	0	1 (1,1)	1,00
IECA/ARA2	24 (54,5)	56 (59,6)	0,59
Diuréticos	31 (70,5)	71 (75,5)	0,54
Beta bloqueantes	22 (50,0)	48 (51,1)	1,00
Estatinas	37 (84,1)	79 (84,0)	1,00
Amiodarona	0	0	-
Variables del procedimiento y Resultado a 30-días			
Abordaje			
Transfemoral	6 (13,6)	32 (34,0)	0,014
Transapical	38 (86,4)	62 (65,9)	
Éxito del procedimiento	42 (95,5)	87 (92,5)	0,72
Embolización valvular	0	1 (1,1)	1,00
Necesidad de segunda válvula	2 (4,5)	3 (3,2)	0,65
Necesidad de soporte hemodinámico	2 (4,5)	2 (2,1)	0,59
Complicaciones vasculares mayores	2 (4,5)	11 (11,7)	0,23

Valores expresados como n (%), media ± SD o mediana (rango intercuartílico), AIT: Accidente isquémico transitorio; DTDVI: Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; eGFR: *estimated glomerular filtration rate*; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda; IAM: Infarto agudo de miocardio; IECA/ARA2: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/Bloqueadores del receptor de Angiotensina II; ICP: Intervención coronaria percutánea; IMC: Índice de masa corporal; STS-PROM: riesgo de mortalidad estimado por puntuación de *Society of Thoracic Surgeons predicted*.

En el análisis multivariado, un mayor tamaño de la aurícula izquierda (odds ratio [OR]: 1,21 por cada incremento en 1 mm/m², 95% IC: 1,09 a 1,34, p < 0,0001) y

el abordaje TA (OR: 4,08, 95% IC: 1,35 a 12,31, $p = 0,019$) fueron los dos predictores independientes de FADN post-procedimiento. Un tamaño auricular ≥ 27 mm/m² medido por ecocardiografía se identificó como el valor que con mejor sensibilidad (67%) y especificidad (61%) predijo la aparición de FADN dentro de los 30 primeros días tras TAVI con un área bajo la curva ROC de 0,71 (95% IC: 0,62 a 0,80, $p = 0,0001$) (**Figura 9**).

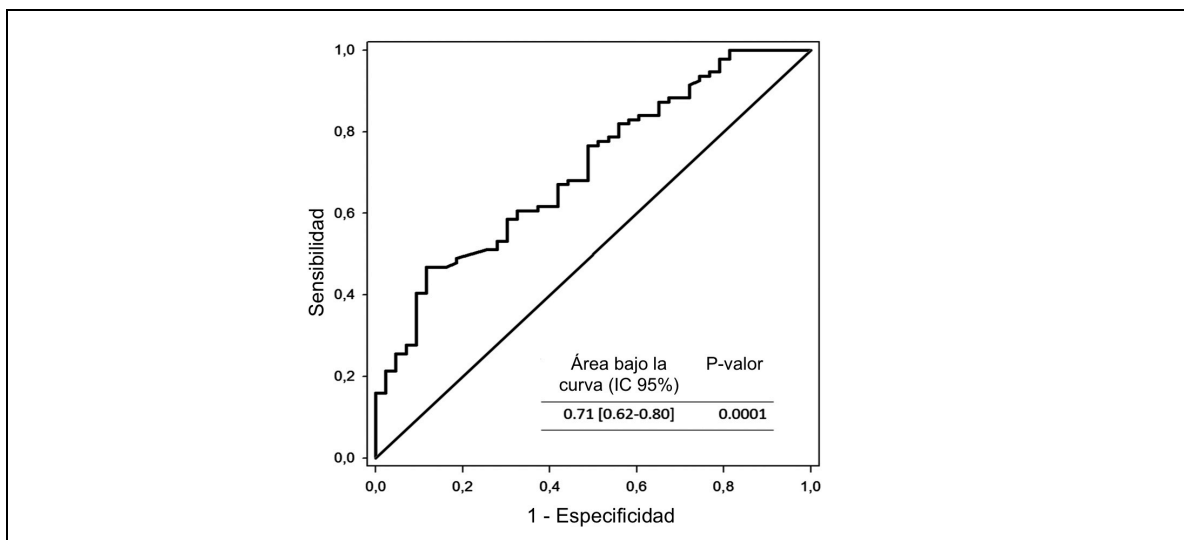


Figura 9. Análisis con curva ROC (Receiver Operating Characteristic) para el tamaño auricular. Curva ROC mostrando la sensibilidad y especificidad del tamaño auricular ≥ 27 mm/m² para determinar la aparición de fibrilación auricular de novo tras TAVI.

La incidencia de FADN en pacientes con un tamaño auricular ≥ 27 mm/m² sometidos a TAVI TA fue del 51% comparado con 12% en pacientes con tamaño auricular < 27 mm/m² sometidos a TAVI transfemoral.

La mediana de seguimiento de la población en estudio fue de 12 meses (RIQ: 5 a 12 meses). Durante el periodo de seguimiento, un total de 7 pacientes con FADN (15,9%) presentaron al menos un episodio más de FA comparado con 2 pacientes (2,1%) en el grupo sin FADN a 30 días ($p = 0,005$). Las curvas de Kaplan-Meier a 1

año de seguimiento mostrando la supervivencia libre de episodios de FA durante el periodo de seguimiento están representadas en la **Figura 10**. Un total de 17 pacientes (12,3%) fallecieron durante el periodo de seguimiento: 4 (2,9%) por causas cardiacas y 13 (9,4%) por causas no cardiacas.

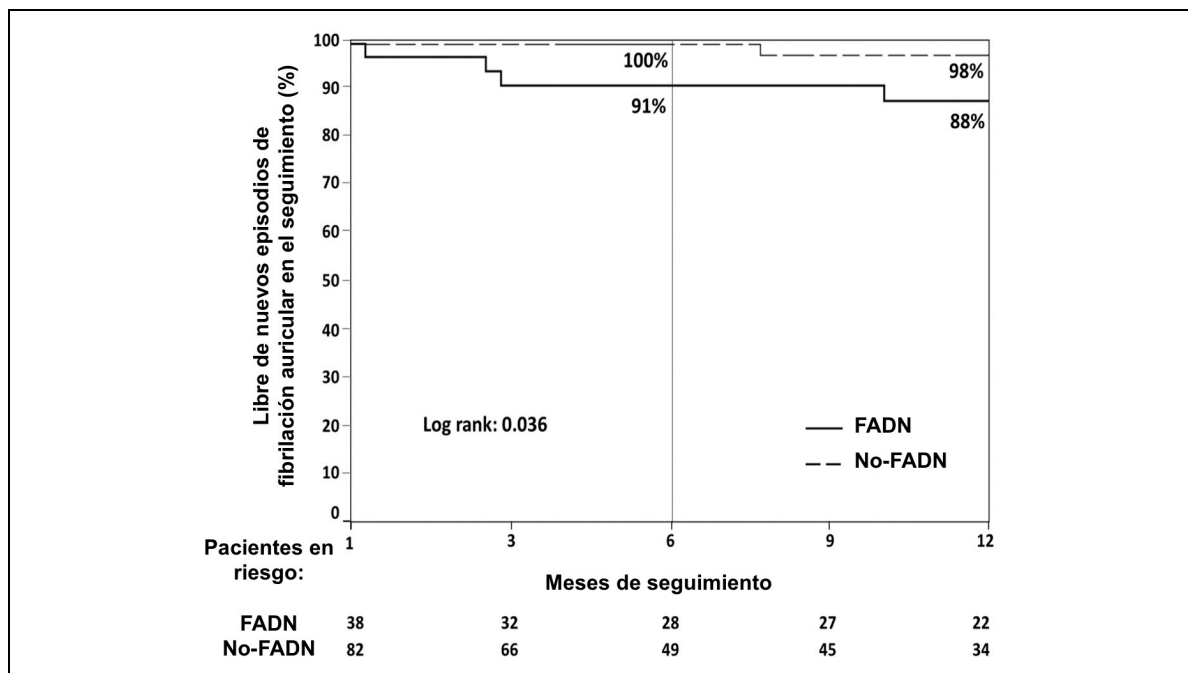


Figura 10. Nuevos episodios de fibrilación auricular en el seguimiento. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier al año de seguimiento mostrando el porcentaje de pacientes libre de nuevos episodios de fibrilación auricular más allá de los primeros 30 días post-implante, de acuerdo a la presencia en dicho periodo previo de episodios de fibrilación auricular de novo.

La incidencia de eventos cerebrovasculares, embolismo sistémico y muerte tras TAVI agrupada en función de la presencia o no de FADN está reflejada en la Tabla 7.

Tabla 7. Eventos cerebrovasculares (a 30 días y tardíos) y muerte, de acuerdo a la ocurrencia de FA de novo.

Variables	Fibrilación auricular de novo		OR/HR (IC 95%)*	P-valor
	Sí n=44	No n=94		
Resultados a 30 días				
Eventos Cerebrovasculares	5 (11,4)	3 (3,2)	3,89 (0,89-17,08)	0,056
AIT	0	0	-	-
Ictus	5 (11,4)	3 (3,2)	3,89 (0,89-17,08)	0,056
Menor	2 (4,5)	1 (1,1)	4,54 (0,40-51,49)	0,18
Mayor	3 (6,8)	2 (2,1)	3,45 (0,55-21,45)	0,16
Fatal	0	0	-	-
Embolismo sistémico	1 (2,3)	0	-	-
Ictus o Embolismo sistémico	6 (13,6)	3 (3,2)	4,79 (1,14-20,15)	0,021
Muerte	4 (9,1)	6 (6,4)	1,47 (0,39-5,49)	0,57
Muerte o Ictus	9 (20,5)	9 (9,6)	2,43 (0,89-6,63)	0,077
Resultados en seguimiento (>30 días)				
Tiempo (meses) (25 th -75 th , IQR)	12 (12-24)	12 (5-23)	-	-
Eventos Cerebrovasculares	1 (2,3)	1 (1,1)	-	-
AIT	0	1 (1,1)	-	-
Ictus	1 (2,3)	0	-	-
Menor	1 (2,3)	0	-	-
Mayor	0	0	-	-
Fatal	0	0	-	-
Embolismo sistémico	0	0	-	-
Ictus o Embolismo sistémico	1 (2,3)	0	-	-
Muerte	3 (6,8)	14 (14,9)	0,48 (0,14-1,67)	0,25
Cardiaca	1 (2,3)	3 (3,2)	0,82 (0,08-7,97)	0,86
No cardiaca	2 (4,5)	11 (11,7)	0,39 (0,09-1,79)	0,23
Muerte o Ictus	3 (6,8)	14 (14,9)	0,48 (0,14-1,67)	0,25
Resultados acumulados				
Eventos Cerebrovasculares	6 (13,6)	4 (4,3)	4,27 (1,07-17,09)	0,040
AIT	0	1 (1,1)	-	-
Ictus	6 (13,6)	3 (3,2)	4,32 (1,08-17,28)	0,039
Menor	3 (6,8)	1 (1,1)	6,39 (0,66-61,42)	0,11
Mayor	3 (6,8)	2 (2,1)	3,21 (0,54-19,23)	0,20
Fatal	0	0	-	-
Embolismo sistémico	1 (2,3)	0	-	-
Ictus o Embolismo sistémico	7 (15,9)	3 (3,2)	5,0 (1,29-19,35)	0,020
Muerte	7 (15,9)	20 (21,3)	0,79 (0,33-1,86)	0,58
Cardiaca	5 (11,4)	9 (9,6)	1,28 (0,43-3,82)	0,66
No cardiaca	2 (4,5)	11 (11,7)	0,39 (0,086-1,79)	0,23
Muerte o Ictus	12 (27,3)	23 (24,5)	1,16 (0,58-2,35)	0,67

Valores expresados como n (%) o mediana (25th-75th, IQR) * Valores expresados como odds ratio (OR) para resultados a 30 días hazard ratio (HR) al seguimiento (>30-días) y acumulados. † P valor referido a la significación del análisis de regresión logística (OR) o regresión de Cox (HR). AIT: Accidente isquémico transitorio; IQR: rango intercuartílico; OR: Odds ratios; HR: Hazard ratios.

La incidencia de ictus a 30 días tendió a ser mayor en los pacientes con FADN (11,4%) comparado con los que no experimentaron la arritmia (3,2%, OR: 3,89, IC95%: 0,89 a 17,08, $p=0,056$, $p=0,068$ tras ajuste por diferencias basales entre los grupos), y la incidencia del evento combinado ictus y embolismo sistémico fue mayor en el grupo con FADN (13,6% *versus* 3,2% OR: 4,79, IC95%: 1,14 a 20,15, $p=0,021$, $p=0,047$ tras ajuste por diferencias basales entre los grupos). Durante el periodo de seguimiento, un paciente del grupo con FADN presentó un ictus y un paciente del grupo sin FADN presentó un accidente isquémico transitorio, 22 y 4 meses después del procedimiento, respectivamente. La incidencia acumulada de ictus al seguimiento fue mayor en el grupo con FADN que en el no-FADN (13,6% *versus* 3,2%, hazard ratio [HR]: 4,32, IC95%: 1,08 a 17,28, $p=0,039$, $p=0,037$ tras ajuste por diferencias basales entre los grupos). La incidencia acumulada para el evento combinado de ictus y embolismo sistémico fue también mayor para el grupo con FADN (15,9% *versus* 3,2%; HR: 5,0, IC95%: 1,29 a 19,35; $p = 0,020$, $p = 0,023$ tras ajuste por diferencias basales ente los grupos). Las principales características individuales y el momento del evento en los 9 pacientes que presentaron un ictus y en el paciente que presentó embolismo sistémico tras el procedimiento aparecen reflejadas en la Tabla 8.

Un total de 4 ictus ocurrieron de forma precoz (≤ 24 h post-TAVI) y 5 tardía (>24 h post-TAVI). Solo uno de los 4 ictus precoces (25%) ocurrió en un paciente con FADN, mientras que los 5 ictus tardíos ocurrieron en pacientes con FADN (100%, $p=0,048$ comparados con los precoces). Entre los pacientes con FADN, la tasa de ictus o embolismo sistémico a 30 días en aquellos pacientes en los que no se inició anticoagulación inmediatamente tras el diagnóstico de FADN fue del 40%

frente al 2.9% en los que recibieron anticoagulación inmediata ($p = 0,008$). La **Figura 11** muestra la distribución de los pacientes con FADN de acuerdo a la duración del episodio, el tratamiento anticoagulante tras el diagnóstico de FADN, y los eventos cardioembólicos.

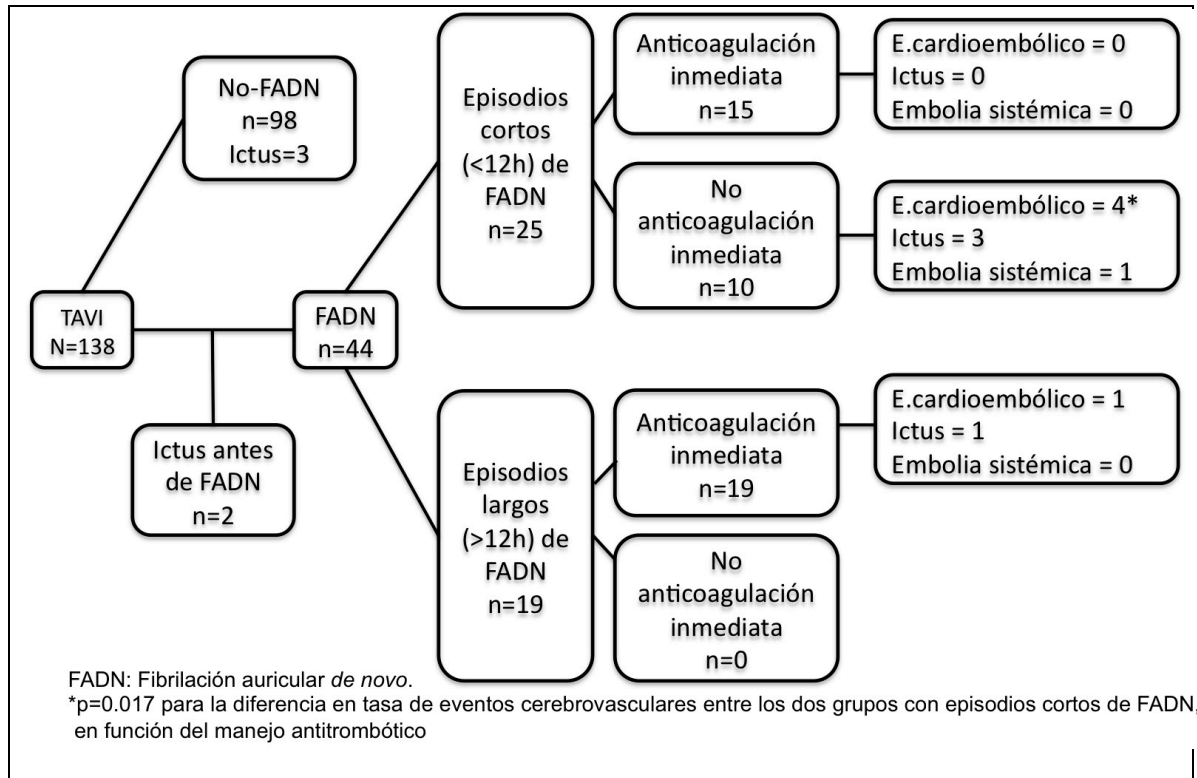


Figura 11. Eventos cardioembólicos en pacientes sometidos a TAVI, en función de la aparición de episodios de fibrilación auricular de novo, su duración y el manejo antitrombótico.

No se encontraron diferencias entre los grupos con FADN y sin ella en cuanto a la mortalidad (FADN: 15,9%, no-FADN: 21,3%, HR: 0,79, IC95%: 0,33 a 1,86, $p = 0,58$, $p = 0,56$ tras ajustar por las diferencias basales), ni en el evento combinado de muerte e ictus (FADN: 27,3%, no-FADN: 24,5%, HR: 1,16, IC95%: 0,58 a 2,35, $p = 0,67$, $p = 0,76$ tras ajustar por las diferencias basales). Las curvas de Kaplan-Meier al año de seguimiento mostrando supervivencia libre de muerte, ictus, evento

cerebrovascular (ictus y accidente isquémico transitorio) y el evento combinado de muerte e ictus están reflejadas en la **Figura 12**.

Tabla 8. Características individuales de los pacientes con ictus o embolismo sistémico ordenados de acuerdo al momento del evento cardioembólico.

Edad (años)	Logistic EuroSCORE (%)	Abordaje	FADN (SÍ/NO)	FADN: Tiempo desde TAVI	Duración de FADN	Cardioversión (farmacológica o eléctrica)	Anticoagulación iniciada tras FADN	Severidad del ictus (MRS*) [30-días]	Evento Cardioembólico: Tiempo desde TAVI
83	9,5	TA	NO	-	-	-	-	1	Procedimiento
78	12,87	TF	NO	-	-	-	-	2	Procedimiento
83	7,03	TF	NO	-	-	-	-	3	Procedimiento
79	7,54	TA	SÍ	48h	>24h	SÍ (farmac.)	SÍ	2	Procedimiento
78	35,05	TA	SÍ	Procedimiento	<1h	SÍ (eléctrica)	No	4	36h
74	5,46	TA	SÍ	20 días	>24h	SÍ (farmac.)	SÍ	1	36h
78	19,23	TA	SÍ	36h	<12h	SÍ (farmac.)	No	5	48h
71	28,19	TA	SÍ	Procedimiento	<1h	SÍ (eléctrica)	No	-	48h
87	29,11	TA	SÍ	48 h	<12h	SÍ (eléctrica)	No	1	25 días
85	46,59	TA	SÍ	5 días	<24h	SÍ (eléctrica)	SÍ	1	645 días [#]

*MRS: Modified Rankin Score (grado de disfuncionalidad). #INR de 2,2 al ingreso por ictus

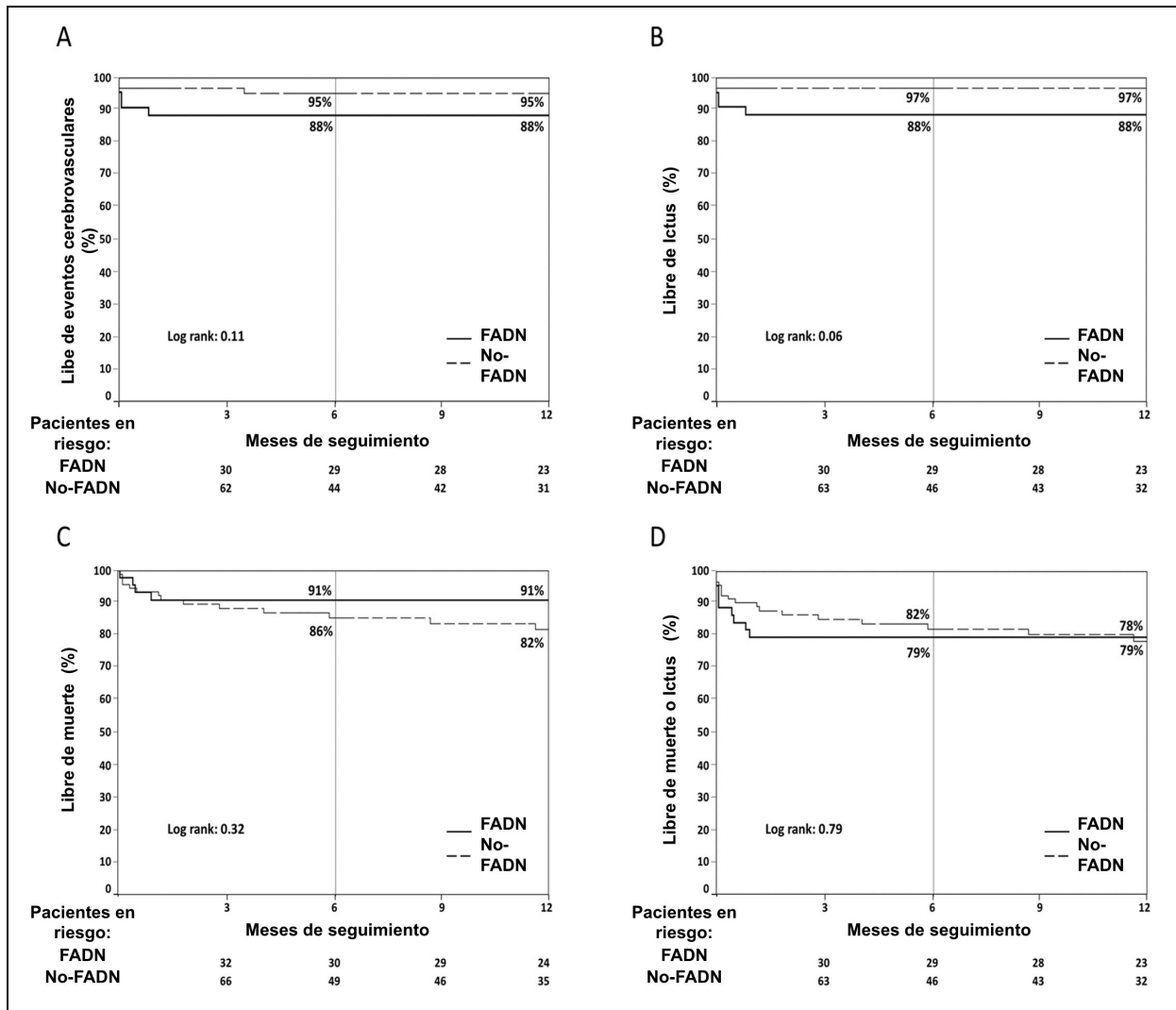


Figura 12. Curvas de supervivencia a un año de seguimiento. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier mostrando el porcentaje de pacientes libres de muerte (A), eventos cerebrovasculares (B), ictus (C) y muerte o ictus (D) a un año de seguimiento, de acuerdo a la ocurrencia de fibrilación auricular de novo.

Discusión

La FADN ocurrió en hasta el 31% de los pacientes sin FA crónica o paroxística previa sometidos a implante de TAVI balón-expandible por vías TF o TA. Un mayor tamaño auricular y el abordaje TA fueron los factores predictores de FADN tras TAVI. La FADN se asoció con una tasa más elevada de ictus y embolismo sistémico de forma aguda y a medio plazo, pero no se encontraron diferencias en la mortalidad global ni de causa cardíaca al compararlo con los pacientes sin FADN.

Existen muy pocos datos referentes a la presencia de FADN tras TAVI. De hecho, la FADN no ha sido incluida como potencial complicación de TAVI en la mayoría de los recientes registros multicéntricos sobre TAVI (34,35,43-48). El estudio PARTNER (*Placement of Aortic Transcatheter Valve*) cohorte A, incluyó 347 pacientes sometidos a TAVI con prótesis balón-expandible TF o TA (16). La incidencia de FADN a los 30 días se reportó del 15% entre los pacientes sin FA previa, lo que supone cerca de la mitad de la incidencia reportada en el presente estudio. Al contrario que en nuestro estudio, la mayoría (dos tercios) de los pacientes incluidos en PARTNER se sometieron al procedimiento por vía TF, y la tasa de FADN fue cercana a la tasa del 16% observada en nuestra cohorte TF. Nuestros pacientes estuvieron además sometidos a monitorización continua hasta el alta, y la FADN se definió como cualquier episodio de más de 30 segundos (incluyendo aquellos que ocurrieron durante el procedimiento TAVI), con hasta el 5% de los episodios de FA de una duración menor de 1 minuto y cerca de una tercera parte con una duración menor de 1 hora. No está claro si estudios previos han reportado episodios tan breves de arritmias auriculares, lo que puede explicar

la tasa más elevada de FADN observada en nuestro estudio. Sin embargo, la tasa del 31% observada en nuestra población estaría en torno al 21% sino excluimos pacientes con FA previa conocida, y es incluso menor que la tasa de entre el 33% y el 49% reportada en algunos estudios de cirugía cardiaca valvular o que la tasa de 36% a 63% reportada en pacientes sometidos a recambio valvular combinado con revascularización coronaria mediante *by-pass* (50). Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que evalúa el momento y la duración de la FADN tras el procedimiento TAVI, y hasta el 45% de estos episodios ocurrieron durante las primeras 24 h post-implante. Además, de acuerdo con estudios previos en cirugía cardiaca (50), la ocurrencia de FADN se asoció con hospitalizaciones más prolongadas (media de tres días más), lo que podría traducirse en un incremento de los costes hospitalarios asociados al procedimiento TAVI.

Factores predictores de FADN tras TAVI

Estudios previos han mostrado una asociación entre la EA severa y el crecimiento auricular (52,53), pero no existía información previa sobre este asunto en los pacientes considerados de riesgo quirúrgico alto o prohibitivo. El tamaño medio auricular en nuestra población fue mayor que el observado en estudios previos en la población general o en pacientes con hipertensión arterial sistémica (54,55). La EA se asocia con disfunción diastólica lo que, a su vez, podría conllevar la dilatación auricular (52,54,56). El crecimiento auricular ha sido reconocido como un factor predictor de FADN tras cirugía cardiaca, así como de recurrencia de la FA en pacientes con FA paroxística (50,57,58). La dilatación auricular se asocia con

cambios fibróticos en la pared auricular y enlentecimiento de la conducción auricular, lo que podría incrementar la vulnerabilidad para la FA (59).

El presente estudio ha demostrado que el crecimiento auricular es un predictor independiente de FADN en pacientes sometidos a TAVI, con un tamaño indexado auricular de 27 mm/m² como valor predictor con la mejor sensibilidad y especificidad para predecir episodios de FADN. El abordaje TA fue también un predictor independiente de FADN tras TAVI. Al contrario que el abordaje TF, el TA requiere una mini-toracotomía y punción directa del ápex del ventrículo izquierdo. Es bien sabido por estudios de cirugía torácica (excluyendo cirugía cardíaca) que la toracotomía se asocia con FADN en el 10 al 20% de los pacientes (60,61). La restricción ventilatoria y el estado hiperadrenérgico generado por el dolor postoperatorio son los principales factores asociados con FADN tras intervenciones torácicas no cardíacas (60,61). En particular, el abordaje TA, el daño miocárdico secundario a la punción del ápex y la reparación quirúrgica, pueden jugar un papel en la aparición de FADN (62). Varias estrategias preventivas como la amiodarona, los beta-bloqueantes, o los inhibidores del enzima convertidor de angiotensina y los bloqueantes del receptor de angiotensina-II han mostrado su eficacia en la prevención de FADN en pacientes con hipertensión arterial sistémica sometidos a cirugía cardíaca (58,63-65). El conocimiento de estos factores predictores de FADN tras TAVI podría ayudarnos a seleccionar qué pacientes tienen un mayor riesgo de FADN para explorar estas y otras estrategias preventivas en el contexto de TAVI.

FADN y eventos cardioembólicos tras TAVI

La aparición de eventos cerebrovasculares es una de las complicaciones más preocupantes asociadas con TAVI. La tasa de ictus del 5,8% observada en este estudio es consistente con la tasa de ~4% (0,6% a 5%) reportada en registros multicéntricos recientes (34,35,43-48) así como con las tasas de 6,7% y 4,7% reportadas en las cohortes inoperable y de alto riesgo del estudio PARTNER, respectivamente (15,16). Estudios de doppler transcraneal han demostrado que los embolismos cerebrales pueden ocurrir en cualquier momento del procedimiento TAVI, pero parecen ser más frecuentes durante el posicionamiento e implante de la prótesis, sugiriendo que la embolización de partículas cálcicas desde la válvula nativa podrían ser uno de los principales mecanismos de los eventos cerebrovasculares durante el procedimiento (66). Sin embargo, nuestro estudio ha objetivado que sólo cerca de la mitad de los eventos neurológicos están en relación directa con el procedimiento, mientras que el otro 50% son eventos tardíos (> 24 h) (1). A la luz de nuestros resultados, la FADN podría ser un importante mecanismo para el desarrollo de eventos neurológicos tardíos tras TAVI. Todos los pacientes con ictus tardío (>24 h) tras TAVI habían tenido al menos un episodio de FA, en comparación con sólo el 25% de los pacientes que se complicaron con ictus en el procedimiento. De hecho, una relación temporal plausible entre la FADN y el ictus se encontró en 4 de los 5 pacientes con ictus tardío, y también en el paciente que sufrió embolismo sistémico. De forma destacable, la anticoagulación no fue óptima en 3 de los 5 pacientes con ictus, bien porque el episodio de FA fue considerado muy breve para anticoagularlo (2 pacientes) o bien por razones de seguridad debido a la presencia de un catéter epidural para el control del dolor tras un procedimiento TA

(un paciente). El riesgo de un evento cardioembólico fue de hasta el 40% en aquellos pacientes que tuvieron FADN y no recibieron anticoagulación, incluso si los episodios detectados tuvieron una duración breve (<12 h). Estos resultados sugieren que la terapia anticoagulante debería ser comenzada inmediatamente tras el diagnóstico de episodios de FA y continuada varios meses. No existen guías claras sobre la terapia anticoagulante tras episodios breves de FA post-operatoria (64,65,67). Sin embargo, los pacientes sometidos a TAVI hoy en día tienen un elevado riesgo de tromboembolismo en caso de arritmias auriculares (la mediana de CHADS₂ score en nuestra población fue de 3), y por ello un tratamiento antitrombótico más agresivo deba ser probablemente implementado en estos casos. Además, pese a que las guías recomiendan un retraso de 24 h para iniciar anticoagulación tras la retirada de un catéter epidural (67), varios estudios recientes han mostrado la seguridad del inicio de esta terapia en presencia de dichos catéteres o durante su retirada (68,69). Finalmente, aunque la doble terapia antiplaquetaria con aspirina y clopidogrel ha sido recomendada de forma empírica tras TAVI, futuros estudios aleatorizados deberán evaluar tratamientos antitrombóticos más apropiados tras este procedimiento, bien con anti-vitamina K o con inhibidores directos de trombina en este contexto.

En conclusión, la FADN es una complicación frecuentemente asociada con el procedimiento TAVI, con en torno a la mitad de los episodios de FA dentro de las primeras 24 horas y más del 80% en los primeros 3 días post-procedimiento. Un mayor tamaño auricular y el abordaje TA fueron los predictores independientes de FADN tras TAVI. Las tasas de mortalidad a 30 días y al seguimiento fueron similares entre los pacientes con y sin FADN. Sin embargo, la FADN se asoció con una mayor

tasa de eventos cardioembólicos (ictus, embolismo sistémico) tras la intervención, especialmente tardíos (>24 h), lo que proporciona una nueva e importante explicación de los mecanismos por los que ocurren los eventos cerebrovasculares tras TAVI. De hecho, algunos eventos cardioembólicos parecen relacionados con la falta de iniciación de terapia anticoagulante lo que sugiere que quizá todos estos episodios de FA deban conducir a la anticoagulación del paciente. Finalmente, estudios futuros tendrán que determinar la utilidad potencial de implementar estrategias preventivas para reducir la aparición de FADN y de sus potenciales y devastadoras consecuencias en el contexto del procedimiento TAVI.

5.3. ARTÍCULO III

Efecto de la Analgesia Epidural en los Resultados Clínicos tras el Implante Percutáneo de Prótesis Aórtica Transapical.

Heart.

Autores: Ignacio J. Amat-Santos¹, MD, Eric Dumont¹, MD, Jacques Villeneuve¹, MD, Daniel Doyle¹, MD, Michel Rheault¹, MD, Dominique Lavigne¹, MD, Jérôme Lemieux¹, MD, André St-Pierre¹, MD, Michael Mok¹, MD, Marina Urena¹, MD, Luis Nombela-Franco¹, MD, Steve Blackburn¹, MD, Mathieu Simon¹, MD, Christine Bourgault¹, MD, José Luis Carrasco¹, MD, Philippe Pibarot¹, PhD, Melanie Côté¹, MSc, Robert DeLarochellière¹, MD, David J Cohen², MD, MSc, Josep Rodés-Cabau¹, MD

¹Quebec Heart & Lung Institute, Laval University, Quebec City, Quebec, Canada

²Saint Luke's Mid America Heart Institute, University of Missouri-Kansas City, Kansas City, MO, USA

Título corto: TAVI Transapical y analgesia perioperatoria

Fuentes de Financiación: El Dr. Amat-Santos recibió financiación del Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR, Hospital Clínico de Valladolid, España). El Dr. Rodés-Cabau es consultant para Edwards Lifesciences Inc. y St. Jude Medical. El Dr. DeLarochellière es consultant para St. Jude Medical. Los Drs. Doyle y Dumont son consultants para Edwards Lifesciences Inc. El resto de co-autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar.

Resumen breve.

Objetivos: La ATE se ha asociado con una mejoría en los resultados tras cirugía cardio-torácica. Sin embargo, existen muy pocos datos sobre el uso de la ATE en pacientes con EA severa sometidos a implante de prótesis aórtica percutánea TAVI TA. El objetivo de este estudio fue determinar el impacto de la ATE perioperatoria en los resultados agudos y tardíos tras TAVI TA.

Métodos y Resultados: Se incluyeron un total de 135 pacientes consecutivos (edad media: 79 ± 8 a; mortalidad predicha según puntuación STS: $8,4 \pm 4,4\%$) que sobrevivieron a TAVI-TA. Todos los pacientes fueron tratados con un catéter para control del dolor, bien por vía torácica epidural (ATE, $n=74$) o bien mediante analgesia local intercostal (ALI, $n=61$), en función de la preferencia del anestesista responsable del caso. Se recogieron de forma prospectiva el nivel de dolor durante el periodo postoperatorio precoz (escala verbal de 1 a 10), así como todas las variables clínicas y del procedimiento. No se encontraron diferencias basales ni en el procedimiento entre ambos grupos excepto por una menor fracción de eyección en el grupo con ATE. La puntuación máxima de dolor relacionado con la toracotomía en el periodo postoperatorio fue mayor en el grupo ALI comparado con el ATE (4 [IQR: 3-5]) *versus* 2 [IQR: 1-3], $P < 0,001$), La ausencia de ATE se asoció a mayor duración de la intubación orotraqueal (7 h [IQR: 6-24] *versus* 6 h [IQR: 6-7], $P = 0,001$), mayor tasa de neumonía nosocomial (14,8% *versus* 2,7%, $P = 0,022$), re-intubación (22,9% *versus* 2,7%, $P < 0,001$), y traqueostomía (9,8% *versus* 0%, $P = 0,007$). La mortalidad a 30 días fue mayor en el grupo ALI (22,9% *versus* 2,7% en el grupo ATE, $P < 0,001$). A un año de seguimiento, la mortalidad global permaneció más elevada en el grupo

ALI (31.1%) comparada con el ATE (10.8%, $P=0.005$). Se obtuvieron similares resultados periprocedimiento y tardíos en un análisis apareado mediante puntuación de propensión que incluyó 100 pacientes. En el análisis multivariado, sólo la puntuación STS ($P=0.027$) y la ausencia de ATE ($P=0.039$) fueron predictores independientes de mayor tasa de mortalidad acumulada tardía.

Conclusiones: La ATE proporcionó un nivel superior de analgesia tras TAVI TA, y se asoció a una reducción en las complicaciones respiratorias peri-procedimiento y en la mortalidad a corto y largo plazo. Estos resultados remarcan la importancia de una óptima analgesia tras TAVI TA para mejorar los resultados asociados a este procedimiento.

Palabras clave: enfermedad valvular aórtica; terapia valvular percutánea; anestesia, analgesia epidural.

Resumen del trabajo.

La TAVI representa una alternativa a la cirugía valvular aórtica en aquellos pacientes considerados de muy alto o prohibitivo riesgo quirúrgico (1). El abordaje TA ha sido ampliamente utilizado como alternativa al abordaje TF en aquellos pacientes con acceso ilio-femoral inapropiado. Sin embargo, algunos datos sugieren peores resultados asociados a este abordaje comparado con el TF (70-74). Esto ha sido parcialmente explicado por el mayor riesgo de los pacientes seleccionados para abordaje TA, pero existe escasa información referente al efecto potencialmente deletéreo de la toracotomía en pacientes ancianos y de alto riesgo como son aquellos comúnmente seleccionados para TAVI.

Una adecuada analgesia post-operatoria es un determinante clave en los resultados clínicos tras cirugía torácica (75-78). La toracotomía se ha asociado con dolor postoperatorio severo que puede condicionar un empeoramiento de la función pulmonar y generar un riesgo más elevado de complicaciones pulmonares severas y muerte. De hecho, un control inadecuado de dolor asociado a la toracotomía ha sido previamente relacionado con una tasa más alta de arritmias auriculares e infarto de miocardio (78). La ATE ha demostrado proporcionar un mejor control del dolor y mejorar los resultados clínicos tras la toracotomía empleada en intervenciones cardiovasculares o torácicas (75-78). Sin embargo, existen pocos datos sobre el dolor torácico postoperatorio y sus potenciales consecuencias clínicas tras TAVI TA, o sobre el uso de ATE en pacientes sometidos a TAVI TA (79). El objetivo de nuestro estudio fue, por tanto, evaluar los efectos de la ATE en la reducción del dolor postoperatorio y en la mejoría de los resultados clínicos tras el procedimiento.

Se incluyeron un total de 135 pacientes consecutivos sometidos a TAVI-TA con válvula balón-expandible (Edwards SAPIEN o SAPIEN XT, Edwards Lifesciences, Irvine, CA).

Las principales características clínicas, ecocardiográficas y del procedimiento para la población del estudio, de acuerdo al empleo o no de ATE, aparecen reflejadas en la Tabla 9.

Tabla 9. Características basales y del procedimiento de la población en estudio (n=135), de acuerdo al empleo de analgesia torácica epidural.

Variables	Población en estudio n=135	Analgesia torácica epidural		p-valor p valor
		Sí n=61	No n=74	
Variables basales				
Edad, a	79±8	80±9	78±8	0,072
Género, varones n(%)	54 (40,0)	26 (42,6)	29 (37,8)	0,600
Diabetes n(%)	51 (37,8)	19 (31,2)	32 (42,2)	0,159
Dislipemia n(%)	113 (83,7)	48 (78,7)	65 (87,8)	0,168
Hipertensión	126 (93,3)	58 (95,1)	68 (91,9)	0,512
Enfermedad coronaria	89 (65,9)	38 (62,3)	51 (68,9)	0,468
IAM previo	57 (42,2)	26 (42,6)	31(41,9)	1,00
FA previa	35 (25,9)	15 (24,6)	20 (27,0)	0,844
Cirugía coronaria previa	55 (40,7)	23 (37,7)	32 (43,2)	0,598
Enf. Cerebrovascular n(%)	6 (4,4)	2 (3,3)	4 (5,4)	0,689
Enf. vascular perif. n(%)	60 (44,4)	27 (44,3)	33 (44,6)	1,00
EPOC n(%)	44 (32,6)	25 (40,9)	19 (25,7)	0,067
FEV-1 (%)*	60±17	58±17	65±17	0,336
eGFR <60 ml/min	88 (65,2)	38 (62,3)	50 (67,6)	0,588
STS-PROM score(%)	8,4±4,4	9,2±5,2	7,7±3,4	0,121
Fragilidad	19 (13,9)	9 (14,8)	10 (13,3)	1,00
Aorta en porcelana n(%)	42 (31,1)	17 (27,9)	25 (33,8)	0,576
Variables Ecocardiográficas				
Gradiente aórtico medio (mmHg)	41±16	42±16	40±17	0,463
AVA (cm ²)	0,63±0,19	0,62±0,15	0,64±0,22	0,650
FEVI (%)	53±14	56±13	51±14	0,047
FEVI<40	23 (17,0)	7 (11,5)	16 (21,6)	0,167
PSAP (mmHg)	44±14	45±13	43±14	0,342
IM moderada/severa	41 (30,4)	21 (34,4)	20 (27,0)	0,452

Variables	Población en estudio n=135	Analgesia torácica epidural		p-valor
		Sí n=61	No n=74	p valor
VARIABLES DEL PROCEDIMIENTO				
Tipo de válvula				
Edward XT	8 (5,9)	3 (4,9)	5 (6,7)	0,729
Edward SAPIEN	128 (94,1)	58 (95,1)	70 (93,2)	
Tamaño de válvula				
23 mm	76 (56,3)	34 (55,7)	42 (56,8)	0,820
26 mm	54 (40,0)	24 (39,3)	30 (40,5)	
29 mm	5 (3,7)	3 (4,9)	2 (2,7)	
Éxito del procedimiento	129 (95)	57 (93,4)	73 (97,7)	0,175
Embolización de la válvula	0	0	1 (1,4)	1,00
Valve-in-valve	5 (3,7)	4 (6,6)	1 (1,4)	0,175
Conversión a cirugía abierta	1 (0,7)	1 (1,6)	0	0,452
PARÁMETROS HEMODINÁMICOS INVASIVOS				
Gasto cardiaco pre-implante (L/min)	3,41±1,31	3,44±1,48	3,39±1,60	0,860
Gasto cardiaco post-implante (L/min)	4,19±1,60	4,13±1,78	4,25±1,45	0,702
PSAP pre-implante (mmHg)	35±11	34±11	35±10	0,483
PSAP post-implante (mmHg)	40±12	41±12	39±12	0,228

Valores expresados como media ± SD, n (%).

*Sólo disponible para pacientes con historia de EPOC.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV-1: Volumen espiratorio forzado en 1 segundo; eGFR: *estimated glomerular filtration rate*; STS-PROM: *Society of Thoracic Surgeons predicted risk of mortality*; FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda; PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar.

No existieron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a sus características basales, excepto por una menor función ventricular izquierda en el grupo ATE (51±14% versus 56±13%, $P=0,047$). El gradiente medio disminuyó a 12,1±7,5 mmHg y el área valvular aórtica aumentó hasta 1,48±0,34 cm² tras la intervención ($P<0,001$ comparado con los valores basales para ambos), sin diferencias entre ATE y ALI ($P >0,20$ para gradiente y área). Algún grado de regurgitación aórtica residual (>1) estuvo presente en el 67% de los pacientes, y fue de carácter trivial o ligero en el 59%, y ligero-moderado en el 8% de los pacientes, respetivamente, sin diferencias entre los grupos ($P=0,63$).

La máxima puntuación de dolor a diferentes tiempos tras TAVI TA, agrupado de acuerdo al tipo de analgesia post-operatoria (ATE *versus* ALI) aparece reflejado en la **Figura 13**.

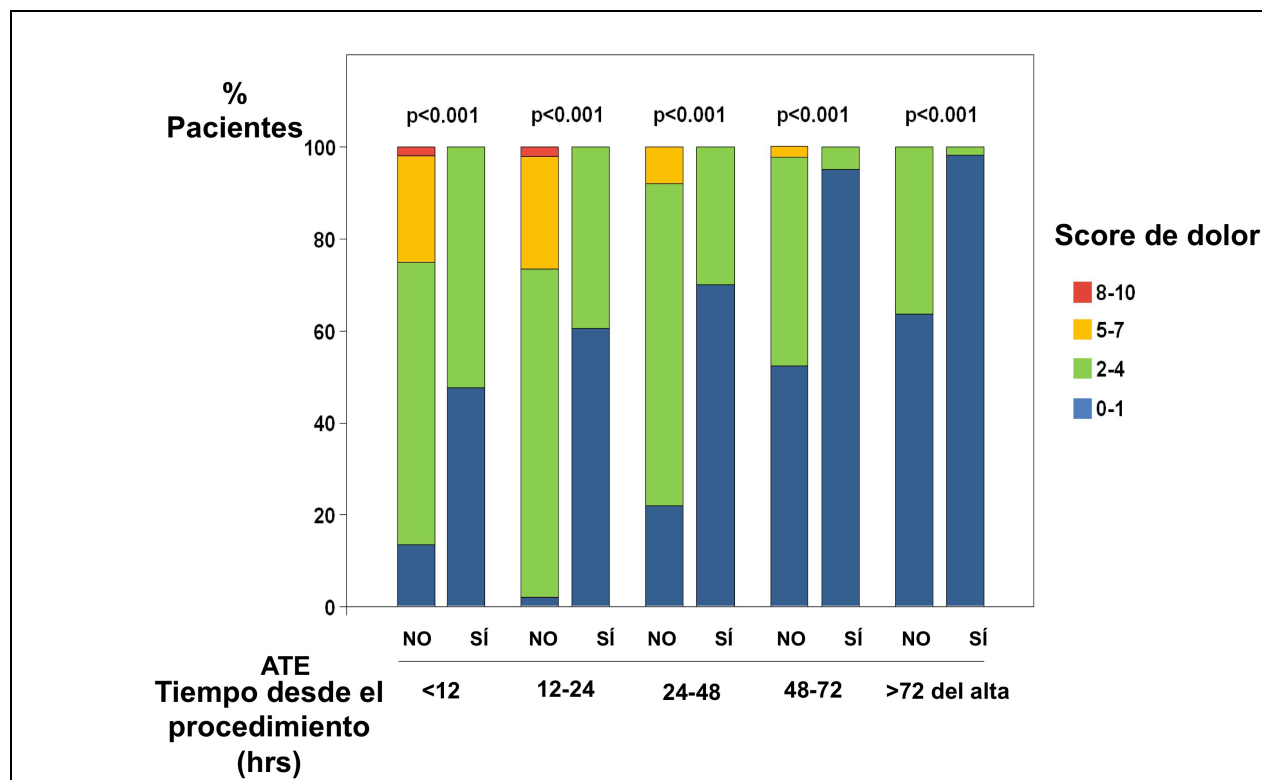


Figura 13. Puntuación de dolor postoperatorio en diferentes momentos, agrupado de acuerdo al uso de analgesia torácica epidural.
ATE: Analgesia torácica epidural.

La mediana de las puntuaciones de dolor postoperatorio fue de 2 [1-3] y 4 [3-5] en los grupos ATE y ALI, respectivamente ($P < 0,0001$). La mediana de las puntuaciones de dolor durante las primeras 24 horas post-implante fue: ATE 1 [1-2], ALI: 4 [3-5]), a las 24-48 horas: ATE 1 [1-2], ALI: 2 [2-3], a las 48-72 horas: ATE 1 [0-1], ALI 1 [1-2]), y tras 72 horas hasta el alta hospitalaria: ATE 0 [0-1], ALI 1 [1-2]. Tras el procedimiento la puntuación de dolor fue mayor para el grupo ALI comparado con el ATE ($P < 0,0001$ para todos los periodos descritos). El catéter de analgesia regional se retiró a un tiempo medio de 4 [3 a 4] días, sin diferencias entre

grupos (ATE: 4 [3-4] días, ALI: 4 [3-4] días, $P=1,00$). Tras las primeras 72 horas, el 98% de los pacientes en el grupo ATE no tenían dolor o este era mínimo en la herida quirúrgica (puntuación=0-1), comparado con un 64% de pacientes en el grupo ALI ($P<0,0001$). Hasta el 57% de los pacientes en el grupo ATE no presentaron dolor en la herida quirúrgica (puntuación=0) comparado con sólo el 16% de los pacientes del grupo ALI ($P<0,0001$). Un paciente sufrió la migración del catéter epidural el segundo día después de la intervención sin consecuencias clínicas. No se encontraron complicaciones hemorrágicas, hemodinámicas o neurológicas relacionadas con los catéteres epidurales ni los intercostales. La tasa de empleo de ATE fue similar en la primera y la segunda mitad del estudio (51% versus 58%, $P=0,54$).

La mediana de tiempo de intubación fue de 6 horas (6-8 horas), y fue significativamente mayor en el grupo ALI que en el ATE (7 [6-24] horas, vs. 6 [6-7] horas, $P=0,001$). En el grupo ATE, el 93,2% de los pacientes fueron extubados dentro de las 12 horas siguientes a la intervención, comparado con el 73,8% de los pacientes del grupo ALI ($P=0,003$) (**Figura 14**). La necesidad de intubación orotraqueal durante más de 48 horas fue más frecuente en el grupo ALI (14,8%) comparado con el grupo ATE (2,7%), $P=0,023$.

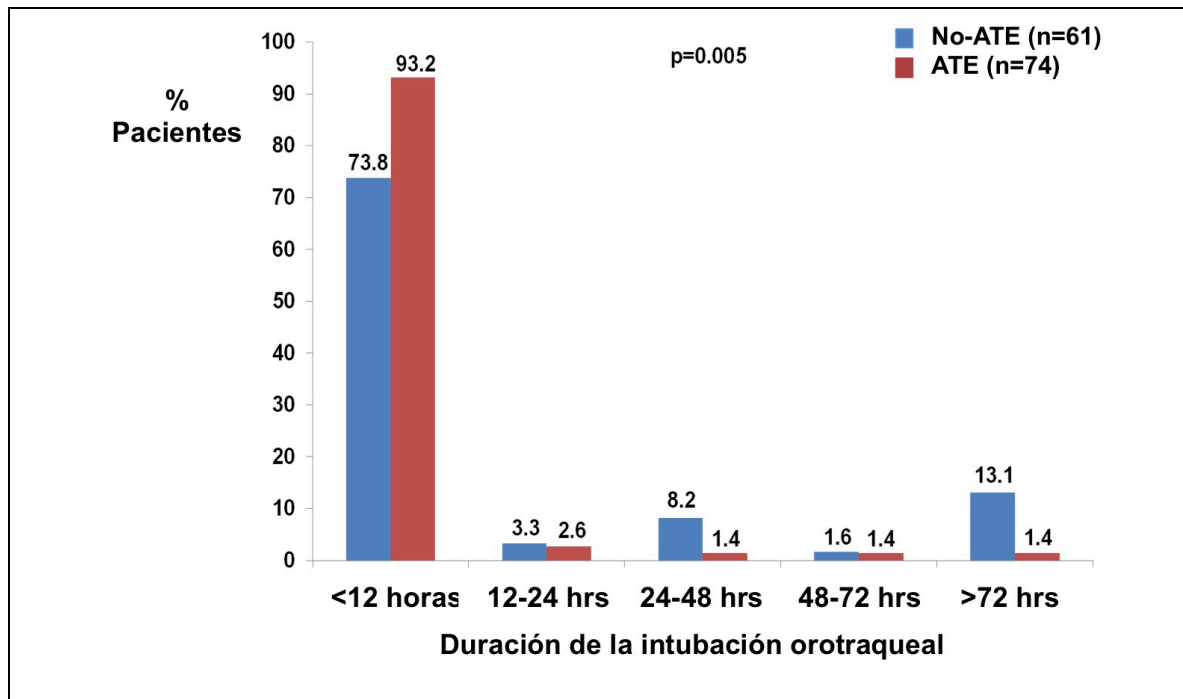


Figura 14. Duración de la intubación orotraqueal tras TAVI-TA en pacientes con y sin analgesia torácica epidural.

ATE: Analgesia torácica epidural.

Los principales eventos peri-procedimiento (30 días / intrahospitalarios) aparecen resumidos en la Tabla 10.

La reintubación orotraqueal fue necesaria en 2,7% y 22,9% de los pacientes en los grupos ATE y ALI, respectivamente ($P<0,001$). Un total de seis pacientes (4,4%) precisaron traqueostomía hecha a los 12 ± 1 días tras el procedimiento TAVI, todos ellos en el grupo ALI (9,8% versus 0% en el grupo ATE, $P=0,007$).

La incidencia de neumonía nosocomial fue mayor en el grupo ALI comparado con el grupo ATE (14,8% versus 2,7%, $P=0,022$). No se encontraron diferencias en la tasa de infarto de miocardio entre los grupos, pero se detectó un nivel más elevado de los marcadores de daño miocárdico, definidos como valores pico de CK-MB y troponina T en el grupo ALI ($P<0,05$ para ambos).

Tabla 10. Resultados agudos y tardíos, de acuerdo al uso de analgesia torácica epidural.

Variables	Población en estudio (n=135)	Analgesia torácica epidural		p-valor
		Sí n=61	No n=74	p valor
Variables del procedimiento y Resultado a 30-días				
Re-intubación orotraqueal	16 (11,9)	14 (22,9)	2 (2,7)	<0,001
Traqueostomía	6 (4,4)	6 (9,8)	0	0,007
Neumonía	11 (8,2)	9 (14,8)	2 (2,7)	0,022
Complicaciones respiratorias*	22 (16,3)	20 (32,8)	2 (4,1)	<0,001
Sepsis	12 (8,9)	10 (16,4)	2 (2,7)	0,006
Hemodiálisis	3 (2,2)	1 (1,6)	2 (2,7)	0,677
Ictus	7 (5,2)	3 (4,9)	4 (5,4)	1,00
IAM	2 (1,5)	2 (3,3)	0	0,202
CK-MB pico (ug/L)	22,0 (16,1-32,0)	26,5 (19,1-37,6)	19,8 (15,0-30,0)	0,002
Troponina T pico (ug/L)	0,74 (0,51-1,04)	0,80 (0,52-1,34)	0,73 (0,47-0,93)	0,013
FA de novo	38 (28,1)	28 (45,9)	10 (13,5)	<0,001
Sangrado mayor	23 (17,0)	13 (21,3)	10 (13,5)	0,253
Estancia hospít. (días, IQR)	8 (7-13)	10 (7-16)	8 (6-10)	0,015
Muerte a 30-días	14 (10,3)	12 (19,7)	2 (2,7)	0,002
Muerte intra-hospitalaria	16 (11,9)	14 (22,9)	2 (2,7)	<0,001
Muerte 30-d/intra-hospít.	16 (11,9)	14 (22,9)	2 (2,7)	<0,001
Resultados tardíos (>30-días/intra-hospít a 1-año)				
Ictus	1 (0,7)	0	1 (1,4)	1,00
IAM	1 (0,7)	1 (1,6)	0	0,444
Muerte	11 (8,1)	5 (8,2)	6 (8,1)	0,750
Resultados acumulados a 1-año				
Ictus	8 (5,9)	3 (4,9)	5 (6,8)	0,729
IAM	3 (2,2)	3 (4,9)	0	0,089
Muerte	27 (20,0)	19 (31,1)	8 (10,8)	0,005

*Neumonía o fallo respiratorio que provoque necesidad de re-intubación y/o traqueostomía.

CK-MB: Creatine kinase-MB.

Valores como media \pm SD, n (%) o mediana (rango intercuartílico).

Un total de 38 pacientes (28,1%) tuvieron al menos un episodio de FADN a un tiempo medio de 48 (0-72) horas tras TAVI, y la tasa de FADN fue superior en el grupo ALI comparado con el grupo ATE (45,9% versus 13,5%, $P<0,001$). El momento de los episodios de FADN tras TAVI-TA de acuerdo al empleo o no de ATE aparece descrito en la **Figura 15**.

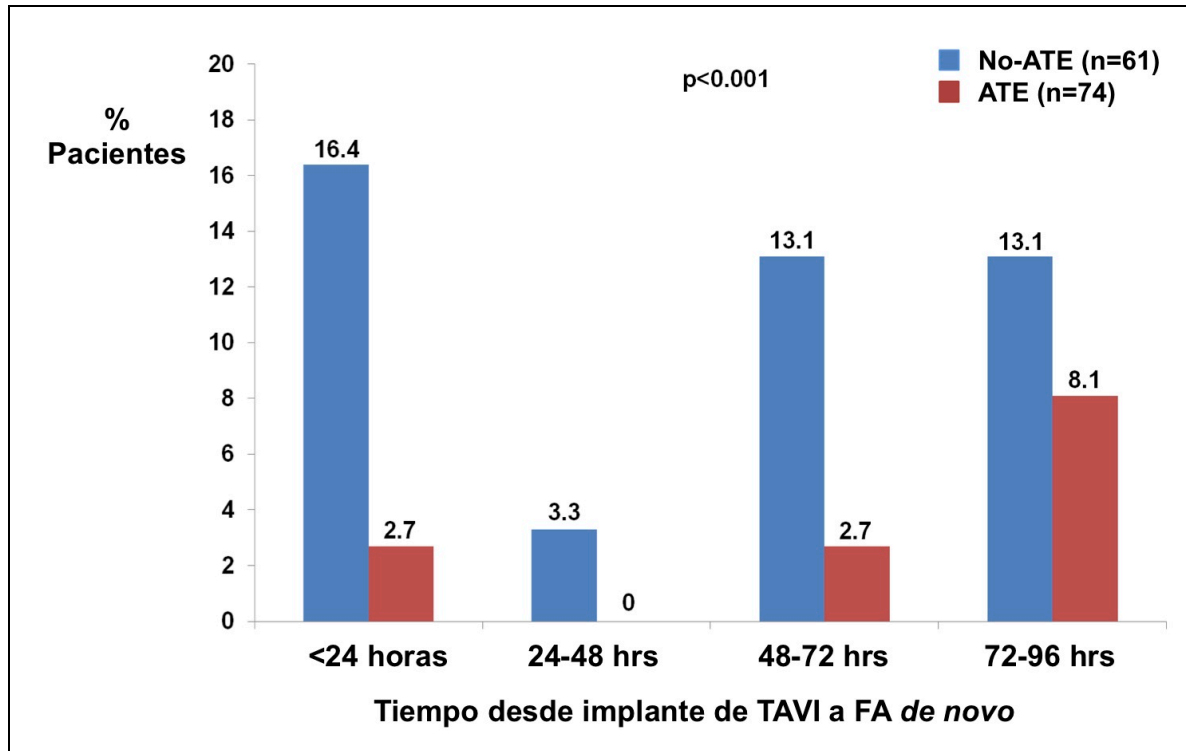


Figura 15. Frecuencia y momento de la fibrilación auricular de novo, de acuerdo al empleo de ATE.
ATE: Analgesia torácica epidural.

La duración de la estancia hospitalaria fue significativamente más prolongada en el grupo ALI que en el ATE (10 [7-16] versus 8 [6-10] días, $P=0,015$). La mortalidad a 30 días fue del 11,9%, y las principales características y causas de la muerte de todos los pacientes que fallecieron en este periodo aparecen resumidos en la Tabla 11.

Tabla 11. Características de los pacientes que fallecieron dentro de los primeros 30-días post-implante o de forma intra-hospitalaria (n=16)

Edad (años)	STS-PROM Score (%)	Analgesia torácica epidural	Tiempo hasta éxitus (días desde procedimiento)	Causa del éxitus
71	8,1	No	4	Isquemia mesentérica–shock séptico
72	10,1	SÍ	10	Colitis isquémica
76	7,5	No	2	Shock cardiogénico
77	6,9	No	27	SDRA
79	11,5	SÍ	2	Shock cardiogénico
81	3,3	No	16	SDRA
85	5,3	No	28	Muerte súbita
85	13,4	No	4	Shock cardiogénico
85	12,1	No	17	Neumonía (shock séptico)
85	26,1	No	44	Insuficiencia respiratoria
86	6,1	No	13	Insuficiencia cardíaca
86	21,4	No	15	Neumonía (shock séptico)
88	5,4	No	15	Neumonía (shock séptico)
88	6,3	No	10	Insuficiencia respiratoria
96	15,3	No	3	Shock cardiogénico
98	21,9	No	35	Shock cardiogénico

STS-PROM: *Society of Thoracic Surgeons predicted risk of mortality*; SDRA: Síndrome de distress respiratorio agudo.

Del total de 16 pacientes que fallecieron en el periodo de 30 días post-TAVI o antes del alta, 7 pacientes (44%) fallecieron debido a complicaciones respiratorias, todos ellos en el grupo no-ATE. La mortalidad global en este grupo fue del 22,9%, comparado con un 2.7% en el grupo ATE, $P<0,001$.

La mediana de seguimiento para nuestra población fue de 12 [9-24] meses, sin diferencias entre el grupo ATE (12 [7-22] meses) y ALI (13 [12-33] meses), $P=0,12$. Las curvas de supervivencia a un año aparecen reflejadas en la **Figura 16**.

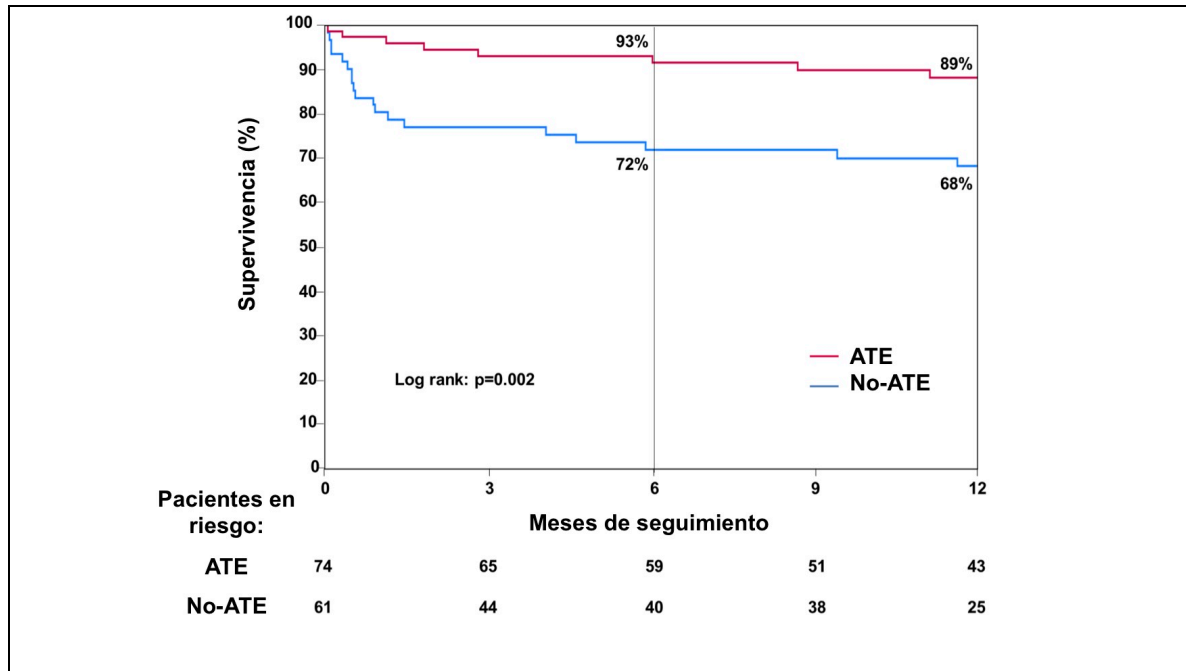


Figura 16. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier a 12 meses de seguimiento en pacientes con y sin ATE durante el procedimiento TAVI-TA.
ATE: Analgesia torácica epidural.

Aunque no se encontraron diferencias en la tasa de eventos cardiovasculares tardíos o en mortalidad más allá del periodo peri-procedimiento, las diferencias en la tasa de mortalidad global a un año persistieron significativas, con mayor mortalidad en el grupo ALI comparado con el grupo ATE (31,1% versus 10,8%, $P=0,005$). El análisis univariado y multivariado de los predictores de mortalidad acumulada tardía aparecen reflejados en la Tabla 12. Un valor más elevado de la puntuación STS, insuficiencia renal crónica, la fragilidad y la ausencia de empleo de ATE se asociaron a mayor mortalidad en el análisis univariado. Los predictores independientes de mortalidad acumulada tardía fueron: puntuación STS (HR: 1,10 por cada incremento de 1%, IC 95%:1,01-1,20, $P=0,027$) y la ausencia de uso de ATE (HR: 2,39, IC 95%: 1,04-5,49, $P=0,039$).

Tabla 12. Predictores de mortalidad acumulada en los análisis uni y multivariado.

	Modelo univariado		Modelo multivariado	
	HR (95% CI)	P valor	HR (95% CI)	P valor
eGFR <60 ml/min	2,27 (1,03-4,98)	0,041	2,22 (0,86-5,76)	0,099
STS-PROM score (%)	1,09 (1,04-1,16)*	0,001	1,10 (1,01-1,20)*	0,027
Fragilidad	2,44 (1,05-5,70)	0,039	1,96 (0,82-4,67)	0,129
ALI	2,59 (1,19-5,65)	0,016	2,39 (1,04-5,49)	0,039

ALI: Analgesia local intercostal. ATE: Analgesia torácica epidural. eGFR: *estimated glomerular filtration rate*; STS-PROM: *Society of Thoracic Surgeons predicted risk of mortality*.

*Por cada aumento de 1%

Se realizó un análisis apareado mediante puntuación de propensión. En el mismo, constituido por 100 pacientes (ATE=50, ALI=50), no se encontraron diferencias en las características basales entre los grupos ATE y ALI (Tabla 13).

Los eventos peri-procedimientos y tardíos de dicha cohorte aparecen reflejados en la Tabla 14. De modo similar a la población global del estudio, la ATE se asoció a menor tasa de infecciones respiratorias (ATE: 4,0%, ALI: 32,0%, $p<0,001$), FADN (ATE: 16,0%, ALI: 52,0%, $p<0,001$), y un menor incremento de CK-MB (ATE: 19,8 [15,3-30,0] ug/L, ALI: 24,5 [18,1-32,9] ug/L, $P=0,038$). La mortalidad a 30 días/intrahospitalaria y a 1 año persistió menor en el grupo ATE (4,0% y 12,0%, respectivamente) comparado con el grupo ALI (24,0% y 30,0%, respectivamente), $P=0,004$ y $P=0,026$ para mortalidad a 30 días y a un año, respectivamente.

Tabla 13. Características basales de la cohorte analizada mediante análisis de propensión de forma apareada (n=100), de acuerdo al uso de analgesia torácica epidural.

Variables	Analgesia torácica epidural		p-valor
	Sí n=50	No n=50	p valor
Edad, años	80±9	78±8	0,281
Género, varones n(%)	22 (44,0)	18 (36,0)	0,541
Diabetes n(%)	17 (34,0)	19 (38,0)	0,835
Dislipemia n(%)	42 (84,0)	43 (86,0)	1,00
Hipertensión	47 (94,0)	47 (94,0)	1,00
Enfermedad coronaria	33 (66,0)	35 (70,0)	0,831
IAM previo	23 (46,0)	21 (42,0)	0,841
FA previa	15 (30,0)	13 (26,0)	0,824
ICP previa	21 (42,0)	18 (36,0)	0,682
Cirugía coronaria previa	2 (4,0)	4 (8,0)	0,678
Enf. Cerebrovascular n(%)	19 (38,0)	27 (54,0)	0,160
Enf. vascular perif. n(%)	16 (32,0)	16 (32,0)	1,00
EPOC n(%)	31 (62,0)	35 (70,0)	0,527
FEV-1 (%)*	9,1±5,5	8,4±3,8	0,567
eGFR <60 ml/min	8 (16,0)	9 (18,0)	1,00
STS-PROM score(%)	14 (28,0)	16 (32,0)	0,828
Fragilidad	42,3±16,6	40,4±17,0	0,566
Aorta en porcelana n(%)	0,62±0,16	0,67±0,23	0,266
Fragilidad	55±13	54±12	0,809
Gradiente aórtico medio (mmHg)	6 (12,8)	9 (18,0)	0,579
AVA (cm ²)	46±13	43±13	0,403
FEVI (%)	19 (38,0)	14 (28,0)	0,395
FEVI<40	80±9	78±8	0,281
PSAP (mmHg)	22 (44,0)	18 (36,0)	0,541
IM moderada/severa	17 (34,0)	19 (38,0)	0,835

Valores expresados como media ± SD, n (%).

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV-1: Volumen espiratorio forzado en 1 segundo; eGFR: *estimated glomerular filtration rate*; STS-PROM: *Society of Thoracic Surgeons predicted risk of mortality*; FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda; PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar.

Tabla 14. Resultados agudos y tardíos de la cohorte analizada mediante análisis de propensión de forma apareada (n=100), de acuerdo al uso de analgesia torácica epidural.

Variables	Analgesia torácica epidural		p-valor
	Sí n=61	No n=74	p valor
Resultados intra-hospitalarios/ a 30-días			
Re-intubación orotraqueal	10 (20,0)	1 (2,0)	0,004
Traqueostomía	5 (10,0)	0	0,056
Neumonía	8 (16,0)	2 (4,0)	0,046
Complicaciones respiratorias*	16 (32,0)	2 (4,0)	<0,001
Sepsis	9 (18,0)	2 (4,0)	0,025
Ictus	3 (6,0)	3 (6,0)	1,00
IAM	1 (2,0)	0	0,315
CK-MB pico (ug/L)	24,5 (18,1-32,9)	19,8 (15,3-30,0)	0,038
Troponina T pico (ug/L)	0,74 (0,52-1,32)	0,76 (0,50-0,95)	0,343
FA de novo	26 (52,0)	8 (16,0)	<0,001
Sangrado mayor	10 (20,0)	8 (16,0)	0,569
Estancia hospít, (días, IQR)	10 (7-16)	8 (7-10)	0,058
Muerte a 30-días	10 (20,0)	2 (4,0)	0,014
Muerte intra-hospitalaria	12 (24,0)	2 (4,0)	0,004
Muerte 30-d/intra-hospít,	12 (24,0)	2 (4,0)	0,004
Resultados tardíos (>30-días a 1 año)			
Ictus	0	1 (2,0)	1,00
IAM	0	0	-
Muerte	3 (6,0)	4 (8,0)	1,00
Resultados acumulados (a 1 año)			
Ictus	3 (6,0)	4 (6,0)	1,00
IAM	1 (2,0)	0	0,315
Muerte	15 (30,0)	6 (12,0)	0,026

* Neumonía o fallo respiratorio que requiera re-intubación y/o traqueostomía.

CK-MB: Creatinquinasa-MB

Valores expresados como n (%) o mediana (RIC).

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para el análisis de propensidad apareado para los grupos ATE y ALI aparecen reflejadas en la **Figura 17**.

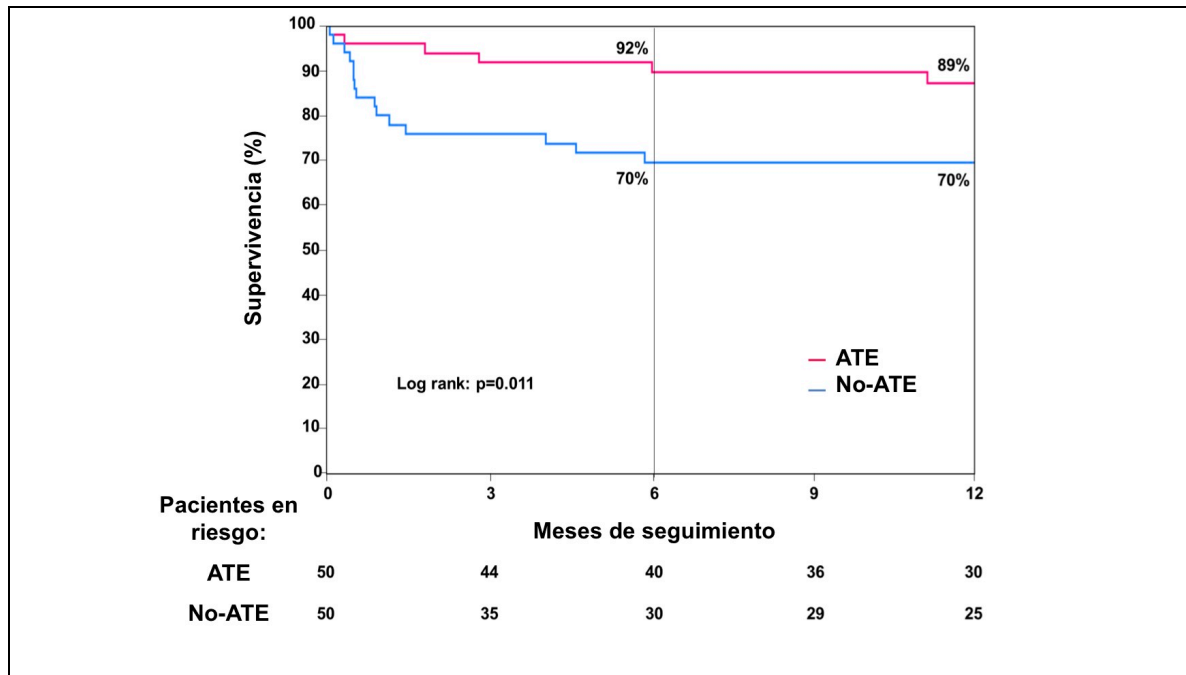


Figure 17. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier a 12 meses de seguimiento con y sin ATE en el procedimiento, para la cohorte analizada mediante análisis de propensión. (n=112).

ATE: Analgesia torácica epidural.

DISCUSIÓN

Este estudio refleja que en los pacientes con EA severa sintomática sometidos a TAVI-TA debido a un riesgo quirúrgico alto o prohibitivo, el empleo de ATE permite un mejor control del dolor asociado a la toracotomía, tiempos más breves hasta la extubación orotraqueal tras la intervención, y una tasa más baja de insuficiencia respiratoria que precise re-intubación o traqueostomía.

De hecho, aquellos pacientes que recibieron ATE experimentaron una menor tasa de complicaciones peri-procedimiento como neumonía nosocomial, sepsis o FADN, y un menor grado de daño miocárdico determinado por el incremento de

biomarcadores cardiacos. El uso de ATE se asoció también a una mortalidad a 30 días menor. No se encontraron diferencias en las tasas de complicaciones hemodinámicas, neurológicas o hemorrágicas en relación con el uso de ATE. Tampoco se encontraron diferencias en la tasa de eventos cardiovasculares tardíos entre los pacientes con y sin ATE peri-operatoria; sin embargo la tasa de mortalidad a un año de seguimiento persistió menor en el grupo ATE comparado con el no-ATE. Similares conclusiones se obtuvieron tras el análisis multivariado y mediante análisis de propensión apareado.

Varios estudios han demostrado que el empleo de ATE es muy efectivo para asegurar un adecuado control del dolor tras cirugía torácica, y algunos autores consideran esta técnica la de elección para la analgesia post-operatoria tras intervenciones torácicas [75-78]. Dado que una toracotomía lateral puede ser más dolorosa que una esternotomía media debido a la tracción costal y el potencial daño de nervios intercostales (78), la optimización de la analgesia post-operatoria podría ser incluso más importante en estos casos. Sin embargo, el uso de ATE en pacientes sometidos a TAVI-TA sólo ha sido descrito previamente en un único caso (79), y ningún estudio hasta la fecha ha evaluado la eficacia y seguridad de esta técnica anestésica en el contexto de TAVI-TA. Nuestro estudio demuestra que la ATE fue altamente eficaz para proporcionar analgesia post-operatoria tras TAVI-TA. Cerca del 50% de los pacientes tratados con ATE experimentaron mínimo o nulo dolor dentro de las primeras 48 horas tras el procedimiento y más del 90% a partir de ese momento, con puntuaciones de dolor lejos de aquellas observadas en pacientes tratados con analgesia intercostal.

Existe cierta preocupación en torno a las complicaciones potenciales asociadas con la ATE como hematomas epidurales en el contexto de la cirugía cardíaca, especialmente debido al uso de terapias antitrombóticas (80,81). Sin embargo, varios estudios han demostrado que la ATE es segura en este contexto (75-78) y estudios recientes también han sugerido que la terapia anticoagulante es segura en presencia de o durante la retirada de un catéter epidural (83,83). De forma coherente con estos hallazgos previos, en nuestra serie no observamos ninguna complicación local asociada con la ATE pese al uso de terapia antitrombótica tanto antes como tras la inserción del catéter epidural. También existe cierta preocupación en cuanto al uso de anestesia epidural en pacientes con EA debido al riesgo de hipotensión severa. Sin embargo, existen varios casos descritos en los que se ha empleado esta técnica anestésica de manera segura en cirugía cardíaca y no cardíaca en presencia de EA (84-90), y nuestro estudio también demostró que este abordaje no se asoció con ninguna complicación hemodinámica en pacientes sometidos a TAVI-TA. Por otro lado, la seguridad de la ATE en pacientes TAVI-TA deberá ser confirmada en estudios de mayor tamaño. Además, el uso de bloqueo paravertebral ha demostrado ser igual de eficaz para la analgesia tras toracotomía, con menores efectos secundarios que la analgesia epidural (91), por lo que podría ser una alternativa a la ATE en los procedimientos TAVI-TA.

El uso de ATE se ha asociado a una menor tasa de complicaciones tras cirugía cardíaca o torácica (75-78). Varios estudios han demostrado una reducción significativa de la FADN tras la cirugía cardíaca, fundamentalmente debido a los efectos simpaticolíticos de la ATE. Recientemente nuestro grupo reportó la FADN

como una complicación frecuente tras TAVI, especialmente con el abordaje TA (92). El presente estudio mostró que la ATE se asoció con una reducción significativa de los episodios de fibrilación auricular. Además, algunos estudios han sugerido una reducción en la isquemia miocárdica y la tasa de infarto con la analgesia epidural tras intervenciones cardíacas y no cardíacas (78,79,83). En estudios previos describimos cómo la TAVI-TA se asoció de manera sistemática con cierto grado de daño miocárdico evaluado por el incremento en los biomarcadores cardíacos (80). Pese a que la propia punción del ápex cardíaco es probablemente la principal causa de la elevación de biomarcadores cardíacos post-procedimiento, la reducción del daño miocárdico asociado a la ATE observada en este estudio sugiere que otros mecanismos tienen que estar también implicados. La mayor parte de los pacientes con EA presentan cierto grado de hipertrofia miocárdica, y la respuesta hiperadrenérgica asociada con la falta de una analgesia óptima tras TAVI-TA podría estar asociada con mayor consumo de oxígeno por el miocardio en el post-procedimiento inmediato, produciendo una mayor elevación en dichos biomarcadores.

La cirugía torácica se ha asociado con empeoramiento post-operatorio de la función pulmonar debido a disfunción diafragmática, disminución de la complianza de la pared torácica e inspiración autolimitada debido al dolor, todo lo cual podría traducirse en mayor incidencia de atelectasia pulmonar, neumonía e hipoxemia en el post-operatorio (76,93,94). De hecho, el efecto deletéreo de la toracotomía en la función pulmonar podría ser incluso más pronunciado en pacientes ancianos que frecuentemente presentan una capacidad pulmonar reducida previa a la intervención (95). El empleo de ATE en la cirugía cardíaca se ha asociado

previamente a mejorías significativas en la función pulmonar post-operatoria, tiempos de extubación más rápidos y una menor tasa de complicaciones pulmonares como neumonía o insuficiencia respiratoria (76,93-95). Nuestro estudio mostró una más rápida extubación y una dramática reducción en la tasa de complicaciones pulmonares como neumonía nosocomial, necesidad de reintubación o de traqueostomía debido a fallo respiratorio tras TAVI-TA en los pacientes tratados con ATE. Hay que destacar que las complicaciones pulmonares fueron la causa de la muerte en cerca de el 50% de los pacientes que fallecieron durante el periodo post-operatorio, y que todas las complicaciones pulmonares fatales ocurrieron en pacientes que no recibieron ATE como estrategia de control del dolor. Esto se tradujo en un riesgo de mortalidad peri-operatoria 9 veces mayor entre los pacientes no tratados con ATE (~6 veces mayor tras ajuste mediante análisis de propensidad), lo que refuerza el destacado papel de la ATE para reducir las complicaciones pulmonares y mejorar el resultado clínico (incluyendo en términos de supervivencia) tras TAVI-TA.

El empleo de ATE se ha asociado con una mejoría en la supervivencia tras cirugía cardíaca y no cardíaca de moderado o alto riesgo (76,93-96). Esta reducción en la mortalidad con la ATE se ha atribuido en parte a la reducción en la respuesta de estrés asociada con la cirugía, en las complicaciones cardíacas, pulmonares e infecciosas, y al dolor post-operatorio. El dramático efecto de la ATE en la mortalidad en nuestro estudio podría estar relacionado con las características de nuestra población en estudio que combinaba edad avanzada, EA severa y una alta prevalencia de comorbilidades mayores cardíacas y no cardíacas que incluyeron insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, EPOC o fragilidad. La toracotomía

tiene, probablemente, un mayor efecto en este subgrupo de pacientes con alto riesgo. Recientemente Kempfert et al [97] han reportado que una capacidad pulmonar reducida es el principal predictor mal resultado en una gran serie de pacientes sometidos a TAVI-TA. Por tanto, no resulta sorprendente que cualquier medida dirigida a reducir los efectos adversos de la toracotomía se traduzca en una mejoría en los resultados clínicos. Un gran estudio multicéntrico reciente observó una mortalidad asociada a TAVI-TA a 30 días y un año fue de ~12% y ~30%, respectivamente [71-74] que son significativamente más elevadas que las reportadas para pacientes tratados por abordaje TF en los mismos estudios. Además, el estudio PARTNER ha demostrado que en pacientes con alto riesgo para cirugía, la TAVI-TA no ofreció mejoría en calidad de vida a 1 y 6 meses de seguimiento comparado con la cirugía de RVA, al contrario que los pacientes tratados mediante abordaje TF. Aunque estos resultados podrían explicarse en parte por el perfil de riesgo más elevado en los tratados por abordaje TA, nuestro estudio ofrece una importante información en cuanto a la importancia pronóstica del manejo del dolor post-operatorio en este grupo de pacientes. La ausencia de complicaciones pulmonares fatales y la baja incidencia de mortalidad peri-operatoria (<3%) en el grupo ATE comparado con el ALI (>20%) sugiere que la optimización de la analgesia postoperatoria podría ser un factor clave para mejorar los resultados clínicos en este subgrupo de muy alto riesgo sometido a TAVI-TA. La confirmación de estos resultados en estudios de mayor tamaño podría representar un cambio en el paradigma del manejo peri-operatorio en este tipo de pacientes que podría aportar una reducción substancial en la morbilidad y mortalidad a corto y largo plazo tras TAVI-TA.

En conclusión, la analgesia peri-operatoria mediante ATE se asoció a una reducción en las complicaciones pulmonares y cardiovasculares, y en la mortalidad tras TAVI-TA como tratamiento de la EA severa en pacientes considerados de riesgo quirúrgico muy alto o prohibitivo. Estos resultados subrayan los potenciales efectos negativos de la toracotomía en este complejo subgrupo de pacientes de edad avanzada y con múltiples comorbilidades. Así mismo, estos resultados sugieren que la analgesia post-operatoria tras TAVI-TA podría representar una importante avance a la hora de mejorar los resultados de este tipo de procedimientos.

6. Limitaciones

Los pacientes incluidos en los 3 estudios que forman parte de este proyecto de tesis son pacientes procedentes de dos centros de referencia para un área amplia, por tanto, de alto volumen, lo que puede constituir un sesgo de selección y disminuir por tanto su validez externa. Por otro lado, al ser estudios retrospectivos presentan los sesgos característicos de este tipo de estudios. Además, al ser estudios realizados en dos centros distintos (uno europeo y dos en Norteamérica) podrían existir diferencias importantes entre ambas poblaciones que condicionen variabilidad en los resultados. Finalmente, existen una serie de limitaciones específicas para cada uno de los estudios que se describen a continuación:

En el estudio de evaluación de la válvula mitral el hecho de no haber realizado ecocardiografía transesofágica para la comparación puede suponer una limitación. Sin embargo, en la práctica clínica esta técnica es usada infrecuentemente en casos de IM 2/4 (el 70% de nuestros pacientes con IM) por lo que el análisis basado en dicha técnica podría restar aplicabilidad a nuestros hallazgos en la práctica real.

En el estudio de valoración de la FA *de novo* tras TAVI, pese a que los pacientes con FA crónica o paroxística fueron excluidos y todos los pacientes incluidos estaban en ritmo sinusal basalmente, no se realizaron estudios de monitorización electrocardiográfica antes de los procedimientos TAVI para evaluar la presencia de episodios silenciosos de FA. Aunque la ocurrencia de FADN se asoció a una tasa más elevada de eventos cardioembólicos tras el ajuste por las diferencias en las características basales de cada grupo (FADN vs. no-FADN), el número total de eventos fue relativamente bajo, por lo que esto puede haber originado sobreajuste en el modelo multivariado. Estos resultados deberán por tanto ser confirmados por estudios con mayor número de pacientes.

Finalmente, en el estudio de valoración de la analgesia epidural en casos de TAVI TA, pueden haber existido factores confusores puesto que la selección de la estrategia analgésica (ATE o no-ATE) estuvo basada en el nivel de confort con esta técnica del anestesiólogo responsable lo cual en *a priori* debería dar lugar a dos grupos con características basales comparables. El hecho de que nuestros resultados fueran similares en el análisis de los grupos de alto riesgo pero también tras el ajuste mediante análisis de propensidad aporta mayor validez a estos resultados. Mientras que el uso de ATE se asoció a mayor reducción en la mortalidad perioperatoria, el relativo bajo número de muertes a 30 días impidió un análisis multivariado que hubiese permitido detectar predictores independientes de mortalidad. Finalmente, aunque ninguna complicación se asoció con el uso de catéter de analgesia epidural, estudios de mayor tamaño muestral deberán analizar la seguridad del uso de ATE en los procedimientos de TAVI-TA.

7. Conclusiones finales

- La presencia de insuficiencia mitral moderada o severa está presente en la mitad de los pacientes sometidos a TAVI. Existen una serie de predictores clínicos de su mejoría tras el implante de la prótesis aórtica percutánea. El análisis de la presencia de calcificación de los velos y una dilatación del anillo mitral mediante tomografía computerizada multidetector identifica la persistencia de insuficiencia mitral tras el procedimiento.
- La fibrilación auricular *de novo* tras el implante de prótesis aórtica percutánea es frecuente. Un mayor tamaño auricular izquierdo y el abordaje transapical se asocian con mayor incidencia de esta arritmia. La fibrilación auricular *de novo*, incluso en episodios breves, se asocia a una mayor incidencia de ictus y embolismos sistémicos, en especial más allá de las primeras 24 horas post-implante.

- El abordaje transapical para el implante de prótesis aórticas percutáneas presenta con mayor frecuencia complicaciones respiratorias, infecciosas y arrítmicas, que se asocian a una mayor mortalidad. El empleo de analgesia torácica epidural se asocia a una significativa reducción de estas complicaciones y de la mortalidad.

Referencias

1. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38:(Suppl)61-67.
2. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (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. *Circulation*. 2008;118:523-661.
3. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42:1-44.

4. Cheitlin MD, Gertz EW, Brundage BH, Carlson CJ, Quash JA, Bode RS Jr. Rate of progression of severity of valvular aortic stenosis in the adult. *Am Heart J*.1979;98:689-700.
5. Bouma BJ, van Den Brink RBA, van Der Meulen JHP, et al. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. *Heart*. 1999;82:143-148.
6. Iung B, Cachier A, Baron G, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*. 2005;26:2714-2720.
7. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation*. 1982;66:1105-10.
8. Bose AK, Aitchison JD, Dark JH. Aortic valve replacement in octogenarians. *J Cardiothorac Surg* .2007;2:33-35.
9. Dewey TM, Brown D, Ryan WH, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* .2008;135:180-187.
10. Thourani VH, Ailawadi G, Szeto WY, et al. Outcomes of surgical aortic valve replacement in high-risk patients: a multi-institutional study. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:49-55.
11. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, et al Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: Mid-term follow-up from the initial feasibility studies – The French experiences. *J Am Coll Cardiol*. 2006;7:1214-1223.

12. Cowell SL, Newby DE, Prescott RJ, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2005;352:2389-2397.
13. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J.* 13:704-708.
14. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, et al. Transcatheter implantation of a bovine valve in pulmonary position: a lamb study. *Circulation.* 2000;102:813-816.
15. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med.* 2010;363:1597-1607.
16. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2011;364:2187-2198.
17. Schaff HV. Transcatheter Aortic-Valve Implantation — At What Price? *N Engl J Med.* 364;23.
18. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation.* 2007;116:755–763.
19. Tzikas A, Piazza N, van Dalen BM, et al. Changes in Mitral Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Catheter and Cardiovasc Interv.* 2010;75:43–49.

20. Toggweiler S, Boone RH, Rodés-Cabau J, et al. Transcatheter aortic valve replacement: outcomes of patients with moderate or severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2068-2074.
21. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, et al. Standardized Endpoint Definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation Clinical Trial. A Consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:253-269.
22. Jerez-Valero M, Urena M, Webb JG, et al. Clinical impact of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: insights into the degree and acuteness of presentation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014 Sep;7(9):1022-1032.
23. Nombela-Franco L, Ribeiro HB, Urena M, et al. Significant mitral regurgitation left untreated at the time of aortic valve replacement: a comprehensive review of a frequent entity in the transcatheter aortic valve replacement era. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 24;63(24):2643-2658.
24. Amat-Santos IJ, Dahou A, Webb J, et al. Comparison of hemodynamic performance of the balloon-expandable SAPIEN 3 versus SAPIEN XT transcatheter valve. *Am J Cardiol*. 2014 Oct 1;114(7):1075-1082.
25. Bedogni F, Latib A, De Marco F. Interplay between Mitral Regurgitation and Transcatheter Aortic Valve Replacement with the CoreValve Revalving System: A Multicenter Registry. *Circulation*. 2013;128:2145-2153.
26. D'Onofrio A, Gasparetto V, Napodano V, et al. Impact of preoperative mitral valve regurgitation on outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:1271-1277.
27. Smith T, Gurudevans S, Cheng V, et al. Assessment of the morphological

- features of degenerative mitral valve disease using 64-slice multidetector computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2012;6:415-421.
28. Morris MF, Maleszewski JJ, Suri RM, et al. CT and MR imaging of the mitral valve: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics.* 2010;30:1603-1620.
29. Aschenbach S, Delgado V, Hausleiter J, et al. ASCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2012;6:366-380.
30. Barbanti M, Webb J, Hahn R, et al. Impact of preoperative moderate/severe mitral regurgitation on patients undergoing percutaneous and surgical aortic valve replacement: Insights from the PARTNER trial. Impact of preoperative moderate/severe mitral regurgitation on patients undergoing percutaneous and surgical aortic valve replacement: Insights from the PARTNER trial. *Circulation.* 2013;128; 2776-2784.
31. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:307-332.
32. Sadeghpour A, Abtahi F, Kiavar M, et al. Echocardiographic evaluation of mitral geometry in functional mitral regurgitation. *J Cardiothorac Surg.* 2008;3:54.
33. Pressman GS, Crudu V, Parameswaran-Chandrika A, et al. Can total cardiac calcium predict coronary calcium score ? *Int J Cardiol.* 2011;146:202-226.
34. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, et al. Transcatheter Aortic Valve

- Implantation for the Treatment of Severe Symptomatic Aortic Stenosis in Patients at Very high or prohibitive Surgical Risk. Acute and Late Outcomes of the Multicenter Canadian Experience. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1080-1090.
35. Thomas M, Schymik G, Walther T, et al. Thirty-day results of the SAPIEN aortic bioprosthesis European outcome (SOURCE) registry: a European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation.* 2010;122:62-69.
36. De Chiara B, Moreo A, De Marco F, et al. Influence of CoreValve ReValving System implantation on mitral valve function: an echocardiographic study in selected patients. *Cateter Cardiovasc Interv.* 2011;78:638-644.
37. Vanden Eynden F, Bouchard D, El-Hamamsy I, et al. Effect of aortic valve replacement for aortic stenosis on severity of mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:1279-1284.
38. Waisbren EC, Stevens LM, Avery EG, et al. Changes in mitral regurgitation after replacement of the stenotic aortic valve. *Ann thorac Surg.* 2008;86:56-62.
39. Durst R, Avelar E, McCarty, et al. Outcome and improvement predictors of mitral regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *J Heart Valve Disease.* 2011;20:272-281.
40. Brener SJ, Duffy CI, Thomas JD Stewart WJ. Progression of aortic stenosis in 394 patients: Relation to changes in myocardial and mitral valve dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:305-310.
41. Unger P, Magne J, Vanden Eynden F, et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on mitral regurgitation after aortic valve replacement. *Heart.*

- 2010;96:1627-1932.
42. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2007;28:2256-2295.
43. Piazza N, Grube E, Gerckens U, et al. Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) CoreValve ReValving System: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *Eurointervention*. 2008;4:242-249.
44. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, et al. Incidence and Predictors of Early and Late Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation in 663 Patients With Severe Aortic Stenosis. *Circulation*. 2011;123:229-308.
45. Zahn R, Gerckens U, Eberhard G, et al. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J*. 2011;32:198-204.
46. Walther T, Kasimir MT, Doss M, et al. One-year follow-up results of the TRAVERCE trial: the initial feasibility study for trans-apical aortic-valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39:532-537.
47. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, et al. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J*. 2011;32:191-197.
48. Bosmans JM, Kefer J, De Bruyne B, et al. Procedural, 30-day and one year outcome following CoreValve or Edwards transcatheter aortic valve implantation: results of the Belgian national registry. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;12:762-767.

49. Kaireviciute D, Aidietiset A, Lip GY. Atrial Fibrillation following cardiac surgery: clinical features and preventive strategies. *Eur Heart J.* 2009;30:410-425.
50. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg.* 1997;226:501-511.
51. Murdock DK, Rengel LR, Schlund A, et al. Stroke and atrial fibrillation following Cardiac Surgery. *World Med J.* 2003;102:26-30.
52. Dahl JS, Videbaek L, Poulsen MK, et al. Noninvasive assessment of filling pressure and left atrial pressure overload in severe aortic valve stenosis: relation to ventricular remodeling and clinical outcome after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011, 142:e77-83.
53. Cassaclang-Verzosa G, Malouf Jf, Scott CG, Juracan EM, Nishimura RA, Pellikka PA. Does left atrial size predict mortality in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *Echocardiography.* 2010;27:105-109.
54. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2357-2363.
55. Kizer JR, Bella JN, Palmieri V, et al. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS). *Am Heart J.* 2006;151:412-418.
56. Wachtell K, Gerdtts E, Aurigemma GP, et al. In-treatment reduced left atrial diameter during antihypertensive treatment is associated with reduced new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Blood Press.* 2010;19:169-175.
57. Osranek M, Fatema K, Qaddoura F, et al. Left atrial volume predicts the risk of

- atrial fibrillation after cardiac surgery: a prospective study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:779-786.
58. Zacà V, Galderisi M, Mondillo S, Focardi M, Ballo P, Guerrini F. Left atrial enlargement as a predictor of recurrences in lone paroxysmal atrial fibrillation. *Can J Cardiol.* 2007 ;23:869-872.
59. Ravelli F, Masè M, del Greco M, Marini M, Disertoni M. Acute atrial dilatation slows conduction and increases AF vulnerability in the human atrium. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22:394-401.
60. Onaitis M, D'Amico T, Zhao Y, O'Brien S, Harpole D. Risk Factors for Atrial Fibrillation After Lung Cancer Surgery: Analysis of The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:368-374.
61. Tisdale JE, Wroblewski HA, Kesler KA, et al. Prophylaxis of atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;22:310-320.
62. Rodés-Cabau J, Gutiérrez M, Bagur R, et al. Incidence, Predictive factors and Prognostic value of myocardial injury following uncomplicated transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1988-1999.
63. Halonen J, Loponen P, Järvinen O, et al. Metoprolol versus amiodarone in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010; 153:703-9.
64. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the Management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology

- Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:223-242.
65. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines. *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35:64-101.
66. Kahlert P, Doettger P, Mori K, et al. Cerebral Embolization during Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI): A Transcranial Doppler Study. *Circulation.* 2010; 122:e525-e555.
67. Mitchell LB; CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: Prevention and Treatment of Atrial Fibrillation Following Cardiac Surgery. *Canadian Journal of Cardiology.* 2011; 27: 91-97.
68. Green L, Machin SJ. Managing anticoagulated patients during neuraxial anaesthesia. *Br Journal of Haematol.* 2010; 149:195-208.
69. Liu SS, Buvanendran A, Viscusi ER, et al. Uncomplicated removal of epidural catheters in 4365 patients with international normalized ratio greater than 1.4 during initiation of warfarin therapy. *Reg Anesth Pain Med.* 2011; 36:231-235.
70. Rodés-Cabau J. Transcatheter aortic valve implantation: current and future approaches. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9:15-29.
71. Webb JG, Altwegg L, Boone RH, et al. Transcatheter aortic valve implantation: impact on clinical and valve-related outcomes. *Circulation.* 2009;119:3009-3016.

-
72. Thomas M, Schymik G, Walther T, et al. One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation*. 2011;124:425-433.
73. Moat N, Ludman P, de Belder MA, et al. Long Term Outcomes after Transcatheter Aortic Valve Implantation in high risk patients with Severe Aortic Stenosis. The UK TAVI Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2130-2138.
74. Lefèvre T, Kappetein AP, Wolner E, et al. One year follow-up of the multi-centre European PARTNER transcatheter heart valve study. *Eur Heart J*. 2011;32:148-157.
75. Joshi GP, Bonnet F, Shah R, et al. A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for post-thoracotomy analgesia. *Anesth Analg*. 2008;107:1026-1040.
76. Moraca RJ, Sheldon DG, Thirlby RC, et al. The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice. *Ann Surg*. 2003;238:663-673.
77. Svircevic V, van Dijk D, Nierich AP, et al. Meta-analysis of thoracic epidural anesthesia versus general anesthesia for cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2011;114:271-282.
78. Bignami E, Landoni G, Biondi-Zoccai GG, et al. Epidural analgesia improves outcome in cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Cardiothorac Vasc Anesthesia*. 2010;24:586-597.
79. Mukherjee C, Walther T, Borger MA, et al. Awake Transapical Aortic Valve Implantation Using Thoracic Epidural Anesthesia. *Ann Thorac Surg*. 2009; 88: 992-994.

80. Rodés-Cabau J, Dumont E, De LaRocheillère R, et al. Feasibility and initial results of percutaneous aortic valve implantation including selection of the transfemoral or transapical approach in patients with severe aortic stenosis. *Am J Cardio.l* 2008;102:1240-1246.
81. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines. *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35:64-101.
82. Zahoor A, Azlina N. Endotracheal reintubation in post-operative cardiac surgical patients. *Anaesth, Pain & Intensive Care* 2011;15:25-29.
83. Hemmerling TM, Djaiani G, Babb P, Williams JP. The use of epidural analgesia in cardiac surgery should be encouraged. *Anesth Analg.* 2006;103:1592-1593.
84. Walther T, Falk V, Metz S, et al. Pain and quality of life after minimally invasive versus conventional cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:1643-1647.
85. Gogarten W. The influence of new antithrombotic drugs on regional anesthesia. *Curr Opin Anesthesiol.* 2006;19:545-550.
86. Green L, Machin SJ. Managing anticoagulated patients during neuraxial anaesthesia. *Br Journal of Haematol.* 2010;149:195-208.
87. Liu SS, Buvanendran A, Viscusi ER, et al. Uncomplicated removal of epidural catheters in 4365 patients with international normalized ratio greater than 1.4 during initiation of warfarin therapy. *Reg Anesth Pain Med.* 2011; 36:231-235.
88. Ho MC, Beathe JC, Sharrock NE, et al. Hypotensive epidural anesthesia in

- patients with aortic stenosis undergoing total hip replacement. *Reg Anesth Pain Med.* 2008;33:129-133.
89. Ioscovich AM, Goldszmidt E, Fadeev AV, Grisaru-Granovsky S, Halpern S. Peripartum anesthetic management of patients with aortic valve stenosis: a retrospective study and literature review. *Am et al. Int J Obstet Anesth.* 2009;18:379-386.
90. Bracco D, Noiseux N, Dubois MJ, et al. Epidural anesthesia improves outcome in cardiac surgery: a single-center study of a 1293-patient cohort. *Heart Surg Forum.* 2007;10:E449-58.
91. Davies RG, Myles PS, Graham JM, et al. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral versus epidural blockade for thoracotomy—a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth.* 2006;96:418-426.
92. Amat-Santos IJ, Rodés-Cabau J, Urena M, et al. Incidence, predictive factors, and prognostic value of new-onset atrial fibrillation following transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59 :178-188.
93. Richardson J, Sabanathan S, Shah R, et al. Post-thoracotomy spirometric lung function: the effect of analgesia. A review. *J Cardiovasc Surg.* 1999;40:445-456
94. Scarlata S, Pedone C, Conte ME, et al. Accuracy of spirometry in diagnosing pulmonary restriction in elderly people. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:2017-2011.
95. Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome : cumulative meta-analyses of randomized controlled trials. *Anesth Analg.* 1998;86 :598-612.

96. Wijeyesundera DN, Beattie WS, Austin PC, Huw Je, Laupacis A. Epidural anesthesia and survival after intermediate-to-high risk non-cardiac surgery: a population-based cohort study. *Lancet*. 2008;372:562-569.
97. Kempfert J, Rastan A, Hozhey D. Transapical aortic valve implantation: analysis of risk factors and learning experience in 299 patients. *Circulation*. 2011;124:S124-129.

Anexos

ANEXO I: VARIABLES INCLUIDAS EN LA BASE DE DATOS PROSPECTIVA

Las principales variables recogidas en la base de datos general y las específicas de cada uno de los tres subestudios aparecen resumidas en la siguiente tabla:

Generales	Número de paciente, registro, fecha del procedimiento, fecha del alta, fecha de muerte intra-hospitalaria, nombre del paciente (iniciales).
Antecedentes	Peso, altura, IMC, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, infarto del miocardio previo, nefropatía, hemodiálisis, EPOC, cirugía cardiaca previa, CABG, valvulopatía, enfermedad vascular periférica, estenosis carotidea > 50%, AVC/AIT previo, FA, marcapasos, CHADS 2, fragilidad, aorta en porcelana, ateroma aórtico complejo, otras comorbilidades, angina, disnea, NYHA, síncope, asintomáticos, STS score, Log Euroscore, causa de rechazo para cirugía
VARIABLES ecocardiográficas basales	Fecha del ETT previo, área valvular aórtica, gradiente máximo, gradiente medio, FEVI, diámetro del anillo aórtico, diámetro de la unión sino-tubular, diámetro de la aorta ascendente, grado de regurgitación aórtica, PSAP, grado de regurgitación mitral
VARIABLES angiográficas basales	Fecha del cateterismo, enfermedad coronaria, grado de insuficiencia aórtica
VARIABLES	Hemoglobina, hematocrito, urea, creatinina, plaquetas, ritmo

bioquímicas y electrocardiográficas basales	cardiaco, BRIHH, BRDHH, BFARIHH, frecuencia cardiaca, FA previa, FADN post-TAVI (momento de comienzo, duración y manejo)
Características del intervencionismo sobre la válvula aórtica	Diámetro del balón de valvuloplastia, número de prótesis implantadas, tamaño de las prótesis, uso de lazo, gradiente medio previo al implante, gradiente medio posterior al implante, volumen de medio de contraste, duración del procedimiento, tiempo de fluoroscopia, éxito del procedimiento
Complicaciones del procedimiento sobre la válvula aórtica	Cierre femoral fallido, intubación orotraqueal, arritmias potencialmente letales, necesidad de soporte hemodinámico, conversión a cirugía abierta, AVC, Rankin score modificado, tiempo desde la TAVI al ACV, embolización valvular, BRIHH de reciente aparición, BRIHH previo + nuevo
Variables durante la estancia intra-hospitalaria	Días de estancia hospitalaria, días de estancia en unidades de vigilancias intensiva, duración de intubación orotraqueal, insuficiencia renal aguda, implante de marcapasos definitivo, sepsis, complicaciones vasculares menores, complicaciones vasculares mayores, IM post-procedimiento, AVC, Rankin score modificado, Rankin score modificado al día 30, tiempo desde la TAVI al ACV, FA de reciente inicio, fecha del inicio de FA, duración de la FA, empleo de analgesia epidural (tipo de medicación, dosis, momento de inicio y de retirada, escala de dolor)
Ecocardiografía de control	Fecha del ecocardiograma de control, área valvular aórtica, gradiente máximo, gradiente medio, FEVI, grado de insuficiencia aórtica, grado de regurgitación mitral, derrame pericárdico.

	Calcificación del anillo, calcificación de velos, tipo de regurgitación mitral (funcional u orgánica), altura del tenting, área del tenting, anillo mitral, ORE
VARIABLES tomográficas	Calcificación del anillo, calcificación de velos, calcificación de la unión mitro-aortica, diámetro del anillo 4 cámaras, diámetro del anillo 2 cámaras
VARIABLES al seguimiento	Fecha del seguimiento, Muerte intra-hospitalaria, fecha de muerte, muerte global, causa de muerte, AVC, Rankin score modificado, fecha de ACV, NYHA, re-admisión hospitalaria, causa de re-admisión hospitalaria, área valvular aórtica, gradiente máximo, gradiente medio, FEVI, grado de insuficiencia aórtica, grado de regurgitación mitral, mejoría de la regurgitación mitral moderada o severa a ligera, mejoría de regurgitación mitral al menos de un grado, deterioro de la regurgitación mitral, DTDVI, FEVI

ANEXO II: CRITERIOS DE VARC-II.

- **Muerte cardiovascular.**
 - Si cumple cualquiera de los siguientes criterios:
 - Cualquier fallecimiento relacionado con una causa cardiaca (infarto de miocardio, taponamiento cardiaco, reagudización de insuficiencia cardiaca).
 - Muerte no presenciada o de causa no determinada.
 - Todas aquellas muertes relacionadas con un procedimiento cardiaco, incluyendo las relacionadas con complicaciones de dicho procedimiento.

- **Infarto de miocardio.**
 - Peri-procedimiento (≤ 72 h tras el procedimiento índice).
 - Nuevos síntomas de isquemia (dolor torácico, disnea, etc), o nuevos signos de isquemia (arritmias ventriculares, nuevo fallo cardiaco o su empeoramiento, cambios en el segmento ST, inestabilidad hemodinámica, evidencia en técnicas de imagen de pérdida de tejido viable o de nuevas alteraciones en la contractilidad segmentaria), Y
 - Elevación de biomarcadores de daño miocárdico (preferiblemente CK-MB) dentro de las 72 h que sigan al procedimiento índice, consistente en 2 ó más determinaciones

>0,6 a 8h después, con un incremento del 20% en una segunda muestra y un valor pico que exceda en 10 veces el valor normal del percentil 99 o al menos 5 veces si aparecen nuevas ondas Q en al menos dos derivaciones contiguas.

- Espontáneo (>72 h tras el procedimiento índice).
 - Cualquiera de los siguientes criterios:
 - Detección de elevación y/o caída de los biomarcadores cardiacos (preferiblemente troponina) con al menos un valor por encima del percentil 99 normal, junto a evidencias de daño miocárdico:
 - Cambios en el ECG indicativos de nueva isquemia (nuevas alteraciones de ST-T, nuevo bloqueo de rama izquierda).
 - Nuevas ondas Q en al menos dos derivaciones contiguas.
 - evidencia en técnicas de imagen de pérdida de tejido viable o de nuevas alteraciones en la contractilidad segmentaria.
 - Muerte súbita, inesperada, que curse con parada cardiaca, a menudo con nuevos síntomas sugerentes de isquemia miocárdica y acompañados de trombo fresco en la angiografía y/o autopsia.

- Hallazgos en la anatomía patológica de infarto agudo de miocardio.

- Ictus
 - Criterios diagnósticos de ictus:
 - Comienzo rápido de déficit neurológico global con al menos uno de los siguientes: cambio en el nivel de conciencia, hemiplejia, hemiparesia, pérdida sensorial que afecte un lado del cuerpo, disfasia o afasia, hemianopsia, *amaurosis fugax* u otros signos o síntomas neurológicos consistentes con un ictus.
 - Duración del déficit neurológico focal más de 24 horas; o menos de 24 horas si se han realizado intervenciones terapéuticas (trombólisis o angioplastia intracraneal); o documentación por técnicas de neuroimagen de una nueva hemorragia o infarto; o éxitus como consecuencia del déficit neurológico.
 - Sin otras causas identificables distintas del ictus para la presentación clínica (como tumor cerebral, trauma, infección, hipoglicemia, lesión periférica o efectos farmacológicos).
 - Confirmación del diagnóstico por al menos uno de los siguientes:
 - Neurólogo o Neurocirujano.

- Procedimiento de Neuroimagen (RM, TC ó angiografía cerebral).
- Punción lumbar (análisis del líquido espinal compatible con diagnóstico de hemorragia intracraneal).
- Definiciones de ictus:
 - Accidente isquémico transitorio:
 - Nuevo déficit focal con resolución rápida de los síntomas (normalmente en 1 a 2 horas), siempre dentro de las primeras 24 horas.
 - Técnicas de neuroimagen sin evidencia de lesión.
 - Ictus (diagnóstico tal y como aparece arriba descrito, preferiblemente con test de neuroimagen compatible):
 - Menor: Puntuación de Rankin modificada <2 a 30 y 90 días.
 - Mayor: Puntuación de Rankin modificada ≥ 2 a 30 y 90 días.
- Sangrado:
 - De riesgo vital o incapacitante:
 - Sangrado fatal o

- Sangrado en un área u órgano crítico como intracraneal, intraespinal, intraocular o pericárdico que precise pericardiocentesis, o bien intramuscular con síndrome compartimental o
- Sangrado que cause shock hipovolémico o hipotensión severa que precise vasopresores o cirugía o
- Sangrado por herida abierta con caída de la hemoglobina ≥ 5 g/dL o transfusión de ≥ 4 concentrados de hematíes.
- Sangrado mayor:
 - Sangrado abierto asociado con una caída en la hemoglobina de al menos 3 g/dL o que requiera transfusión de 2 ó 3 concentrados de hematíes y
 - Sin criterios de sangrado de riesgo vital o incapacitante.
- Sangrado menor: Cualquier sangrado digno de mención (por ejemplo, hematoma en sitio de función) que no se corresponda a ninguno de los tipos de sangrado previamente descritos.
- Daño renal agudo:
 - Cambio en la creatinina sérica (hasta 72 h después) con comparación con el valor basal.

- Estadio 1: Incremento en creatinina sérica 150-200% (1,5 a 2 veces el valor basal) o incremento de más de 0,3 mg/dL (>26,4 mmol/L).
 - Estadio 2: Incremento en la creatinina sérico 200-300% (2 a 3 veces el valor basal) o incremento de entre 0,3 y 4 mg/dL (26,4 a 354 mmol/L).
 - Estadio 3: Incremento en creatinina sérica >300% (más de 3 el valor basal) o creatinina sérica de más de 4 mg/dL (>354 mmol/L) con un incremento agudo de al menos 0,5 mg/dL (44 mmol/L).
- Complicaciones vasculares:
 - Complicaciones vasculares mayores:
 - Cualquier disección de la aorta torácica.
 - Daño del vaso de acceso (disección, estenosis, perforación, ruptura, fístula arterio-venosa, pseudoaneurisma, hematoma, daño nervioso irreversible o síndrome compartimental) que conduzca a la muerte, necesidad de transfusión al menos 4 concentrados, intervención percutánea o quirúrgica no prevista o daño irreversible de un órgano (p.e. oclusión de arteria hipogástrica que conduzca a isquemia visceral, o bien daño de arteria espinal que conlleve deterioro neurológico).

- Embolización distal (no cerebral) de una fuente vascular que requiera cirugía o resulte en una amputación o daño irreversible de órganos.
- Complicaciones vasculares menores.
 - Daño del vaso de acceso (disección, estenosis, perforación, ruptura, fístula arterio-venosa, pseudoaneurisma que requiera compresión o inyección de trombina, o bien hematomas que requieran transfusión de al menos 2 concentrados (pero menos de 4), sin necesidad de intervención no programada ni daño de órganos irreversible.
 - Embolización distal (no cerebral) de una fuente vascular tratado mediante embolectomía o trombectomía y que no resulte en amputación ni en daño de órganos irreversible.
 - Fallo del cierre percutáneo del sitio de acceso que resulte en necesidad de intervención (p.e. implante de stent cubierto) o corrección quirúrgica, y no asociado con muerte, necesidad de transfusiones significativa (más de 4 concentrados) o daño de órganos irreversible.

- Disfunción de la prótesis:
 - EA:
 - Compresión del stent.
 - Pannus.
 - Calcificación.
 - Deformación de la estructura de soporte (no redondeada), infra-expansión, fractura o trauma (p.e. durante resucitación cardiopulmonar).
 - Elección inapropiada del tamaño de la prótesis (*missmatch*).
 - Endocarditis.
 - Trombosis.
 - Prolapso de velos nativos impidiendo la normal movilización de algún velo de la prótesis.
 - Regurgitación aórtica.
 - Pannus.
 - Calcificación.
 - Deformación de la estructura de soporte (no redondeada), infra-expansión, fractura o trauma (p.e. durante resucitación cardiopulmonar).

- Endocarditis.
 - Trombosis.
 - Prolapso de velos nativos impidiendo la normal movilización de algún velo de la prótesis.
 - Malposición (muy alta o muy baja).
 - Mala coaptación de los velos aguda.
 - Rotura, desgarro, prolapso o retracción de alguno de los velos.
- Eventos adversos combinados:
 - Éxito del dispositivo:
 - Acceso vascular con éxito, liberación e implante del dispositivo con éxito y retirada del sistema de liberación con éxito.
 - Posición correcta.
 - Adecuado funcionamiento de la prótesis (área valvular aórtica $>1,2 \text{ cm}^2$ y gradiente medio $< 20 \text{ mmHg}$ o velocidad pico $< 3 \text{ m/s}$, sin regurgitación aórtica moderada o severa).
 - Sólo una válvula implantada y en la localización adecuada.
 - Evento combinado de seguridad (a 30 días):
 - Mortalidad de cualquier causa.
 - Ictus mayor.

- Sangrado de riesgo vital o incapacitante.
 - Fallo renal agudo estadio 3 (incluyendo diálisis).
 - Infarto agudo de miocardio peri-procedimiento.
 - Complicación vascular mayor.
 - Necesidad de nuevo procedimiento debido a disfunción de la prótesis.
- Evento combinado de eficacia (a más de 1 año):
- Mortalidad de cualquier causa (después de 30 primeros días).
 - Fallo de la terapia de EA que precise hospitalización.
 - Disfunción protésica (área valvular aórtica $<1,2 \text{ cm}^2$ y gradiente medio $> 20 \text{ mmHg}$ o velocidad pico $> 3 \text{ m/s}$, o regurgitación aórtica moderada o severa).
 -

ANEXO III:

VALUE OF COMPUTED TOMOGRAPHY IN
PATIENTS UNDERGOING SELF-EXPANDABLE
TAVI TO ASSESS OUTCOMES OF CONCOMITANT
MITRAL REGURGITATION. JACC: CARDIOVASC
IMAGING (IN PRESS).

ARTICLE IN PRESS

JACC: CARDIOVASCULAR IMAGING
 © 2014 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
 PUBLISHED BY ELSEVIER INC.

VOL. ■, NO. ■, 2014
 ISSN 1936-878X/\$36.00

iMAIL

LETTER TO THE EDITOR

Value of CT in Patients Undergoing Self-Expandable TAVR to Assess Outcomes of Concomitant Mitral Regurgitation

Current guidelines on valvular heart disease recommend double valve replacement when significant aortic stenosis and mitral regurgitation (MR) occur simultaneously (1,2). Given the higher risk of combined mitro-aortic surgery, transcatheter aortic valve replacement (TAVR) has emerged as a good alternative, with a constant improvement (up to 60%) in MR degree after TAVR (3), especially if the MR was of functional etiology. However, the definition of functional MR is challenging in patients with TAVR. The value of multidetector computed tomography (MDCT) in the assessment of mitral valves in this scenario is unknown (4); therefore, our aims were to: 1) confirm the feasibility of mitral valve characterization with MDCT in the context of TAVR; and 2) determine MDCT predictors of MR improvement.

One hundred consecutive patients diagnosed with severe aortic stenosis were treated by transfemoral TAVR with the CoreValve system (Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota) in our institution. Six patients with previous mitral mechanical prosthesis were excluded from the analysis. Patients were classified, according to their echocardiographic baseline degree of MR, in "low-degree MR" for grades 0 and 1 (effective regurgitant orifice [ERO] <2 cm²; i.e., none or mild) or "high-degree MR" for grades 2, 3, and 4 (ERO ≥2 cm²; i.e., moderate for 2 and 3 and severe for 4) (1,2). We considered an improvement in MR to be significant when degree of MR changed from high to low.

All patients underwent complete serial transthoracic echocardiography. Offline analysis was performed by 3 experienced echocardiographers (A.R., J.R.A., and J.A.S.R.) blinded to further data. Transesophageal echocardiography was only performed when clinically indicated (in 10 patients with ERO ≥0.3 cm² and unclear functional/organic etiology).

MDCT examinations were performed with a 64-row MDCT scanner (LightSpeed VCR; GE Healthcare, Little Chalfont, United Kingdom) during inspiratory breath-hold using contrast (iohexol 350 mg/ml) in a nongated fashion. MDCT was used to measure mitral annulus diameter. Location and degree of calcification of the mitral annulus and leaflets were

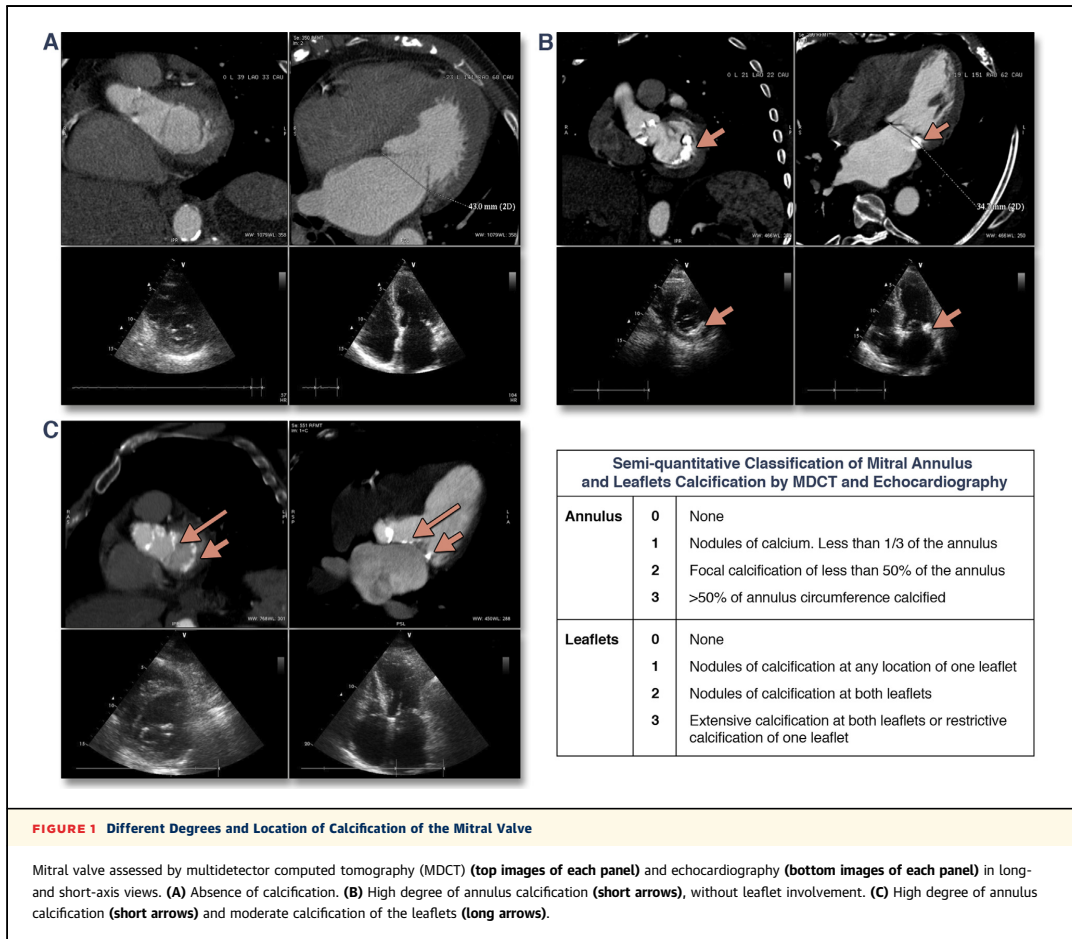
semi-quantitatively graded as described in Figure 1. Analysis of MDCT images was carried out by an expert in cardiac imaging (A.R.).

Mitral annulus size measured was related to MR improvement with a high echocardiographic/MDCT correlation (0.996; 95% confidence interval [CI]: 0.993 to 0.998). The cutoff value that best predicted MR improvement was 35.95 mm. The echocardiographic degree of calcification affecting the mitral valve structures did not show significant differences. In contrast, the presence of any degree of leaflet calcification (≥1) by MDCT was an independent predictor of lack of MR improvement (76.5% vs. 23.1%, OR = 6.8 [95% CI: 1.3 to 37.0], *p* = 0.026), as well as mitral annulus diameter (34.7 ± 3.5 mm vs. 39.7 ± 3.8 mm, odds ratio = 13.5 [95% CI: 2.5 to 76.9], *p* = 0.003). In addition, the detection of calcium at the mitro-aortic junction by MDCT, related to higher likelihood of left bundle branch block, determined a higher risk of MR persistence. On the contrary, calcification of the mitral annulus was not associated with the evolution of MR.

MDCT is particularly useful in patients undergoing TAVR (1,2) to evaluate the aorto-iliac axis and for providing relevant information on mitral valve to predict long-term MR improvement after TAVR. It is not clear why calcification of some of the mitral apparatus elements is associated with MR improvement but not calcification of other parts. We believe that mitral leaflet stiffness provoked by calcium is an important determinant of MR and its remains. These findings will have to be clarified in future prospective research due to the limited number of patients, which restricted multivariate analysis.

In conclusion, MDCT analysis of the mitral anatomy in patients undergoing TAVR determined the absence of calcification of mitral leaflets and lower annulus diameter as main predictors of MR improvement. The extended use of MDCT in TAVR candidates and the simplicity of these measurements may be helpful in the decision-making process for patients with mitro-aortic disease given the current controversy about their management.

Ignacio J. Amat-Santos, MD*
 Ana Revilla, MD
 Javier López, MD, PhD
 Carlos Cortés, MD
 Hipólito Gutiérrez, MD
 Ana Serrador, MD, PhD
 Federico Gimeno, MD, PhD
 Ana Puerto, MSc



Itziar Gómez, MSc
 José A. San Román, MD, PhD
 *Institute of Heart Sciences
 Hospital Clínico Universitario de Valladolid
 C/ Ramón y Cajal 3
 47005 Valladolid
 Spain
 E-mail: ijamat@gmail.com
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.05.019>

Please note: Dr. Amat-Santos has received financial support from the Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, through a contract "Río Hortega." All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

REFERENCES

1. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e1-142.
2. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:1-44.
3. Toggweiler S, Boone RH, Rodés-Cabau J, et al. Transcatheter aortic valve replacement: outcomes of patients with moderate or severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2068-74.
4. Smith T, Gurudevans S, Cheng V, et al. Assessment of the morphological features of degenerative mitral valve disease using 64-slice multidetector computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2012;6:415-21.

ANEXO IV:

INCIDENCE, PREDICTIVE FACTORS AND
PROGNOSTIC VALUE OF NEW-ONSET ATRIAL
FIBRILLATION FOLLOWING TRANSCATHETER
AORTIC VALVE IMPLANTATION. JACC 2012;
59(2):178-88.

EXPEDITED PUBLICATIONS

Incidence, Predictive Factors, and Prognostic Value of New-Onset Atrial Fibrillation Following Transcatheter Aortic Valve Implantation

Ignacio J. Amat-Santos, MD, Josep Rodés-Cabau, MD, Marina Urena, MD, Robert DeLarochellière, MD, Daniel Doyle, MD, Rodrigo Bagur, MD, Jacques Villeneuve, MD, Mélanie Côté, MSc, Luis Nombela-Franco, MD, François Philippon, MD, Philippe Pibarot, DVM, PhD, Eric Dumont, MD
Quebec City, Quebec, Canada

Objectives	This study sought to evaluate the incidence, predictive factors, and prognostic value of new-onset atrial fibrillation (NOAF) following transcatheter aortic valve implantation (TAVI).
Background	Very few data exist on the occurrence of NOAF following TAVI.
Methods	A total of 138 consecutive patients with no prior history of atrial fibrillation (AF) underwent TAVI with a balloon-expandable valve. Patients were on continuous electrocardiogram monitoring until hospital discharge, and NOAF was defined as any episode of AF lasting >30 s. All clinical, echocardiographic, procedural, and follow-up data were prospectively collected.
Results	NOAF occurred in 44 patients (31.9%) at a median time of 48 h (interquartile range: 0 to 72 h) following TAVI. The predictive factors of NOAF were left atrial (LA) size (odds ratio [OR]: 1.21 for each increase in 1 mm/m ² , 95% confidence interval [CI]: 1.09 to 1.34, $p < 0.0001$) and transapical approach (OR: 4.08, 95% CI: 1.35 to 12.31, $p = 0.019$). At 30-day follow-up, NOAF was associated with a higher rate of stroke/systemic embolism (13.6% vs. 3.2%, $p = 0.021$, $p = 0.047$ after adjustment for baseline differences between groups), with no differences in mortality rate between groups (NOAF: 9.1%, no-NOAF: 6.4%, $p = 0.57$). At a median follow-up of 12 months (interquartile range: 5 to 20 months), a total of 27 patients (19.6%) had died, with no differences between the NOAF (15.9%) and no-NOAF (21.3%) groups, $p = 0.58$. The cumulative rate of stroke and stroke/systemic embolism at follow-up were 13.6% and 15.9%, respectively, in the NOAF group versus 3.2% in the no-NOAF group ($p = 0.039$, adjusted $p = 0.037$ for stroke; $p = 0.020$, adjusted $p = 0.023$ for stroke/systemic embolism).
Conclusions	NOAF occurred in about one-third of the patients with no prior history of AF undergoing TAVI and its incidence was increased in patients with larger LA size and those undergoing transapical TAVI. NOAF was associated with a higher rate of stroke/systemic embolism, but not a higher mortality, at 30 days and at 1-year follow-up. (J Am Coll Cardiol 2012;59:178-88) © 2012 by the American College of Cardiology Foundation

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has become an alternative treatment for patients with severe symptomatic aortic stenosis considered to be at very high or prohibitive operative risk (1-10). New-onset atrial fibrillation (NOAF) is a well-known complication of cardiovascular

interventions, and its occurrence has been associated with a higher rate of periprocedural cerebrovascular events and cardiac mortality (11,12). However, very few data exist on the occurrence of NOAF following TAVI, and no studies to date have evaluated the predictive factors of this complication during transcatheter valve procedures. The potential

See page 189

role of NOAF in the occurrence of cardioembolic events following TAVI is also unknown. The occurrence of cerebrovascular events is probably the most worrisome complication associated with TAVI, with an incidence of about 4% (1-10), one of the highest ever reported in the field of interven-

From the Quebec Heart & Lung Institute, Laval University, Quebec City, Quebec, Canada. Dr. Amat-Santos received support from the Institute of Heart Sciences (ICICOR, Clinical Hospital of Valladolid, Spain). Dr. Rodés-Cabau is a consultant for Edwards Lifesciences Inc. and St. Jude Medical. Dr. DeLarochellière is a consultant for St. Jude Medical. Drs. Doyle and Dumont are consultants for Edwards Lifesciences Inc. The other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

Manuscript received July 25, 2010; revised manuscript received August 24, 2011, accepted September 20, 2011.

tional cardiology. Although about one-third of cerebrovascular events occur during the TAVI procedure, >50% of them occur several days after TAVI (1), suggesting that mechanisms other than those directly related to the procedure may be involved. The objectives of this study were therefore to determine the incidence and predictive factors of NOAF in patients with no history of chronic/paroxysmal atrial fibrillation (AF) undergoing TAVI, and to evaluate the prognostic value of NOAF as a complication of TAVI, with special attention to cardioembolic events.

Methods

Study population and TAVI procedures. Between May 2007 and May 2011, a total of 195 consecutive patients with severe symptomatic aortic stenosis underwent TAVI with a balloon-expandable valve (Edwards SAPIEN, SAPIEN XT, Edwards Lifesciences, Irvine, California) at our institution. Of these, 57 patients with prior chronic or paroxysmal AF were excluded, leading to a final study population of 138 patients. Details about the TAVI procedure (transfemoral and transapical) have been extensively explained in previous studies (3). Selection of transapical approach was based on the following criteria: small diameter of the iliofemoral arteries (<8, <7, <6.5, and <6 mm for the 24-, 22-, 19-, and 18-F sheaths, respectively), significant peripheral vascular disease, severe calcification or tortuosity of both iliofemoral arteries, severely calcified or porcelain aorta, and horizontal ascending aorta. Patients received full-dose heparin (100 U/kg, adjusted for an activated clotting time >250 s) during the procedure, and aspirin (80 mg/day) + clopidogrel (75 mg/day) were administered following the procedure. All procedures were performed under a compassionate clinical program approved by Health Canada (Ottawa, Ontario, Canada), and all patients provided signed informed consent for the procedures. Clinical, echocardiographic, and procedural data were entered prospectively into a dedicated database. Left atrial size was defined as the anteroposterior diameter measured during systole in the parasternal long-axis view by M-mode echocardiography using the leading edge of the posterior aortic wall to the leading edge of the posterior atrial wall. All periprocedural complications were recorded and defined on the basis of the Valve Aortic Research Consortium criteria (13). Cerebrovascular events were classified as transient ischemic attack (TIA) or stroke, which in turn was also categorized in accordance to the Modified Rankin Scale (MRS) as major stroke if MRS ≥ 2 at 30 days, or minor stroke if MRS <2 at 30 days (13). All cerebrovascular events were evaluated by a neurologist and confirmed through neuroimaging techniques. Strokes were further classified as early/procedure, if a new neurological deficit was immediately apparent upon recovery from anesthesia or within 24 h of the procedure, and late/post-procedure, defined as those occurring >24 h after the intervention. Systemic embolism was defined as an abrupt vascular insufficiency associated with clinical or radio-

logical evidence of arterial occlusion in the absence of other likely mechanisms (e.g., trauma, atherosclerosis, or instrumentation).

NOAF definition. Patients were on continuous electrocardiogram monitoring until hospital discharge, and NOAF was defined as any episode of AF lasting longer than 30 s (14,15). The timing and duration of the NOAF episode and the need for electrical or pharmacological cardioversion were recorded. The duration of the NOAF episode was classified as follows: <1 min, 1 min to 1 h, 1 to 12 h, 12 to 24 h, 24 to 48 h, or >48 h. NOAF was managed following the criteria of the latest reviewed guidelines of the American College of Cardiology/American Heart Association (15). Anticoagulation was started, unless contraindicated, immediately after the diagnosis of NOAF and continued for at least 1 month. In case of short episodes (<12 h) of AF, the potential risks/benefits of anticoagulation were evaluated in each patient, and the decision was finally made by the physician responsible for the patient. In patients with an epidural catheter for pain relief after transapical TAVI, anticoagulation was delayed 24 h after the removal of the catheter following the criteria of the American Association of Regional Anesthesia and Pain Medicine (16). Warfarin was used as anticoagulant therapy in all cases, with the objective of an international normalized ratio between 2 and 3. Intravenous heparin was administered until therapeutic anticoagulation levels were achieved.

Follow-up. The clinical follow-up was carried out through clinical visits or telephone contact and was available in 100% of the study population. Cardiovascular events were defined following the Valve Aortic Research Consortium criteria (13). The occurrence and timing of new episodes of AF was also recorded. Death at any time during the follow-up period was recorded and further classified as of cardiac or noncardiac origin.

Statistical analysis. Continuous variables are expressed as mean \pm SD or median (25th to 75th interquartile range [IQR]), depending on variable distribution. Group comparisons were analyzed using Student *t* test or Wilcoxon rank sum test for continuous variables, and chi-square test or Fisher exact test for categorical variables. The variables associated with NOAF were determined by univariate analysis, and those variables with a *p* value <0.05 were entered in a logistic regression analysis to determine the independent predictors of NOAF. The univariate normality assumptions were verified with the Shapiro-Wilk test. The multivariate normality assumptions were verified with the Shapiro-Wilk test after a Cholesky factorization. Receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis was per-

Abbreviations and Acronyms

AF	= atrial fibrillation
CI	= confidence interval
HR	= hazard ratio
IQR	= interquartile range
MRS	= Modified Rankin Score
NOAF	= new-onset atrial fibrillation
OR	= odds ratio
ROC	= receiver-operating characteristic
TAVI	= transcatheter aortic valve implantation
TIA	= transient ischemic attack

Table 1 Baseline Characteristics of the Study Population (N = 138)	
Baseline variables	
Age, yrs	79 ± 8
Male	54 (39.1)
BMI, kg/m ²	27 ± 5
Diabetes	52 (37.7)
Dyslipidemia	114 (82.6)
Hypertension	126 (91.3)
NYHA functional class	
I–II	23 (16.7)
III–IV	115 (83.3)
Coronary artery disease	90 (65.2)
Previous myocardial infarction	48 (34.8)
Previous PCI	55 (39.9)
Prior coronary artery bypass grafting	52 (37.7)
Cerebrovascular disease	31 (22.5)
Peripheral vascular disease	53 (38.4)
COPD	39 (28.3)
Creatinine, mg/dl	1.18 (0.88–1.61)
eGFR <60 ml/min	89 (64.5)
Logistic EuroSCORE	21.7 ± 15.7
STS-PROM score, %	7.4 ± 4.8
CHADS2 score	3 (3–4)
Severely calcified or porcelain aorta	42 (30.4)
Frailty	24 (17.4)
Severe pulmonary hypertension	13 (9.4)
Echocardiographic variables	
Mean aortic gradient, mm Hg	43 ± 17
Aortic valve area, cm ²	0.6 (0.5–0.7)
LVEF, %	55 ± 14
LVEF <40	23 (16.7)
Severe mitral regurgitation	4 (2.9)
Left ventricular mass, g/m ²	125.5 ± 36.4
LVEDD, mm	46.9 ± 7.9
Left atrial size, mm	44.7 ± 8.0
Left atrial size, indexed, mm/m ²	26.4 ± 5.4
Systolic pulmonary pressure, mm Hg	43.5 ± 11.9
Baseline treatment	
Aspirin	120 (86.9)
Clopidogrel	11 (7.9)
Warfarin	1 (0.7)
ACE inhibitors/ARA2	80 (57.9)
Diuretics	102 (73.9)
Beta-blockers	70 (50.7)
Statins	116 (84.1)
Amiodarone	0

Continued in next column

formed to discriminate power of the atrial size for the occurrence of NOAF. The maximum sum of sensitivity and specificity was used as the criterion to identify an optimal cutoff point in the ROC analysis. The association between NOAF and clinical outcomes (i.e., cardioembolic events and death) was analyzed with the use of univariate and multivariate logistic regression (30-day outcomes) or Cox proportional hazards (late outcomes) analyses. The multivariate models were adjusted for the baseline differences ($p < 0.05$ in the univariate analysis) between the NOAF

Table 1 Continued	
Procedural variables and 30-day outcomes	
Approach	
Transfemoral	38 (27.5)
Transapical	100 (72.5)
Procedural success	129 (93.5)
Valve embolization	1 (0.7)
Need for a second valve	5 (3.6)
Need for hemodynamic support	4 (2.9)
Major vascular complications	13 (9.4)
Myocardial infarction	0
Cerebrovascular event	
Transient ischemic attack	0
Stroke	8 (5.8)
Minor	3 (2.2)
Major	5 (3.6)
Fatal	0
Death	10 (7.3)

Values are mean ± SD, n (%), or median (interquartile range).

ACE = angiotensin-converting enzyme; ARA2 = angiotensin II receptor antagonist; BMI = body mass index; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; LVEDD = left ventricular end-diastolic diameter; LVEF = left ventricular ejection fraction; NYHA = New York Heart Association; PCI = percutaneous coronary intervention; STS-PROM = Society of Thoracic Surgeons predicted risk of mortality.

and no-NOAF groups. The variables included in the models were prior coronary bypass grafting, severely calcified or porcelain aorta, left atrial size, and transapical approach. Late outcomes were also assessed by Kaplan-Meier estimates and compared using the log-rank test. The results were considered significant with p values < 0.05 . All analyses were conducted using the statistical package SAS version 9.2 (SAS Institute, Cary, North Carolina).

Results

The clinical, echocardiographic, and procedural characteristics of the study population are shown in Table 1. Procedural success and 30-day mortality rates were 93.5% and 7.3%, respectively. Eight patients (5.8%) had a stroke following the procedure, all of which were ischemic in etiology as evidenced by neuroimaging techniques. One more patient without prior significant peripheral artery disease who underwent transapical TAVI suffered acute left lower limb ischemia 2 days after the procedure secondary to an infrapopliteal arterial obstruction as diagnosed by Doppler ultrasonography. The initial management with anticoagulation therapy resolved the arterial occlusion, and no further intervention was required, which corroborated its thrombotic nature.

NOAF occurred in a total of 44 patients (31.9%) within 30 days following TAVI. The timing and duration of the episodes of NOAF are shown in Figures 1 and 2, respectively. NOAF occurred at a median time of 48 h (IQR: 0 to 72 h) following TAVI. Up to 40% of the NOAF episodes occurred either during ($n = 16$, 36.3%) or within the 24 h following the procedure ($n = 2$, 4.6%). A total of 10 arrhythmic episodes (22.7%) resolved spontaneously, lasting < 12 h in all cases, and 34 episodes (77.3%) required

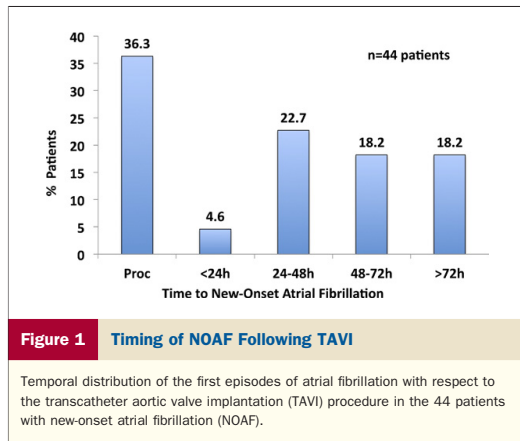


Figure 1 Timing of NOAF Following TAVI

Temporal distribution of the first episodes of atrial fibrillation with respect to the transcatheter aortic valve implantation (TAVI) procedure in the 44 patients with new-onset atrial fibrillation (NOAF).

pharmacological (intravenous amiodarone; n = 19, 43.2%) or electrical (n = 15, 34.1%) cardioversion. The cardioversion was effective in all but 1 patient, who remained in AF at hospital discharge. Anticoagulation (with intravenous heparin and warfarin) was initiated immediately after the diagnosis of NOAF in 34 of the 44 patients (77.3%) with NOAF. Anticoagulation treatment was delayed 24 h in 3 patients with epidural catheters to allow the safe removal of the catheter. In the other 7 patients, a decision to maintain antithrombotic treatment with aspirin and clopidogrel without anticoagulation was made due to the very short duration of the NOAF episode (<12 h in all of them) and an estimated high risk of bleeding with the addition of anticoagulation therapy. The length of hospital stay for the patients who experienced NOAF was 9 days (IQR: 7 to 14 days), which was significantly longer than that of the rest of the study population (6 days, IQR: 5 to 9 days, p = 0.0004). At hospital discharge, the antithrombotic treatment for the 44 patients who presented with NOAF was as follows: aspirin alone (n = 2, 4.5%), aspirin + clopidogrel (n = 6, 13.6%), warfarin alone (n = 1, 2.3%), warfarin + aspirin (n = 24, 54.5%), and warfarin + aspirin + clopidogrel (11 patients, 25.0%). A total of 14 patients (31.8%) and 20 patients (45.5%) were on amiodarone or beta-blockers, respectively, at hospital discharge. Mean international normalized ratio level at hospital discharge was 2.6 ± 0.5 for the 36 patients under warfarin therapy, with 3 and 6 patients exhibiting international normalized ratio levels below 2 and above 3, respectively.

Predictive factors of NOAF. Baseline and procedural characteristics of the patients grouped according to the occurrence of NOAF are shown in Table 2. In the multivariate analysis, a larger atrial size (odds ratio [OR]: 1.21 for each increase in 1 mm/m², 95% confidence interval [CI]: 1.09 to 1.34, p < 0.0001) and transapical approach (OR: 4.08, 95% CI: 1.35 to 12.31, p = 0.019) were the 2 independent predictors of NOAF following the procedure. An atrial size ≥ 27 mm/m² as measured by echocardiogra-

phy was identified as the cutoff point with the best sensitivity (67%) and specificity (61%) for the prediction of NOAF following TAVI within 30 days, with an area under the ROC curve of 0.71 (95% CI: 0.62 to 0.80, p = 0.0001) (Fig. 3). The incidence of NOAF in patients with an atrial size ≥ 27 mm/m² undergoing TAVI by transapical approach was 51% compared with 12% in patients with an atrial size <27 mm/m² undergoing TAVI by transfemoral approach. **Follow-up.** The median follow-up for the study population was 12 months (IQR: 5 to 20 months). During the follow-up period, a total of 7 patients with NOAF (15.9%) had at least 1 more episode of AF compared with 2 patients (2.1%) in the group with no-NOAF at 30 days (p = 0.005). The Kaplan-Meier curves at 1-year follow-up showing freedom from new episodes of AF during the follow-up period are shown in Figure 4. A total of 17 patients (12.3%) died during the follow-up period: 4 (2.9%) from cardiac causes and 13 (9.4%) from noncardiac causes.

Cerebrovascular events, systemic embolism, and NOAF. The incidence of cerebrovascular events, systemic embolism, and death following TAVI grouped according to the occurrence of NOAF are shown in Table 3. The incidence of stroke at 30 days tended to be higher in the NOAF group (11.4%) compared with the no-NOAF group (3.2%, OR: 3.89, 95% CI: 0.89 to 17.08, p = 0.056, p = 0.068 after adjusting for baseline differences between groups), and the incidence of the combined endpoint of stroke and systemic embolism was higher in the NOAF group compared with the no-NOAF group (13.6% vs. 3.2%, OR: 4.79, 95% CI: 1.14 to 20.15, p = 0.021, p = 0.047 after adjusting for baseline differences between groups). During the follow-up period, 1 patient in the NOAF group had a stroke, and 1 patient in the no-NOAF group presented with a TIA, 22 and 4 months after the procedure, respectively. The cumulative incidence of stroke at follow-up was higher in the NOAF group compared with the no-NOAF group (13.6% vs. 3.2%, hazard ratio [HR]: 4.32, 95% CI: 1.08 to 17.28, p = 0.039, p = 0.037 after adjusting for baseline differences

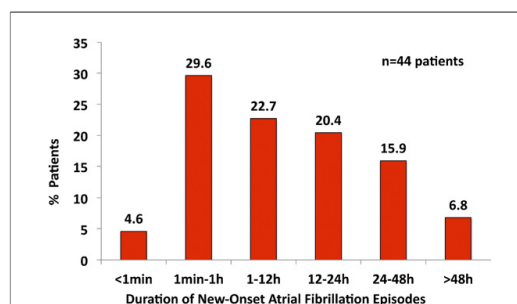


Figure 2 Duration of NOAF Episodes

Duration of the episodes of atrial fibrillation following TAVI. NOAF = new-onset atrial fibrillation.

Variables	NOAF		p Value
	Yes (n = 44)	No (n = 94)	
Baseline variables			
Age, yrs	79 ± 9	79 ± 8	0.81
Male	14 (31.8)	40 (42.6)	0.26
BMI, kg/m ²	26 ± 4	27 ± 5	0.20
Diabetes	15 (34.1)	37 (39.4)	0.58
Dyslipidemia	37 (84.1)	77 (81.9)	0.63
Hypertension	41 (93.2)	85 (90.4)	0.75
Coronary artery disease	25 (56.8)	65 (69.1)	0.18
Previous myocardial infarction	14 (31.8)	34 (36.2)	0.70
Previous PCI	14 (31.8)	41 (43.6)	0.20
Prior coronary artery bypass grafting	11 (25.0)	41 (43.6)	0.039
Cerebrovascular disease	8 (18.2)	23 (24.5)	0.51
Peripheral vascular disease	16 (36.4)	37 (39.4)	0.85
COPD	11 (25.0)	28 (29.8)	0.69
Creatinine, mg/dl	1.18 (0.96–1.58)	1.18 (0.86–1.65)	0.61
eGFR <60 ml/min	31 (70.5)	58 (61.7)	0.35
Logistic EuroSCORE	20.3 ± 19.5	22.3 ± 13.6	0.06
STS score, %	6.8 ± 5.0	7.6 ± 4.6	0.12
CHADS2 score	3 (3–4)	3 (3–4)	0.40
Severely calcified or porcelain aorta	19 (43.2)	23 (24.4)	0.03
Frailty	7 (15.9)	17 (18.1)	0.81
Severe pulmonary hypertension	5 (11.4)	8 (8.5)	0.75
Echocardiographic variables			
Mean aortic gradient, mm Hg	44.9 ± 17.5	42.3 ± 16.4	0.40
Aortic valve area, cm ²	0.60 (0.50–0.70)	0.64 (0.50–0.76)	0.26
LVEF, %	57 ± 13	53 ± 16	0.21
LVEF <40	4 (9.1)	19 (20.2)	0.14
Severe mitral regurgitation	2 (4.5)	2 (2.1)	0.59
Left ventricular mass, g/m ²	56.8 ± 12.2	53.8 ± 15.2	0.96
LVEDD, mm	45.7 ± 7.0	47.4 ± 8.2	0.25
Left atrial size, mm	49.7 ± 9.5	42.5 ± 6.0	<0.0001
Left atrial size, indexed, mm/m ²	29.3 ± 6.5	25.0 ± 4.3	0.0002
Systolic pulmonary pressure, mm Hg	42.4 ± 15.2	43.9 ± 10.3	0.58
Baseline treatment			
Aspirin	37 (84.1)	83 (88.3)	0.59
Clopidogrel	2 (4.5)	9 (9.6)	0.70
Warfarin	0	1 (1.1)	1.00
ACE inhibitors/ARA2	24 (54.5)	56 (59.6)	0.59
Diuretics	31 (70.5)	71 (75.5)	0.54
Beta-blockers	22 (50.0)	48 (51.1)	1.00
Statins	37 (84.1)	79 (84.0)	1.00
Amiodarone	0	0	—
Procedural variables			
Approach			
Transfemoral	6 (13.6)	32 (34.0)	0.014
Transapical	38 (86.4)	62 (65.9)	
Procedural success	42 (95.5)	87 (92.5)	0.72
Valve embolization	0	1 (1.1)	1.00
Need for a second valve	2 (4.5)	3 (3.2)	0.65
Need for hemodynamic support	2 (4.5)	2 (2.1)	0.59
Major vascular complications	2 (4.5)	11 (11.7)	0.23

Values are mean ± SD, n (%), or median (interquartile range).
NOAF = new-onset atrial fibrillation; other abbreviations as in Table 1.

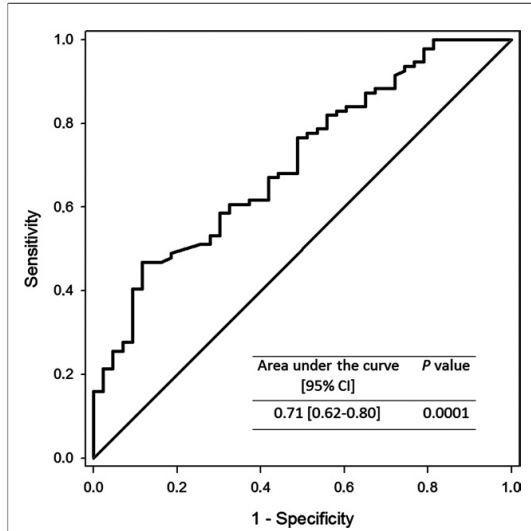


Figure 3 ROC Curve Analysis for Atrial Size

Receiver-operating characteristic (ROC) curve showing the sensitivity and specificity of atrial size ≥ 27 mm/m² for determining the occurrence of new-onset atrial fibrillation following transcatheter aortic valve implantation.

19.35; $p = 0.020$, $p = 0.023$ after adjusting for baseline differences between groups). The main individual characteristics and the timing of the event in the 9 patients who had a stroke and the patient who developed a systemic embolism following the procedure are shown in Table 4. A total of 4 strokes occurred early (≤ 24 h post-TAVI) and 5 late (> 24 h post-TAVI). One of the 4 early strokes (25%) occurred in a patient with NOAF, whereas all 5 late strokes occurred in patients with NOAF (100%, $p = 0.048$ compared with early strokes). Among the patients with NOAF, the stroke/systemic embolism rate at 30 days in those patients for whom anticoagulant therapy was not initiated immediately after the diagnosis of NOAF was 40% compared with 2.9% in those who received anticoagulant treatment immediately after the diagnosis of NOAF ($p = 0.008$). Figure 5 shows the distribution of NOAF patients according to the duration of the NOAF episode, anticoagulant treatment upon the diagnosis of NOAF, and cardioembolic events. There were no differences between the NOAF and no-NOAF groups regarding follow-up mortality (NOAF: 15.9%, no-NOAF: 21.3%, HR: 0.79, 95% CI: 0.33 to 1.86, $p = 0.58$, $p = 0.56$ after adjusting for baseline differences) and the combined endpoint of death and stroke (NOAF: 27.3%, no-NOAF: 24.5%, HR: 1.16, 95% CI: 0.58 to 2.35, $p = 0.67$, $p = 0.76$ after adjusting for baseline differences). The Kaplan-Meier curves at 1-year follow-up for freedom of death, stroke, cerebrovascular event (stroke and TIA), and the combined endpoint of death and stroke are shown in Figure 6.

between groups). The cumulative incidence of the composite of stroke or systemic embolism was also higher in the NOAF group (15.9% vs. 3.2%; HR: 5.0, 95% CI: 1.29 to

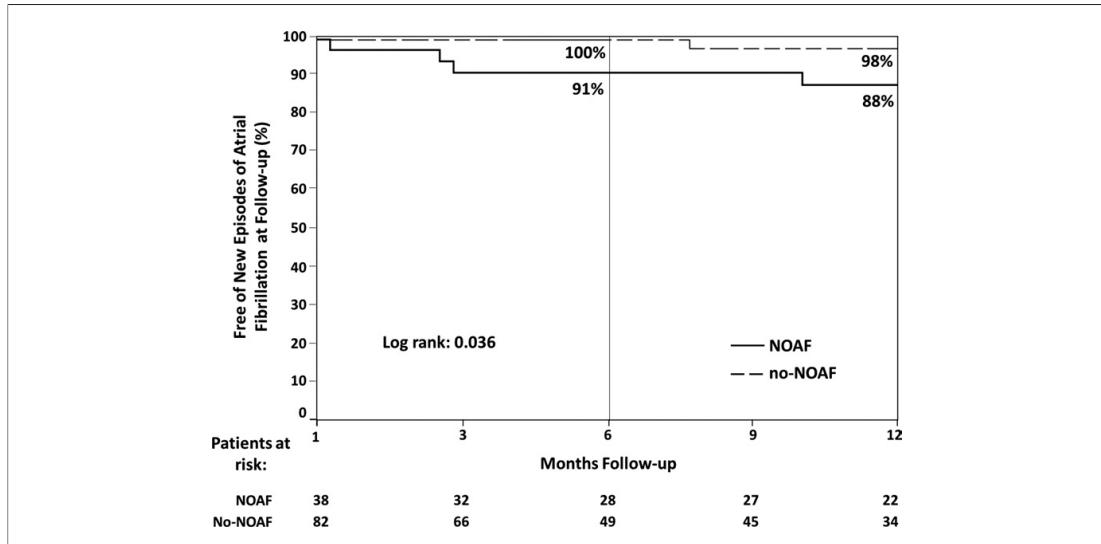


Figure 4 New Episodes of AF During the Follow-Up Period

Kaplan-Meier survival curves at 1-year follow-up showing the percent of patients free of new episodes of atrial fibrillation (AF) during the follow-up period (> 30 days after the transcatheter aortic valve implantation procedure), according to the occurrence of new-onset atrial fibrillation (NOAF) within 30 days.

Table 3 30-Day and Late Cardioembolic Events and Death According to the Occurrence of NOAF

Variables	NOAF		OR/HR (95% CI)*	p Value
	Yes (n = 44)	No (n = 94)		
30-day outcomes				
Cerebrovascular event	5 (11.4)	3 (3.2)	3.89 (0.89–17.08)	0.056
TIA	0	0	—	—
Stroke	5 (11.4)	3 (3.2)	3.89 (0.89–17.08)	0.056
Minor	2 (4.5)	1 (1.1)	4.54 (0.40–51.49)	0.18
Major	3 (6.8)	2 (2.1)	3.45 (0.55–21.45)	0.16
Fatal	0	0	—	—
Systemic embolism	1 (2.3)	0	—	—
Stroke or systemic embolism	6 (13.6)	3 (3.2)	4.79 (1.14–20.15)	0.021
Death	4 (9.1)	6 (6.4)	1.47 (0.39–5.49)	0.57
Death or stroke	9 (20.5)	9 (9.6)	2.43 (0.89–6.63)	0.077
Follow-up (>30-day) outcomes				
Months follow-up	12 (12–24)	12 (5–23)	—	0.17
Cerebrovascular event	1 (2.3)	1 (1.1)	—	—
TIA	0	1 (1.1)	—	—
Stroke	1 (2.3)	0	—	—
Minor	1 (2.3)	0	—	—
Major	0	0	—	—
Fatal	0	0	—	—
Systemic embolism	0	0	—	—
Stroke or systemic embolism	1 (2.3)	0	—	—
Death	3 (6.8)	14 (14.9)	0.48 (0.14–1.67)	0.25
Cardiac	1 (2.3)	3 (3.2)	0.82 (0.08–7.97)	0.86
Noncardiac	2 (4.5)	11 (11.7)	0.39 (0.09–1.79)	0.23
Death or stroke	3 (6.8)	14 (14.9)	0.48 (0.14–1.67)	0.25
Cumulative outcomes				
Cerebrovascular event	6 (13.6)	4 (4.3)	4.27 (1.07–17.09)	0.040
TIA	0	1 (1.1)	—	—
Stroke	6 (13.6)	3 (3.2)	4.32 (1.08–17.28)	0.039
Minor	3 (6.8)	1 (1.1)	6.39 (0.66–61.42)	0.11
Major	3 (6.8)	2 (2.1)	3.21 (0.54–19.23)	0.20
Fatal	0	0	—	—
Systemic embolism	1 (2.3)	0	—	—
Stroke or systemic embolism	7 (15.9)	3 (3.2)	5.00 (1.29–19.35)	0.020
Death	7 (15.9)	20 (21.3)	0.79 (0.33–1.86)	0.58
Cardiac	5 (11.4)	9 (9.6)	1.28 (0.43–3.82)	0.66
Noncardiac	2 (4.5)	11 (11.7)	0.39 (0.086–1.79)	0.23
Death or stroke	12 (27.3)	23 (24.5)	1.16 (0.58–2.35)	0.67

Values are n (%) or median (25th to 75th interquartile range). *Values are expressed as odds ratios (OR) for 30-day outcomes and hazard ratios (HR) for follow-up (>30-day) outcomes and cumulative outcomes. †p Value refers to the significance of the logistic regression analysis (OR) or Cox proportional hazards regression (HR).

CI = confidence interval; NOAF = new-onset atrial fibrillation; TIA = transient ischemic attack.

Discussion

NOAF occurred in up to 31% of the patients with no prior chronic/paroxysmal AF undergoing TAVI with a balloon-expandable valve by transfemoral or transapical approach. A larger atrial size and transapical approach were the predictive factors of NOAF following TAVI. NOAF was associated with a higher rate of stroke or systemic embolism acutely and at midterm follow-up, but there were no differences in global and cardiac mortality between patients with and without NOAF.

Very few data exist on the occurrence of NOAF following TAVI. In fact, NOAF has not been included as a potential complication of TAVI in any of the recent large multicenter TAVI registries (3–10). The PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valve) trial (high-risk cohort) included 347 patients who underwent TAVI with a balloon-expandable valve either by transfemoral or transapical approach (2). The incidence of NOAF within 30 days was 15% among the patients with no prior AF, which is about one-half the incidence reported in the present study. Unlike our study, most (two-thirds) of the patients included in the

Table 4 Individual Characteristics of the Patients With Stroke or Systemic Embolism Ordered According to the Time to Cardioembolic Event

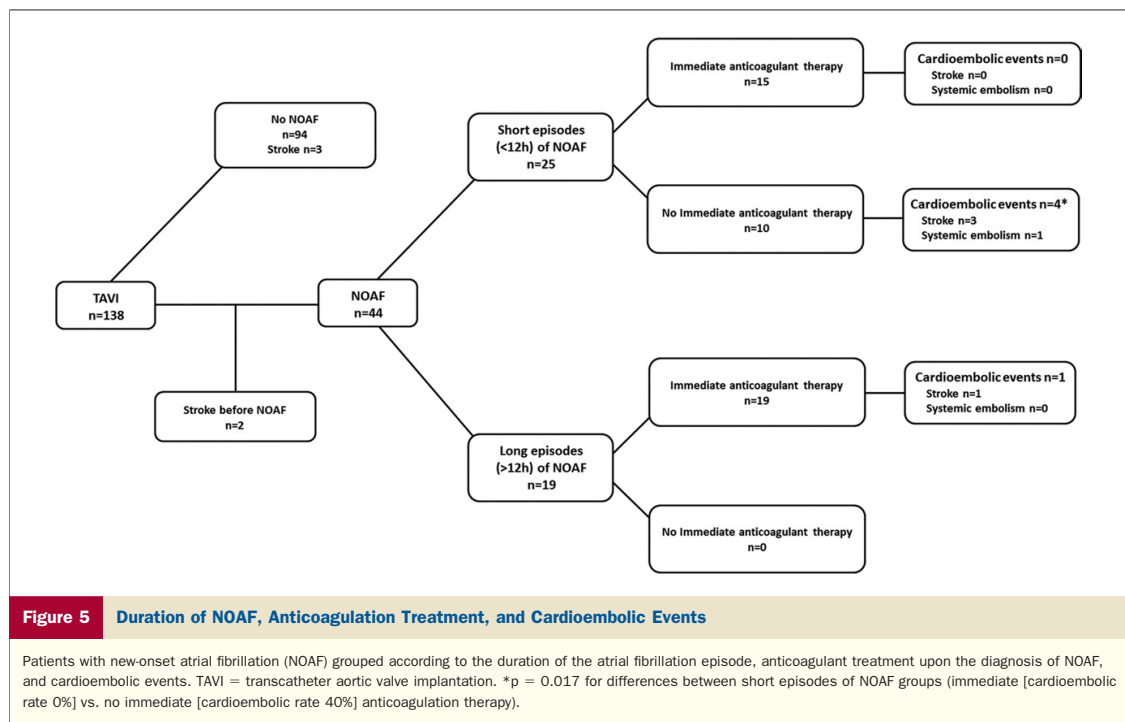
Age (yrs)	Logistic EuroSCORE (%)	CHADS2 Score	Approach	NOAF (Yes/No)	NOAF: Time From TAVI	Duration of NOAF	Cardioversion (Pharmacological or Electrical)	Anticoagulation Initiated Upon Diagnosis of NOAF	Type of Cardioembolic Event	Stroke Severity: MRS (30 Day)	Cardioembolic Event: Time From TAVI
83	9.5	2	TA	No	—	—	—	—	Stroke	1	Procedure
78	12.87	5	TF	No	—	—	—	—	Stroke	2	Procedure
83	7.03	4	TF	No	—	—	—	—	Stroke	3	Procedure
79	7.54	4	TA	Yes	48 h	>24h	Yes (pharmacological)	Yes	Stroke	2	Procedure
78	35.05	3	TA	Yes	Procedure	<1h	Yes (electrical)	No	Stroke	4	36 h
74	5.46	2	TA	Yes	20 days	>24h	Yes (pharmacological)	Yes	Stroke	1	36 h
78	19.23	6	TA	Yes	36 h	<12h	Yes (pharmacological)	No	Stroke	5	48 h
71	28.19	4	TA	Yes	Procedure	<1h	Yes (electrical)	No	Systemic embolism	—	48 h
87	29.11	6	TA	Yes	48 h	<12h	Yes (electrical)	No	Stroke	1	25 days
85	46.59	3	TA	Yes	5 days	<24h	Yes (electrical)	Yes	Stroke	1	645 days*

*International normalized ratio of 2.2 at hospital admission for stroke.

MRS = Modified Rankin Score (degree of disability); NOAF = new-onset atrial fibrillation; TA = transapical; TAVI = transcatheter aortic valve implantation; TF = transfemoral.

PARTNER trial underwent the procedure by transfemoral approach, and the rate of NOAF was close to the rate of 16% observed in our cohort of transfemoral approach patients. Our patients also were continuously monitored until hospital discharge, and NOAF was defined as any episode of AF lasting >30 s (including those episodes during the TAVI procedure), with up to 5% of the AF episodes lasting <1 min and about one-third of them lasting <1 h. It is unclear whether prior studies were reporting such very short episodes of atrial arrhythmias, and this might explain the higher NOAF rate observed in our study. However, the 31% rate of NOAF observed in our study population would have decreased to 21% if patients with prior AF had not been excluded, and this incidence is still lower than the 33% to 49% rate reported following valvular cardiac surgery or the 36% to 63% rate reported following combined valvular and coronary artery bypass surgery (11). To the best of our knowledge, this is the first study evaluating the timing and duration of NOAF following TAVI. Interestingly, about one-third of the AF episodes occurred during the TAVI procedure, and up to 45% of them occurred within the 24 h following TAVI. Also, and in accordance with previous cardiac surgery studies (11), the occurrence of NOAF was associated with a prolongation of hospital stay (mean of 3 days), which in turn would be associated with a significant increase in hospital costs for the TAVI procedure.

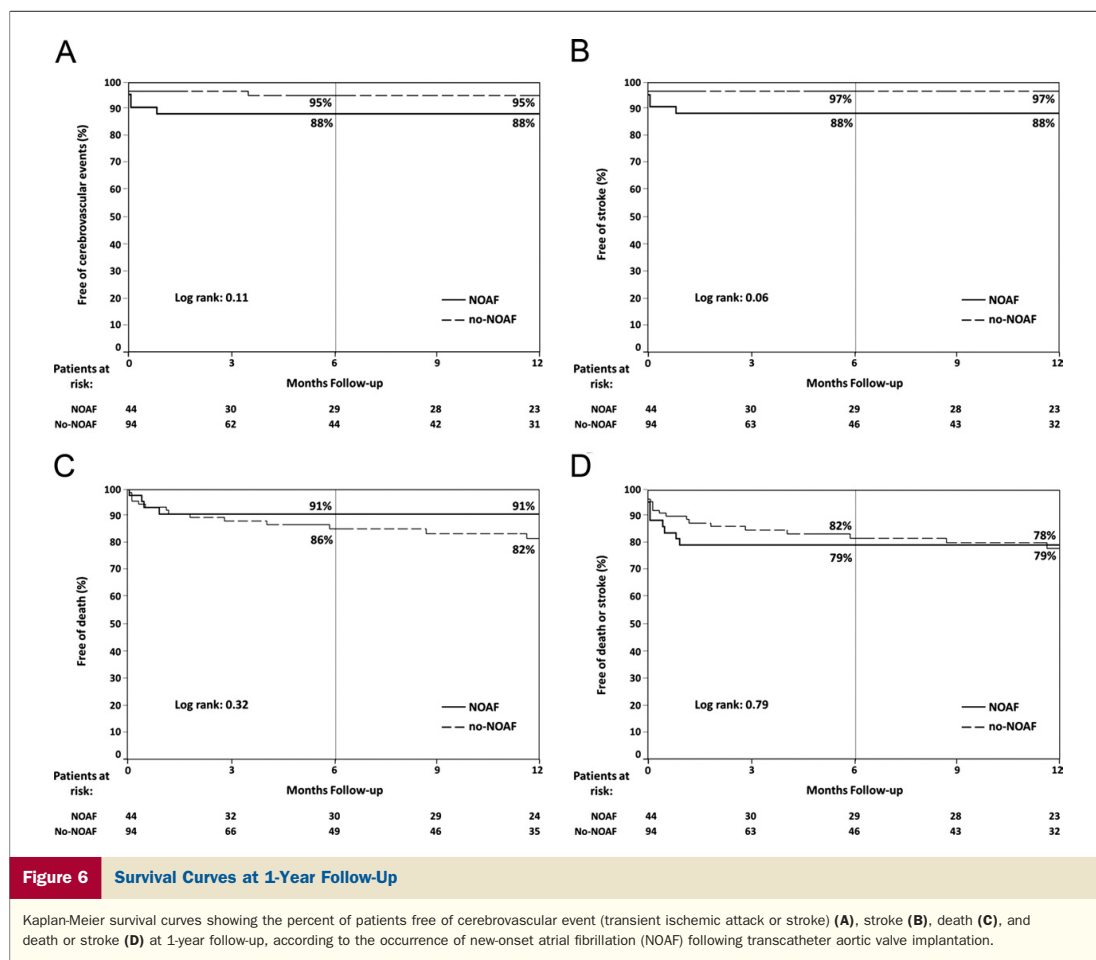
Predictive factors of NOAF following TAVI. Previous studies have shown an association between severe aortic stenosis and atrial enlargement (17,18), but no prior data were available for the subset of patients considered at very high or prohibitive surgical risk. The mean atrial size in our study population was larger than that observed in other studies in the general population and in patients with systemic hypertension (19,20). Aortic stenosis is associated with diastolic dysfunction, which in turn might lead to a dilation of the left atrium (17,18,21). This atrial enlargement has been recognized as a predictive factor of NOAF following cardiac surgery as well as of AF recurrence in patients with paroxysmal AF (22,23). Atrial dilation is associated with fibrotic changes of the atrial wall and slow atrial conduction, which might increase the vulnerability for AF (24). The present study has shown that atrial enlargement is an independent predictor of NOAF in patients undergoing TAVI, with an indexed atrial size of 27 mm/m² exhibiting the best sensitivity and specificity for predicting the occurrence of NOAF. The transapical approach was also an independent predictor of NOAF following TAVI. Unlike the transfemoral approach, the transapical approach requires a left mini-thoracotomy and a direct puncture of the left ventricular apex. It is well known from thoracic surgery studies (excluding cardiac interventions) that thoracotomy is associated with NOAF in 10% to 20% of patients (25,26). The ventilatory restriction and the hyperadrenergic status generated by post-operative pain have been identified as factors associated with NOAF following noncardiac thoracic interventions (25,26). Particularly in the transapical



approach, direct myocardial injury secondary to the apex puncture and surgical repair may also play a role in the occurrence of NOAF (27). Several preventive strategies such as amiodarone, beta-blockers, or angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor antagonists have shown their efficacy in preventing NOAF in systemic hypertension following cardiac surgery procedures (21,28). Knowing the predictive factors of NOAF following TAVI should allow us to select the patients at higher risk for NOAF preventive studies in the setting of TAVI.

NOAF and cardioembolic events following TAVI. The occurrence of cerebrovascular events has become the most worrisome complication associated with TAVI. The stroke rate of 5.8% at 30 days observed in the present study is consistent with the ~4% (0.6% to 5%) rate reported in recent multicenter registries (3–10) as well as with the 6.7% and 4.7% rates reported in the nonoperable and high-risk cohorts of the PARTNER trial, respectively (1,2). Transcranial Doppler studies have shown that cerebral emboli can occur any time during the TAVI procedure but seem to occur most frequently during valve prosthesis positioning and implantation, suggesting that the embolization of calcific particles from the native valve might be 1 of the main mechanisms for cerebrovascular events during TAVI procedures (29). Consistent with the results of the present study, however, it has been shown that only about one-half of the neurological events are directly related to the TAVI procedure, whereas the other half are late (≥ 24 h) events

(1). Our results suggest that NOAF may be an important mechanism for the late neurological events after TAVI. All patients with a late (>24 h) stroke following TAVI had at least 1 episode of AF, compared with only 25% of the patients who complicated with a procedural stroke. Indeed, a plausible temporal relationship between NOAF and stroke was found in 4 of the 5 patients with late stroke and also in the patient who suffered a systemic embolism. Importantly, anticoagulation treatment was not optimal in 3 of the 5 patients with late stroke, either because the episode of AF was considered too short to start anticoagulant therapy (2 patients) or for safety reasons due to the presence of an epidural catheter for pain relief after a transapical procedure (1 patient). The risk of a cardioembolic event was as high as 40% in those patients who had NOAF and did not receive anticoagulant therapy, even if AF episodes were of short (<12 h) duration. These results strongly suggest that anticoagulation therapy should have been started immediately after diagnosis of the AF episode and continued for several months. No clear guidelines exist on anticoagulation therapy following short episodes of postoperative AF (15,30). However, patients undergoing TAVI nowadays are at high risk for thromboembolism in case of atrial arrhythmia (median CHADS2 score of the study population of 3), and a more aggressive antithrombotic treatment should probably be implemented in these cases. Also, although the guidelines recommend a 24-h delay for initiating anticoagulation in the presence of an epidural catheter (16), some



recent studies have shown the safety of anticoagulant therapy in the presence of or when removing an epidural catheter (31,32). Finally, although double antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel has been empirically recommended following TAVI, future randomized studies will have to evaluate the more appropriate antithrombotic treatment following these procedures and the potential role for systematic anticoagulant therapy either with warfarin or direct thrombin inhibitors in this setting.

Study limitations. Although patients with known chronic or paroxysmal AF were excluded from this study, and all patients were in sinus rhythm at baseline, no electrocardiogram monitoring studies were performed before the TAVI procedures to evaluate the presence of silent episodes of AF. Although the occurrence of NOAF remained associated with a higher rate of cardioembolic events after adjustment for baseline differences between groups (NOAF vs. no-NOAF), the total number of events was relatively low, and this may have

led to overfitting of the multivariate model. These results must, therefore, be confirmed by larger studies.

Conclusions

NOAF is a frequent complication associated with TAVI, with about half of the AF episodes occurring within 24 h and >80% within the first 3 days after the procedure. Larger atrial size and transapical approach were independent predictors of NOAF following TAVI. The mortality rates at 30 days and at follow-up were similar between patients with and without NOAF. However, NOAF was associated with a higher rate of cardioembolic events (stroke, systemic embolism) following the procedure, especially late (>24 h) events, and this provides important new insight into the mechanisms of cerebrovascular events following TAVI. Indeed, some cardioembolic events seemed to be related to the no initiation of anticoagulant therapy upon documentation of the AF episode, which further

emphasizes the clinical relevance of optimizing antithrombotic treatment in this high-risk subset of patients. It is also important to note that these results were obtained in a TAVI cohort made up predominantly of patients treated by transapical approach. Finally, future studies will have to determine the potential usefulness of implementing preventive strategies to reduce the occurrence of NOAF and its potentially devastating consequences in the setting of TAVI.

Acknowledgments

The authors want to thank Jacinthe Aubé, RN, and Nathalie Boudreau, research assistant, for their outstanding work on patients' follow-up.

Reprint requests and correspondence: Dr. Josep Rodés-Cabau, Quebec Heart & Lung Institute, Laval University, 2725 chemin Ste-Foy, G1V 4G5 Quebec City, Quebec, Canada. E-mail: josep.rodés@criucpq.ulaval.ca.

REFERENCES

- Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597–607.
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187–98.
- Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk. Acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1080–90.
- Thomas M, Schymik G, Walther T, et al. Thirty-day results of the SAPIEN aortic bioprosthesis European outcome (SOURCE) registry: a European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 2010;122:62–9.
- Piazza N, Grube E, Gerckens U, et al. Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) CoreValve ReValving System: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *EuroIntervention* 2008;4:242–9.
- Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2011;123:229–308.
- Zahn R, Gerckens U, Grube E, et al. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J* 2011;32:198–204.
- Walther T, Kasimir MT, Doss M, et al. One-year follow-up results of the TRAVERCE trial: the initial feasibility study for trans-apical aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:532–7.
- Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, et al. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J* 2011;32:191–7.
- Bosmans JM, Kefer J, De Bruyne B, et al. Procedural, 30-day and one year outcome following CoreValve or Edwards transcatheter aortic valve implantation: results of the Belgian national registry. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12:762–7.
- Kaireviciute D, Aidietiset A, Lip GY. Atrial fibrillation following cardiac surgery: clinical features and preventive strategies. *Eur Heart J* 2009;30:410–25.
- Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg* 1997;226:501–11.
- Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trial. A consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:253–69.
- Murdock DK, Rengel LR, Schlund A, et al. Stroke and atrial fibrillation following cardiac surgery. *WMJ* 2003;102:26–30.
- Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:223–42.
- Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine evidence-based guidelines. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:64–101.
- Dahl JS, Videbæk L, Poulsen MK, et al. Noninvasive assessment of filling pressure and left atrial pressure overload in severe aortic valve stenosis: relation to ventricular remodeling and clinical outcome after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:e77–83.
- Casaclang-Verzosa G, Malouf JF, Scott CG, Juracan EM, Nishimura RA, Pellikka PA. Does left atrial size predict mortality in asymptomatic patients with severe aortic stenosis? *Echocardiography* 2010;27:105–9.
- Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2357–63.
- Kizer JR, Bella JN, Palmieri V, et al. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS). *Am Heart J* 2006;151:412–8.
- Wachtell K, Gerds E, Aurigemma GP, et al. In-treatment reduced left atrial diameter during antihypertensive treatment is associated with reduced new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Blood Press* 2010;19:169–75.
- Osranek M, Fatema K, Qaddoura F, et al. Left atrial volume predicts the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:779–86.
- Zacà V, Galderisi M, Mondillo S, Focardi M, Ballo P, Guerrini F. Left atrial enlargement as a predictor of recurrences in lone paroxysmal atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2007;23:869–72.
- Ravelli F, Masè M, del Greco M, Marini M, Disertoni M. Acute atrial dilatation slows conduction and increases AF vulnerability in the human atrium. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:394–401.
- Onaitis M, D'Amico T, Zhao Y, O'Brien S, Harpole D. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: analysis of the society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database. *Ann Thorac Surg* 2010;90:368–74.
- Tisdale JE, Wroblewski HA, Kesler KA, et al. Prophylaxis of atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2010;22:310–20.
- Rodés-Cabau J, Gutiérrez M, Bagur R, et al. Incidence, predictive factors, and prognostic value of myocardial injury following uncomplicated transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1988–99.
- Halonen J, Lojonen P, Järvinen O, et al. Metoprolol versus amiodarone in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153:703–9.
- Kahlert P, Doettger P, Mori K, et al. Cerebral embolization during transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a transcranial Doppler study [abstr]. *Circulation* 2010;122:e525–5.
- Mitchell LB, CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention and treatment of atrial fibrillation following cardiac surgery. *Can J Cardiol* 2011;27:91–7.
- Green L, Machin SJ. Managing anticoagulated patients during neuraxial anaesthesia. *Br J Haematol* 2010;149:195–208.
- Liu SS, Buvanendran A, Viscusi ER, et al. Uncomplicated removal of epidural catheters in 4365 patients with international normalized ratio greater than 1.4 during initiation of warfarin therapy. *Reg Anesth Pain Med* 2011;36:231–5.

Key Words: atrial fibrillation ■ stroke ■ transapical ■ transcatheter aortic valve implantation ■ transcatheter aortic valve replacement ■ transfemoral.

ANEXO V:

EFFECT OF THORACIC EPIDURAL ANALGESIA ON
CLINICAL OUTCOMES FOLLOWING TRANSAPICAL
TRANSCATHETER AORTIC VALVE
IMPLANTATION. *HEART* 2012;98:1583-90.

ORIGINAL ARTICLE

Effect of thoracic epidural analgesia on clinical outcomes following transapical transcatheter aortic valve implantation

Ignacio J Amat-Santos,¹ Eric Dumont,¹ Jacques Villeneuve,¹ Daniel Doyle,¹ Michel Rheault,¹ Dominique Lavigne,¹ Jérôme Lemieux,¹ André St-Pierre,¹ Michael Mok,¹ Marina Urena,¹ Luis Nombela-Franco,¹ Steve Blackburn,¹ Mathieu Simon,¹ Christine Bourgault,¹ José Luis Carrasco,¹ Philippe Pibarot,¹ Melanie Côté,¹ Robert DeLarochellière,¹ David J Cohen,² Josep Rodés-Cabau¹

See Editorial p1441

¹Quebec Heart and Lung Institute, Laval University, Quebec City, Quebec, Canada
²Saint Luke's Mid America Heart Institute, University of Missouri-Kansas City, Kansas City, Missouri, USA

Correspondence to

Dr Josep Rodés-Cabau, Quebec Heart Lung Institute, Laval University, 2725 chemin Ste-Foy, G1V 4G5 Quebec city, QC G1V 4G5, Canada; josep.rodés@cricupq.ulaval.ca

Accepted 11 June 2012

Published Online First
 11 July 2012

ABSTRACT

Objective To determine the impact of perioperative thoracic epidural analgesia (TEA) on acute and late outcomes following transapical transcatheter aortic valve implantation (TA-TAVI).

Patients and intervention A total of 135 consecutive patients who underwent TA-TAVI were included. All patients received catheter-based pain control, either via TEA (TEA group, n=74) or intercostal local analgesia with a catheter placed at the surgical incision site (non-TEA group, n=61), depending on the preference of the anaesthesiologist responsible for the case.

Main outcome measures Pain level during early postoperative period (verbal rating scale from 1 to 10), 30-day/in-hospital complications and mortality, and 1-year mortality.

Results There were no differences in baseline or procedural characteristics between groups except for a lower left ventricular ejection fraction in the TEA group. The maximal pain score related to thoracotomy in the postoperative period was higher in the non-TEA group as compared with the TEA group (4 (IQR: 3–5)) vs 2 (IQR: 1–3), $p<0.001$. Non-TEA was associated with a higher rate of pulmonary complications ($p<0.05$ for nosocomial pneumonia, reintubation and tracheostomy). The 30-day/in-hospital mortality rate was higher in the non-TEA group (22.9% vs 2.7% in the TEA group, $p<0.001$). At 1-year follow-up, overall mortality remained higher in the non-TEA group (31.1%) compared with the TEA group (10.8%), $p=0.005$. Similar periprocedural and late results were obtained in a propensity score-matched analysis that included 100 matched patients. In the multivariable analysis, STS score ($p=0.027$) and absence of TEA ($p=0.039$) were independent predictors of increased cumulative late mortality.

Conclusions TEA provided superior analgesia following TA-TAVI, and was associated with a dramatic reduction in periprocedural respiratory complications, and both, short- and long-term mortality. These results highlight the importance of obtaining optimal analgesia following TA-TAVI to improve the results associated with this procedure.

INTRODUCTION

The transapical approach (TA) has been widely used as an alternative to the transfemoral approach in those patients with unsuitable iliofemoral vascular access undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI).^{1,2} However, some data have suggested poorer acute and midterm outcomes associated with this approach as compared with the transfemoral approach.^{3–7} This has been partially explained by the higher risk profile of those patients selected for the TA approach, but very few data exist on the potential deleterious consequences of thoracotomy in the very old and high-risk patients who are most commonly selected for TAVI.

Provision of adequate postoperative analgesia is a key determinant of clinical outcomes following thoracic surgery.⁸ Thoracotomy may be associated with severe postoperative pain which may lead to a further worsening of pulmonary function and an increased risk of severe pulmonary complications and death. Thoracic epidural analgesia (TEA) has been shown to provide better pain control and improve clinical outcomes following thoracotomy for cardiovascular or thoracic interventions.^{8–11} However, very few data exist on postoperative chest pain and its potential clinical consequences following TA-TAVI, or on the use of TEA in TA-TAVI procedures.¹² The objective of our study was, therefore, to evaluate the effects of TEA on reducing postoperative pain and improving clinical outcomes following TA-TAVI.

METHODS

A total of 135 consecutive patients with severe symptomatic aortic stenosis who underwent TA-TAVI with a balloon-expandable valve (Edwards SAPIEN or SAPIEN XT, Edwards Lifesciences, Irvine, California, USA) at our institution were included. Details about the TA-TAVI procedure have been extensively explained in previous studies.¹³

Anaesthesia and postoperative analgesia protocol

All patients were premedicated with 0.05 mg/kg of midazolam on the day of the procedure. Induction was done with bolus doses of either ketamine or etomidate and rocuronium, and all patients were intubated orally. Anaesthesia was maintained with

Valvular heart disease

sevoflurane and continuous infusion or intermittent boluses of midazolam, remifentanyl, fentanyl or sufentanil, which were used according to clinical status and procedural requirements.

The decision to place an epidural catheter for perioperative analgesia was determined by the primary anaesthesiologist for the procedure, and depended primarily on his experience and comfort level with the technique. In accordance with the recommendations of the American Society of Regional Anaesthesia and Pain Medicine,¹⁴ epidural analgesia was not performed in patients with an underlying coagulopathy. The catheter was placed in the T7–T8 intervertebral space, with a 17-gauge epidural needle, and the correct position was verified by the loss of resistance using air or saline. Epidural catheter insertion was performed before the induction of the anaesthesia to allow at least an hour's delay between the puncture and the administration of heparin in order to decrease the risk of an epidural haematoma in case of unrecognised bleeding from the puncture. An initial bolus of bupivacaine (8 cc, 0.25%) and fentanyl (2 cc, 50 µg/cc) was administered immediately before the induction of general anaesthesia, and was followed by a continuous infusion of the two drugs (bupivacaine 0.1%, fentanyl 5 µg/cc, 0.1 cc/kg/hr) for at least 3 days. The infusion was adjusted depending on pain level and respiratory rate. In those patients without TEA, an intercostal catheter of 17 gauge was inserted inside the surgical wound at the end of the intervention, and ropivacaine (0.2%, bolus of 15 cc, followed by an infusion at 15 cc/h) was administered for at least 3 days. The adequacy of pain control was recorded through a verbal rating scale from 0 to 10 and documented in the nursing report sheet every hour until complete pain relief in both groups. Supplemental analgesia with rectal or oral paracetamol, and subcutaneous or intravenous opioids, was administered in both groups as required.

Postoperative and follow-up outcomes

All perioperative complications were prospectively recorded and defined according to the VARC criteria.¹⁵ Patients were on continuous ECG monitoring until hospital discharge, and new-onset atrial fibrillation (NOAF) was defined as any episode of AF lasting longer than 30 s. Follow-up was performed by means of clinical visits or telephone contact at 30 days, 6 months and 12 months, and annually thereafter, and was available in 100% of the study population. Late cardiovascular events were defined according to the VARC criteria.¹⁵

Statistical analysis

Group comparisons were performed using Student's *t*-test or the Wilcoxon test for continuous variables, and χ^2 test or Fisher's exact test for categorical variables. A propensity score matching analysis was performed to adjust for the intergroup (TEA vs non-TEA) differences in baseline characteristics caused by the selection bias inherent to the non-randomised nature of the study. By using a logistic regression analysis, the probability of being assigned to TEA versus non-TEA was calculated from baseline and procedural characteristics. Variables exhibiting a *p* value <0.20 in the univariable analysis were included in the logistic regression analysis. Selected variables were age, diabetes, dyslipidemia, chronic obstructive pulmonary disease, STS-PROM score and left ventricular ejection fraction. By using these covariables, a propensity score was calculated for each patient, and patients of the two groups (TEA vs non-TEA) were matched using a one-to-one matching process. The maximum difference of propensity score for a match was established at 10%. Comparable patient groups, including a total of 100 patients

(TEA group: 50 pts, non-TEA group: 50 pts), were identified for analysis. A Cox multivariable analysis including all variables with *p* value <0.05 in the univariable analysis was used to determine the predictive factors of cumulative late mortality. Late outcomes were also assessed by Kaplan–Meier estimates and compared using the log-rank test. The results were considered significant with *p* values <0.05. Statistical analyses were performed with the statistical package SAS, V.9.2 (SAS Institute Inc).

RESULTS

The main clinical, echocardiographic and procedural characteristics of the study population and the TEA and non-TEA groups are shown in table 1. The mean gradient decreased to 12.1 ± 7.5 mm Hg, and valve area increased to 1.48 ± 0.34 cm² following the intervention (*p*<0.001 vs baseline for both), with no differences between TEA and non-TEA groups (*p*>0.20 for both, mean gradient and valve area). Some degree of residual aortic regurgitation was observed in 67% of the patients, and was mild or mild to moderate in 59% and mild to moderate in 8% of the patients, respectively, with no differences (*p*=0.63) between groups.

Postoperative analgesia and mechanical ventilation times

Maximal pain scores at different time periods following TAVI grouped according to the type of postoperative analgesia (TEA vs non-TEA) are shown in figure 1. The median maximum pain scores during the postoperative period were 2 (1–3) and 4 (3–5) in the TEA and non-TEA groups, respectively (*p*<0.0001). The median pain scores during the first 24 h (TEA: 1 (1–2), non-TEA: 4 (3–5)), at 24–48 h (TEA: 1 (1–2), non-TEA: 2 (2–3)), at 48–72 h (TEA: 1 (0–1), non-TEA: 1 (1–2)), and after 72 h up to hospital discharge (TEA: 0 (0–1), non-TEA: 1 (1–2)) following the procedure were higher in the non-TEA group as compared with the TEA group (*p*<0.0001 for all time periods). The catheter for regional analgesia was removed at a median time of 4 (3–4) days, with no differences between groups (TEA: 4 (3–4) days, non-TEA: 4 (3–4) days, *p*=1.00). After the first 72 h, 98% of the patients in the TEA group had no or minimal (score=0–1) surgical wound pain as compared with 64% of patients in the non-TEA group (*p*<0.0001). Up to 57% of the patients in the TEA group presented no surgical wound pain (score=0) compared with only 16% of the patients in the non-TEA group (*p*<0.0001). One patient suffered an epidural catheter migration the second day after surgery with no clinical consequences. There were no haemodynamic, bleeding or neurological complications related to epidural or intercostal catheters. The rate of TEA use was similar in the first and second halves of the study period (51% vs 58%, *p*=0.54).

The median orotracheal intubation time was 6 h (6–8 h), and it was significantly longer in the non-TEA group than in the TEA group (7 (6–24) h, vs 6 (6–7) h, *p*=0.001). In the TEA group, 93.2% of the patients were extubated within 12 h following the intervention, as compared with 73.8% of the patients in the non-TEA group (*p*=0.003). Orotacheal intubation of >48 h was more frequent in the non-TEA group (14.8%) as compared with the TEA group (2.7%), *p*=0.023.

Periprocedural events

The main periprocedural (30-day/in-hospital) events are shown in table 2. The 30-day/in-hospital mortality rate was 11.9%, and the main characteristics and causes of death of all patients who died within 30 days, or before hospital discharge following TAVI, are summarised in table 3. Of the 16 patients who died at 30 days, or before hospital discharge, a total of seven patients (44%) died due to respiratory complications, and all of them

Valvular heart disease

Table 1 Baseline and procedural characteristics of the study population (n=135), according to the use of thoracic epidural analgesia

	Study population n=135	Thoracic epidural analgesia		p Value
		No n=61	Yes n=74	
Baseline variables				
Age, years	79±8	80±9	78±8	0.072
Males	54 (40.0)	26 (42.6)	29 (39.2)	0.600
Diabetes	51 (37.8)	19 (31.2)	32 (43.2)	0.159
Dyslipidemia	113 (83.7)	48 (78.7)	65 (87.8)	0.168
Hypertension	126 (93.3)	58 (95.1)	68 (91.9)	0.512
Coronary artery disease	89 (65.9)	38 (62.3)	51 (68.9)	0.468
Previous myocardial infarction	57 (42.2)	26 (42.6)	31 (41.9)	1.00
Previous atrial fibrillation	35 (25.9)	15 (24.6)	20 (27.0)	0.844
Prior CABG	55 (40.7)	23 (37.7)	32 (43.2)	0.598
Prior stroke	6 (4.4)	2 (3.3)	4 (5.4)	0.689
Peripheral vascular disease	60 (44.4)	27 (44.3)	33 (44.6)	1.00
COPD	44 (32.6)	25 (40.9)	19 (25.7)	0.067
FEV ₁ (%)*	60±17	58±17	65±17	0.336
eGFR <60 ml/min	88 (65.2)	38 (62.3)	50 (67.6)	0.588
STS-PROM score (%)	8.4±4.4	9.2±5.2	7.7±3.4	0.121
Frailty	19 (14.1)	9 (14.8)	10 (13.5)	1.00
Severely calcified or porcelain aorta	42 (31.1)	17 (27.9)	25 (33.8)	0.576
Echocardiographic variables				
Mean aortic gradient (mm Hg)	41±16	42±16	40±17	0.463
Aortic valve area (cm ²)	0.63±0.19	0.62±0.15	0.64±0.22	0.650
LVEF (%)	53±14	56±13	51±14	0.047
LVEF<40	23 (17.0)	7 (11.5)	16 (21.6)	0.167
SPAP (mm Hg)	44±14	45±13	43±14	0.342
Moderate/severe mitral regurgitation	41 (30.4)	21 (34.4)	20 (27.0)	0.452
Procedural variables				
Type of valve				
Edward XT	8 (5.9)	3 (4.9)	5 (6.7)	0.729
Edward SAPIEN	128 (94.1)	58 (95.1)	70 (93.2)	
Valve size				
23 mm	76 (56.3)	34 (55.7)	42 (56.8)	0.820
26 mm	54 (40.0)	24 (39.3)	30 (40.5)	
29 mm	5 (3.7)	3 (4.9)	2 (2.7)	
Procedural success	129 (95)	57 (93.4)	73 (97.7)	0.175
Valve embolisation	0	0	1 (1.4)	1.00
Valve in valve	5 (3.7)	4 (6.6)	1 (1.4)	0.175
Conversion to open heart surgery	1 (0.7)	1 (1.6)	0	0.452
Invasive haemodynamic parameters				
Cardiac output preimplant (l/min)	3.41±1.31	3.44±1.48	3.39±1.60	0.860
Cardiac output postimplant (l/min)	4.19±1.60	4.13±1.78	4.25±1.45	0.702
SPAP preimplant (mm Hg)	35±11	34±11	35±10	0.483
SPAP postimplant (mm Hg)	40±12	41±12	39±12	0.228
SVR preimplant (dyne·s/cm ⁵)	2035±808	2039±763	2031±849	0.955
SVR postimplant (dyne·s/cm ⁵)	1694±769	1728±709	1665±820	0.677
PVR preimplant (dyne·s/cm ⁵)	223±132	237±143	211±121	0.276
PVR postimplant (dyne·s/cm ⁵)	234±142	261±171	211±109	0.084

Values are mean±SD, n (%).

*Only available in patients with history of COPD.

CABG, coronary artery bypass graft; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; LVEF, left ventricular ejection fraction; PVR, pulmonary vascular resistance; SPAP, systolic pulmonary artery pressure; STS-PROM, Society of Thoracic Surgeons predicted risk of mortality; SVR, Systemic vascular resistance.

were in the non-TEA group. The 30-day/in-hospital mortality rate was significantly higher in the non-TEA group (22.9%) compared with the TEA group (2.7%), $p<0.001$.

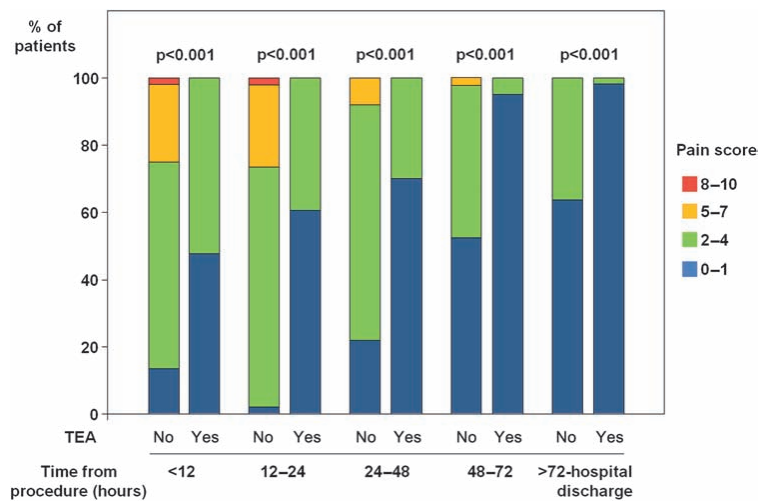
Late outcomes

Median follow-up of the study population was 12 (9–24) months, with no differences between the TEA (12 (7–22) months) and non-TEA (13 (12–33) months) groups, $p=0.12$. Survival curves up to 1-year follow-up are shown in figure 2.

Although there were no differences in late cardiovascular events or mortality beyond the periprocedural period, 1-year mortality remained significantly higher in the non-TEA group as compared with the TEA group (31.1% vs 10.8%, $p=0.005$). Univariable and multivariable predictors of cumulative late mortality are shown in table 4. The independent predictors of cumulative late mortality in the multivariable analysis were the STS score (HR: 1.10 for each increase of 1%, 95% CI 1.01 to 1.20, $p=0.027$) and the non-use of TEA (HR: 2.39, 95% CI 1.04 to 5.49, $p=0.039$).

Valvular heart disease

Figure 1 Postoperative pain scores at different time periods, grouped according to the use of thoracic epidural analgesia TEA: thoracic epidural analgesia.



Propensity score-matched cohort

There were no differences in baseline characteristics between TEA and non-TEA groups among the 100 patients (TEA=50, non-TEA=50) included in the propensity score-matched cohort (table 5). Periprocedural and late events of the propensity-matched cohort are shown in table 6. Similar to the global study population analyses, TEA was associated with a lower rate of respiratory complications ($p<0.001$), NOAF ($p<0.001$), and a smaller increase in CK-MB ($p=0.038$). The 30-day/in-hospital

and 1-year mortality rates were lower in the TEA group ($p<0.05$). The Kaplan–Meier survival curves for the propensity score-matched TEA and non-TEA groups are shown in figure 3.

DISCUSSION

Several studies have shown that TEA is very effective in ensuring appropriate pain control following thoracic surgery, and some authors consider this anaesthetic technique to be the

Table 2 Acute and late outcomes, according to the use of thoracic epidural analgesia

Variables	Study population n = 135	Thoracic epidural analgesia		p Value
		No n = 61	Yes n = 74	
30-day/in-hospital outcomes				
Orotracheal reintubation	16 (11.9)	14 (22.9)	2 (2.7)	<0.001
Tracheostomy	6 (4.4)	6 (9.8)	0	0.007
Pneumonia	11 (8.1)	9 (14.8)	2 (2.7)	0.022
Respiratory complications*	22 (16.3)	20 (32.8)	2 (2.7)	<0.001
Sepsis	12 (8.9)	10 (16.4)	2 (2.7)	0.006
Haemodialysis	3 (2.2)	1 (1.6)	2 (2.7)	0.677
Stroke	7 (5.2)	3 (4.9)	4 (5.4)	1.00
Myocardial infarction	2 (1.5)	2 (3.3)	0	0.202
Peak CK-MB (ug/l)	22.0 (16.1–32.0)	26.5 (19.1–37.6)	19.8 (15.0–30.0)	0.002
Peak cardiac troponin T (ug/l)	0.74 (0.51–1.04)	0.80 (0.52–1.34)	0.73 (0.47–0.93)	0.013
New-onset atrial fibrillation	38 (28.1)	28 (45.9)	10 (13.5)	<0.001
Major bleeding	23 (17.0)	13 (21.3)	10 (13.5)	0.253
Hospital length (days, IQR)	8 (7–13)	10 (7–16)	8 (6–10)	0.015
30-day death	14 (10.3)	12 (19.7)	2 (2.7)	0.002
In-hospital death	16 (11.9)	14 (22.9)	2 (2.7)	<0.001
30 day/in-hospital death	16 (11.9)	14 (22.9)	2 (2.7)	<0.001
Late (>30-day/in-hospital to 1-year) outcomes				
Stroke	1 (0.7)	0	1 (1.4)	1.00
Myocardial infarction	1 (0.7)	1 (1.6)	0	0.444
Death	11 (8.1)	5 (8.2)	6 (8.1)	0.750
Late (1-year) cumulative outcomes				
Stroke	8 (5.9)	3 (4.9)	5 (6.8)	0.729
Myocardial infarction	3 (2.2)	3 (4.9)	0	0.089
Death	27 (20.0)	19 (31.1)	8 (10.8)	0.005

Values are mean±SD, n (%) or median (IQR).
*Pneumonia or respiratory failure leading to reintubation and/or tracheostomy.
CK-MB: Creatine kinase-MB.

Valvular heart disease

Table 3 Characteristics of patients who died at 30 days or in-hospital (n=16)

Age	STS-PROM score (%)	Epidural analgesia	Time to death (days from procedure)	Cause of death
71	8.1	No	4	Mesenteric ischaemia (septic shock)
72	10.1	Yes	10	Ischaemic colitis
76	7.5	No	2	Cardiogenic shock
77	6.9	No	27	ARDS
79	11.5	Yes	2	Cardiogenic shock
81	3.3	No	16	ARDS
85	5.3	No	28	Sudden death
85	13.4	No	4	Cardiogenic shock
85	12.1	No	17	Pneumonia (septic shock)
85	26.1	No	44	Respiratory failure
86	6.1	No	13	Cardiac failure
86	21.4	No	15	Pneumonia (septic shock)
88	5.4	No	15	Pneumonia (septic shock)
88	6.3	No	10	Respiratory failure
96	15.3	No	3	Cardiogenic shock
98	21.9	No	35	Cardiogenic shock

STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons predicted risk of mortality; ARDS: acute respiratory distress syndrome.

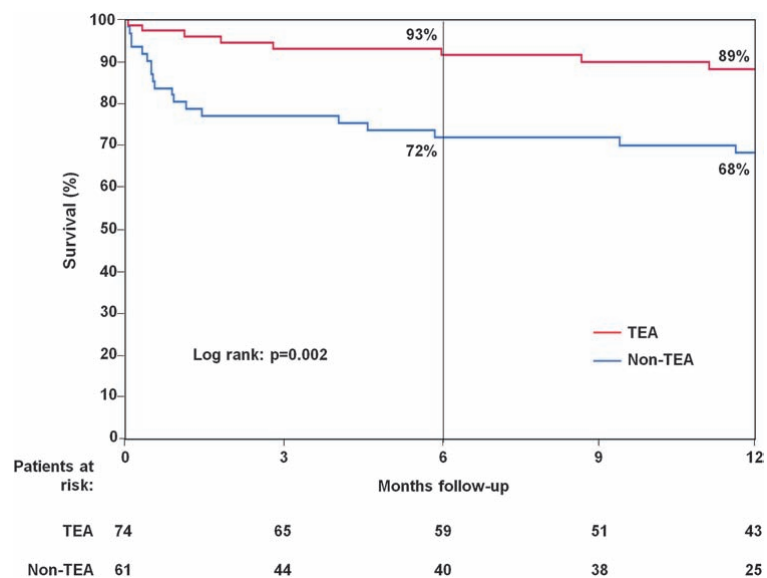
gold standard for postoperative analgesia following thoracic interventions.^{8–12, 16} Since lateral thoracotomy may be more painful than mid-sternotomy due to rib spreading and intercostal nerve injury,¹⁷ optimization of postoperative analgesia might be even more important in such cases. Nonetheless, the use of TEA in patients undergoing TA-TAVI has been limited to a single case report,¹² and no studies, to date, have evaluated the efficacy and safety of this technique of anaesthesia in this setting. The present study showed that TEA was highly effective in providing postoperative analgesia following TA-TAVI. About 50% of the patients treated with TEA experienced either no pain or only minimal pain within the first 48 h following the procedure, and >90% at later time-points, and these pain score

levels were far lower than those observed in patients treated with intercostal local analgesia.

Some concerns have been raised about potential complications associated with TEA, such as epidural haematoma in the setting of cardiac surgery, especially because of the use of antithrombotic therapies.¹⁸ However, several studies have shown that TEA is safe in this setting,^{8–11, 18} and recent studies have also suggested that anticoagulant therapy is safe in the presence of, or upon removal of, an epidural catheter.^{19, 20} Consistent with these previous reports, we observed no local complications associated with TEA despite the use of antithrombotic therapy both before and after insertion of the epidural catheter. Concerns have also been raised regarding the use of epidural anaesthesia in patients with aortic stenosis because of the risk of severe hypotension. However, there have been several reports on the safety of using epidural anaesthesia for non-cardiac and cardiac surgery in the presence of aortic stenosis,^{21–23} and the present study also showed that this approach was not associated with any significant haemodynamic complication in patients undergoing TA-TAVI.

The use of TEA has been associated with a lower rate of cardiovascular complications following cardiac or thoracic surgery.^{9–11} Several studies have shown a significant reduction in NOAF after cardiac surgery, most likely due to the sympatholytic effects of TEA. We recently reported that NOAF is a frequent complication following TAVI, especially with the TA approach.²⁴ The present study showed that TEA was associated with a significant reduction in AF episodes, with more than a fivefold decrease in the incidence of NOAF after TA-TAVI. In addition, some studies have suggested a reduction in myocardial ischaemia and infarction with epidural analgesia following cardiac and non-cardiac surgery.^{8–11} We have previously shown that TA-TAVI is systematically associated with some degree of myocardial injury as evaluated by cardiac biomarker rise.²⁵ While puncture of the left ventricular apex is probably the main cause of post-procedural cardiac biomarker rise, the reduction in myocardial injury with TEA observed in the present study suggests that other mechanisms are also involved. Most patients

Figure 2 Kaplan–Meier survival curves at 12-month follow-up in patients with and without thoracic epidural analgesia during the TA-TAVI procedure TEA: thoracic epidural analgesia.



Valvular heart disease

Table 4 Univariable and multivariable predictors of cumulative late mortality

	Univariable model		Multivariable model	
	HR (95% CI)	p Value	HR (95% CI)	p Value
eGFR <60 ml/min	2.27 (1.03 to 4.98)	0.041	2.22 (0.86 to 5.76)	0.099
STS-PROM score (%)	1.09 (1.04 to 1.16)*	0.001	1.10 (1.01 to 1.20)*	0.027
Frailty	2.44 (1.05 to 5.70)	0.039	1.96 (0.82 to 4.67)	0.129
No thoracic epidural analgesia	2.59 (1.19 to 5.65)	0.016	2.39 (1.04 to 5.49)	0.039

*For each increase of 1%.
eGFR: estimated glomerularfiltration rate; STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons predicted risk of mortality.

with severe aortic stenosis have some degree of myocardial hypertrophy, and the hyperadrenergic response associated with non-optimal analgesia following TA-TAVI might be associated with higher perioperative myocardial oxygen consumption leading to myocardial ischaemia and greater cardiac biomarker rise. Also, the higher incidence of NOAF episodes in the absence of TEA may have contributed to the greater degree of myocardial injury observed in this group.

Thoracic surgery has been associated with a postoperative worsening in pulmonary function due to diaphragmatic dysfunction, decreased chest wall compliance and pain-limited inspiration, and this might translate into a higher incidence of postoperative atelectasia pneumonia and hypoxaemia.^{8,26} Indeed, the deleterious effects of thoracotomy on pulmonary function might be even more pronounced in elderly patients, who frequently exhibit a reduced pulmonary capacity prior to the intervention.²⁷ The use of TEA in thoracic and cardiac surgery has been associated with a significant improvement in postoperative pulmonary function, shorter time to extubation, and a lower rate of pulmonary complications, such as pneumonia or

respiratory insufficiency.^{8,23,28} The present study showed that TEA was associated with a more rapid extubation time and a dramatic reduction in pulmonary complications, such as nosocomial pneumonia, or the need for orotracheal reintubation or tracheostomy due to respiratory failure following TA-TAVI. Of note, pulmonary complications were the cause of death in about half of the patients who died during the postoperative period, and all fatal pulmonary complications occurred in patients who did not receive TEA for perioperative analgesia. This, in turn, translated into a risk of perioperative mortality that was approximately nine times greater among those patients not receiving TEA (approximately six times greater after propensity matching), strongly suggesting an important role for TEA in reducing pulmonary complications and improving clinical outcomes (including survival) following TA-TAVI. The use of TEA has been associated with an improvement in survival following cardiac surgery and intermediate to high-risk non-cardiac surgery.^{9-11,29} This postoperative mortality reduction with TEA has been partially attributed to a reduction in surgical stress response, cardiac complications, pulmonary complications, infectious complications and postoperative pain.

The dramatic effect of TEA on mortality in our study might be related to the characteristics of the study population, with a combination of very advanced age, severe aortic stenosis and a high prevalence of major cardiac and non-cardiac comorbidities, such as cardiac failure, pulmonary hypertension, chronic obstructive pulmonary disease or frailty. Thoracotomy probably has a more pronounced deleterious impact in this very high-risk group of patients. Interestingly, Kempfert *et al*³⁰ have recently reported that a reduced pulmonary capacity was the most important predictive factor of worse outcomes in a large series of patients undergoing TA-TAVI. It is therefore not surprising that any measure leading to a reduction of the negative effects of thoracotomy, such as the use of TEA, translates into major improvement in clinical outcomes. Recent large multicenter TAVI studies have reported 30-day and 1-year mortality rates associated with TA-TAVI of ~12% and ~30%, respectively,³⁻⁷ rates that are somewhat higher than those reported for patients treated via the transfemoral approach in the same studies. Also, the PARTNER investigators have reported that among patients at high risk of surgical complications, TA-TAVI did not result in any measurable quality-of-life benefits at 1- and 6-month follow-up, as compared with surgical aortic valve replacement, findings that differed from the substantial early quality-of-life benefits of TAVI among patients suitable for the transfemoral approach.³¹ While these findings might be explained in part by the higher risk profile of the patients treated by TA approach, the present study provides important insight into the prognostic importance of postoperative pain management in such patients. The absence of fatal pulmonary complications and the very low perioperative mortality rate (<3%) in the TEA group as compared with the non-TEA group (>20%) strongly suggest that optimisation of postoperative care/analgesia might be a key factor to improve

Table 5 Baseline characteristics of the propensity score-matched cohort (n=100), according to the use of thoracic epidural analgesia

	Thoracic epidural analgesia		p Value
	No n=50	Yes n=50	
Age, years	80±9	78±8	0.281
Males	22 (44.0)	18 (36.0)	0.541
Diabetes	17 (34.0)	19 (38.0)	0.835
Dyslipidemia	42 (84.0)	43 (86.0)	1.00
Hypertension	47 (94.0)	47 (94.0)	1.00
Coronary artery disease	33 (66.0)	35 (70.0)	0.831
Previous myocardial infarction	23 (46.0)	21 (42.0)	0.841
Previous atrial fibrillation	15 (30.0)	13 (26.0)	0.824
Prior CABG	21 (42.0)	18 (36.0)	0.682
Prior stroke	2 (4.0)	4 (8.0)	0.678
Peripheral vascular disease	19 (38.0)	27 (54.0)	0.160
COPD	16 (32.0)	16 (32.0)	1.00
eGFR <60 ml/min	31 (62.0)	35 (70.0)	0.527
STS-PROM score (%)	9.1±5.5	8.4±3.8	0.567
Frailty	8 (16.0)	9 (18.0)	1.00
Severely calcified or porcelain aorta	14 (28.0)	16 (32.0)	0.828
Mean aortic gradient (mm Hg)	42.3±16.6	40.4±17.0	0.566
Aortic valve area (cm ²)	0.62±0.16	0.67±0.23	0.266
LVEF (%)	55±13	54±12	0.809
LVEF<40	6 (12.0)	9 (18.0)	0.579
SPAP (mm Hg)	46±13	43±13	0.403
Moderate/severe mitral regurgitation	19 (38.0)	14 (28.0)	0.395

Values are mean±SD, n (%). CABG, coronary artery bypass graft; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; eGFR, estimated glomerularfiltration rate; LVEF, left ventricular ejection fraction; PAP, systolic pulmonary artery pressure; STS-PROM, Society of Thoracic Surgeons predicted risk of mortality.

Valvular heart disease

Table 6 Acute and late outcomes of the propensity score-matched cohort (n=100), according to the use of thoracic epidural analgesia

Variables	Thoracic epidural analgesia		p Value
	No n= 50	Yes n= 50	
30-day/in-hospital outcomes			
Orotracheal reintubation	10 (20.0)	1 (2.0)	0.004
Tracheostomy	5 (10.0)	0	0.056
Pneumonia	8 (16.0)	2 (4.0)	0.046
Respiratory complications*	16 (32.0)	2 (4.0)	<0.001
Sepsis	9 (18.0)	2 (4.0)	0.025
Stroke	3 (6.0)	3 (6.0)	1.00
Myocardial infarction	1 (2.0)	0	0.315
Peak CK-MB (ug/l)	24.5 (18.1–32.9)	19.8 (15.3–30.0)	0.038
Peak cardiac troponin T (ug/l)	0.74 (0.52–1.32)	0.76 (0.50–0.95)	0.343
New-onset atrial fibrillation	26 (52.0)	8 (16.0)	<0.001
Major bleeding	10 (20.0)	8 (16.0)	0.569
Hospital length (days, IQR)	10 (7–16)	8 (7–10)	0.058
30-day death	10 (20.0)	2 (4.0)	0.014
In-hospital death	12 (24.0)	2 (4.0)	0.004
30 day/in-hospital death	12 (24.0)	2 (4.0)	0.004
Late (>30-day/in-hospital to 1-year) outcomes			
Stroke	0	1 (2.0)	1.00
Myocardial infarction	0	0	—
Death	3 (6.0)	4 (8.0)	1.00
Late (1 year) cumulative outcomes			
Stroke	3 (6.0)	4 (6.0)	1.00
Myocardial infarction	1 (2.0)	0	0.315
Death	15 (30.0)	6 (12.0)	0.026

Values are n (%) or median (IQR).

*Pneumonia or respiratory failure leading to reintubation and/or tracheostomy.
CK-MB, Creatine kinase-MB.

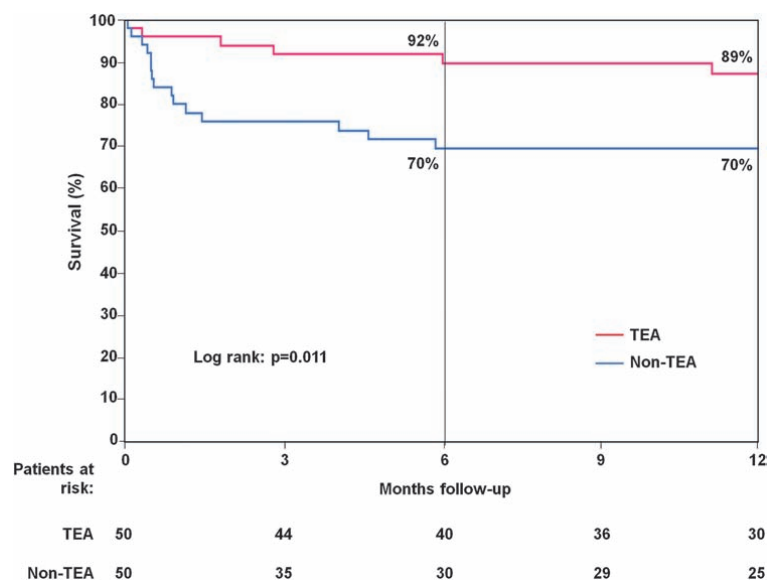
clinical outcomes in the very high-risk group of patients undergoing TA-TAVI. This is further supported by the fact that, in addition to the STS score, the non-use of TEA remained the most important predictor of mortality at midterm follow-up. The confirmation of these results in larger studies would represent a paradigm shift in the perioperative management of such

patients that could yield substantial reductions in morbidity and improved short- and long-term survival following TA-TAVI.

Study limitations

The main limitation of this study is its non-randomised nature. However, we do not believe that confounding was the main

Figure 3 Kaplan–Meier survival curves at 12-month follow-up in patients with and without thoracic epidural analgesia during the TA-TAVI procedure for the propensity score-matched cohort (n=100) TEA: thoracic epidural analgesia.



Valvular heart disease

explanation for our findings since the selection of patients for TEA was based mainly on the comfort level of the anaesthesiologist with this technique, which led to similar patient characteristics in the two groups. The fact that our results were similar in both risk-adjusted and propensity-matched analyses lends further support to the validity of our findings. Nonetheless, future randomised studies will be necessary to confirm these findings. Although no complications were associated with the use of the epidural catheter, larger studies are needed to further demonstrate the safety of TEA in TA-TAVI procedures.

In conclusion, perioperative analgesia management with TEA was associated with a dramatic reduction in pulmonary and cardiovascular complications and death following TA-TAVI for the treatment of severe aortic stenosis in patients considered to be at very high or prohibitive surgical risk. These findings highlight the importance of the potential negative effects of thoracotomy in this challenging group of elderly patients with multiple comorbid conditions. The results of this study strongly suggest that the optimisation of the perioperative management, and particularly postoperative analgesia following TA-TAVI, would represent a major step forward in improving the results associated with these procedures.

Contributors All authors have read and approved submission of the manuscript. All authors have contributed to this work as follows: (1) substantial contributions to the conception and design, acquisition of data or analysis and interpretation of data; (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and (3) final approval of the version to be published.

Funding Dr IJA-S received support from the Institute of Heart Sciences (IICOR, Clinical Hospital of Valladolid, Spain).

Competing interests Dr ED is consultant for Edwards Lifesciences; Dr DJC has received research grant support from Edwards Lifesciences and Medtronic Inc. Dr JR-C is consultant for Edwards Lifesciences and St Jude Medical.

Ethics approval The study protocol was performed in accordance with the institutional ethics committee.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERENCES

1. **Rodés-Cabau J.** Transcatheter aortic valve implantation: current and future approaches. *Nat Rev Cardiol* 2012;**9**:15–29.
2. **Vahanian A,** Himbert D, Brochet E. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis. *Heart* 2010;**96**:1849–56.
3. **Webb JG,** Altwegg L, Boone RH, et al. Transcatheter aortic valve implantation: impact on clinical and valve-related outcomes. *Circulation* 2009;**119**:3009–16.
4. **Thomas M,** Schymik G, Walther T, et al. One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 2011;**124**:425–33.
5. **Gilard M,** Etchanchinoff H, lung B, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med* 2012;**366**:1705–15.
6. **Moat N,** Ludman P, de Belder MA, et al. Long term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high risk patients with severe aortic stenosis. The UK TAVI registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:2130–8.
7. **Smith CR,** Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;**364**:2187–98.
8. **Joshi GP,** Bonnet F, Shah R, et al. A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for post-thoracotomy analgesia. *Anesth Analg* 2008;**107**:1026–40.

9. **Moraca RJ,** Sheldon DG, Thirlby RC, et al. The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice. *Ann Surg* 2003;**238**:663–73.
10. **Svircevic V,** van Dijk D, Nierich AP, et al. Meta-analysis of thoracic epidural anesthesia versus general anesthesia for cardiac surgery. *Anesthesiology* 2011;**114**:271–82.
11. **Bignami E,** Landoni G, Biondi-Zoccai GG, et al. Epidural analgesia improves outcome in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;**24**:586–97.
12. **Mukherjee C,** Walther T, Borger MA, et al. Awake transapical aortic valve implantation using thoracic epidural anesthesia. *Ann Thorac Surg* 2009;**88**:992–4.
13. **Rodés-Cabau J,** Dumont E, De LaRochelière R, et al. Feasibility and initial results of percutaneous aortic valve implantation including selection of the transfemoral or transapical approach in patients with severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2008;**102**:1240–6.
14. **Horlocker TT,** Wedel DJ, Rowlingson JC, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines. *Reg Anesth Pain Med* 2010;**35**:64–101.
15. **Leon MB,** Piazza N, Nikolsky E, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter Aortic Valve Implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:253–69.
16. **Hemmerling TM,** Djaiani G, Babb P, et al. The use of epidural analgesia in cardiac surgery should be encouraged. *Anesth Analg* 2006;**103**:1592–3.
17. **Walther T,** Falk V, Metz S, et al. Pain and quality of life after minimally invasive versus conventional cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1999;**67**:1643–7.
18. **Gogarten W.** The influence of new antithrombotic drugs on regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;**19**:545–50.
19. **Green L,** Machin SJ. Managing anticoagulated patients during neuraxial anesthesia. *Br J Haematol* 2010;**149**:195–208.
20. **Liu SS,** Buvanendran A, Viscusi ER, et al. Uncomplicated removal of epidural catheters in 4365 patients with international normalized ratio greater than 1.4 during initiation of warfarin therapy. *Reg Anesth Pain Med* 2011;**36**:231–5.
21. **Ho MC,** Beathe JC, Sharrock NE, et al. Hypotensive epidural anesthesia in patients with aortic stenosis undergoing total hip replacement. *Reg Anesth Pain Med* 2008;**33**:129–33.
22. **Ioscovich AM,** Goldszmidt E, Fadeev AV, et al. Peripartum anesthetic management of patients with aortic valve stenosis: a retrospective study and literature review. *Int J Obstet Anesth* 2009;**18**:379–86.
23. **Bracco D,** Noiseux N, Dubois MJ, et al. Epidural anesthesia improves outcome in cardiac surgery: a single-center study of a 1293-patient cohort. *Heart Surg Forum* 2007;**10**:E449–58.
24. **Amat-Santos IJ,** Rodés-Cabau J, Urena M, et al. Incidence, predictive factors, and prognostic value of new-onset atrial fibrillation following transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:178–88.
25. **Rodés-Cabau J,** Gutierrez M, Bagur R, et al. Incidence, predictive factors, and prognostic value of myocardial injury following uncomplicated transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:1988–99.
26. **Richardson J,** Sabanathan S, Shah R, et al. Post-thoracotomy spirometric lung function: the effect of analgesia. A review. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999;**40**:445–56.
27. **Scarlata S,** Pedone C, Conte ME, et al. Accuracy of spirometry in diagnosing pulmonary restriction in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2009;**57**:2011–17.
28. **Ballantyne JC,** Carr DB, deFerranti S, et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 1998;**86**:598–612.
29. **Wijesundera DN,** Beattie WS, Austin PC, et al. Epidural anaesthesia and survival after intermediate-to-high risk non-cardiac surgery: a population-based cohort study. *Lancet* 2008;**372**:562–9.
30. **Kempfert J,** Rastan A, Holzhey D. Transapical aortic valve implantation: analysis of risk factors and learning experience in 299 patients. *Circulation* 2011;**124**(11 Suppl): S124–9.
31. **Reynolds MR,** Magnuson EA, Wang K, et al. Health-related quality of life after transcatheter or surgical aortic valve replacement in high risk patients with severe aortic stenosis: results from the PARTNER trial (cohort A). *J Am Coll Cardiol*. In press.