



**UNIVERSIDAD DE VALLADOLID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología

**RETOS EN EL IMPLANTE DE PRÓTESIS  
AÓRTICA A TRAVÉS DE CATÉTER EN  
PACIENTES DE RIESGO QUIRÚRGICO  
BAJO E INTERMEDIO**

Trabajo de investigación presentado por  
D. Javier Castrodeza Calvo  
para optar al grado de doctor en Medicina  
por la Universidad de Valladolid

**Madrid, 2021**

Directores de Tesis:

Dr. D. J. Alberto San Román

Dr. D. Ignacio J. Amat Santos

## *Índice:*

### ***1. Introducción***

#### **1.1. INTRODUCCIÓN Y CONTENIDO**

#### **1.2. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA**

1.2.1. La estenosis aórtica y la asociación con aorta en porcelana

1.2.2. Implante percutáneo de prótesis valvular aórtica en pacientes de riesgo bajo e intermedio: Evidencias actuales

1.2.3. La variación de la enfermedad valvular concomitante tras el tratamiento percutáneo de la estenosis aórtica

#### **1.3. JUSTIFICACIÓN DE LA HOMOGENEIDAD DEL TRABAJO**

#### **1.4. EVOLUCIÓN POSTERIOR Y AVANCES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA**

### ***2. Hipótesis***

### ***3. Objetivos generales***

### ***4. Métodos***

#### **4.1. MARCO DEL ESTUDIO**

#### **4.2. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN**

#### **4.3. VARIABLES ANALIZADAS**

#### **4.4. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS**

## **4.5. MÉTODOS ESTADÍSTICOS**

## **4.6. ASPECTOS METODOLÓGICOS ESPECÍFICOS**

4.6.1. Comparación mediante análisis de propensión de TAVI frente a cirugía convencional en pacientes con estenosis aórtica de riesgo intermedio y bajo

4.6.2. Alternativas terapéuticas después de la esternotomía interrumpida en el momento del reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica en la era TAVI: experiencia de cinco centros y revisión sistemática

4.6.3. La insuficiencia tricuspídea, pero no la mitral, determina la mortalidad después de TAVI en pacientes con insuficiencia mitral residual menos que significativa

## **5. Resultados**

### **5.1. ARTÍCULO I**

### **5.2. ARTÍCULO II**

### **5.3. ARTÍCULO III**

## **6. Discusión**

## **7. Limitaciones y Contribuciones a la práctica clínica**

## **8. Conclusiones finales**

## **9. Referencias**

## **10. Anexos**

**ANEXO I: Variables incluidas en la base de datos prospectiva**

**ANEXO II: Criterios de VARC-II.**

**ANEXO III: Artículo I**

**ANEXO IV: Artículo II**

**ANEXO V: Artículo III**

## *Abreviaturas*

**ACV:** accidente cerebrovascular.

**BAV:** bloqueo auriculo – ventricular.

**CABG:** coronary artery bypass grafting.

**EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**ERC:** enfermedad renal crónica.

**ETT:** ecocardiograma transtorácico.

**FA:** fibrilación auricular.

**FEVI:** fracción de eyección ventricular izquierda.

**HR:** hazard ratio.

**HTP:** hipertensión pulmonar.

**IAo:** insuficiencia aórtica.

**IC:** intervalo de confianza.

**ICP:** intervención coronaria percutánea.

**IM:** insuficiencia mitral.

**IT:** insuficiencia tricúspide.

**MCP:** marcapasos.

**NYHA:** New York Heart Association.

**OR:** odds ratio.

**PSAP:** presión sistólica de la arteria pulmonar.

**BRIHH:** bloqueo de rama izquierda del haz de His.

**RVA:** recambio valvular aórtico.

**TA:** transapical.

**TAo:** transaórtico.

**TAVI:** transcatheter aortic valve implantation.

**TF:** transfemoral.

**TSc:** trans-subclavio.

*Dedicado a mis padres y a mi mujer*

*“El hombre ha de ser esclavo de la acción si quiere vivir”*

*“Vivir no es sólo existir, sino existir y crear, saber gozar y sufrir y  
no dormir sin soñar. Descansar, es empezar a morir”*

**Gregorio Marañón**



## ***Resumen***

Esta tesis expone los resultados de tres publicaciones sobre el implante de prótesis aórtica transcatóter y escenarios clínicos en pacientes de riesgo quirúrgico bajo e intermedio.

El primer trabajo se titula “Comparación mediante análisis de propensión de TAVI frente a cirugía convencional en pacientes con estenosis aórtica de riesgo intermedio y bajo” y se publicó en *Cardiology Journal*, revista del cuarto cuartil con factor de impacto de 1.256 en 2016. El artículo fue seleccionado por los editores de la revista en 2017 como uno de los 10 con mayor número de descargas hasta esa fecha. Aunque los resultados de TAVI en pacientes de riesgo intermedio-bajo se habían validado en un gran ensayo aleatorizado, había pocos estudios al respecto. Reclutamos a 362 pacientes consecutivos con estenosis aórtica grave y riesgo intermedio-bajo tratados con TAVI (n = 103) o RVA (n = 259) entre 2009 y 2014. Los pacientes fueron emparejados según edad, sexo, logEuroSCORE y uso de bioprótesis. Los principales hallazgos fueron tasas comparables de mortalidad y accidente cerebrovascular a un año, con mejores gradientes transvalvulares con TAVI, pero con mayor grado de insuficiencia aórtica que, de hecho, fue un predictor independiente de mortalidad en el seguimiento.

El segundo trabajo se titula “Alternativas terapéuticas después de la esternotomía interrumpida en el momento del reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica en la era TAVI: experiencia de cinco centros y revisión sistemática” y se publicó en la revista *International Journal of Cardiology*, revista del primer cuartil con un factor de impacto de 6.189 en 2016.



En este trabajo se describen 31 casos de esternotomía interrumpida en el momento de una sustitución valvular aórtica quirúrgica planificada. Todos estos casos ocurrieron durante la era TAVI en cada uno de los centros participantes, por lo que la opción TAVI estaba disponible en todas ellos. La mayoría de los pacientes (30 de 31) fueron tratados por vía percutánea mediante procedimientos TAVI, mientras que en un solo caso se acometió la cirugía. Los resultados intrahospitalarios arrojaron un 12,9% de muerte intrahospitalaria y un 63% de complicaciones intrahospitalarias como insuficiencia cardíaca (9,6%), hemorragia mayor (6,9%) y lesión renal aguda (9,6%). Los pacientes de mayor edad, aquellos con cirugía cardíaca previa y menor tiempo desde la esternotomía interrumpida hasta la siguiente intervención mostraron mayor mortalidad a los seis meses. Aproximadamente 1 de cada 5 pacientes falleció a los seis meses de seguimiento. Además, se realizó una búsqueda bibliográfica con una revisión sistemática de los casos de esternotomía interrumpida descritos hasta la fecha. Se recogieron 30 casos, cuyos resultados se describen en el trabajo. Es destacable que la tasa de complicaciones fue alta tanto en el registro multicéntrico como en los casos de la revisión sistemática, lo que indica que se trata de una población de riesgo en la que una evaluación sistemática previa al procedimiento mediante técnicas de imagen es fundamental.

El tercer trabajo se titula “La insuficiencia tricuspídea, pero no la mitral, determina la mortalidad después de TAVI en pacientes con insuficiencia mitral residual menos que significativa” y se publicó en Revista Española de Cardiología, revista del primer cuartil con factor de impacto de 5.078 en 2018. El implante de prótesis aórtica transcáteter ha surgido como una estrategia de tratamiento para pacientes con enfermedad multivalvular, pero el impacto de la insuficiencia mitral concomitante ha recibido una evaluación limitada

en los principales ensayos sobre TAVI. En muchos pacientes sometidos a TAVI, la insuficiencia mitral concomitante suele ser de gravedad leve a moderada. Además, aunque algunos estudios han evaluado el impacto de la insuficiencia tricuspídea y la presencia de hipertensión pulmonar (HTP) post-TAVI, el papel que juega el corazón derecho y su hemodinámica en los resultados clínicos tras TAVI se desconoce si hay enfermedad mitral no significativa concomitante. El objetivo del trabajo fue describir una población TAVI con insuficiencia mitral no significativa concomitante y su evolución tras TAVI y lograr una mejor comprensión de la interacción entre la enfermedad valvular mitral y aórtica de cara a arrojar más luz sobre los resultados relacionados con TAVI. Se estudió a una población de 813 pacientes de varios centros en España. El 37,3% presentó IM moderada, con resultados comparables intrahospitalarios y de mortalidad a 6 meses frente a IM < 2 (11,9 frente a 9,4%; p = 0,257). Sin embargo, experimentaron más rehospitalizaciones y peor clase de la *New York Heart Association*. Solo un 3,8% demostró un aumento en el grado de IM > 2 tras TAVI. La presencia de IT moderada/grave se asoció con una mortalidad intrahospitalaria y de seguimiento del 13 y el 34,1% respectivamente, independientemente del grado de IM. La IT moderada-grave fue predictor independiente de mortalidad. La presencia de IM moderada no supuso mayor mortalidad a corto-medio plazo tras TAVI, pero se asoció con más rehospitalizaciones. La presencia de IT moderada/grave implicó mayor mortalidad. Los resultados sugieren realizar una evaluación minuciosa de los mecanismos subyacentes entre ambas insuficiencias valvulares para determinar la mejor estrategia terapéutica y evitar la futilidad relacionada con TAVI.

Este artículo ha recibido, en 2021, el segundo premio de la Sociedad Española de Cardiología a los artículos publicados en Revista Española de Cardiología con mayor repercusión internacional a medio plazo.

# ***1. Introducción***

## **1.1. INTRODUCCIÓN Y CONTENIDO**

La estenosis aórtica degenerativa es la enfermedad valvular degenerativa más frecuente en nuestro medio (**ref 1**). Afecta a más del 7% de pacientes con edades superiores a los 80 años (**ref 2**). Durante años, el tratamiento “*gold standard*” ha consistido en la cirugía de reemplazo valvular aórtico cuando el paciente presentaba una estenosis aórtica severa acompañada de síntomas (**ref 3**). Todo ello siempre y cuando el paciente presentase un riesgo quirúrgico asumible. Para el resto de casos, el tratamiento aplicado era conservador, que conlleva una tasa de mortalidad de 50% a dos años (**ref 4-5**).

El desarrollo del implante de prótesis aórtica transcatóter (TAVI – *Transcatheter Aortic Valve Implantation*) ha cambiado este escenario de forma radical. El primer implante de una prótesis valvular aórtica transcatóter se realizó de la mano del equipo de Alain Cribier en 2002. Desde ese momento, el desarrollo de esta tecnología ha sido vertiginoso, con la rápida aparición de dos dispositivos percutáneos con los que se ha realizado prácticamente toda la experiencia inicial en la práctica clínica: la prótesis valvular cardiaca transcatóter balón-expandible SAPIEN (Edwards Lifesciences, Irvine, California, USA) y el sistema auto-expandible CoreValve (Medtronic, Minnesota, MN, USA) (**ref 6**).

De forma resumida, existen dos tipos de endoprótesis percutáneas: balón expandibles y auto-expandibles. Ambas están constituidas por material biológico y se implantan por dentro de la válvula aórtica. Habitualmente, el implante está precedido por la dilatación de la válvula nativa con balón y posteriormente, tanto la prótesis expandible con

balón como la auto-expandible, son implantadas en posición anular, usando como guía la radioscopia. Algunas de las características de ambas prótesis se resumen en la **tabla I**.

Diferencias entre los sistemas de prótesis aórtica transcáteter actuales								
Nombre		Material		Sistema de liberación	Tamaños valvulares	Diámetro mínimo	Reposicionable	Recuperable
Sapien (Edwards Lifesciences)	3	Válvula de tejido pericárdico bovino y cromocobalto expandible	de	TF: Edwards eSheath 14 F, 16 F. TA, TAo: Certeza 18 F, 21 F.	20 mm 23 mm 26 mm 29 mm	≥ 5 mm (Sapien 3 23, 26 mm) ≥ 5,5 mm (Sapien 3 29 mm)	No	No
Evolut R (Medtronic)		Válvula de tejido pericárdico porcino; marco de nitinol autoexpandible	de	TF, TAo, TSc: EnVeo R 14 F (23, 26, 29, 34 mm)	23 mm 26 mm 29 mm 34 mm	≥ 5 mm (Evolut R: 23, 26, 29 mm) ≥ 5,5 mm (Evolut R: 34 mm)	Sí	Sí

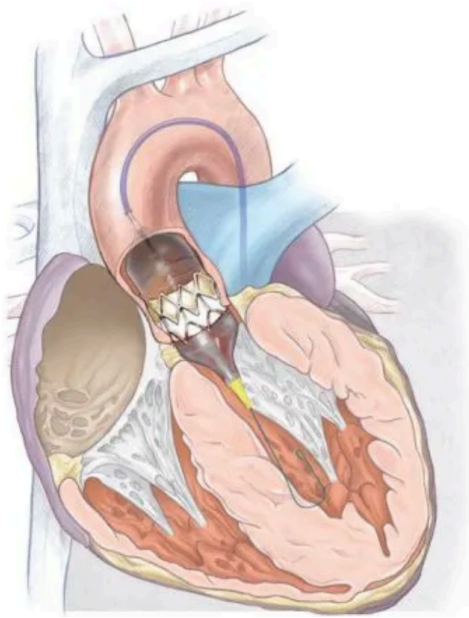
**Tabla I. Diferencias entre los principales sistemas de prótesis aórtica transcáteter actuales. F: French (grosor en mm = Fr/3). TA: Transapical. TAo: Transaórtico. TF: Transfemoral.**

Son varios los estudios aleatorizados y observacionales que demuestran la superioridad del TAVI frente al tratamiento médico conservador en pacientes de alto riesgo quirúrgico (**ref 7,8**), y resultados comparables, e incluso superiores, en pacientes con menor riesgo quirúrgico comparando TAVI con cirugía de reemplazo valvular aórtico (**ref 9,10,11,12,13,14,15**).

En comparación con la cirugía de recambio valvular, en la que la válvula enferma, degenerada y calcificada es extirpada y posteriormente se sutura la nueva prótesis, en las

tecnologías transcatóter la válvula nativa queda atrapada por fuera del dispositivo implantado que se mantiene en su posición por su fuerza radial, sin necesidad de suturas, como se muestra en la **figura 1**.

El abordaje más empleado es femoral, con necesidad de realización de técnica de Seldinger para disponer del mismo mediante introductores de diferentes tamaños e introducir por ellos el sistema de liberación de la prótesis.



**Figura 1.** Ilustración sobre implante de prótesis balón-expandible Edwards.

En 2010, el estudio aleatorizado PARTNER (*Placement of AoRTic traNscathetER valve*) comparó el empleo de TAVI frente a terapia médica estándar en pacientes inoperables y demostró en su cohorte B una reducción de la mortalidad y una mejoría en la capacidad funcional en los pacientes a los que se implantó una TAVI. En ese estudio la TAVI se asoció a un incremento en la esperanza de vida en torno a 2 años, con unos costes asociados de 50000 \$ por año de vida ganado (**ref 7**).

Dentro del mismo estudio, una segunda cohorte, la cohorte A, se comparó frente a cirugía convencional de sustitución valvular aórtica en pacientes que se consideraron operables, pero de alto riesgo quirúrgico (definido por un Society for Thoracic Surgeons-score > 10%) y objetivó que no había diferencias en supervivencia entre ambas terapias **(ref 9)**.

Desde entonces, el empleo de TAVI ha crecido de forma exponencial en los últimos años y ha agrupado a pacientes de bajo e intermedio riesgo quirúrgico dentro de las indicaciones de tratamiento, tras los resultados de varios estudios aleatorizados, entre los que destacan los estudios PARTNER 2 y PARTNER 3 **(ref 11,13)**.

Todas las guías coinciden en el hecho de que la decisión por una u otra terapia, debe ser consensuada con el paciente y presentada en una sesión multidisciplinar o *Heart Team* que incluya a todos los especialistas implicados en la atención de estos pacientes **(ref 16, 17)**.

Sin embargo, la terapia no está exenta de posibles complicaciones, entre las que se encuentran:

**Accidentes cerebrovasculares:** con una tasa actual en torno a 0,5-1% a 30 días **(ref 13)**, constituyeron una de las principales preocupaciones desde los primeros resultados publicados, dado que las tasas llegaron a alcanzar un 5-6% **(ref 7)**. Esta temible complicación fue objeto principal de estudio en el primer trabajo de la tesis, analizando su incidencia en pacientes de bajo e intermedio riesgo que se sometían a TAVI en comparación con los que se sometían a cirugía convencional.

**Trastornos de la conducción auriculoventricular:** se trata de una complicación con gran impacto en la duración de la hospitalización y los costes, ya que lleva consigo la necesidad de implante de marcapasos definitivo en algunos pacientes. Inicialmente, la tasa de marcapasos definitivo tras el implante de prótesis aórtica percutánea en algunas series superó el 20% (**ref 10**) y actualmente se registra en torno a un 17% con el sistema auto-expandible CoreValve (Medtronic, Minnesota, MN, USA) (**ref 14**). Este fenómeno puede conllevar una falta en la recuperación de la función ventricular en aquellos pacientes con disfunción de la misma previa al implante o resultar en un bloqueo de rama izquierda, que ocurre hasta en el 20% de los pacientes (**ref 18**), y cuyo impacto está asociado a mayor probabilidad de disfunción ventricular izquierda en el seguimiento y a la necesidad de implante de un dispositivo (marcapasos o desfibrilador automático implantable), fundamentalmente en los primeros 6 meses (**ref 19, 20**).

**Complicaciones vasculares:** la reducción del calibre de los catéteres ha supuesto una mejora en este aspecto, con una tasa actual de complicaciones en torno al 2% (**ref 13,14**). Además, la planificación previa de los procedimientos, con realización de angiografía femoral y de tomografía computarizada para comprobar el eje aorto-iliaco y femoral suponen un avance fundamental en la disminución de este problema.

**Complicaciones técnicas específicas:** La embolización de la prótesis, complicaciones mecánicas como la rotura del anillo aórtico, o la oclusión coronaria durante el implante, son problemas específicos de esta terapia que no ocurren en la cirugía convencional y que, actualmente, gracias a la mejora en los sistemas de implante, el aprendizaje y mejora de la técnica, y la realización sistemática de una tomografía

computarizada, ocurren en menos del 0.6% de los casos (**ref 13,14**). La importancia de la realización de una tomografía computarizada, es una de las conclusiones de nuestro segundo trabajo, de cara a planificar cualquier procedimiento, ya sea quirúrgico o percutáneo, y descartar la presencia de calcificación severa y circunferencial en la aorta.

**Insuficiencia aórtica residual:** se trata de una complicación que inicialmente penalizó a la terapia con TAVI, con tasas demasiado elevadas, condicionando mayor necesidad de implante de una segunda prótesis, necesidad de post-dilatación con un balón, con el consiguiente riesgo de rotura del anillo aórtico o de accidente cerebrovascular y mayor tasa de insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular en el seguimiento (**ref 21**). Fue, además, uno de los argumentos empleados por los defensores de la cirugía como terapia “*gold-standard*” para rebatir el auge en cuanto a indicaciones de la prótesis aórtica transcatóter. En nuestro primer trabajo, reflejamos esta realidad, con una incidencia de insuficiencia aórtica significativa del 28% en la población TAVI. Los estudios más recientes, con sistemas de última generación, arrojan mejores resultados con una incidencia del 3.5% con la prótesis CoreValve Evolut-R (Medtronic, Minnesota, MN, USA) (**ref 14**).

El adecuado registro de estos eventos adversos requiere 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 en el momento de la realización de los trabajos, actualmente VARC-3), explicados de forma resumida en el **Anexo II** y que han sido la guía para el registro de variables en este trabajo (**ref 22**).



El programa TAVI en el Instituto de Ciencias del Corazón del Hospital Clínico Universitario de Valladolid comenzó en 2009. Inicialmente, se abordó el tratamiento percutáneo de pacientes de alto riesgo quirúrgico, que se consideraban inoperables. Posteriormente, a raíz de los buenos resultados, pacientes con riesgo quirúrgico intermedio según el *EuroScore* logístico, fueron aceptándose para la terapia, siempre teniendo en cuenta sus comorbilidades, la decisión del *Heart Team* y la preferencia del paciente.

Dada esta indicación de TAVI en pacientes de riesgo quirúrgico bajo e intermedio, nuevos escenarios clínicos como la enfermedad multivalvular o la presencia de aorta en porcelana han podido explorarse y sus resultados han sido revisados en los tres trabajos objeto de esta tesis.

En el primer trabajo, realizado en 2015 y publicado en 2016, se analizan los resultados durante 5 años de intervención sobre válvula aórtica en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid en población de bajo e intermedio riesgo quirúrgico definido mediante el índice *EuroScore* logístico. Esta idea surgió del creciente interés por conocer nuestros resultados en pacientes de menor riesgo quirúrgico, a la par que se esperaban los resultados del estudio PARTNER 2A, que finalmente vieron la luz en 2016. Paralelamente a la publicación de nuestro trabajo, se publicó el estudio aleatorizado NOTION (**ref 15**) en que se incluyó a pacientes mayores de 70 años, con una mayoría de pacientes de bajo riesgo (81%), con estenosis aórtica severa sin enfermedad coronaria significativa y se les aleatorizó a tratamiento con sistema TAVI auto-expandible o a cirugía convencional. El evento primario compuesto (muerte, ictus o infarto de miocardio) a 1 año no presentó diferencias significativas entre ambos tratamientos. Nuestro trabajo, de naturaleza

retrospectiva y con un modelo de emparejamiento mediante análisis de de propensión incluyó a 140 pacientes, 70 por brazo de tratamiento, y no evidenció diferencias en cuanto al evento primario combinado de accidente cerebrovascular y mortalidad a 1 año (15,7% en pacientes con TAVI y un 14,4% en pacientes con cirugía).

El segundo trabajo, realizado en 2016, analiza el impacto de la esternotomía interrumpida durante una cirugía de reemplazo valvular aórtico, sus posibles causas y la importancia del TAVI en este escenario. La principal causa de la esternotomía interrumpida fue la aorta en porcelana. Se define como la calcificación circunferencial y extensa que puede afectar a la aorta (**ref 23**). La etiopatogenia de esta enfermedad presenta elementos comunes con la degeneración valvular y su presentación puede ser simultánea. El manejo terapéutico de los pacientes con estenosis aórtica severa y aorta en porcelana no está bien establecido en las guías de práctica clínica. En muchas ocasiones, ni siquiera se establece el diagnóstico hasta que el cirujano no visualiza la aorta de forma directa en el quirófano. En estas situaciones el protocolo de decisión depende de cada centro, siendo la opción de no intervenir y detener la cirugía una opción razonable. Realizamos una búsqueda sistemática de esternotomía interrumpida debido a aorta en porcelana u otras causas y analizamos una serie de casos derivados de un estudio multicéntrico. En este estudio, tratamos de buscar los casos límite con calcificación extensa de la aorta u otros problemas torácicos que pueden llevar a subestimar este escenario. En el mismo, nos dimos cuenta de que, aparte de los problemas derivados de la propia cirugía sobre una aorta calcificada y enferma, se incluyen la mayor tasa de accidentes cerebrovasculares bien por problemas embólicos o por mayores tiempos de circulación extracorpórea y la necesidad habitual de reemplazar la propia aorta, que puede marcar claramente el pronóstico en estos pacientes.

En la era de los tratamientos percutáneos, el debate se torna en buscar si soluciones como la prótesis aórtica transcáteter, al ser menos agresiva que la cirugía, puede ser suficiente para tratar a estos pacientes, pero la evidencia es limitada.

Se presentó, pues, la experiencia de cinco centros en este tipo de situaciones, que decidimos denominar esternotomías interrumpidas y, por otro lado, convenimos reportar los abordajes terapéuticos disponibles en aquel momento, así como los resultados de nuestra serie y de las series publicadas.

En el tercer trabajo, realizado en 2017 y publicado en 2018, exploramos el papel de la segunda valvulopatía más frecuente en nuestro medio, la insuficiencia mitral y su rol en los pacientes con estenosis aórtica severa que son sometidos a un implante de prótesis aórtica transcáteter. Hoy en día el reemplazo quirúrgico de dos válvulas cardiacas en cirugía supone un aumento de riesgo de complicaciones (**ref 4**) y series recientes reflejan una elevada mortalidad cuando una insuficiencia mitral severa persiste tras el reemplazo valvular aórtico transcáteter (**ref 24,25,26,27**). Sin embargo, en el momento del estudio había poca información en cuanto al impacto en los resultados y la evolución de una insuficiencia mitral ligera o moderada asociada a la estenosis aórtica. Además, el impacto de la insuficiencia tricúspide y la hipertensión pulmonar post-TAVI había sido objeto de debate por sus resultados controvertidos (**ref 28,29,30,31,32**). Por todo ello, el propósito de nuestro tercer estudio fue analizar el impacto de la insuficiencia mitral moderada frente a la insuficiencia mitral nula o ligera tras implante de prótesis aórtica transcáteter y su evolución, así como determinar el impacto de una insuficiencia tricúspide en pacientes con insuficiencia mitral moderada o menor que van a ser sometidos a reemplazo valvular aórtico transcáteter.

## 1.2. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

La estenosis aórtica es la enfermedad valvular cardiaca más prevalente en nuestro medio, afectando a un 3% de personas mayores de 65 años, y hasta un 8% de personas por encima de 80 años. Se trata en más del 50% de casos de un problema degenerativo cuya etiopatogenia radica en la calcificación y degeneración de los velos aórticos que termina condicionando una restricción a la apertura de la misma. Existen otras causas de estenosis aórtica secundaria a problemas adquiridos como la valvulopatía reumática (< 10%), o congénitos como la valvulopatía bicúspide, ambas con una menor importancia epidemiológica (**ref 33**).

La estenosis aórtica severa condiciona un aumento de presión en el ventrículo izquierdo para realizar la sístole y, en consecuencia, se desarrolla una hipertrofia del músculo cardiaco en la evolución.

Una vez que la degeneración valvular está presente, la progresión hemodinámica está asociada a la edad, el sexo masculino, la severidad de la estenosis y el grado de calcificación. La progresión desde una esclerosis aórtica a una estenosis aórtica ocurre en un 10-15% de pacientes en un plazo de 2 a 5 años (**ref 1**).

La clínica de presentación agrupa una serie de síntomas que se resumen en intolerancia al esfuerzo con disnea como principal síntoma inicial, mareos y/o angina de esfuerzo en las primeras fases de la enfermedad y aparición de síncope o insuficiencia cardiaca en fases finales. Se debe tener en cuenta que la relación entre el grado de estenosis aórtica y la aparición de síntomas, difiere entre pacientes, y en algunos casos éstos permanecen asintomáticos pese a tener una estenosis aórtica muy severa desde el punto de vista hemodinámico (**ref 1**).

El curso clínico suele ser lento, y su historia natural puede constar de una larga fase asintomática, seguida de una fase sintomática, en la que ya es necesario plantear el recambio valvular, ya que en este punto de la evolución, el pronóstico cambia dramáticamente con una tasa de supervivencia a los dos años del 50% **(ref 4-5)**.

Aunque no demostrado en estudios aleatorizados, se acepta que la intervención mejora el pronóstico de los pacientes con disfunción ventricular o con estenosis “muy severa” (velocidad máxima superior a 5,5 m/s) aun cuando estén asintomáticos **(ref 16, 48)**.

### **1.2.1. La estenosis aórtica y la asociación con aorta en porcelana**

Según el *Valve Academic Research Consortium* la aorta de porcelana se define como la calcificación generalizada y circunferencial, o bien la existencia de placas ateromatosas graves de la aorta ascendente torácica hasta el arco aórtico, hecho que complica el clampaje de la misma o la realización de una aortotomía **(ref 22,23)**.

En general, se caracteriza por un exceso de calcio en la pared aórtica, que puede estar asociado o no con la presencia de placa aterosclerótica **(ref 34)**. Dicha calcificación se puede ubicar dentro de la íntima e iniciarse en la base de las placas ateroscleróticas o bien, se puede ubicar dentro de la túnica media en forma de acúmulos no ateroscleróticos **(ref 34,35)**.

Este hecho es de suma relevancia ya que la ausencia de aterosclerosis de la túnica íntima excluye una fuente significativa de embolización cerebral durante el procedimiento.

La asociación de aorta en porcelana y calcificación aórtica severa es relativamente frecuente (entre un 5-11% según registros) **(ref 36)** y normalmente, suele afectar también a las arterias coronarias.

La aorta en porcelana representa un sustrato difícil para los cirujanos cardiacos dado que la canulación y aortotomía en quirófano pueden complicarse con lesión aórtica y eventos tromboembólicos. En este contexto la manipulación de la aorta y la sustitución valvular aórtica suponen un escenario complejo para el cirujano cardiaco que en muchas ocasiones se enfrenta a la decisión del reemplazo de la misma por un tubo protésico, alargando los tiempos de circulación extracorpórea y el riesgo de complicaciones.

Los índices de riesgo habituales (*Society of Thoracic Surgeons-score* y el *EuroScore*) no incluyen la variable aorta en porcelana en la estimación del riesgo quirúrgico, por tanto tienen un desempeño deficiente en la predicción en este escenario.

El implante de una prótesis aórtica transcáteter representa una alternativa exenta de contacto o manipulación de la aorta calcificada. Sin embargo, hay trabajos que relacionan la existencia de aorta de porcelana con trayectos iliofemorales menos favorables para el implante de una prótesis aórtica transcáteter debido a su pequeño tamaño, la presencia de tortuosidad, y la calcificación o la enfermedad aterosclerótica (**ref 34, 37**).

La primera experiencia en España fue publicada en 2012, con una serie de dos casos de aorta en porcelana a los que se implantó el sistema Medtronic CoreValve (Medtronic, Minnesota, MN, USA) (**ref 38**). Posteriormente, en 2013 en una serie de 449 pacientes, se registraron 36 pacientes con aorta porcelana a los que se implantó una TAVI con una tasa de éxito del 94% en el procedimiento, y una mortalidad a 2 años del 22%. La prevalencia de aorta de porcelana en este estudio fue del 8 % (**ref 39**).

Por su parte, el Leipzig Heart Center propuso en 2013 una clasificación de la aorta de porcelana basada en la extensión y localización del calcio en la aorta torácica. En ella se clasifica el tipo I como calcificación circunferencial en la aorta ascendente, el tipo IA no tiene posibilidad de clampaje y el tipo IB sí presenta posibilidad de clampaje. El tipo II se

refiere a la calcificación de la aorta descendente, incluida o no la del cayado aórtico (**ref 37**).

Actualmente y con la finalidad de estudiar de forma exhaustiva la anatomía aórtica y los accesos vasculares, el *Valve Academic Research Consortium* propone realizar una tomografía axial computarizada como herramienta de imagen de primera elección para evaluar la calcificación a nivel de la unión sinotubular y de la aorta torácica ascendente (**ref 22**).

### **1.2.2. Implante percutáneo de prótesis valvular aórtica en pacientes de riesgo bajo e intermedio: Evidencias actuales.**

En las guías europeas de enfermedad valvular, se acepta con una indicación IB de intervención mediante TAVI en pacientes con logEuroScore mayor de 10% o STS/EuroScore II mayor de 4% (**ref 16**). Además, se comenta que en pacientes con algún factor no incluido en los índices clásicos de riesgo como la fragilidad, la aorta en porcelana o las secuelas de radiación torácica, se debe individualizar cada caso, favoreciendo el implante de TAVI en pacientes añosos con abordaje transfemoral favorable.

Posteriormente a esta guía se publicaron los estudios PARTNER 3 y Evolut Low Risk (**ref 13, 14, 40, 41**), con resultados favorables a 1 y 2 años respectivamente, en una población de bajo riesgo quirúrgico.

Recientemente se han publicado las guías ACC/AHA para el tratamiento de valvulopatías (**ref 17**). En ellas se menciona que la evaluación del riesgo quirúrgico previo al procedimiento se ha convertido en un elemento fundamental. Estas estimaciones, con sus

limitaciones, proporcionan un punto de referencia útil con el cual se pueden sopesar los beneficios del procedimiento. Además, los factores que no se incluyen habitualmente en los algoritmos de riesgo (enfermedad hepática, aorta de porcelana, etc.) se consideran elementos de decisión importantes. La evaluación de la fragilidad para los pacientes en riesgo debe ser rutinaria y debe identificarse el espectro de pacientes para quienes la intervención sería inútil o asociada con una alta probabilidad de un resultado desfavorable.

Con todo ello, se aporta un algoritmo, que se muestra en la **figura 2**, en el que destaca la propuesta de favorecer bioprótesis en pacientes que no precisen anticoagulación oral por otra causa, con posibilidad de realizar reemplazo valvular quirúrgico en pacientes < 65 años con indicación I, si no presentan disfunción ventricular izquierda < 50% ni factores anatómicos favorables para TAVI. Entre 65 y 80 años de edad, ambas intervenciones tienen una indicación I, que se mantiene en mayores de 80 años en el caso del TAVI.



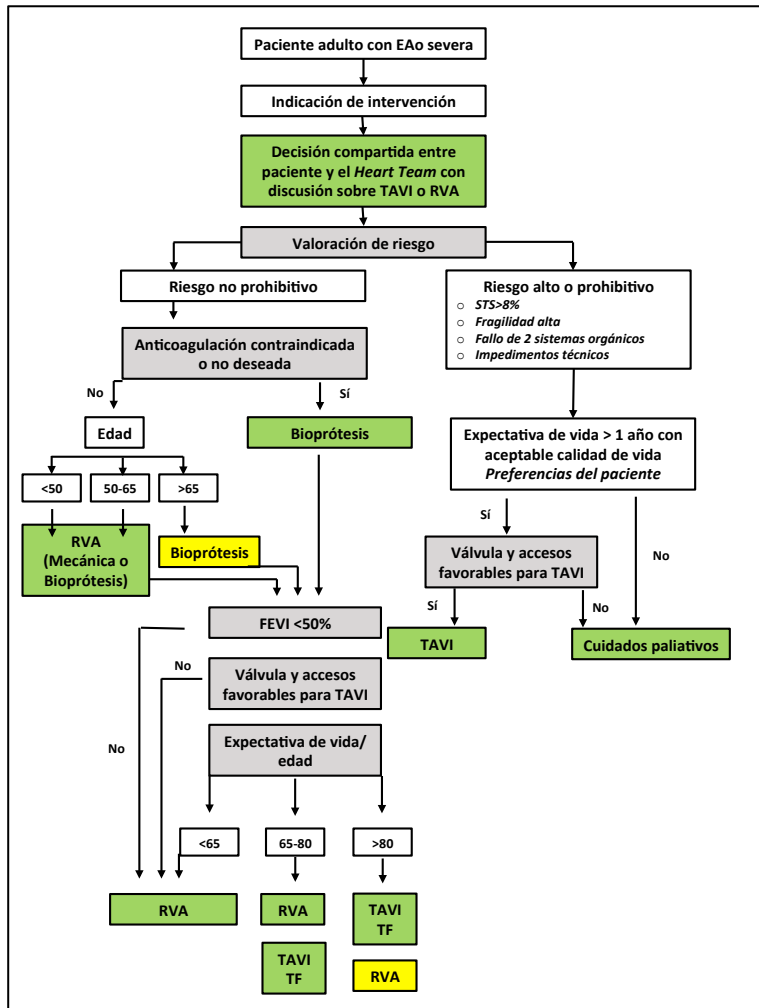


Figura 2. Adaptación del algoritmo de tratamiento de estenosis aórtica severa propuesto por Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines.

### 1.2.3. La variación de la enfermedad valvular concomitante tras el tratamiento percutáneo de la estenosis aórtica.

En un porcentaje elevado de casos la estenosis aórtica severa se asocia a insuficiencia mitral (ref 42). Esto ha conducido a múltiples estudios en pacientes con

insuficiencia mitral significativa concomitante y a conocer su evolución tras el implante exitoso de una TAVI (**ref 24, 25, 26, 27**).

El mecanismo por el que se produce insuficiencia mitral puede ser fundamentalmente de dos tipos: degenerativo, por afectación y calcificación del aparato valvular mitral incluyendo los velos mitrales, anillo mitral y aparato subvalvular; o funcional, ya sea por dilatación del ventrículo izquierdo, por dilatación anular y/o tracción de los músculos papilares, condicionando una alteración en la superficie y altura de coaptación de los velos mitrales que, en general, no suelen estar morfológicamente afectados (**ref 43**).

Es frecuente que uno u otro mecanismo puedan estar presentes como causa de insuficiencia mitral en pacientes con estenosis aórtica severa. En el estudio PARTNER, la prevalencia de insuficiencia mitral moderada-severa se situó en torno al 20%, con una mejoría en el 60% de los pacientes tratados mediante TAVI a los 30 días de seguimiento (**ref 7**). Esa mejoría se produce fundamentalmente en pacientes con insuficiencia mitral funcional en los que el remodelado ventricular izquierdo reverso y la mejora en la función ventricular izquierda tras TAVI hacen que, junto con la disminución de la poscarga o resistencia a la sístole cardiaca, disminuya la severidad de la insuficiencia mitral (**ref 25, 26, 27**). Además, es más probable que se produzca una mejoría significativa ya que se produce una disminución del área de *tenting* mitral, especialmente en pacientes sin hipertensión pulmonar severa y sin fibrilación auricular (**ref 44, 45, 46**). Previamente a nuestro tercer trabajo existía poca información acerca de la relevancia de una insuficiencia mitral leve o moderada y su impacto en el pronóstico tras el implante de TAVI (**ref 42**). Lo que sí se conocía era el impacto deletéreo de la insuficiencia tricúspide severa y la presencia de hipertensión pulmonar severa persistente tras el procedimiento, ya que reducen

en un 10-20% la supervivencia a 1 año, siendo la presencia de hipertensión pulmonar un predictor independiente de mortalidad (ref 28, 29, 47).

### **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 estenosis aórtica con prótesis aórtica transcatheter.
- Se centraron en indicaciones que, en la situación en la que se llevaron a cabo los estudios, no estaban incluidas entre las opciones para el implante de una prótesis aórtica transcatheter. En este sentido destaca el primer trabajo sobre pacientes de bajo e intermedio riesgo quirúrgico y la indicación para pacientes con aorta en porcelana.
- Resultados posteriores de ensayos clínicos aleatorizados avalan los resultados de los trabajos publicados y que forman el compendio de la presente tesis.
- Los tres trabajos nacen de una colaboración multicéntrica nacional, liderada por el grupo de Cardiología del Instituto de Ciencias del Corazón del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

#### 1.4. EVOLUCIÓN POSTERIOR Y AVANCES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.

Desde 2016 los estudios se centraron en los resultados del implante de prótesis aórtica transcatóter en pacientes de riesgo intermedio. Precedido de varios ensayos más pequeños, el ensayo PARTNER 2 supuso un cambio en el paradigma del tratamiento percutáneo de la estenosis aórtica severa sintomática (**ref 11**). En él, se evaluaron los resultados de la prótesis balón expandible de segunda generación de Edwards, SAPIEN XT, en pacientes inoperables (Cohorte B), así como la prótesis SAPIEN 3 de tercera generación en los tres estratos de riesgo (pacientes inoperables, pacientes de alto riesgo quirúrgico y pacientes de riesgo quirúrgico intermedio). En la cohorte A, se incluyó a 2032 pacientes con riesgo quirúrgico intermedio, definido como un riesgo según el *STS-score* del 4% al 8%, que fueron asignados a grupo TAVI o cirugía. El grupo TAVI demostró no ser inferior a la cirugía convencional con respecto a los eventos primarios de mortalidad y accidente cerebrovascular incapacitante (TAVI frente a cirugía: 19,3% frente a 21,1%; HR 0,79; IC del 95%, 0,62 a 1,00). Es importante señalar otros dos hallazgos de este ensayo: (1) las tasas de accidente cerebrovascular / accidente isquémico transitorio no difirieron entre los grupos durante el período de seguimiento de 2 años, y (2) en la cohorte de acceso transfemoral, la TAVI resultó en una menor tasa de muerte por cualquier causa o accidente cerebrovascular incapacitante que la cirugía (HR 0,78; IC del 95%, 0,61 a 0,99; P = 0,04).

Estos resultados demostraron el potencial de la TAVI no solo como una alternativa a la cirugía sino también como una modalidad de tratamiento superior a la cirugía.

De forma paralela, se desarrolló el ensayo clínico de reemplazo de válvula aórtica quirúrgica o transcatóter en pacientes de riesgo intermedio (SURTAVI) (**ref 12**). Este ensayo evaluó la prótesis CoreValve, y la de segunda generación (Evolut R), presente en un

16% de los pacientes del grupo TAVI. El SURTAVI demostró que la TAVI no es inferior a la cirugía con respecto al eventos de muerte o accidente cerebrovascular incapacitante a los 2 años.

Durante el período de 2016-2017 se inició el reclutamiento de pacientes con estenosis aórtica severa sintomática de bajo riesgo quirúrgico incluidos en el ensayo PARTNER 3, cuyos resultados vieron la luz en 2019. Como trasfondo de este gran ensayo, el primer ensayo aleatorizado de pequeño tamaño fue el Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) (**ref 15**), que aleatorizó a 280 pacientes de bajo riesgo quirúrgico (STS <4%) a recibir una TAVI CoreValve de primera generación o cirugía, y que se desarrolló de forma paralela a nuestro primer trabajo de esta tesis. Los resultados del NOTION fueron prometedores: no se observaron diferencias significativas en los principales eventos adversos cardiovasculares o cerebrovasculares (criterio de valoración principal) al año (13,1% frente a 16,3%,  $p = 0,43$ ).

En 2019 se publicaron los resultados del PARTNER 3 y del Evolut Low Risk (**ref 13, 14**), en los que más de 2300 pacientes (1468 pacientes en el Evolut Low Risk y 1000 pacientes en el PARTNER 3) fueron asignados aleatoriamente a TAVI o sustitución valvular quirúrgica. Las características basales fueron similares en ambos ensayos con una edad promedio de 73 años, un 30% de mujeres, una STS-score promedio de 1,9% y ausencia de comorbilidades significativas. En el ensayo PARTNER 3, más del 95% de los pacientes sometidos a TAVI recibieron una válvula Sapien S3 C de 23 mm, mientras que en el ensayo Evolut Low Risk más del 95% de los pacientes tenían una válvula C de 26 mm (74% Evolut R, 22% EvolutPro, 3,6% CoreValve). El resultado de muerte, accidente cerebrovascular o rehospitalización en el PARTNER 3 se alcanzó en el 8,5% de los pacientes con TAVI frente al 15,1% de los pacientes con sustitución valvular quirúrgica al

año, lo que alcanzó significación estadística para la superioridad. En el ensayo Evolut Low Risk, el criterio de valoración principal de muerte o accidente cerebrovascular incapacitante a los 2 años se alcanzó en el 5,3% de los pacientes tratados con TAVI frente al 6,7% de los pacientes tratados con sustitución valvular quirúrgica, lo que alcanzó significación estadística para la no inferioridad. Por su parte, la necesidad de implante de marcapasos definitivo fue del 3% en el grupo TAVI y del 5,4% en el grupo de sustitución valvular quirúrgica en el estudio PARTNER 3. Las tasas de implante de marcapasos fueron superiores en el ensayo Evolut Low Risk, siendo del 19,4% en el grupo TAVI y del 6,7% en el grupo de sustitución valvular quirúrgica. La tasa de discordancia grave (*missmatch*) de la prótesis fue del 4,3% para TAVI y del 6,3% para sustitución valvular quirúrgica en el PARTNER 3 y del 1,8% para TAVI y del 8,2% para sustitución valvular quirúrgica en el ensayo Evolut Low Risk. En cuanto a la hemodinámica valvular, no hubo diferencias importantes, siendo el gradiente medio de 13,7 mmHg para TAVI y de 11,3 mmHg para sustitución valvular quirúrgica a 1 año en el estudio PARTNER 3 y de 8,6 mmHg para TAVI y 11,2 mmHg para sustitución valvular quirúrgica en Evolut Low Risk. La tasa de fuga perivalvular moderada o severa no presentó diferencias en el PARTNER 3 (0,6% para TAVI y 0,5% para sustitución valvular quirúrgica), pero sí lo hizo en el estudio Evolut Low Risk (3,6% en el grupo de TAVI mientras que fue del 0,6% en el grupo de sustitución valvular quirúrgica).

Estos resultados demostraron la seguridad del implante de TAVI en una población de bajo riesgo quirúrgico cuidadosamente seleccionada a uno y dos años de seguimiento. Cabe destacar que en ambos ensayos se excluyeron los pacientes con válvulas aórticas bicúspides, calcificación intensa del tracto de salida del ventrículo izquierdo, senos de Valsalva pequeños borrados, y una unión sinotubular estrecha o muy calcificada.

## ***2. Hipótesis***

La hipótesis general de la presente Tesis Doctoral es que el implante de prótesis percutánea aórtica es beneficioso desde el punto de vista pronóstico y puede ser superior a la cirugía valvular aórtica, especialmente en pacientes de riesgo quirúrgico intermedio y bajo.

Además, cada trabajo presentado en esta Tesis Doctoral por compendio de artículos tiene una hipótesis de trabajo específica:

- Ambas técnicas –quirúrgica y percutánea- presentan resultados clínicos comparables en población de bajo e intermedio riesgo quirúrgico definido mediante el *EuroScore* logístico.
- Confirmar que el intervencionismo percutáneo aórtico es favorable en el escenario de la aorta en porcelana.
- La insuficiencia tricúspide mayor que moderada en pacientes sin insuficiencia mitral o con insuficiencia mitral ligera o moderada que son sometidos a intervencionismo percutáneo aórtico tiene un efecto desfavorable en el pronóstico.

### ***3. Objetivos generales***

El objetivo general de los trabajos que conforman esta Tesis Doctoral es describir nuevos escenarios clínicos que constituyen un reto en el campo del implante percutáneo de prótesis aórtica transcatheter en población de riesgo quirúrgico bajo e intermedio.

1. Describir nuestra experiencia en el tratamiento de pacientes de riesgo quirúrgico bajo e intermedio tratados mediante cirugía de reemplazo valvular aórtico aislado e implante percutáneo de prótesis aórtica transcatheter y comparar los resultados de ambas técnicas.

2. Describir la experiencia de cinco centros en el manejo de una esternotomía interrumpida debido a hallazgos operatorios inesperados, como la aorta en porcelana y la estrategia terapéutica seguida, así como revisar la literatura existente al respecto.

3. Comparar el impacto clínico de la ausencia de insuficiencia mitral o insuficiencia ligera frente a la insuficiencia mitral moderada y su variación tras el implante percutáneo de prótesis aórtica transcatheter, y determinar el impacto de la insuficiencia tricúspide concomitante.



## **4. Métodos**

### **4.1. Marco del estudio.**

El presente estudio se ha llevado a cabo en el Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España). Se trata de un centro de asistencia terciaria, que dispone de Unidad de Cardiología Intervencionista de alta complejidad y de un Servicio de Cirugía Cardíaca. La selección de pacientes candidatos a una u otra terapia, se decide semanalmente en una sesión multidisciplinar o *Heart Team*. Se trata de un centro de referencia para estas terapias en la provincia de Valladolid, y de otras provincias como Palencia, Soria y Segovia, con una población de referencia de 900.000 habitantes. Dos de los trabajos presentados incluyen colaboraciones con otros centros de similares características, como son el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; el Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid; el Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga; el Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; el Hospital General Universitario, Albacete. Además, incluye colaboraciones con dos centros internacionales como el Quebec Heart and Lung Institute, Quebec, Canada y el Lenox Hill Heart & Vascular Institute, North Shore-Long Island Jewish, New York, EEUU.

Los datos de los tres trabajos presentados surgen del riguroso seguimiento de los pacientes tratados con prótesis aórtica transcatóter con bases de datos prospectivas y seguimientos clínicos y con técnicas de imagen cardíaca actualizados periódicamente. El Instituto de Ciencias del Corazón cuenta con la Unidad de Imagen (ICICORELAB), acreditada con el distintivo AENOR ISO 9001.

## 4.2. Protocolo de actuación.

Los estudios incluidos en esta Tesis se engloban dentro de la investigación realizada en la línea de Valvulopatías y Tratamiento percutáneo de la válvula aórtica del ICICOR. Desde este centro se han recogido de forma prospectiva todas las variables incluidas desde el inicio de actividad en este campo en 2010. Las definiciones incluidas se ajustan a las consensuadas en el Valve Academic Research Consortium en su segunda versión (VARC-2) y se incluyen en el **Anexo II**. Dichas variables han sido recogidas también por los centros participantes en los estudios, ajustándose a unos criterios definidos. Todo ello ha permitido una homogeneidad en el tratamiento de los datos de los diferentes grupos participantes en los trabajos.

La selección de pacientes para la terapia se fue modificando desde 2009 hasta 2017, de acuerdo a la evidencia científica disponible y a las guías de práctica clínica. Estos cambios han sido aceptados por todos los centros de forma homogénea, de acuerdo a sus estándares de calidad asistencial.

Como se ha mencionado, todos los pacientes candidatos a esta terapia en cada centro participante, fueron valorados por un equipo multidisciplinar o *Heart Team* que incluye especialistas en Cardiología, Cirugía Cardíaca, y Anestesiología y Reanimación. Los criterios que han regido las decisiones de estas reuniones se han basado en las guías de práctica clínica europeas vigentes en el momento: *ESC Clinical Practice Guidelines of Management of Valvular Heart Disease*, en sus ediciones de 2012 y 2017 (**ref 16, 48**).

Algunas de las hipótesis generadas en estos trabajos, como la indicación de tratamiento percutáneo de la válvula aórtica en pacientes de riesgo bajo o intermedio o en pacientes con aorta en porcelana, no se recogían en las guías al momento de la decisión del

equipo multidisciplinar. En esos casos la decisión se basó en criterios individualizados y buscando siempre el beneficio clínico de la paciente.

Las principales variables basales previas al implante recogidas en la base de datos incluyen (**Anexo I**):

- Historia clínica detallada del paciente, incluyendo situación funcional (clase funcional de la *New York Heart Association*), test de los 6 minutos o ergometría en pacientes que no referían síntomas. En los casos de fragilidad, se solicitó valoración por Geriátrica, y se realizaron índices validados como la escala de Charlson y de Barthel. Dentro de la historia clínica se incluyeron: edad, género, índice de masa corporal, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, enfermedad coronaria, angioplastia coronaria previa, cirugía de revascularización previa, enfermedad renal crónica y fibrilación auricular.
- Exploración física completa.
- Analítica sanguínea, incluyendo perfil hepático, renal, hemograma y marcadores cardíacos: NT-proBNP y troponina T hs.
- Electrocardiograma de 12 derivaciones basal y al alta.
- Ecocardiograma transtorácico 2D basal que sentó el diagnóstico de estenosis aórtica severa y seguimiento evolutivo tras implante de la prótesis aórtica transcáteter. Dentro de los parámetros ecocardiográficos se incluyó: gradiente máximo aórtico, gradiente medio aórtico, fracción de eyección de ventrículo izquierdo, insuficiencia aórtica, área valvular aórtica, grado de insuficiencia mitral y etiología de la misma, insuficiencia tricúspide, presencia de hipertensión pulmonar.

- Coronariografía antes del implante para diagnosticar enfermedad coronaria severa y valorar los accesos femorales.
- TAC cardiaco multidetector sincronizado con el fin de evaluar el grado de calcificación de la válvula aórtica según el índice de unidades Agatston, el tamaño del anillo aórtico, y los ejes arteriales subclavios e ileofemorales.

Las principales variables sobre el procedimiento de implante de prótesis aórtica transcáteter incluyen:

- Vía de abordaje del implante: Transfemoral, transaórtico, transapical o transaxilar.
- Duración del procedimiento.
- Necesidad de predilatación de la válvula aórtica con balón o de posdilatación una vez implantada la prótesis.
- Tipo de prótesis empleada: balón expandible o autoexpandible.
- Necesidad de uso de segunda prótesis.
- Migración de la prótesis y necesidad de captura con lazo.
- Complicaciones relacionadas con el acceso vascular, arritmias, oclusión de los ostia coronarios o rotura del anillo aórtico.
- Necesidad de soporte hemodinámico.
- Grado de regurgitación aórtica tras el implante valorado por aortografía.
- Resultado: éxito del procedimiento de acuerdo a criterios VARC-2 o muerte del paciente.

Dentro de las variables de la hospitalización se incluyó:

- Fallecimiento durante el ingreso y su causa.
- Duración de la estancia en cuidados agudos cardiológicos y duración de la hospitalización global.
- Complicaciones cardiológicas: necesidad de implante de marcapasos, fibrilación auricular de novo, aparición de bloqueo de rama izquierda, presencia de insuficiencia aórtica de grado III y IV.
- Complicaciones no cardiológicas: ictus o hemorragia cerebral, sangrado menor o mayor según criterio VARC-2, necesidad de transfusión.

Se realizó un seguimiento clínico de los pacientes a 1 mes, 6 meses y 1 año. Se evaluó si el paciente había fallecido y la causa, y en caso de supervivencia, situación funcional según escala NYHA. Además, se valoró la presencia de ictus o hemorragia cerebral.

Se llevó a cabo un seguimiento mediante ecocardiograma transtorácico 2D, para evaluar los gradientes transaórticos, la fracción de eyección de ventrículo izquierdo, la presencia de insuficiencia aórtica y la evolución de la insuficiencia mitral y tricúspide.

Para asegurar la homogeneidad de los datos recogidos en los centros participantes, se creó una base de datos general, enviada a cada centro, donde se volcaron los parámetros de cada implante de forma consecutiva. Además, los informes clínicos de cada caso analizado se almacenaron en cada centro en orden cronológico permitiendo su consulta según número de historia clínica, y se aseguró la confidencialidad de los pacientes mediante una codificación basada en las iniciales del nombre y apellidos.

### 4.3. Variables analizadas.

Las principales variables analizadas de forma común 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 comparación mediante el análisis de propensión de TAVI frente a cirugía convencional en pacientes con estenosis aórtica severa de riesgo intermedio y bajo:

- LogEuroSCORE
- Abordaje transfemoral
- Prótesis autoexpandible
- Prótesis biológica
- Fracción de eyección de ventrículo izquierdo
- Insuficiencia aórtica mayor o igual que moderada
- Área de la válvula aórtica (cm<sup>2</sup>)
- Gradiente máximo (mmHg)
- Gradiente medio (mmHg)
- Sangrado mayor
- Implante de marcapasos definitivo
- Accidente cerebrovascular intrahospitalario
- Mortalidad hospitalaria
- Mortalidad a 1 año
- Mortalidad cardiovascular a 1 año
- Accidente cerebrovascular a 1 año

- Mortalidad / accidente cerebrovascular a 1 año

Estudio sobre las alternativas terapéuticas después de la esternotomía interrumpida en el momento del reemplazo de la válvula aórtica quirúrgica en la era TAVI:

- LogEuroSCORE
- Enfermedad coronaria
- Cirugía cardíaca previa
- Manejo: quirúrgico o TAVI
- Curso posoperatorio
- Estancia hospitalaria (días)
- Seguimiento (6 meses – 1 año)

Estudio sobre insuficiencia mitral residual menos que significativa tras TAVI y la importancia de la insuficiencia tricuspídea como predictor de mortalidad:

- Vía de abordaje del implante: Transfemoral, transaórtico, transapical o transaxilar
- Duración del procedimiento
- Necesidad de predilatación de la válvula aórtica con balón o de posdilatación una vez implantada la prótesis
- Tipo de prótesis: balón expansible o autoexpandible
- Número de prótesis
- Implantación exitosa del dispositivo
- Necesidad de soporte hemodinámico
- Embolización valvular

- Resultados hospitalarios
- Evento cerebrovascular
- Marcapasos permanente
- Fibrilación auricular de nueva aparición
- Nuevo bloqueo de rama izquierda persistente
- Insuficiencia aórtica III-IV
- Estancia hospitalaria (días)
- Muerte intrahospitalaria
- NYHA III-IV a 1 mes
- Hospitalización a 1 mes
- Mortalidad a 1 mes
- NYHA III-IV a 6 meses
- Hospitalización a 6 meses
- Mortalidad a 6 meses
- Mortalidad cardiovascular a 6 meses

#### **4.4. Definición de términos.**

- Grado de insuficiencia mitral: 0 (ninguno), 1+ (leve), 2+ (moderado no significativo), 3+ (moderado significativo) y 4+ (severo).
- Grado de insuficiencia tricuspídea: 0 (ninguno), 1+ (leve), 2+ (moderado no significativo), 3+ (moderado significativo ) y 4+ (severo).
- Evento cerebrovascular: síntomas compatibles (empeoramiento en la Escala de Rankin Modificada), o si se presentaban imágenes compatibles de infarto cerebral



agudo en la tomografía computarizada cerebral en pacientes oligosintomáticos.

#### **4.5. Métodos estadísticos.**

Las variables continuas se expresan como media (DE) o mediana (percentil 25-75) según la distribución de la variable. Las comparaciones de grupo se realizaron mediante la prueba t de Student o la prueba de Wilcoxon para las variables continuas y la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas. Los supuestos de normalidad univariable se verificaron con las pruebas de Shapiro-Wilk. En el primer trabajo se realizó un análisis de emparejamiento por análisis de propensión para ajustar las diferencias intergrupales en las características iniciales causadas por el sesgo de selección inherente a la naturaleza no aleatoria del estudio. Utilizando un análisis de regresión logística, se calculó la probabilidad de ser asignado a riesgo alto vs. intermedio-bajo a partir de las características iniciales y del procedimiento. Las variables que presentaban un valor de  $p < 0,10$  en el análisis univariado se incluyeron en el análisis de regresión logística. Las variables seleccionadas para el emparejamiento, todas ellas recogidas de forma prospectiva, fueron la edad, el *EuroScore* logístico y el uso de bioprótesis (todos los pacientes con prótesis mecánica fueron excluidos de esta comparación). La razón para elegir estas variables fue el hallazgo de diferencias significativas entre los dos grupos en el análisis de referencia. Además, se decidió la inclusión del género en el modelo pareado dado el impacto conocido de esta variable en los resultados de las intervenciones valvulares. Mediante el uso de estas covariables, se calculó una puntuación de propensión para cada paciente y los pacientes de los 2 grupos (RVA vs. TAVI) se emparejaron mediante un proceso de emparejamiento uno a uno. La diferencia máxima de puntuación de propensión para una coincidencia se estableció en el 10%. Se identificaron para el análisis dos grupos

de pacientes comparables que incluían un total de 140 pacientes (grupo RVA: 70 pacientes, grupo TAVI: 70 pacientes). Se utilizó un análisis multivariable de Cox que incluyó todas las variables con valor de  $P < 0,05$  en el análisis univariable para determinar los factores predictores de mortalidad. Los resultados en el seguimiento también se evaluaron mediante estimaciones de Kaplan-Meier y se compararon mediante la prueba de rango logarítmico tanto para la población general como después del emparejamiento. También se realizó un subanálisis de los pacientes con riesgo intermedio superior o inferior al 10%. Los resultados se consideraron significativos con valores de  $P < 0,05$ . En el tercer trabajo se realizó un análisis multivariado para determinar predictores independientes de mortalidad global a los 6 meses. Además, las curvas de supervivencia para la mortalidad cardíaca y global a los 6 meses se compararon mediante una prueba de log Rank de acuerdo con el grado de insuficiencia mitral y condicionado por el grado de insuficiencia tricúspidea. Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico SPSS, versión 18.0 (SPSS, Inc.; Chicago, Illinois, EE. UU.) en el primer trabajo, con paquete estadístico SPSS, versión 19 (SPSS, Inc.; Chicago, Illinois, EE. UU.) en el segundo trabajo y con el paquete estadístico SPSS, versión 20.0 (SPSS, Inc.; Chicago, Illinois, EE. UU.) en el tercer trabajo.

#### **4.6. Aspectos Metodológicos específicos.**

##### **4.6.1. Comparación de puntuación de propensión de TAVI frente a cirugía convencional en pacientes con estenosis aórtica de riesgo intermedio y bajo.**

Se incluyeron en este estudio un total de 362 pacientes con estenosis aórtica severa aislada sintomática y riesgo intermedio-bajo que fueron sometidos a TAVI o RVA aislada entre 2009 y 2014 en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. La población índice

de nuestra región incluía hasta un millón de habitantes con una media de quinientas cirugías extracorpóreas al año y unas cincuenta intervenciones TAVI al año. Los investigadores implicados de los servicios de Cardiología y Cirugía Cardíaca registraron prospectivamente los datos de los pacientes desde el inicio y hasta 2 años de seguimiento. Se consideró que los pacientes pertenecían a riesgo quirúrgico intermedio y bajo sobre la base de la evaluación clínica de nuestro equipo cardíaco considerando un *EuroScore* logístico estimado por debajo del 20% como en el subanálisis de cohorte de alto riesgo del ensayo PARTNER. Tanto los pacientes de alto riesgo de acuerdo con la misma puntuación como aquellos considerados no operables por el *Heart Team*, independientemente de su puntuación estimada, fueron excluidos de nuestra población de estudio. No se incluyeron pacientes con valvulopatía mitral grave ni con enfermedad coronaria grave considerados candidatos a cirugía multivalvular y / o de revascularización. La decisión del *Heart Team* de operar o no al paciente se individualizó en cada caso, según los índices de riesgo y también la edad, comorbilidades, preferencia del paciente y fragilidad según el índice de Charlson, el test de 5 metros y los niveles de albúmina sérica (**Figura 3**). También se tuvieron en cuenta otras variables como la enfermedad de la raíz aórtica o la aorta de porcelana después de una evaluación cuidadosa mediante tomografía computarizada en los casos límite para planificar el procedimiento. Un riesgo excesivo para el pinzamiento de la aorta inclinó la balanza a favor de TAVI. El seguimiento se realizó mediante visitas clínicas o contacto telefónico a los 30 días, a los 6 y 12 meses, y posteriormente anualmente, y estuvo disponible en el 100% de la población del estudio. Los pacientes de RVA fueron seguidos por visita clínica, disponible para todos los pacientes al mes de seguimiento, y contacto telefónico. Al año de seguimiento se dispuso de informes clínicos del 82,2% de los pacientes (ya sea de nuestro hospital o de hospitales derivadores) y para el resto, las

variables de seguimiento se recogieron a través del contacto telefónico. Los pacientes de TAVI fueron seguidos en nuestra institución al menos durante el primer año y luego a través del contacto telefónico y la recopilación de informes clínicos de sus hospitales locales. Los eventos primarios fueron la mortalidad intrahospitalaria y al año, el accidente cerebrovascular al año y el criterio de valoración combinado de mortalidad y accidente cerebrovascular al año de seguimiento. La evaluación de la mortalidad cardíaca se realizó siguiendo las definiciones del VARC-2. Los eventos secundarios incluyeron la tasa de implantación de marcapasos, hemorragia mayor (según los criterios VARC-2), ictus intrahospitalario y la tasa de insuficiencia aórtica significativa (IAo  $\geq 2$ ) después del procedimiento. Los eventos cerebrovasculares fueron evaluados por un Neurólogo. Se asumió el diagnóstico si existían síntomas compatibles (empeoramiento en la Escala de Rankin Modificada), o si se presentaban imágenes compatibles de ictus agudo en la tomografía computarizada cerebral en pacientes oligosintomáticos. La insuficiencia aórtica se determinó mediante ecocardiografía transtorácica y su graduación siguió las recomendaciones de las Guías Europeas vigentes.

#### **4.6.2. Alternativas terapéuticas después de la esternotomía interrumpida en el momento del reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica en la era TAVI: experiencia de cinco centros y revisión sistemática.**

Se realizó un análisis retrospectivo de todos los casos que sufrieron esternotomía interrumpida en el momento de la una cirugía por estenosis aórtica severa entre 2009 y 2014, en cinco centros de Europa y Norteamérica. La esternotomía interrumpida se definió como la necesidad de interrumpir la intervención una vez realizada la esternotomía pero antes del pinzamiento de la aorta por algún problema anatómico. En la mayor parte de los

casos se debió a aorta en porcelana o a fibrosis mediastínica. La aorta en porcelana se define como una calcificación circunferencial extensa de la aorta torácica ascendente evaluada mediante examen quirúrgico directo y confirmada a priori o a posteriori mediante tomografía computarizada y/o fluoroscopia. La fibrosis mediastínica se definió como el crecimiento de colágeno acelular y tejido fibroso dentro del tórax y alrededor de los vasos centrales y las vías respiratorias, y se consideró mediastinitis crónica cuando era secundaria a una inflamación de larga duración. Los datos recabados incluyeron características clínicas y ecocardiográficas basales, manejo y resultados. Además, se investigaron activamente las razones que podrían explicar el diagnóstico erróneo de las pruebas de imagen previas al procedimiento y la descripción de la característica operatoria que llevó a su diagnóstico. Todos los artículos relevantes en inglés sobre TAVI / cirugía valvular aórtica y esternotomía interrumpida (se empleó el término “*Aborted Sternotomy*”) publicados en el mismo período fueron recopilados sistemáticamente mediante una búsqueda en la base de datos PubMed (<http://www.pubmed.gov>). Se utilizaron los siguientes términos de consulta: “reemplazo quirúrgico de válvula aórtica, reemplazo/implante valvular percutáneo/transcatéter o válvula aórtica transcatéter”, y “aorta de porcelana, aorta severamente calcificada, calcificación extensa de la aorta o enfermedad mediastínica, enfermedad torácica”. También se buscaron "esternotomía interrumpida", "rescate / rescate transcatéter / reemplazo / implantación de válvula percutánea". Se buscaron estudios adicionales mediante una búsqueda manual de fuentes secundarias, incluidas referencias de artículos primarios. Se revisaron los resultados del procedimiento, la mortalidad y eventos intrahospitalarios y la supervivencia a 6 meses y 1 año.

#### **4.6.3. La insuficiencia tricuspídea, pero no la mitral, determina la mortalidad después de TAVI en pacientes con insuficiencia mitral residual menos que significativa.**

Se incluyeron 813 pacientes sin prótesis mitral previa, con insuficiencia mitral de gravedad moderada (grado 2) o menor y con estenosis aórtica severa que se sometieron a implante de TAVI por vía transfemoral entre agosto de 2007 y enero de 2015 en 6 centros diferentes. Solo se incluyeron los tratados mediante TAVI por vía transfemoral. Todos los casos fueron previamente aceptados para TAVI por el *Heart Team*. Los resultados clínicos se evaluaron en cada visita clínica según los criterios VARC-2. A todos los pacientes se les realizó un ecocardiograma transtorácico completo 2D y Doppler-color al inicio del estudio, antes del alta y al mes y a los 6 meses después de la TAVI. Se realizó un análisis retrospectivo del grado y la etiología de la insuficiencia mitral y de la insuficiencia tricuspídea. Se incluyeron también diámetros telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo, fracción de eyección del ventrículo izquierdo obtenida por el método Simpson biplano, determinación del origen orgánico o funcional/isquémico de la insuficiencia mitral, diámetros del anillo mitral y aórtico, altura de *tenting* y área, cuando estaba indicado, y presión sistólica de la arteria pulmonar. Las mediciones se clasificaron siguiendo las recomendaciones de la Asociación Europea de Ecocardiografía (**ref 49**). El grado de insuficiencia tricuspídea y de insuficiencia mitral se evaluó siguiendo las Guías Europeas y Americanas de Ecocardiografía (**ref 48, 50**) contemporáneas a la realización del trabajo y, en consecuencia, se clasificó de la siguiente manera: 0 (ninguno), 1+ (leve), 2+ (moderado no significativo), 3+ (moderado significativo) y 4+ (severo). Los pacientes se clasificaron en dos grupos según el grado de insuficiencia mitral basal siguiendo las mismas pautas: 1/ Ninguna o leve (0 y 1+) y 2/ Moderada no significativa (2+). Los pacientes con insuficiencia mitral significativa moderada (3+) o severa (4+) fueron excluidos. A efectos

estadísticos, cualquier descenso de uno o más grados se consideró una mejora de la insuficiencia mitral. La PSAP se estimó mediante ecocardiograma transtorácico usando la fórmula simplificada de Bernouilli ( $PSAP = 4v^2 + PADm$ ), en ausencia de obstrucción a la eyección del ventrículo derecho. La presión en aurícula derecha (PAD) se estimó mediante las variaciones de la vena cava inferior (VCI) con la respiración. De este modo, una VCI < 2.1 cm que colapsa > 50% en inspiración sugiere presión AD normal (rango 0-5 mmHg, recomendado estimar en 3 mmHg), una VCI < 2.1 cm que colapsa < 50% sugiere elevación de presión AD (rango 10-20 mmHg, recomendado estimarla en 15 mmHg). En casos indeterminados en los que no cumplen los anteriores criterios se recomienda estimarla en un rango 5-10 mmHg: 8 mmHg. Nuestros objetivos fueron analizar el impacto clínico de la insuficiencia mitral moderada frente a la insuficiencia mitral nula y leve y sus variaciones después de la TAVI; y determinar el impacto de la insuficiencia tricuspídea concomitante en los receptores de TAVI.

## **5. Resultados**

### **5.2.1. Artículo I (Anexo III).**

**Título:** Comparación mediante análisis de propensión de TAVI frente a cirugía convencional en pacientes con estenosis aórtica de riesgo intermedio y bajo.

**Revista:** Cardiology Journal. **FI:** 1.256

**Autores:** Javier Castrodeza, MD<sup>1\*</sup>; Ignacio J Amat-Santos, MD, PhD<sup>1\*</sup>; Myriam Blanco, MD<sup>2</sup>; Carlos Cortés, MD<sup>1</sup>; Javier Tobar, MD<sup>1</sup>; Irene Martín-Morquecho, MD<sup>1</sup>; Javier López, MD<sup>1</sup>; Salvatore Di Stefano, MD<sup>2</sup>; Paol Rojas, MD<sup>1</sup>; Luis H Varela-Falcón, MD<sup>1</sup>; Itziar Gómez, MsC<sup>1</sup>; José A San Román, MD, PhD<sup>1</sup>.

\*Ambos autores contribuyeron igualmente a este trabajo y deben considerarse como primeros autores.

<sup>1</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España

<sup>2</sup>Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España

Título breve: TAVI versus cirugía en pacientes de bajo riesgo.

Palabras clave: riesgo cardíaco; estenosis aórtica; TAVI; AVR; *propensity score*.

### **Resumen breve**

**Antecedentes:** En el ensayo aleatorizado PARTNER 2 se evaluó el uso del implante de válvula aórtica transcatóter (TAVI) en pacientes de riesgo intermedio-bajo. Sin embargo, en



los últimos años, esta terapia se ha empleado en este escenario con escasos resultados en la literatura en comparación con el reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica (RVA).

**Métodos:** Reclutamos a 362 pacientes consecutivos con estenosis aórtica sintomática grave y riesgo quirúrgico intermedio-bajo (logEuroScore <20%) tratados en nuestro centro con TAVI (103 pts) o RVA único (259 pts) entre 2009 y 2014. Los pacientes fueron emparejados según edad, sexo, logEuroSCORE y uso de bioprótesis.

**Resultados:** la edad media fue de  $73 \pm 10,4$  años y el 40,3% eran mujeres. LogEuroScore y la puntuación STS fueron  $7,0 \pm 4,4\%$  y  $4,2 \pm 2,5 \%$ , respectivamente, con una FEVI media de  $52 \pm 9\%$ . No hubo diferencias con respecto a otras comorbilidades. La duración de la hospitalización fue de  $11 \pm 5$  días después del TAVI frente a  $17 \pm 9$  días después del RVA ( $p = 0,003$ ). Después de la comparación pareada, no se encontraron diferencias en términos de mortalidad hospitalaria (5,7% después de TAVI frente a 2,9% después de RVA,  $p = 0,687$ ) y mortalidad a 1 año (11,4% frente a 7,1%,  $p = 0,381$ ). El criterio de evento combinado de accidente cerebrovascular y mortalidad a 1 año también fue similar entre ambos grupos (15,7% en pacientes con TAVI frente a 14,4% después de RVA,  $p = 0,136$ ). El análisis multivariado determinó que la insuficiencia aórtica era un predictor independiente de mortalidad (OR = 3,623, IC del 95% [1,267-10,358],  $p = 0,016$ ). Aunque la tasa de IAo fue mayor tras la TAVI, ninguno de los pacientes tratados con dispositivos de última generación (10,7%) presentó un grado de IAo más que leve.

**Conclusiones:** el implante de TAVI es factible y con resultados comparables a la cirugía en cuanto a mortalidad precoz al año y eventos cerebrovasculares en pacientes con estenosis aórtica severa y riesgo operatorio intermedio-bajo. Se encontraron mejores gradientes transvalvulares pero mayor tasa de IAo con TAVI; sin embargo, los dispositivos más nuevos presentaron una tasa comparable de IAo.

## **Resumen del artículo.**

Aunque los resultados de TAVI en pacientes de riesgo intermedio-bajo se habían validado en un gran ensayo aleatorizado, había pocos estudios al respecto. Reclutamos a 362 pacientes consecutivos con estenosis aórtica grave y riesgo intermedio-bajo tratados con TAVI (n = 103) o RVA (n = 259). Los pacientes fueron emparejados según edad, sexo, logEuroSCORE y uso de bioprótesis. Los principales hallazgos fueron tasas comparables de mortalidad y accidente cerebrovascular, mejores gradientes transvalvulares y mayor grado de insuficiencia aórtica (IAo) que, de hecho, fue un predictor independiente de muerte. Sin embargo, ninguno de los casos tratados con dispositivos de nueva generación presentó IAo más que leve.

## **Resultados.**

Se incluyeron en este trabajo un total de 362 pacientes con riesgo quirúrgico intermedio-bajo considerados para TAVI (103 pacientes, 28,4%) o RVA (259 pacientes, 71,6%). El algoritmo de decisión sobre una u otra técnica se expone en la **figura 3**.

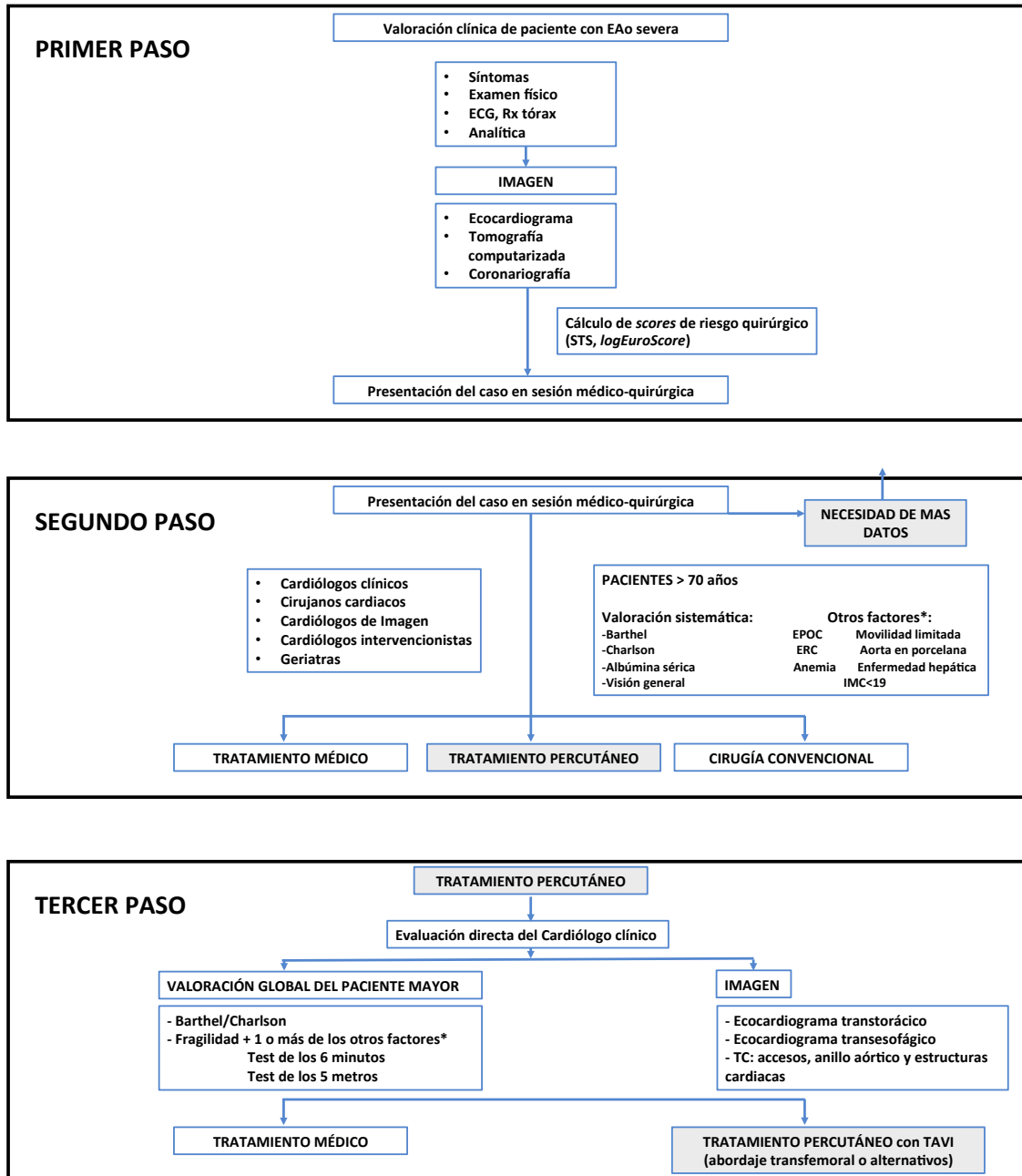


Figura 3. Algoritmo de decisión de tratamiento en estenosis aórtica severa en el grupo de Cardiología y Cirugía Cardíaca del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

La edad media de la población del estudio fue de  $73 \pm 10$  años y el 40,3% eran mujeres, con un EuroScore logístico medio de  $7,0 \pm 4,4\%$ , una puntuación STS media de  $4,2 \pm 2,5\%$  y fracción de eyección del ventrículo izquierdo de  $58 \pm 9\%$ . El resto de características basales de ambos grupos se exponen en la **tabla II**.

Variables	Datos globales			Datos tras emparejamiento*		
	TAVI (N=103)	RVA (n=259)	p valor	TAVI (N=70)	RVA (n=70)	p valor
<b>Características basales</b>						
Edad	81±6.9	70±9,9	0.001	79±7.7	78±5.6	0.381
Género (femenino)	41 (39.8)	105 (40.5)	0.898	34 (48.6)	36 (51.4)	0.136
LogEuroSCORE (%)	10.8±4.1	5.6±3.6	0.001	9.4±3.8	9.3±3.9	0.735
Diabetes Mellitus	34 (33)	60 (23.2)	0.054	26 (37.1)	18 (25.7)	0.185
Hipertensión arterial	71 (68.9)	165 (63.7)	0.346	45 (64.3)	51 (72.9)	0.362
ERC	14 (13.6)	13 (5)	0.005	11 (15.7)	6 (8.6)	0.302
EPOC	29 (28.2)	43 (16.6)	0.013	21 (30)	11 (15.7)	0.064
NYHA III-IV	56 (54.4)	126 (48.6)	0.326	37 (52.9)	40 (57.1)	0.749
FA previa	16 (15.7)	45 (17.4)	0.700	9 (13)	14 (20)	0.405
MCP previo	5 (4.9)	5 (1.9)	0.153	2 (2.9)	1 (1.4)	0.999
BRIHH previo	4 (3.9)	8 (3.1)	0.746	0 (0)	2 (2.9)	0.496
<b>Ecocardiograma basal</b>						
FEVI (%)	59±12.9	57.7±3.6	0.126	58.2±13.6	57.9±4.5	0.159
IAo ≥2	29 (28.4)	64 (24.7)	0.493	20 (28.6)	20 (28.6)	0.999
Área valv aortica (cm <sup>2</sup> )	0.62±0.15	0.64±0.22	0.650	0.62±0.16	0.67±0.23	0.266
Grad Max (mmHg)	80.2±21.3	80.6±25.8	0.897	79.4±19.2	77.5±29.6	0.869
Grad Med (mmHg)	51.3±13.8	50.8±17.9	0.819	50.2±12.7	49.7±19.9	0.921
HTP severa (mmHg)	11.7%	10 (3.9)	0.005	7 (10)	7 (10)	0.999

Tabla II. Características basales de la población global y de la población tras emparejamiento. \* Se realizó emparejamiento por LogEuroSCORE, uso de bioprosthesis, edad y género. EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. ERC: Enfermedad Renal Crónica. FA: Fibrilación Auricular. FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo. HTP: Hipertensión Pulmonar. IAo: Insuficiencia Aórtica. MCP: Marcapasos. NYHA: New York Heart Association. BRIHH: Bloqueo de Rama Izquierda del Haz de His.

Cabe destacar que entre los pacientes TAVI, 91 (88,3%) fueron tratados con sistema autoexpandible (83 Corevalve y 8 Corevalve Evolute, Medtronic Inc, MN, EE. UU) y 12 (11,6%) fueron sometidos a prótesis de balón expandible (9 Edwards-SAPIEN XT y 3 Edwards-SAPIEN-3, Edwards Lifesciences Inc, CA, EE. UU). El abordaje fue transfemoral en el 89,3% de ellos. En el grupo RVA, la prótesis fue mecánica en el 42,5% (110

pacientes) y en 149 (57,5%) fue una bioprótesis. La estancia hospitalaria media fue de  $15,6 \pm 15,4$  días con una estancia media en la unidad de cuidados intensivos de  $3,5 \pm 5,5$  días (pacientes TAVI:  $3,1 \pm 4,7$ ; pacientes RVA:  $9 \pm 10,1$  días,  $p = 0,006$ ).

Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en el *EuroScore* logístico (TAVI  $10,8 \pm 4,1\%$ ; RVA  $5,6 \pm 3,6\%$ ,  $p = 0,001$ ) y las comorbilidades relevantes como la enfermedad renal crónica (ERC) (TAVI  $13,6\%$ ; RVA  $5\%$ ,  $p = 0,005$ ) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (TAVI  $28,2\%$ ; RVA  $16,6\%$ ,  $p = 0,013$ ). Además, los pacientes del grupo TAVI eran mayores con una edad media de  $81 \pm 6,9$  frente a  $70 \pm 9,9$  años en el grupo RVA,  $p = 0,001$ . En particular, entre los pacientes TAVI, un  $62\%$  de ellos tenían más de 80 años en comparación con el  $9,3\%$  en la cohorte RVA ( $p < 0,001$ ) como se muestra en la **tabla IV**. Con el fin de reducir el impacto de estas diferencias basales en la comparación entre ambas técnicas (TAVI y RVA), se realizó un análisis de propensión tras un proceso de emparejamiento 1:1 incluyendo las principales variables basales que presentaban diferencias. El género se incluyó en el proceso de emparejamiento. Dado que el EPOC y la ERC están comprendidas en *Euroscore* logístico, solo se seleccionó el *Euroscore* logístico para emparejar.

Un total de 140 pacientes (70 pacientes TAVI y 70 pacientes RVA) se sometieron a una comparación emparejada. Las características basales de los pacientes seleccionados se resumen en la **tabla II**.

Todos los pacientes fueron seguidos durante al menos 1 año. Los resultados hospitalarios y de seguimiento se resumen en la **tabla III**.

Variables	Datos globales			Datos tras emparejamiento *		
	TAVI (N=103)	RVA (n=259)	p valor	TAVI (N=70)	RVA (n=70)	p valor
<b>Resultados del procedimiento</b>						
Transfemoral	92 (89.3)	-	-	65 (92.8)	-	-
Auto-expandible	91 (88.4)	-	-	68 (97.1)	-	-
Prótesis biológica	103 (100)	110 (42.5)	<0.001	70 (100)	70 (100)	0.999
FEVI (%)	58.7±11.5	56.7±3.6	0.132	58.3±12.1	58.4±5.1	0.167
IAo≥2	29 (28.2)	8 (3.0)	0.001	21 (30)	2 (2.9)	0.001
Área valv aortica (cm <sup>2</sup> )	1.48±0.34	1.26±0.15	0.001	1.47±0.32	1.24±0.16	0.001
Grad Max (mmHg)	19.1±14.9	30.7±16.9	0.001	20.6±16.9	30.8±15.7	0.001
Grad Med (mmHg)	10.8±10	17.9±10.8	0.001	11.8±11.1	18±9.1	0.001
Sangrado mayor	12 (11.7)	40 (15.4)	0.353	4 (5.7)	8 (11.4)	0.183
MCP definitivo	21 (20.4)	17 (6.6)	<0.001	12 (17.1)	8 (11.4)	0.334
ACV intrahosp	2 (1.9)	14 (5.4)	0.119	0 (0)	3 (4.3)	0.122
Mortalidad intrahosp	7 (6.8)	9 (3.5)	0.168	4 (5.7)	2 (2.9)	0.687
<b>Resultados en seguimiento</b>						
Mortalidad (1 año)	13 (12.6)	12 (4.6)	0.007	8 (11.4)	5 (7.1)	0.381
Mortalidad CV (1 año)¶	5 (38)	10 (83)	0.008	4 (50)	3 (60)	0.999
ACV (1 año)	3 (2.9)	37 (14.3)	0.021	3 (4.2)	5 (7.1)	0.392
Mortalidad/ACV (1 año)	16 (15.5)	49 (18.9)	0.678	11 (15.7)	10 (14.4)	0.136

Tabla III. Resultados del procedimiento y en el seguimiento de la población global y de la población tras emparejamiento. \* Se realizó emparejamiento por LogEuroSCORE, uso de bioprosthesis, edad y género. ACV: Accidente Cerebrovascular. FEVI: Fracción de Eyección del Ventriculo Izquierdo. HTP: Hipertensión Pulmonar. IAo: Insuficiencia Aórtica. MCP: Marcapasos.

La población global no presentó diferencias en cuanto a sangrado mayor (TAVI 11,7%; RVA 15,4%, p = 0,353) ni ictus intrahospitalario (TAVI 1,9%; RVA 5,4%, p = 0,119). Por el contrario, la tasa de implantación de marcapasos definitivo (20,4% frente a 6,6%; p <0,001) y de insuficiencia aórtica (IAo ≥ 2) (TAVI 28,2% frente a RVA 2,9%, p = 0,001) fue mayor después de TAVI. Los resultados ecocardiográficos demostraron gradientes más bajos y un área valvular aórtica mayor después de TAVI sin diferencias en la FEVI.

Cabe destacar que la estancia hospitalaria fue más corta después del TAVI (11 ± 5 días) que en los pacientes con RVA (17 ± 9 días, p = 0,003). Sin embargo, la tasa de

mortalidad intrahospitalaria tras TAVI (6,8%) fue mayor que tras RVA (3,5%),  $p = 0,168$ , alcanzando significación estadística al año de seguimiento con 12,6% en el grupo TAVI y 4,6% tras RVA,  $p = 0,007$ . Más detalladamente, la muerte fue principalmente de etiología cardíaca en el 37% de los pacientes con TAVI que fallecieron durante el primer año en comparación con el 80% de los tratados quirúrgicamente ( $p = 0,008$ ). Además, se realizó un estudio comparativo entre la población mayor de 80 años y la menor de esa edad, sin diferencias significativas en cuanto a los eventos primarios, como se muestra en la **tabla IV**.

Después del análisis de propensión, las diferencias en la mortalidad disminuyeron, lo que condujo a una tasa de mortalidad hospitalaria del 5,7% después del TAVI frente al 2,9% después del RVA,  $p = 0,687$ , y la mortalidad a 1 año del 11,4% y del 7,1% después del TAVI y RVA, respectivamente ( $p = 0,381$ ). El evento combinado de accidente cerebrovascular y mortalidad a 1 año también fue similar entre ambos grupos, con un 15,7% en pacientes con TAVI y un 14,4% después de RVA,  $p = 0,136$ .

El análisis univariado determinó que el uso de TAVI y la presencia de insuficiencia aórtica residual significativa fueron los principales determinantes de la mortalidad acumulada en la población. Sin embargo, el análisis multivariado en la población emparejada determinó solo la regurgitación aórtica como predictor independiente de mortalidad con OR = 3.623 (IC del 95% [1.267-10.358],  $p = 0.016$ ). A destacar, ninguno de los pacientes tratados con dispositivos de última generación presentó regurgitación aórtica más que leve. Asimismo, en el subgrupo con menor riesgo quirúrgico estimado (*EuroScore* logístico <10%), también  $IAo \geq 2$  resultó como predictor independiente de mortalidad a 1 año, OR = 3,66 (IC 95% [1,92-14,56],  $p = 0,006$ ). Las curvas de supervivencia según el uso de TAVI o RVA se han representado en la **figura 4**.

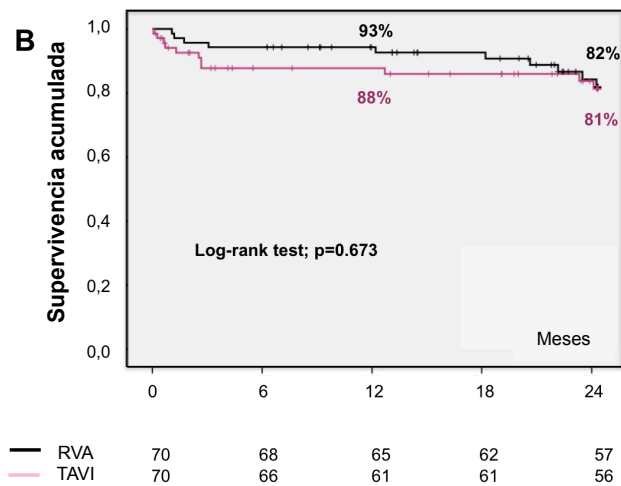
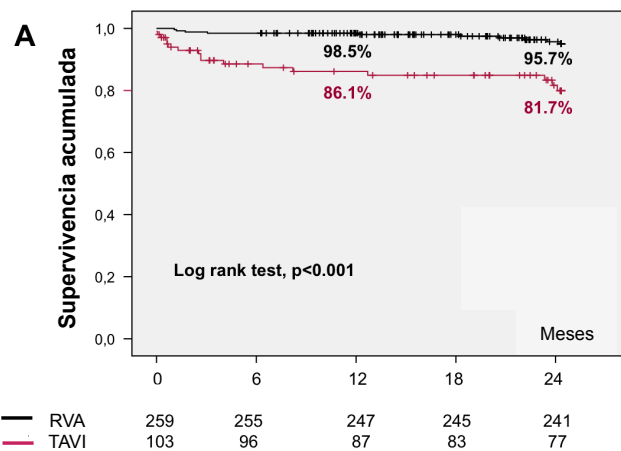


Figura 4. Curvas de supervivencia con seguimiento a 2 años de la población global (A) y tras emparejamiento (B).



Variables	≤80 años (275 pacientes)			>80 años (87 pacientes)		
	TAVI (N=40)	RVA (n=235)	p valor	TAVI (N=63)	RVA (n=24)	p valor
<b>Mortalidad intrahosp</b>	2 (5)	9 (3.8)	0.665	5 (7.9)	0	0.316
<b>ACV intrahosp</b>	2 (5)	18 (7.7)	0.748	3 (4.8)	1 (4.2)	0.999
<b>Mortalidad (1 año)</b>	4 (10)	11 (4.7)	0.247	9 (14.3)	1 (4.2)	0.272
<b>Mortalidad/ACV (1 año)</b>	6 (15)	28 (11.9)	0.604	12 (19)	2 (8.3)	0.332

Tabla IV. Resultados del procedimiento y en el seguimiento de la población ≤80 años y >80 años. ACV: Accidente Cerebrovascular.

### 5.2.2. Artículo II (Anexo IV).

**Título:** Alternativas terapéuticas después de la esternotomía interrumpida en el momento del reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica en la era TAVI: experiencia de cinco centros y revisión sistemática.

**Revista:** International Journal of Cardiology. **FI:** 6.189

**Autores:** Javier Castrodeza, MD<sup>1#</sup>, Ignacio J. Amat-Santos<sup>1#\*</sup>, MD, PhD, Vicenç Serra<sup>2</sup>, MD, Luis Nombela-Franco<sup>3</sup>, MD, Derek Ralph Brinster<sup>4</sup>, MD, Enrique Gutiérrez-Ibanes<sup>5</sup>, MD, Paol Rojas, MD<sup>1</sup>, MD, Pilar Tornos<sup>2</sup>, MD, PhD, Manuel Carnero<sup>6</sup>, MD, PhD, Carlos Cortes, MD<sup>1</sup>, Javier Tobar, MD<sup>1</sup>, Salvatore Di Stefano<sup>7</sup>, MD, Itziar Gomez, MsC<sup>1</sup>, José A. San Román<sup>1</sup>, MD, PhD.

<sup>#</sup>Ambos autores contribuyeron igualmente a este trabajo y deben considerarse como primeros autores.

<sup>1</sup>Instituto de las Ciencias del Corazón (ICICOR), Hospital Clínico Universitario, Valladolid.

<sup>2</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

<sup>3</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid.

<sup>4</sup>Cardiac Surgery Department, Lenox Hill Heart & Vascular Institute, North Shore-LIJ, NY, USA.

<sup>5</sup>Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

<sup>6</sup>Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid.

<sup>7</sup>Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Clínico Universitario, Valladolid.

Título breve: Esternotomía interrumpida y TAVI.

Palabras clave: Esternotomía interrumpida, Aorta de porcelana, TAVI, Bioprótesis sin suturas.

Conflicto de interés: El Dr. Rojas recibió el apoyo de la “Fundación Carolina” (BBVA).

### **Resumen breve**

**Antecedentes:** La necesidad inesperada de interrumpir el reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica después de realizar la esternotomía representa un escenario desafiante. Nuestro objetivo fue analizar las causas, el tratamiento y los resultados de la esternotomía interrumpida en pacientes con estenosis aórtica en la era de la implantación de válvula aórtica transcáteter (TAVI).

**Métodos:** Se recogieron casos de esternotomía interrumpida en 5 centros entre 2009 y 2014. También se realizó una revisión sistemática de todos los casos publicados en la literatura en el mismo período.

**Resultados:** Un total de 31 pacientes (71% varones,  $74 \pm 8$  años, *LogEuroSCORE*  $11,9 \pm 7,4\%$ ) sufrieron una esternotomía interrumpida (0,19% de todas las esternotomías). Los principales motivos de esternotomía interrumpida incluyeron aorta de porcelana previamente desconocida en el 83,9%, fibrosis mediastínica por radioterapia en el 12,9% y mediastinitis crónica en el 3,2%. La mediana de tiempo entre esternotomía interrumpida y la siguiente intervención fue de 2,3 meses (IQR: 0,7-5,8) sin mortalidad dentro de este período. Solo un caso se manejó con cirugía abierta. En 30 pacientes (96,8%) se realizó TAVI con una tasa de éxito del 86,7%. Cuatro pacientes (12,9%) presentaron muerte intrahospitalaria y 17 (63%) tuvieron complicaciones intrahospitalarias como insuficiencia

cardíaca (9,6%), hemorragia mayor (6,9%) y lesión renal aguda (9,6%). Los pacientes más añosos ( $76 \pm 8$  vs.  $70 \pm 8$  años,  $p = 0.045$ ), aquellos con cirugía cardíaca previa (60% vs. 15.4%,  $p = 0.029$ ) y menor tiempo desde la esternotomía interrumpida hasta la siguiente intervención ( $5.1 \pm 5$  vs.  $1 \pm 0,7$  meses,  $p = 0,001$ ) se relacionaron con una mayor mortalidad a los seis meses (22,6%).

Se realizó una revisión sistemática de los casos publicados ( $n = 30$ ) que sufrieron esternotomía interrumpida debido a aorta en porcelana. Un 60% se sometió a TAVI y en un 40% se realizó una nueva cirugía abierta que requirió reemplazo de la raíz aórtica en un 33% con una tendencia hacia una mayor tasa de mortalidad.

**Conclusiones:** El motivo principal de esternotomía interrumpida fue la presencia de aorta en porcelana. Esta entidad se asoció con una mayor tasa de complicaciones y mortalidad, especialmente en pacientes mayores y en aquellos con cirugía cardíaca previa. La TAVI fue la estrategia terapéutica más extendida. Una estrategia preventiva basada en la evaluación exhaustiva mediante técnicas de imagen podría resultar útil en este contexto.

### **Resumen del artículo.**

En este trabajo se describen 31 casos de esternotomía interrumpida en el momento de la sustitución valvular aórtica quirúrgica planificada. Todos estos casos ocurrieron durante la era TAVI en cada uno de los centros participantes, por lo que esta opción terapéutica estaba disponible en todos ellos. La mayoría de los pacientes (30 de 31) fueron tratados por vía percutánea mediante procedimiento TAVI, mientras que en un solo caso se acometió la cirugía. Los resultados intrahospitalarios arrojaron un 12,9% muerte intrahospitalaria y un 63% de complicaciones intrahospitalarias como insuficiencia cardíaca

(9,6%), hemorragia mayor (6,9%) y lesión renal aguda (9,6%). Los pacientes más mayores, aquellos con cirugía cardíaca previa y menor tiempo desde la esternotomía interrumpida hasta la siguiente intervención mostraron mayor mortalidad a los seis meses. Aproximadamente 1 de cada 5 pacientes falleció a los seis meses de seguimiento. Es destacable que la tasa de complicaciones fue alta tanto en el registro multicéntrico como en los casos de la revisión sistemática, lo que indica que se trata de una población de riesgo en la que una evaluación sistemática previa al procedimiento mediante técnicas de imagen es fundamental.

### **Resultados.**

Un total de 31 pacientes sufrieron esternotomía interrumpida, lo que representa una tasa del 0,19% en los 5 centros participantes. La edad media fue de  $74 \pm 8$  años, el 71% eran varones y el riesgo operatorio medio determinado a través del *EuroSCORE* logístico fue del  $11,9 \pm 7,4\%$ . Cinco pacientes habían tenido una cirugía previa a corazón abierto (16,1%), incluidos 4 procedimientos de CABG. El síntoma más común antes de la intervención fue la disnea en el 96,8%, con un 41,9% en clase III de NYHA y un 3,2% en clase IV de NYHA. En todos los casos, la calcificación severa de la aorta ascendente era desconocida o estaba infraestimada antes de la intervención, por lo que el caso se consideró apto para aortotomía convencional y RVA. Cinco pacientes habían recibido previamente radioterapia torácica y en 4 de ellos esta se consideró la principal razón que contribuyó a la aparición de esternotomía interrumpida.

En todos los casos de la serie se realizó una esternotomía media. Cuatro pacientes (12,9%) habían sido sometidos a CABG con anterioridad y seis pacientes (19,4%) a revascularización percutánea. Las principales razones de la esternotomía interrumpida

incluyeron aorta en porcelana previamente desconocida en 83,9%, fibrosis mediastínica por radioterapia en 12,9% y mediastinitis crónica en 3,2%. Las características individuales de los pacientes se describen en la **tabla V**.

Case	Edad	Género	LogEuro SCORE (%)	Manejo	Complicaciones intrahosp	Resultados a 30 días
1	73	Varón	9.6	Quirúrgico	Reemplazo de aorta ascendente con tubo	Muerte intrahosp
2	80	Varón	16.3	TAVI TA (días después)	Neumotórax, BAV completo con necesidad de MCP, fracaso renal agudo	Vivo
3	65	Mujer	6.9	TAVI TA (días después)	ACV	Vivo
4	72	Mujer	12.9	Híbrido: CABG+ TAVI TA (días después)	Ninguna	Vivo
5	73	Varón	6	TAVI TA (en la misma intervención, con nueva incisión)	Síndrome confusional, neumonía nosocomial	Vivo
6	70	Varón	16.2	TAVI TF	Insuficiencia aórtica severa, precisa cirugía de recambio valvular	Vivo
7	81	Varón	6.21	TAVI TF (días después)	Ninguna	Vivo
8	73	Mujer	6.37	TAVI TF (días después)	Ninguna	Vivo
9	61	Varón	3.05	TAVI TF (días después)	Necesidad de MCP	Vivo
10	60	Varón	1.61	TAVI TF (días después)	Ninguna	Vivo
11	65	Varón	20.45	TAVI TF (días después)	Insuficiencia cardíaca aguda y anemia severa precisando trasfusión, fracaso renal agudo	Muerte intrahosp (causa: ACV)
12	85	Mujer	17.82	TAVI TF (días después)	ACV	Vivo, afectación neurológica
13	77	Mujer	15.25	TAVI TF (días después)	Ninguna	Vivo
14	79	Varón	16.2	TAVI TF (días después)	Fibrilación auricular	Vivo
15	77	Varón	4.83	TAVI TF (días después)	Necesidad de MCP	Vivo
16	82	Mujer	34.43	TAVI TF (días después)	Insuficiencia cardíaca aguda refractaria	Muerte intrahosp
17	81	Varón	6.21	TAVI TF (días después)	Ninguna	Vivo
18	73	Mujer	6.37	TAVI TF (días después)	Ninguna	Vivo
19	61	Varón	3.05	TAVI TF (días después)	Necesidad de MCP	Vivo
20	60	Varón	1.61	TAVI TF (días después)	ACV	Vivo, sin secuelas
21	65	Varón	20.45	TAVI TF (días después)	Insuficiencia cardíaca, ACV y	Muerte intrahosp

				después)	fracaso renal agudo	
22	85	Mujer	17.82	TAVI TF (días después)	ACV	Vivo, afectación neurológica
23	77	Mujer	15.25	TAVI TF (días después)	Ninguna	Vivo
24	59	Varón	2.3	TAVI TF (días después)	Ninguna	Vivo
25	83	Varón	18.09	TAVI TF (días después)	Fracaso renal agudo	Vivo
26	79	Varón	16.2	TAVI TF (días después)	Fibrilación auricular	Vivo
27	83	Varón	18.09	TAVI TF (días después)	Fracaso renal agudo	Vivo
28	80	Varón	8.61	TAVI TA (días después)	Fibrilación auricular	Vivo
29	81	Varón	16.25	TAVI TA (días después)	Sangrado mayor gastrointestinal y fibrilación auricular	Vivo
30	80	Varón	8.61	TAVI TA (días después)	Fibrilación auricular	Vivo
31	81	Varón	16.25	TAVI TA (días después)	Sangrado mayor gastrointestinal y fibrilación auricular	Vivo

**Tabla V. Principales características basales, tratamiento y resultados de los nuevos casos notificados de esternotomía interrumpida en los cinco centros participantes en el presente estudio.**

En 30 pacientes (96,7%) se realizó TAVI. Uno de ellos posteriormente requirió una cirugía de sustitución valvular tras evidenciar una fuga paravalvular severa. La mediana de tiempo entre la esternotomía interrumpida y la siguiente intervención fue de 2,3 meses (IQR: 0,7-5,8) sin mortalidad dentro de este período. El procedimiento fue exitoso según los criterios VARC-2 en el 86,7% de los pacientes sin diferencias entre los tratados con válvulas autoexpandibles (8 pacientes, 62,5% de éxito) y balón expandibles (22 pacientes, 95,5%,  $p = 0,116$ ). No se encontraron diferencias en el abordaje (transfemoral: 22 pacientes, 76,2% de éxito vs. transapical: 8 pacientes, 62,5% de éxito,  $p = 0,382$ ). La estancia hospitalaria media tras TAVI fue de  $12 \pm 5$  días. Tres pacientes (6,5%) presentaron muerte intrahospitalaria tras TAVI y 17 (63%) presentaron complicaciones intrahospitalarias, incluyendo fibrilación auricular (13,8%), insuficiencia cardíaca (9,6%), hemorragia mayor (6,9%) y lesión renal aguda (9,6%). Se implantó un marcapasos

definitivo en el 12,9% y la tasa de pacientes sin insuficiencia aórtica o con insuficiencia aórtica residual leve fue del 72%, con un solo caso de fuga paravalvular grave, que requirió cirugía posteriormente. Un paciente de la serie fue sometido a una nueva cirugía abierta, y también falleció. En este caso particular, se planificó un procedimiento con aortotomía atípica, pero finalmente fue necesario el implante de un conducto valvulado. El paciente evolucionó desfavorablemente como resultado de varias complicaciones hemorrágicas e infecciosas y falleció durante el ingreso.

Los pacientes que pudieron ser dados de alta presentaron buenos resultados clínicos a los 30 días en la mayoría de los casos (89,6%). Uno de los pacientes falleció por un evento neurológico a los 17 días del alta y dos pacientes más presentaron daño funcional que limitó su calidad de vida.

La tasa de mortalidad fue del 22,6% a los seis meses de seguimiento. Los pacientes que fallecieron eran mayores ( $76 \pm 8$  frente a  $70 \pm 8$  años,  $p = 0,045$ ), con una mayor tasa de cirugía cardíaca previa (60 frente a 15,4%,  $p = 0,029$ ) y un tiempo más corto desde la esternotomía interrumpida hasta la siguiente intervención ( $5,1 \pm 5$  vs.  $1 \pm 0,7$  meses,  $p = 0,001$ ).

Se recopilaron 30 casos de esternotomía interrumpida durante el reemplazo quirúrgico planificado de la válvula aórtica. En la **figura 5** se muestra un diagrama de flujo que muestra los resultados de la búsqueda y la selección de los estudios finalmente empleados en el trabajo para recopilar los casos.



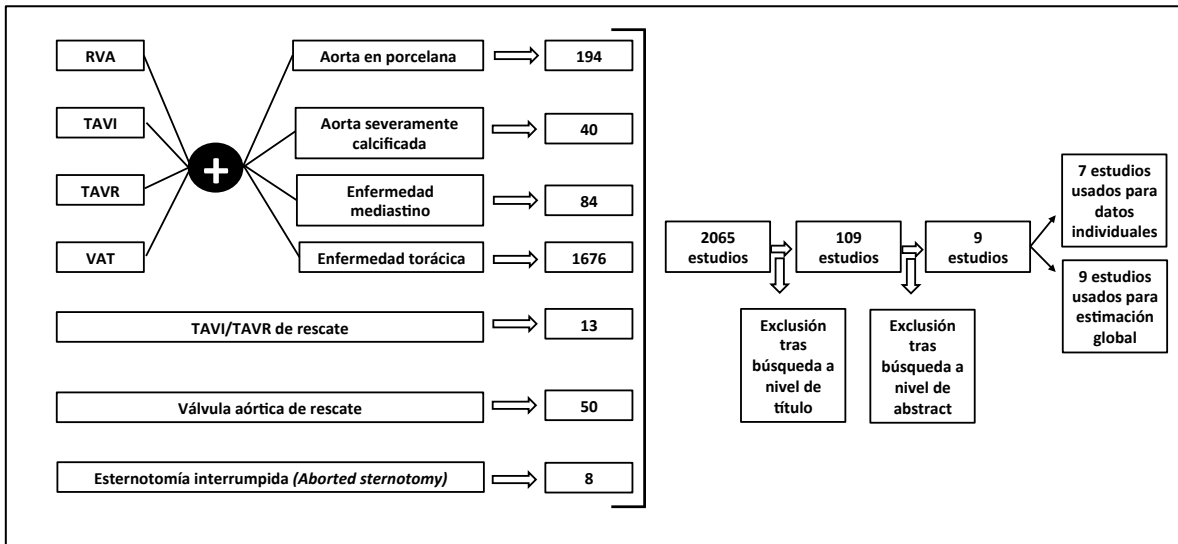


Figura 5. Diagrama de flujo que muestra los resultados de la búsqueda y la selección de los casos incluidos en esta revisión sistemática.

De ellos, el primer caso fue publicado en 2009 y el último en 2014. Sus principales características se han resumido en la **tabla VI**. La media del *EuroSCORE* logístico fue del 20,65%. El 60% se sometió a TAVI y en el 40% se decidió RVA. La cirugía abierta se relacionó con una mayor necesidad de reemplazo de la raíz aórtica (33% frente a 0%,  $p = 0,100$ ), lo cual se relacionó con un aumento de siete veces en la mortalidad.

Casos#	Género	Edad	LogEuro SCORE	Enfermedad coronaria	Esternotomía previa	Manejo*	Evolución postoperatoria	Días de hospitalización	Seguimiento (6m-1año)
1	Mujer	83	16.9	DA/Cx	0	23-mm <i>stentless valve</i> + CABG	Buena	20	Asintomático
2	Mujer	69	11.6	0	0	23-mm <i>stentless valve</i>	Buena	20	Asintomático
3	Mujer	80	46.1	DA/Cx/CD	0	23-mm <i>stentless valve</i> + CABG	Buena	20	Asintomático
4	Varón	75	11.5	0	0	23-mm <i>stentless valve</i>	Sangrado y reintervención	19	Asintomático
5	Mujer	81	35.1	0	0	TAVI TA (23-mm Sapien)	Edema de pulmón y FA	19	NYHA II
6	Mujer	74	24.5	DA/CD	0	23-mm <i>stentless valve</i> + tubo aorta + CABG	Buena	12	-
7	Varón	66	20.1	Cx/CD	0	1º procedimiento: CABG + valvuloplastia con balón 2º procedimiento: TAVI TA (23-mm Sapien)	Buena	7	NYHA II
8	Varón	69	16.8	DA/CD	0	1º procedimiento: Prótesis mitral (Mosaic 25-mm) + CABG 2º procedimiento: TAVI TAo	Muerte (SDRA)	6	-
9	Mujer	73	15	0	0	TAVI TAo	Buena	11	-
10	Varón	63	8.9	DA/Cx	0	TAVI TAo (26-mm Sapien)	Buena	7	-
11-30	Varón 12/19	74±11	-	CABG en 3 pacientes	0	TAVI TAo: 1 paciente TAVI TA: 6 pacientes TAVI TF: 5 pacientes RVA: 7 pacientes	Sin mortalidad intrahosp. Una reintervención por insuficiencia aórtica perivalvular	Media: 8	5 muertes no cardíacas
<b>Datos globales (n=30)</b>	Varón 16/30	-	20.65	9/30	0	TAVI TAo: 4 paciente TAVI TA: 8 pacientes TAVI TF: 6 pacientes RVA: 12/30	25/30 Buena 2/30 Reintervención 3/30 Complicación	Media: 13.5	6/30 muertes 4/30 desconocido 2/30 NYHA II 18/30 vivos

Tabla VI. Principales características basales, manejo y resultados de los casos obtenidos tras la revisión sistemática de casos que han presentado esternotomía interrumpida.

En los trabajos empleados se informaron resultados hospitalarios favorables en el 83,3% de los casos; si bien los datos específicos individuales solo estaban disponibles en 10 casos de formato *case report*. La edad media en este grupo fue de  $73,3 \pm 6,6$  años, el 40% eran hombres y el *LogEuroSCORE* medio fue de  $19,3 \pm 13,1$ . Cinco casos de la serie fueron tratados quirúrgicamente y el resto con TAVI, incluidos tres casos con abordaje transaórtico y dos mediante abordaje transapical. De ellos, dos fueron intervenciones híbridas: un injerto de *bypass* coronario + TAVI transapical y un recambio valvular mitral

+ TAVI transaórtica. La mediana de estancia hospitalaria fue de 15 días (7 a 20 días) y entre los 9 pacientes que sobrevivieron a este período, la mayoría se encontraban asintomáticos al alta (44,4%) o en clase II de la NYHA (22,2%).

Además, se revisó la incidencia de aorta en porcelana en los principales estudios y registros y la tasa de éxito reportada con el uso de TAVI, como se muestra en la **tabla VII**.

Estudio	Incidencia de aorta en porcelana	Acceso en los casos de TAVI en aorta en porcelana*		Procedimiento exitoso		Mortalidad intrahosp o a 30 días		Insuficiencia aórtica (moderada o severa)		Complicaciones intrahosp (casos de TAVI en aorta en porcelana)	
		TF	Otro	Casos globales de TAVI	TAVI en casos de aorta en porcelana	Casos globales de TAVI	TAVI en casos de aorta en porcelana	Casos globales de TAVI	TAVI en casos de aorta en porcelana	Complic vasculares	ACV
<b>PARTNER A</b>	0.6% en TAVI 1.1% en RVA	70.6%	29.3% TA	94.5%	-	3.2%	-	12.2%	-	-	-
<b>PARTNER B</b>	19% en TAVI 11.2% en RVA	100%	-	-	-	20.5% 1-year	-	11.8%	-	-	-
<b>SOURCE</b>	8.3% en TAVI	24%	75% TA	93.8%	-	4.3%	-	1.5%	-	-	-
<b>Canadian Experience</b>	17.9% en TAVI	45.9%	54.1% TA	93.3%	98.4%	9.5%	11.5%	5%	-	16.4%	1.6%
<b>FRANCE 2</b>	8.30% en TAVI	80.3%	6.3% TA 13.2% SC	96.9 %	-	7 %	-	16.5%	-	-	-
<b>UK TAVI Registry</b>		-	-	97.2 %	-	7.1 %	-	13.6%	-	-	-
<b>Belgian Registry</b>	8% en TAVI	-	-	97 %	-	11 %	-	-	-	-	-
<b>German Registry</b>	10.7% en TAVI	81.6%	5.4% SC 12.9% TA	97.2%	97.3%	7.6%	12.9%	14.6%	15.9%	4.1%	5.5%
<b>Ibero-american Registry</b>	7.60% en TAVI	85.8%	14.1% TA	96.1 %	-	7.3%	-	24.5%	-	-	-
<b>ADVANCE</b>	4.10% en TAVI	-	-	97.5%	-	4.5%	-	-	-	-	-
<b>Italian Registry</b>	10.9% en TAVI	-	-	98%	-	5.4%	-	21%	-	-	-

**Tabla VII. Incidencia y principales características de los pacientes con aorta de porcelana en los principales estudios TAVI realizados hasta el momento del trabajo (cohortes quirúrgica y percutánea).**

### 5.2.3. Artículo III (Anexo V).

**Título:** La insuficiencia tricuspídea, pero no la mitral, determina la mortalidad después de TAVI en pacientes con insuficiencia mitral residual menos que significativa.

**Revista:** Revista Española de Cardiología. **FI:** 5.078

**Autores:** Ignacio J. Amat-Santos<sup>a</sup>, Javier Castrodeza<sup>a</sup>, Luis Nombela-Franco<sup>b</sup>, Antonio J. Muñoz-García<sup>c</sup>, Enrique Gutiérrez-Ibanes<sup>d</sup>, José M. de la Torre Hernández<sup>e</sup>, Juan G. Córdoba-Soriano<sup>f</sup>, Pilar Jiménez-Quevedo<sup>b</sup>, José M. Hernández-García<sup>c</sup>, Ana González-Mansilla<sup>d</sup>, Javier Ruano<sup>e</sup>, Javier Tobar<sup>a</sup>, María Del Trigo<sup>b</sup>, Silvio Vera<sup>a</sup>, Rishi Puri<sup>g</sup>, Carolina Hernández-Luis<sup>a</sup>, Manuel Carrasco-Moraleja<sup>a</sup>, Itziar Gómez<sup>a</sup>, Josep Rodés-Cabau<sup>g</sup> y José A. San Román<sup>a</sup>.

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, CIBERCV, Hospital Clínico Universitario, Valladolid.

<sup>b</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid.

<sup>c</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga.

<sup>d</sup> Servicio de Cardiología, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid.

<sup>e</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

<sup>f</sup> Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario, Albacete.

<sup>g</sup> Department of Cardiology, Quebec Heart and Lung Institute, Quebec, Canada.

Título breve: La insuficiencia tricúspide determina la mortalidad en pacientes con insuficiencia mitral no grave previa a TAVI.

Palabras clave: Insuficiencia mitral. Insuficiencia tricuspídea. Implante percutáneo de válvula aórtica. Enfermedad multivalvular

## **Resumen breve**

**Introducción y objetivos:** Muchos pacientes sometidos a implante percutáneo de válvula aórtica presentan insuficiencia mitral (IM) de grado moderado o menor. El impacto de la insuficiencia tricuspídea (IT) sigue sin resolverse. Se analiza el impacto de la IM moderada y su evolución, y de la IT concomitante y su interacción con la IM.

**Métodos:** Estudio retrospectivo multicéntrico de 813 pacientes tratados con TAVI entre 2007 y 2015 con  $IM \leq 2$  y abordaje transfemoral.

**Resultados:** La edad media fue  $81 \pm 7$  años y el *Society of Thoracic Surgeons-score* fue de  $6,9 \pm 5,1\%$ . El 37,3% presentó IM moderada, con resultados comparables intrahospitalarios y de mortalidad a 6 meses frente a  $IM < 2$  (11,9 frente a 9,4%;  $p = 0,257$ ). Sin embargo, experimentaron más rehospitalizaciones y peor clase de la *New York Heart Association* ( $p = 0,008$  y  $0,001$ , respectivamente). Solo un 3,8% demostró un aumento en el grado de  $IM > 2$  tras TAVI. La presencia de IT moderada/grave se asoció con una mortalidad intrahospitalaria y de seguimiento del 13 y el 34,1%, independientemente del grado de IM. La IT moderada-grave fue predictor independiente de mortalidad (HR = 18,4; IC 95%, 10,2-33,3;  $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** La presencia de IM moderada no supuso mayor mortalidad a corto-medio plazo tras TAVI, pero se asoció con más rehospitalizaciones. La presencia de IT

moderada/grave implicó mayor mortalidad. Esto sugiere que una evaluación minuciosa de los mecanismos subyacentes entre ambas insuficiencias valvulares debe realizarse para determinar la mejor estrategia para evitar la futilidad relacionada con TAVI.

### **Resumen del artículo.**

La estenosis aórtica es la enfermedad valvular más frecuente en nuestra sociedad, seguida de insuficiencia mitral. El reemplazo valvular quirúrgico de ambas en un acto quirúrgico puede causar un aumento de hasta 5 veces en el riesgo de padecer problemas cardíacos en la cirugía en comparación con el reemplazo de una sola válvula. Esto ha limitado el tratamiento quirúrgico de la doble valvulopatía a menos del 30% de los pacientes con esta patología, a pesar de la recomendación de las guías de práctica clínica sobre la intervención de ambas válvulas si están gravemente enfermas.

El implante de prótesis aórtica transcatóter ha surgido como una estrategia de tratamiento alternativa para pacientes con enfermedad multivalvular, pero el impacto de la insuficiencia mitral concomitante ha recibido una evaluación limitada en los principales ensayos sobre TAVI. Varios estudios no aleatorizados sugieren un aumento de mortalidad cuando persiste insuficiencia mitral significativa después del implante de prótesis aórtica transcatóter.

En muchos pacientes sometidos a TAVI la insuficiencia mitral concomitante suele ser de gravedad leve a moderada. Hay escasez de datos sobre las implicaciones de la insuficiencia mitral no significativa, que puede estar presente en hasta el 70% de estos pacientes.

Además, aunque algunos estudios han evaluado el impacto de la insuficiencia tricuspídea y la presencia de hipertensión pulmonar (HTP) post-TAVI, el papel que juega el

corazón derecho y su hemodinámica en los resultados clínicos tras TAVI se desconoce en los casos de enfermedad mitral no significativa concomitante. El objetivo del trabajo fue describir una población TAVI con insuficiencia mitral no significativa y su evolución tras TAVI y lograr una mejor comprensión de la interacción entre la enfermedad valvular mitral y aórtica de cara a arrojar más luz sobre los resultados relacionados con TAVI.

### **Resultados.**

De un total de 1.110 pacientes sometidos a TAVI no seleccionados, cuyas características principales se habían publicado previamente (**ref 25**), se seleccionó para su inclusión en el presente análisis a 813 (73,2%) con  $IM \leq 2+$  y tratados por vía transfemoral. La media de edad de la muestra del estudio era  $81 \pm 7$  años, con un 35,8% de pacientes varones. Las medias de *EuroSCORE* logístico y de la puntuación de la *Society of Thoracic Surgeons* fueron del  $15,9 \pm 10,5\%$  y  $6,9 \pm 5,1$  respectivamente.

Las principales características basales clínicas y de diagnóstico por imagen del conjunto de la muestra y según el grado de IM se resumen en la **tabla VIII**.

	IM ausente o ligera (IM<2) n= 510	IM moderada (IM=2) n= 303	p valor
<b>Características basales</b>			
<b>Edad</b>	79.9±6.7	82.1±6.9	<b>p=0.001</b>
<b>Género (masculino)</b>	176/510 (34.5%)	115/303 (38%)	p= 0.322
<b>IMC (Kg/m2)</b>	28.5 [25.3-32.3]	27.2 [24.4-30.6]	<b>p=0.001</b>
<b>STS score (%)</b>	6.9±5.1	6.9±4.9	p=0.255
<b>Diabetes Mellitus</b>	207/505 (41%)	99/296 (33.5%)	<b>p= 0.034</b>
<b>Hipertensión arterial</b>	425/506 (84%)	235/296 (79.4%)	p=0.100
<b>Dislipemia</b>	251/445 (56.4%)	61/120 (50.8%)	p=0.276
<b>Enfermedad coronaria</b>	213/504 (42.3%)	114/292 (39%)	p= 0.373
<b>ICP previa</b>	140/506 (27.7%)	54/296 (18.2%)	<b>p=0.003</b>
<b>CABG previo</b>	60/504 (11.9%)	36/296 (12.2%)	p=0.914
<b>ERC</b>	115/445 (25.8%)	23/120 (19.2%)	p= 0.131
<b>FA previa</b>	115/476 (24.2%)	86/275 (31.3%)	<b>p= 0.034</b>
<b>NYHA III-IV</b>	244/363 (67.2%)	187/239 (78.2%)	<b>p= 0.003</b>
<b>Hallazgos ecocardiográficos</b>			
<b>Grad max (mmHg)</b>	76.7±23.1	80.6±23	<b>p=0.026</b>
<b>Grad medio (mmHg)</b>	48.5±16.1	48±15.1	p=0.703
<b>FEVI (%)</b>	60.4±14.3%	56.2±13.3%	<b>p=0.001</b>
<b>IAo III-IV</b>	58/446 (13%)	13/182 (7.1%)	<b>p=0.023</b>
<b>Área valv aórtica (cm2)</b>	0.64±0.18	0.66±0.17	p=0.172
<b>Anillo aórtico (mm)</b>	21.8±2.1	22.1±2.5	p=0.079
<b>Etiología de la IM</b>			
<b>Degenerativa</b>	360/466 (77.3%)	151/263 (57.4%)	<b>p=0.001</b>
<b>Funcional</b>	106/466 (22.7%)	112/263 (42.6%)	
<b>HTP severa (PSAP&gt;55mmHg)</b>	124/315 (39.4%)	95/172 (55.2%)	<b>p=0.001</b>
<b>Diámetro anillo mitral (mm)</b>	31.2±4.5	33.6±4.7	<b>p=0.014</b>
<b>Altura Tenting (mm)</b>	5.6±1.8	10.2±3.9	<b>p=0.001</b>
<b>Área Tenting (mm2)</b>	30.7±48.9	140±132.6	<b>p=0.001</b>

Tabla VIII. Características basales y ecocardiográficas según el grado de insuficiencia mitral (ausente o leve *versus* moderada).

En total, 303 pacientes (37,3%) tenían una IM moderada y 510 (62,7%) inexistente o leve. Se observaron varias diferencias de las características basales entre los grupos, como la mayor edad y la menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo de los pacientes con IM moderada. Los pacientes con un grado más avanzado de IM tenían también mayor frecuencia de fibrilación auricular (el 31,3 frente al 24,2%; p = 0,034) y peor clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) III-IV (el 78,2 frente al 67,2%; p = 0,003). La mediana del gradiente aórtico máximo fue inferior en el grupo de IM



inexistente o leve (75 [63-89] frente a 78 [65-96] mmHg;  $p = 0,038$ ), pero sin que hubiera diferencias en la media del área valvular aórtica. Por lo que respecta a la etiología de la insuficiencia mitral, se atribuyó a cambios degenerativos en el 57,4% de los pacientes con IM moderada y en el 77,3% de aquellos con IM inexistente o leve ( $p = 0,001$ ).

Los principales resultados de la intervención, del curso hospitalario y del seguimiento se muestran en la **tabla IX**.

	IM ausente o ligera (IM<2) n= 510	IM moderada (IM=2) n= 303	p valor
<b>Resultados del procedimiento</b>			
<b>Abordaje Transfemoral</b>	510/510 (100%)	303/303 (100%)	
<b>Valvuloplastia con balón</b>	360/469 (76.8%)	245/303 (80.9%)	$p= 0.177$
<b>Tipo de válvula</b>			
<b>Balón-Expandible</b>	80/506 (15.8%)	114/297 (38.4%)	<b>p= 0.001</b>
<b>Auto-Expandible</b>	426/506 (84.2%)	183/297 (61.6%)	
<b>Número de prótesis</b>			<b>p= 0.004</b>
<b>1</b>	501/506 (99%)	285/297 (96%)	
<b>2</b>	5/506 (1%)	12/297 (4%)	
<b>Implante exitoso</b>	480/499 (96.2%)	282/297 (94.9%)	$p=0.402$
<b>Necesidad de soporte hemodinámico</b>	6/510 (1.2%)	1/303 (0.3%)	$p=0.267$
<b>Embolización de la prótesis</b>	1/510 (0.2%)	7/303 (2.3%)	<b>p=0.005</b>
<b>Resultados intrahospitalarios</b>			
<b>ACV</b>	17/440 (3.9%)	1/120 (1%)	$p=0.141$
<b>MCP definitivo</b>	104/448 (23.2%)	69/263 (26.2%)	$p=0.365$
<b>FA de novo</b>	28/317 (8.8%)	20/213 (9.4%)	$p=0.827$
<b>BRIHH de novo</b>	141/320 (44.1%)	102/218 (46.8%)	$p=0.533$
<b>IAo III-IV</b>	8/481 (1.7%)	6/250 (2.4%)	$p=0.374$
<b>Duración hospitalización (días)</b>	5.6±3.5	10.1±8.9	<b>p=0.001</b>
<b>Mortalidad intrahospitalaria</b>	25/510 (4.9%)	13/303 (4.3%)	$p=0.690$
<b>Resultados a 1 mes</b>			
<b>NYHA III-IV</b>	3/382 (1%)	9/92 (9.8%)	<b>p=0.001</b>
<b>Hospitalización</b>	15/384 (3.9%)	11/106 (10.4%)	<b>p=0.009</b>
<b>Mortalidad</b>	32/510 (6.3%)	20/302 (6.6%)	$p=0.908$
<b>Resultados a 6 meses</b>			
<b>NYHA III-IV</b>	9/350 (2.6%)	9/83 (10.8%)	<b>p=0.001</b>
<b>Hospitalización</b>	17/364 (4.7%)	11/91 (12.1%)	<b>p=0.008</b>
<b>Mortalidad</b>	48/510 (9.4%)	36/302 (11.9%)	$p=0.257$
<b>Mortalidad cardiovascular</b>	25/45 (56%)	18/42 (43%)	$p=0.196$

Tabla IX. Resultados del procedimiento y en el seguimiento según el grado basal de insuficiencia mitral (ausente o leve *versus* moderada).

Los cambios en el grado de IM respecto a la situación basal hasta los 6 meses de seguimiento se muestran en la **figura 6** y los predictores de esta mejora, en la **tabla X**. El 27% de los pacientes no tenían IM en la situación basal y esta proporción aumentó al 40% tras la intervención. De los pacientes con IM moderada en la situación basal, el 3,8% sufrió un deterioro del grado de IM, el 15,6% mejoró y en el resto no hubo cambios. En la mayoría de los pacientes se realizó una valvuloplastia aórtica (el 76,8% de los que tenían una IM basal < 2+ frente al 80,9% de los que tenían una IM 2+;  $p = 0,177$ ), y el tipo predominante de válvula implantada fue el sistema CoreValve autoexpandible (el 75,8% del conjunto de la cohorte) incluidas las 2 versiones más recientes del dispositivo: CoreValve ReValving System y CoreValve Evolute-R (CoreValve, Medtronic; Estados Unidos). Aunque los dispositivos autoexpandibles fueron los preferidos en ambos grupos, para los pacientes con una IM moderada en la situación basal, el uso de prótesis expandibles con balón fue más frecuente (el 38,4 frente al 15,8%;  $p = 0,001$ ), (Edwards, Edwards Lifesciences; Estados Unidos), sin que hubiera diferencias en la tasa de éxito de implante de dispositivo según los criterios VARC-2.

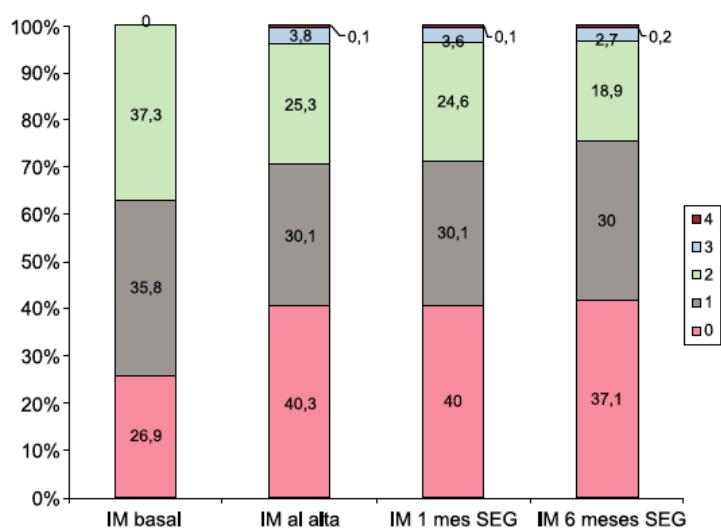


Figura 6. Cambios en el grado de IM respecto a la situación basal hasta los 6 meses de seguimiento, evaluados mediante ecocardiografía transtorácica. IM: insuficiencia mitral; SEG: seguimiento.

	<u>N</u>	<u>Persistencia de IM n = 614</u>	<u>Mejoría de IM n = 197</u>	<u>P valor</u>
<b>Características basales</b>				
Género (masculino)	614/197	217 (35.3)	73 (37.1)	0.662
Diabetes mellitus	606/193	230 (38)	74 (38.3)	0.923
Hipertensión arterial	607/193	508 (83.7)	150 (77.7)	0.059
Dislipemia	444/120	250 (56.3)	61 (50.8)	0.285
Enfermedad coronaria	601/193	246 (40.9)	80 (41.5)	0.899
ICP previa	607/193	151 (24.9)	43 (22.3)	0.463
Cirugía cardiaca previa	605/193	68 (11.2)	27 (14)	0.304
ERC	444/120	115 (25.9)	23 (19.2)	0.128
FA previa	560/190	160 (28.6)	41 (21.6)	0.060
<b>Hallazgos ecocardiográficos</b>				
Grad Max (mmHg)	589/182	77.8 ± 23.2	78.9 ± 22.7	0.544
Grad Medio (mmHg)	586/182	48.8 ± 16.2	46.8 ± 14.1	0.191
FEVI (%)	599/186	59.9 ± 14.2	55.6 ± 13.1	<b>&lt; 0.001</b>
Área valv aórtica (cm <sup>2</sup> )	601/176	21.9 ± 2.2	21.8 ± 2.3	0.601
IT ≥ 2	612/196	133 (21.7)	75 (38.3)	<b>&lt; 0.001</b>

IM orgánica	549/179	469 (85.4)	41 (22.9)	< <b>0.001</b>
<b>Resultados del procedimiento</b>				
Valvuloplastia con balón	573/197	427 (74.5)	177 (89.8)	< <b>.001</b>
Prótesis auto-expandible	608/193	464 (76.3)	144 (74.6)	0.630
Implante exitoso	601/193	577 (96)	183 (94.8)	0.478
<b>Resultados intrahospitalarios</b>				
MCP definitivo	538/172	117 (21.7)	56 (32.6)	<b>0.004</b>
FA de novo	351/179	37 (10.5)	11 (6.1)	0.095
BRIHH de novo	358/179	185 (51.7)	57 (31.8)	< <b>.001</b>

**Tabla X. Principales predictores de mejoría de insuficiencia mitral.**

Por lo que respecta a los resultados hospitalarios reflejados en la **tabla IX**, no se observaron diferencias en la tasa de ictus, implante de marcapasos permanente, fibrilación auricular de nueva aparición (el 8,8% en la IM < 2+ frente al 9,4% en la IM 2+;  $p = 0,827$ ) o insuficiencia aórtica significativa (el 1,7 frente al 2,4%;  $p = 0,374$ ). Para los pacientes con IM moderada, la estancia hospitalaria fue más larga (7 [5-12] frente a 5 [4-6] días;  $p = 0,001$ ). La mortalidad hospitalaria fue similar en los 2 grupos (4,9 frente a 4,3%;  $p = 0,690$ ).

En el seguimiento realizado al mes, en comparación con los pacientes con IM basal 2+, los que tenían una IM < 2+ mostraron una mejor capacidad funcional (un 99% estaba en la NYHA I-II, frente al 90,2%;  $p = 0,001$ ) y la mortalidad total fue comparable (el 6,3 frente al 6,6%;  $p = 0,85$ ). Sin embargo, la tasa de nuevas hospitalizaciones fue mayor en los pacientes con IM basal 2+ (10,4%) que en aquellos con IM de un grado inferior (3,9%;  $p = 0,009$ ). Persistió una tendencia similar en el seguimiento a los 6 meses, sin que hubiera diferencias en la mortalidad total ni en la cardiaca entre los 2 grupos de pacientes, y con una tasa de rehospitalización superior en el grupo de IM moderada.

Las curvas de supervivencia según el grado de IM e IT se muestran en la **figura 7**.

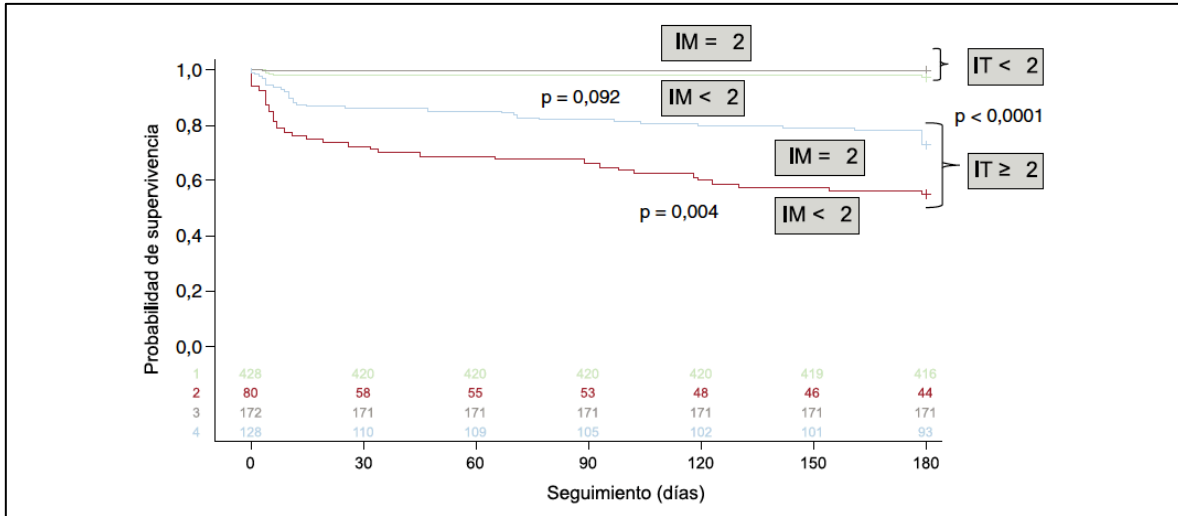


Figura 7. Curvas de supervivencia según el grado de IM y IT basal. IM: insuficiencia mitral; IT: insuficiencia tricuspídea.

En cuanto a la influencia de la insuficiencia tricuspídea en los resultados generales, las principales características basales, de la intervención y del curso hospitalario fueron comparables entre los distintos grados de IT basal, tal como se resume en la **tabla XI**. La distribución del grado de IT según el grado de IM basal (moderado frente a inexistente o leve) se muestra en la **figura 8**.

	IT < 2 n = 602	IT ≥ 2 n = 208	P valor
<b>Características basales</b>			
Edad	80.7 ± 6.6	80.9 ± 7.6	0.449
Género, varón	220/602 (36.5)	70/208 (33.7)	0.453
IMC, kg/m <sup>2</sup>	28.4 ± 5	28.8 ± 5.8	0.362
STS score, %	6.6 ± 4.1	8.5 ± 8.1	0.622
<i>EuroSCORE</i> logístico, %	16.1 ± 10.5	15.6 ± 10.5	0.730
Diabetes mellitus, %	22.5/59.4 (37.9)	81/204 (39.7)	0.643
Hipertensión, %	493/595 (82.9)	165/204 (80.9)	0.523
Enfermedad coronaria, %	249/590 (42.2)	78/203 (38.4)	0.345
ICP previa, %	153/595 (25.7)	41/204 (20.1)	0.106
CABG previo, %	73/593 (12.3)	23/204 (11.3)	0.695
ERC, %	101/431 (23.4)	37/133 (27.8)	0.304
FA previa, %	154/560 (27.5)	47/188 (25)	0.503
NYHA III-IV, %	319/440 (72.5)	110/160 (68.8)	0.368
<b>Hallazgos ecocardiográficos</b>			
Grad max, mmHg	77 [65-91]	73 [60-95]	0.366
Grad medio, mmHg	47 [39-56]	44 [36-59]	0.307
FEVI, %	60 [52-70]	60 [50-65]	<b>0.016</b>
Área valv aórtica, cm <sup>2</sup>	0.62 [0.5-0.76]	0.64 [0.52-0.8]	0.410
PSAP, mmHg	47.2 ± 16.8	49.8 ± 16.6	0.153
IM orgánica	396/547 (72.4)	113/179 (63.1)	<b>0.019</b>
TAPSE, mm	21 [19-23]	20 [17-22]	0.597
<b>Resultados procedimiento</b>			
Valvuloplastia, %	441/569 (77.5)	162/200 (81)	0.301
Prótesis auto-expandible, %	459/596 (77)	149/204 (73)	0.251
Implante exitoso, %	569/590 (96.4)	190/203 (93.6)	0.084
Implante de MCP, %	134/523 (25.6)	39/186 (21)	0.204
BRIHH de novo, %	179/386 (46.4)	63/150 (42)	0.361
FA de novo, %	41/386 (10.6)	7/142 (4.9)	<b>0.044</b>

Tabla XI. Principales características basales en pacientes con respecto al grado de insuficiencia tricuspídea.

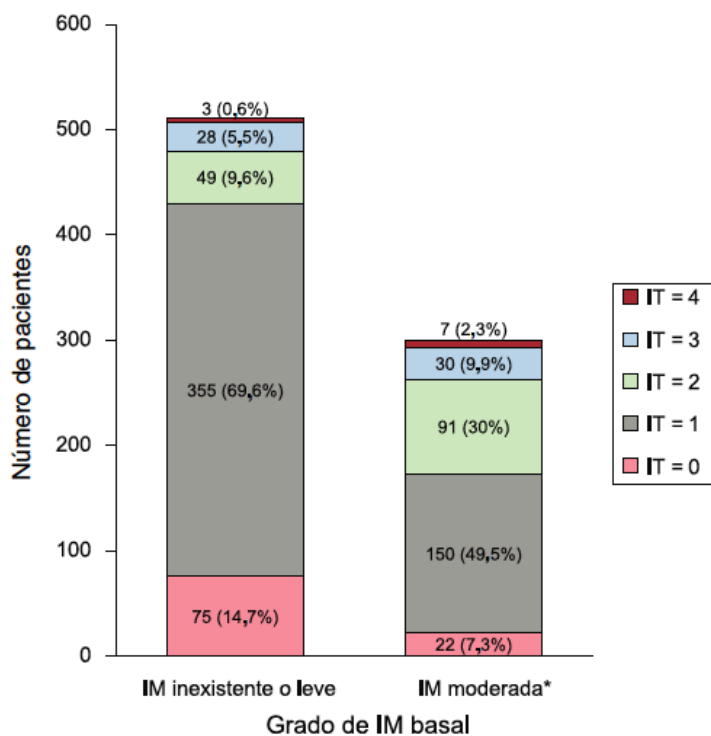
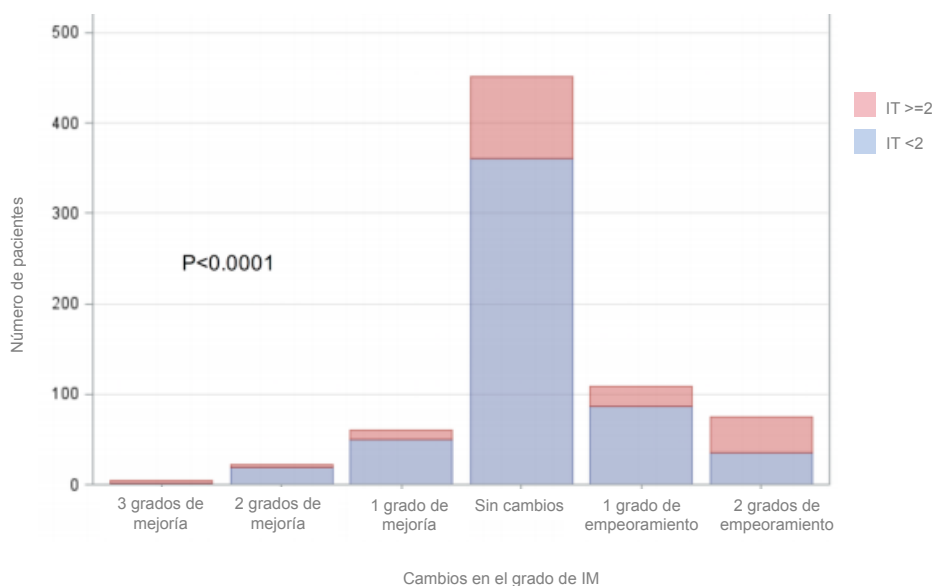


Figura 8. Distribución del grado de la IT según el grado de IM basal (moderado frente a leve-nulo). IM: insuficiencia mitral; IT: insuficiencia tricuspídea. \*No disponible en 3 pacientes (1%).

En la situación inicial, el 15,7% de los pacientes con IM < 2+ tenían una IT moderada (2+), mientras que esa proporción fue del 42,7% en el grupo de IM moderada ( $p = 0,001$ ). Tal como se resume en la **figura 9**, los pacientes con un grado de IT basal superior tenían mayor progresión de la valvulopatía mitral en el seguimiento realizado a los 6 meses ( $p < 0,001$ ). Además, la tasa de HTP grave fue también mayor en el grupo de IM moderada (55,2%) en comparación con el 39,4% del grupo de IM inexistente o leve ( $p = 0,001$ ). A los 6 meses de seguimiento, la tasa de HTP era comparable en los dos grupos.



**Figura 9. Cambios en el grado de IM dependiendo del grado de IT basal.**

Tal como se indica en la **figura 7**, la probabilidad de supervivencia se vio influida por la presencia de IT ( $IT \geq 2+$ ). En concreto, la tasa de mortalidad a los 6 meses de los pacientes con IM moderada fue del 11,9%, sin que hubiera ninguna diferencia en comparación con los pacientes con una IM inexistente o leve en la situación basal (9,4%;  $p = 0,257$ ) y esta ausencia de diferencias se mantenía si la IT era  $< 2+$  ( $p = 0,092$ ), con una tasa de mortalidad a los 6 meses del 2,17%. En cambio, la  $IT \geq 2+$  aumentaba la mortalidad total ( $p < 0,001$ ) con independencia del grado de IM, con tasas de mortalidad hospitalaria del 13% y de mortalidad a los 6 meses del 34,1%. La combinación basal de IM moderada e  $IT \geq 2+$  se asoció con una tasa de mortalidad total del 27,4%, mientras que la IM inexistente o leve junto con IT inexistente o leve se asoció con una tasa de mortalidad a los 6 meses del 2,8% ( $p < 0,001$ ).



Los principales factores asociados con la mortalidad a los 6 meses se resumen en la **tabla XII**.

Variables	Análisis Univariante			Análisis Multivariante	
	Muerto a 6 meses N=84	Vivo a 6 meses N=728	p valor	RR (IC 95%)	p valor
N=812					
Dislipemia	47/71 (66.2%)	265/494 (53.6%)	0.047	-	-
FA previa	15/80 (18.8%)	186/670 (27.8%)	0.085	-	-
Etiología degenerativa de IM	46/77 (59.7%)	464/651 (71.3%)	0.037	-	-
Valvuloplastia con balón	69/79 (87.3%)	535/692 (77.3%)	0.040	-	-
Prótesis auto-expandible	69/82 (84.1%)	540/720 (75%)	0.066	-	-
Soporte hemodinámico	4/84 (4.8%)	3/728 (0.4%)	0.003	-	-
<b>Embolización de la prótesis</b>	<b>4/84 (4.8%)</b>	<b>4/728 (0.5%)</b>	<b>0.005</b>	<b>4.30 (1.57-11.83)</b>	<b>0.005</b>
Procedimiento exitoso	74/82 (90.2%)	687/713 (96.4%)	0.018	-	-
Sepsis	9/84 (10.7%)	19/726 (2.6%)	<0.001	-	-
<b>ACV</b>	<b>5/84 (6%)</b>	<b>13/728 (1.8%)</b>	<b>0.030</b>	<b>3.14 (1.27-7.77)</b>	<b>0.014</b>
<b>IT basal≥2</b>	<b>71/84 (84.5%)</b>	<b>137/726 (18.9%)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>18.43 (10.19-33.34)</b>	<b>&lt;0.001</b>
IM basal=2	36/84 (42.9%)	266/728 (36.5%)	0.257	-	-
NYHA a 6 meses (I-II)	25/30 (83.3%)	390/403 (96.8%)	0.005	-	-
<b>NYHA a 6 meses (III-IV)</b>	<b>5/30 (16.7%)</b>	<b>13/403 (3.2%)</b>	<b>0.005</b>	-	-
Hospitalización en el 1º mes	12/38 (31.6%)	16/417 (3.8%)	0.001	-	-

Tabla XII. Predictores de mortalidad a 6 meses en la población a estudio.

Los predictores de la mortalidad independientes identificados en el análisis multivariable, con un índice C de 0,817 (intervalo de confianza del 95%, 0,770-0,864), fueron la IT basal significativa, la aparición de eventos cerebrovasculares tras TAVI y la embolización de la válvula durante la intervención.

## ***6. Discusión***

Esta tesis reúne tres publicaciones en el campo de investigación de las prótesis aórticas percutáneas (TAVI) y sus resultados en escenarios menos representados en los ensayos clínicos iniciales que dieron lugar a su aprobación en pacientes de alto riesgo quirúrgico.

Los tres trabajos se centran en pacientes con riesgo quirúrgico bajo e intermedio o bien en variables clínicas, como la aorta en porcelana o las valvulopatías concomitantes no significativas, que no figuran como aspectos “clave” para definir un alto riesgo quirúrgico de acuerdo a las escalas disponibles hasta la fecha.

De forma global, se presentan resultados de mortalidad cardiovascular y eventos neurológicos sin diferencias significativas en el seguimiento a un año en el estudio mediante emparejamiento por puntuación de propensión en pacientes tratados mediante TAVI frente a RVA con riesgo quirúrgico bajo e intermedio. Asimismo, se considera que la TAVI es una opción factible y segura para el tratamiento de la estenosis aórtica severa sintomática en pacientes con aorta en porcelana y esta conclusión está refrendada por la descripción de una serie amplia de casos y una búsqueda bibliográfica. Finalmente, los resultados del implante de TAVI en pacientes con insuficiencia mitral no significativa en cuanto a mortalidad e insuficiencia cardíaca están condicionados por la presencia de una insuficiencia tricúspide mayor que moderada.

Los resultados del primer trabajo presentado (**Anexo III**) reflejaron el desafío que suponía la selección de la mejor estrategia terapéutica en pacientes con estenosis aórtica sintomática grave y riesgo quirúrgico intermedio-bajo debido a la amplia gama de factores concomitantes que condicionan el riesgo real. En nuestra experiencia, tras el inicio del

programa TAVI en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, en los primeros 6 años de programa, menos de un tercio de los pacientes considerados de menor riesgo fueron tratados con prótesis percutánea. Los principales determinantes fueron los hallazgos cardiovasculares concomitantes (valvulopatías, aorta en porcelana, enfermedad coronaria) que probablemente infraestimaron el riesgo quirúrgico de una cirugía abierta y que en escenarios clínicos como la aorta en porcelana, podrían haber decantado la balanza a favor de la TAVI como mejor opción terapéutica, como demostramos en el segundo trabajo de esta tesis (**Anexo IV**). Además, cabe destacar que en una proporción baja de candidatos de intermedio y bajo riesgo quirúrgico se seleccionó TAVI debido a la preferencia del paciente.

Los pacientes de riesgo intermedio y bajo tratados con TAVI fueron una población de mayor edad y con mayor riesgo quirúrgico estimado que los considerados operables. En consecuencia, presentaron una mayor mortalidad a 1 año. Sin embargo, después de la reducción de estas diferencias iniciales a través de un proceso de emparejamiento de propensión, se encontró una tasa de mortalidad comparable. Por el contrario, la tasa de IAO significativa después de la intervención fue mayor después de TAVI, aunque nuestra experiencia inicial con dispositivos TAVI de última generación sugirió que este problema se solucionó en el seguimiento. El claro impacto de la IAO sobre la mortalidad de acuerdo con investigaciones previas, incluso en el grupo de menor riesgo quirúrgico (*EuroScore* logístico <10%), pone de relieve el potencial de los dispositivos de última generación (**ref 51**). De hecho, nuestros hallazgos en este trabajo sugerían que podíamos estar cerca de superar los resultados de la cirugía en favor del TAVI en términos de resultados clínicos y de mortalidad en este grupo de pacientes de menor riesgo, haciendo de la durabilidad de la prótesis el aspecto fundamental a tener en cuenta en el futuro.

La selección de pacientes de riesgo intermedio y bajo de acuerdo a los índices disponibles es compleja. La mayoría se han desarrollado para evaluar el riesgo quirúrgico, pero no abordan los riesgos específicos de los procedimientos percutáneos (**ref 52**). Se ha demostrado que la puntuación STS es más precisa en pacientes TAVI (**ref 53**) y se han desarrollado algunas herramientas específicas para caracterizar el riesgo en este subconjunto (**ref 54**). Sin embargo, decidimos utilizar el *EuroScore* logístico para la estratificación del riesgo de los pacientes debido a su cálculo sistemático en los pacientes que conforman la muestra y al hecho de que el *Heart Team* del Hospital tomó las decisiones terapéuticas en base a este valor. El único aspecto más controvertido en cuanto al *EuroScore* logístico fue su valor de corte, que para alto riesgo no se ha establecido claramente y varía del 15 al 20%.

La proporción de pacientes con estenosis aórtica grave y riesgo intermedio o bajo que se consideran para TAVI en nuestra experiencia inicial fue de casi un tercio de los tratados con TAVI. Sin embargo, el riesgo real puede haber sido infraestimado en uno de cada cinco pacientes debido a varias comorbilidades que afectan al 20,6% de la población TAVI. Esto ocurrió también con la cohorte de pacientes de riesgo intermedio del estudio PARTNER 2. Por otro lado, el 7,7% de estos pacientes eran candidatos quirúrgicos aceptables (*EuroScore* logístico medio de  $4,7 \pm 3,9\%$  y todos tenían más de 80 años) pero rechazaron esta terapia y prefirieron el abordaje percutáneo. Curiosamente, todos estaban vivos al año de seguimiento con solo dos eventos destacables: la necesidad de implante de marcapasos en un paciente debido a un bloqueo AV completo 4 días después del implante, y una intervención vascular exitosa debido a un cierre femoral fallido. De hecho, probablemente la edad por sí sola fue uno de los principales factores que determinaron el uso de TAVI en población de menor riesgo a pesar de la falta de evidencia en aquel

momento que respaldara este manejo (**ref 55**). Respecto a este punto, realizamos un subanálisis entre grupos de pacientes menores y mayores de 80 años, que se adjunta en la **tabla IV**, sin diferencias significativas en la tasa de mortalidad a 1 año entre ellos.

Otro grupo importante de factores que determinó el uso de TAVI incluyó la enfermedad de la aorta (dilatación, ateromatosis compleja o aorta en porcelana) y la presencia de insuficiencia mitral concomitante. En estos dos escenarios, el uso de TAVI representa una solución parcial, pero en muchos casos suficiente a un problema complejo con un riesgo mucho mayor si el paciente se opera (**ref 56, 57, 58**), como se refleja en los resultados del segundo y tercer trabajos presentados (**Anexo IV y V**). Por un lado, el pinzamiento de una aorta dilatada y / o enferma puede dañar esta estructura provocando la necesidad de una intervención de Bentall que aumente las comorbilidades relacionadas con la intervención (**ref 59**). Por otro lado, el manejo médico de la insuficiencia mitral moderada durante la cirugía aórtica se ha asociado a peores resultados (**ref 56**), mientras que en los pacientes con TAVI hasta un 60% puede mejorar el grado de insuficiencia mitral después del procedimiento (**ref 27, 60**). Por lo tanto, no solo las características iniciales, sino también las diferencias de procedimiento juegan un papel en la estimación de los resultados con cada técnica. Respecto a este punto, pueden surgir varias discusiones en torno a accesos alternativos para TAVI. En nuestra serie, once procedimientos se realizaron con abordaje transapical, con tasas más largas de estancia hospitalaria (promedio de 17 días) y peores resultados: dos muertes intrahospitalarias, tres BRIHH, una reintervención intrahospitalaria y tres muertes en los primeros seis meses. Por este motivo, en nuestro medio se adoptaron abordajes alternativos como el acceso transaxilar.

Las diferencias técnicas entre las dos técnicas, TAVI (transfemoral y con sedoanalgesia en aproximadamente el 90% de los pacientes) y RVA (con anestesia general,

esternotomía y pinzamiento de la aorta) pueden explicar la mayoría de las diferencias en los resultados agudos. Aunque al inicio de los programas TAVI existía una gran preocupación por el riesgo de ictus (más del 5% en ese momento) (**ref 61**), la reducción del perfil de los dispositivos y la simplificación del procedimiento pueden explicar las menores tasas de este problema tras TAVI en comparación con el RVA en nuestra serie. Algunas investigaciones sugerían una tasa más alta de accidente cerebrovascular subclínico después del RVA de lo que se pensaba anteriormente a pesar de lo cual la incidencia de un impacto cognitivo significativo parece ser similar entre las dos técnicas (**ref 62, 63**). Además, la mayor tasa de accidentes cerebrovasculares después del RVA antes del análisis emparejado también pudo explicarse por el uso relativamente alto de prótesis mecánicas con necesidad de anticoagulación en el grupo de RVA (42,5%, 110 pacientes). La mediana de edad del grupo quirúrgico fue de  $69 \pm 9,9$  años y la tasa de fibrilación auricular previa fue del 17,5%. Estas dos razones, junto con la preferencia del paciente, tuvieron un papel crucial en la decisión de implantar una prótesis mecánica, y no se puede pasar por alto el riesgo potencial de accidente cerebrovascular hemorrágico de esta decisión. Como la tasa de prótesis mecánicas podría aparecer como una limitación de nuestro estudio, la excluimos en el análisis de propensión. El elevado uso de este tipo de prótesis por parte de los cirujanos en nuestro Hospital está en concordancia con otras grandes series (**ref 64, 65**) ya que han demostrado mayor durabilidad, mejor supervivencia y menores tasas de reintervención. Algunas de estas series han reportado una prevalencia del 60% de implante de prótesis mecánicas en edades comprendidas entre los 50-60 años, cifra incluso superior a nuestra tasa de implantes con una edad media similar en nuestro grupo quirúrgico. Por otro lado, la preferencia del paciente tiene su relevancia en este hecho ya que, a pesar de estar

anticoagulado, algunos prefieren la garantía de una vida libre de reintervenciones a medio plazo.

La tasa de implantación de marcapasos definitivo no presentó diferencias significativas tras el emparejamiento, aunque se mantuvo por encima del 15% en el grupo TAVI. La experiencia clínica y el desarrollo de nuevos dispositivos potencialmente reposicionables han contribuido claramente a disminuir la tasa de marcapasos permanente lejos de la tasa inicial, que era cercana al 40% (**ref 66, 67, 68**) y que, en el estudio Evolut Low Risk con dispositivo autoexpandible, se ha reducido al 17.4% (**ref 14**).

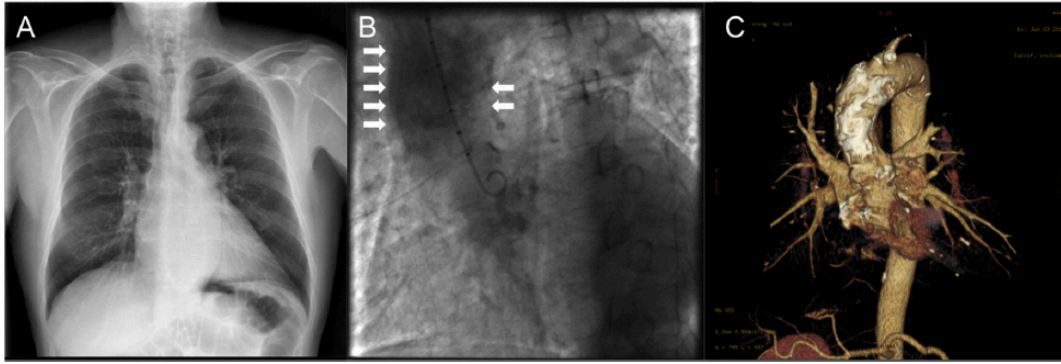
En cuanto a la hemodinámica valvular, los pacientes TAVI presentaron mejor área valvular aórtica y menores gradientes. Sin embargo, se detectó un mayor grado de IAo. La alta tasa de prótesis autoexpandibles puede explicar parcialmente ambos hechos. La posición supravalvular de las valvas en este dispositivo se ha relacionado con mejores gradientes transvalvulares en comparación con la cirugía convencional y la prótesis balón expandible (**ref 69**). Como inconveniente, el uso de esta prótesis se ha asociado a una mayor tasa de fuga paravalvular que, de hecho, se ha relacionado con una mayor mortalidad (**ref 70, 71, 72**).

Aunque el grado de IAo se mantuvo más alto después de TAVI, nuestra experiencia con dispositivos de última generación sugiere resultados similares a los de las prótesis quirúrgicas (7% de IAo moderada-grave con nuevos dispositivos) (**ref 73**). Con respecto a la tasa de mortalidad a un año, tanto la mortalidad global como la cardíaca presentaron resultados comparables en la cohorte emparejada independientemente de la estrategia terapéutica. A la luz de nuestros resultados, la hipótesis generada sobre la ausencia de diferencias en los resultados clínicos tras TAVI y RVA en población de riesgo quirúrgico intermedio-bajo parecía confirmarse.

En el segundo trabajo incluido en la tesis (**Anexo IV**) se recogen treinta y un casos de esternotomía interrumpida en el momento de un RVA planificado. Todos ellos ocurrieron en un periodo de tiempo en el que se implantaba TAVI en cada uno de los centros participantes, por lo que esta opción terapéutica estuvo disponible en todos ellos. La mayoría de los pacientes (30 de 31) fueron tratados por vía percutánea mediante TAVI, mientras que solo en un caso se realizó intervención quirúrgica. Aproximadamente 1 de cada 5 pacientes había fallecido a los seis meses de seguimiento, especialmente los más mayores y aquellos con cirugía cardíaca previa. La tasa de complicaciones fue alta tanto en el registro multicéntrico como en los casos de la revisión sistemática.

La evaluación preoperatoria estándar con ecocardiografía, radiografía de tórax y aortografía puede conducir a un diagnóstico erróneo de la aorta de porcelana (**figura 10**) (**ref 74**), lo que expone al paciente a una intervención quirúrgica de riesgo (**ref 75**). Un 61,3% de los pacientes de nuestra serie se sometió a una TC tras la intervención interrumpida que ayudó a determinar un *score* de Agatston medio de  $5168 \pm 2962$  para la válvula aórtica. Además, la incidencia de enfermedad mediastínica puede determinarse con mayor precisión si esta prueba se realiza en subgrupos de riesgo como los mayores de 75 años, aquéllos con cirugía cardíaca previa o con radioterapia previa.





**Figura 10.** Caso de aorta de porcelana descubierto en el momento de la cirugía: La radiografía de tórax no evidenció calcificación severa de la aorta ascendente (panel A). La imagen fluoroscópica mostró calcificación de la aorta ascendente (flechas) pero sin el patrón característico de la aorta de porcelana y un área aparentemente libre de calcio en los 3-4 cm más cercanos al plano valvular (panel B). Después de la esternotomía, se evidenció una calcificación severa de toda la aorta ascendente obligando a detener el procedimiento. Se realizó reconstrucción volumétrica tridimensional de la aorta mediante tomografía computarizada para definir con precisión la distribución del calcio (panel C), y posteriormente se realizó un implante de válvula aórtica transfemoral transcáteter con una prótesis aórtica auto-expandible.

Aproximadamente el 2% de los pacientes que requieren cirugía cardíaca y un tercio de los pacientes mayores de 80 años tienen una calcificación grave de la aorta ascendente. Una quinta parte de estos pacientes presentará una calcificación extrema difusa, circunferencial, en forma de placa en la aorta proximal denominada "aorta en porcelana" (ref 75, 76, 77, 78). Esta incidencia aumenta hasta el 19% de los pacientes de alto riesgo con estenosis aórtica grave según el ensayo PARTNER (ref 8, 9) y el 17.9% en el registro canadiense (ref 87). Como se muestra en la **tabla VII**, la incidencia de este problema en los principales registros TAVI fue muy variable, entre el 0,6 y el 11,2%. Los pacientes de nuestra serie con hallazgo fortuito de aorta en porcelana presentaban una edad similar y eran más frecuentemente varones y su *Euroscore* logístico estimado era menor que en los grandes ensayos, lo que puede explicar por qué se decidió inicialmente el RVA.

La tasa de éxito del procedimiento TAVI en pacientes con aorta en porcelana en los registros principales está en torno al 97%, frente al 86% de nuestra serie. Es destacable que las opciones quirúrgicas para la aorta en porcelana son técnicamente complejas. El pinzamiento de la aorta se ha asociado con un alto riesgo de disección o rotura aórtica y embolia cerebral (**ref 79**). El uso de válvulas sin suturas puede ser una herramienta eficaz en este escenario (**ref 80, 90**) ya que reduce el tiempo de circulación extracorpórea y probablemente simplifica el procedimiento quirúrgico. No obstante, la inevitable manipulación de la aorta ascendente se asocia con riesgo elevado de ictus y de daño irreparable de la aorta ascendente, como ocurrió en uno de los casos tratados con válvula sin sutura (*Caso 4, Tabla VI*) (**ref 79**). Los equipos quirúrgicos experimentados pueden realizar un RVA en más del 30% de las esternotomías interrumpidas (**ref 81**). A pesar de ello, el abordaje alternativo que representa la TAVI, especialmente si el acceso femoral es adecuado, puede representar una opción terapéutica menos compleja y menos dependiente de la experiencia del operador y del centro.

Algunos autores han propuesto que en la era del TAVI esta opción debería ser la primera alternativa para los pacientes con aorta en porcelana conocida (**ref 34, 82, 83**), más aún tras el hallazgo de resultados comparables con cirugía en paciente de riesgo bajo e intermedio (**ref 11, 12, Anexo III**). Esto también debería ser aplicable para aquellos pacientes con enfermedad mediastínica, secundaria por ejemplo a radioterapia previa, si se detecta en el momento de la cirugía. Sorprendentemente, en ocho de los casos en la revisión sistemática se eligió el abordaje transaórtico (**ref 81, 84, 85, 86**). En nuestra opinión, si existen abordajes alternativos, el riesgo de desgarro del tejido aórtico debería hacer excluir este acceso en favor del acceso transfemoral, el transapical o el transaxilar. Respecto a estos abordajes, aunque la alternativa transfemoral suele considerarse la primera opción para

TAVI, en el escenario particular de la esternotomía interrumpida, la falta de evaluación previa del eje aorto-ilíaco con TC probablemente favorezca el uso de abordaje transapical, que generalmente hace sentir más cómodo a los equipos quirúrgicos y puede permitir resolver el problema dentro de la misma intervención (**ref 87, 88**).

Pocos casos de nuestra serie fueron secundarios a fibrosis o inflamación mediastínica. Además, no se encontraron casos similares en la revisión sistemática. La razón probable es que la tasa de radioterapia previa en pacientes sometidos a cirugía cardíaca es, en general, baja (<5%) (**ref 89**). Aunque no existen recomendaciones específicas debido a la exposición heterogénea a la radiación, la mayoría de los equipos quirúrgicos son conscientes del riesgo en este subconjunto específico y, en general, la cirugía abierta tiende a evitarse en aquellos que han recibido mucha radiación, aunque los principales índices de riesgo no introduzcan normalmente esta variable. En cuanto a la mediastinitis crónica, una historia clínica detallada debe permitir, en general, sospechar su presencia y tratar al paciente adecuadamente. Sin embargo, si no se obtiene el diagnóstico antes de la esternotomía, y el grado de fibrosis puede suponer un gran riesgo de lesiones de estructuras mediastínicas, probablemente la mejor opción sea finalizar la intervención y proceder con la evaluación estándar para TAVI transfemoral después de investigar en profundidad la etiología de la inflamación mediastínica.

Debido a que la IM basal no significativa es mucho más frecuente en los candidatos a TAVI que la IM significativa (**ref 42**), decidimos desarrollar un estudio en el que evaluábamos los predictores pronósticos más relevantes en pacientes sometidos a TAVI y que presentaban IM no significativa (**Anexo V**). Este perfil de pacientes es frecuente dentro de la evaluación de riesgo quirúrgico bajo e intermedio (**Anexo III**), y es necesario explorar las variables que condicionan los resultados a corto y medio plazo tras TAVI. Esta

circunstancia cobra mayor importancia sobre todo en el aspecto valvular, dado que la cirugía abierta permite realizar una corrección completa de otras valvulopatías concomitantes en el mismo acto. Según nuestros resultados, dentro del espectro de la IM no grave, no se detectó una influencia directa del grado de IM en la mortalidad tras TAVI. Esto contrasta con la peor evolución descrita en los pacientes con IM moderada (3+) o severa (4+) (**ref 25**). Sin embargo, la coexistencia de una IT moderada o grave parece tener una influencia significativa en los resultados obtenidos tras TAVI en presencia de una IM basal  $\leq 2$ , con un aumento en 10 veces de la mortalidad durante el seguimiento. Estos resultados resaltan que antes del TAVI se debe evaluar meticulosamente la presencia de una estenosis aórtica grave junto con insuficiencia moderada de ambas válvulas auriculo-ventriculares (incluso 2+), con objeto de esclarecer su mecanismo y los posibles resultados de las diversas estrategias terapéuticas actualmente disponibles.

De la cohorte principal (n = 1.110) que motivó un estudio previo del grupo, el 16% de los pacientes tenían una IM significativa, que se asoció de manera independiente con un peor resultado clínico (**ref 25**), lo cual concuerda con lo indicado por estudios previos (**ref 7, 24, 25, 26, 27**). Solo el 3,8% de los pacientes con IM basal de gravedad 2+ mostraron progresión a una IM significativa, pero esto puede ser una subestimación, dado el periodo de seguimiento relativamente corto de nuestro estudio, con seguimiento a 6 meses. Además, no pudo observarse ninguna relación entre la etiología (funcional frente a degenerativa) de la IM y la mortalidad, lo cual podría explicarse también por la inexactitud de esta clasificación simple en un grupo de pacientes en el que la afectación cardiaca degenerativa concomitante suele estar presente (**ref 27**). Por otra parte, hasta un 12% de los pacientes con IM basal 2+ mejoraron hasta una IM inexistente o leve a los 6 meses del TAVI, con un descenso asociado de la presión sistólica en arteria pulmonar y una mejora de

la clase de la NYHA en todos los pacientes. Aunque existen algunas discrepancias respecto a la repercusión de la insuficiencia de válvulas auriculo-ventriculares en los resultados tras TAVI en pacientes con estenosis aórtica severa, la mayoría de ellos muestran una mejora del grado de insuficiencia con una mejora paralela de los síntomas de insuficiencia cardiaca o de la capacidad funcional (**ref 31**). Sin embargo, la respuesta de la IT al TAVI es extremadamente variable (**ref 91**) y, en general, la IT no es un predictor independiente de mortalidad (**ref 32**).

Esto resalta la relevancia de nuestros resultados que indican una repercusión negativa de la IT en la mortalidad tras TAVI en un grupo de pacientes con una IM de grado  $\leq 2$  seleccionados.

Así, en el grupo de pacientes con IM no significativa pero que tenían un grado de IT moderado-severo, la supervivencia a los 6 meses fue inferior (**figura 7**). Es de destacar que no se observaron diferencias clínicas relevantes en función del grado de IT basal, incluidas la incidencia de HTP y de disfunción ventricular derecha, como se refleja en la **tabla XI**; lo cual refuerza la idea de que una IT moderada o grave es un marcador de mal pronóstico por sí misma, y no está relacionado en nuestro estudio con mayor incidencia de disfunción ventricular derecha ni de HTP evaluada mediante ecocardiografía. Por ello, en este subgrupo de pacientes, cobra especial importancia realizar una prueba de imagen dirigida al estudio etiológico de la IT y evaluar la HTP de forma invasiva con el fin de confirmar que existe exclusivamente un componente poscapilar. Por otro lado, la fibrilación auricular es un marcador de auriculopatía izquierda y derecha, y puede contribuir a generar dilatación anular que conduce a la presencia de insuficiencia de las válvulas auriculo-ventriculares (**ref 92, 93, 94**). Sin embargo, no se observaron diferencia en nuestro estudio en cuanto a la incidencia de fibrilación auricular entre los pacientes con y sin IT significativa. Algunos

estudios indican que tanto la IT como la HTP influyen en la supervivencia a largo plazo tras TAVI (**ref 28, 29, 30, 31, 32**). Sin embargo, la repercusión de estos 2 parámetros, evidentemente varía. El objetivo de seleccionar un subgrupo de pacientes con una IM de un grado inferior fue abrir el camino a la interpretación de las repercusiones de la IT y la HTP. De hecho, nuestros resultados indican que la IT moderada-severa en ausencia de IM significativa en pacientes con estenosis aórtica grave tiene una repercusión pronóstica importante y requiere más estudios. En algunos casos, el tratamiento de la etiología que produce dilatación ventricular derecha y del anillo tricuspídeo (por ejemplo, el tratamiento de la HTP secundaria a diferentes trastornos basales) puede ser suficiente. Sin embargo, en otros casos, la presencia de anillos tricuspídeos grandes (> 40 mm de diámetro) (**ref 95, 96**) puede decantar la balanza en caso de pacientes de riesgo bajo o intermedio a favor de la anuloplastia tricuspídea quirúrgica o, para los de alto riesgo, hacia anuloplastia percutánea.

Es bien sabido que la evaluación de la cardiopatía derecha, incluida la hemodinámica, es imprecisa si se realiza tan solo con métodos ecocardiográficos (**ref 97**). Las directrices ecocardiográficas para la evaluación de la IT son claras por lo que respecta a los métodos de medición (**ref 16, 17, 48, 49, 50**), pero es frecuente que la severidad se cuantifique visualmente, con alta dependencia de las condiciones de precarga del paciente y de la estimación del operador (**ref 98**). Además, la medición indirecta de la presión sistólica de arteria pulmonar puede ser inadecuada y diferir en hasta un 10-20% de la medición realizada mediante cateterismo cardiaco derecho (**ref 99**). No obstante, varios estudios con mediciones ecocardiográficas confirman su importancia en cuanto a los resultados clínicos tras TAVI y su relación directamente proporcional con las mediciones realizadas mediante cateterismo derecho (**ref 26, 27, 100**). En cuanto a la importancia de la medición sistemática del anillo tricuspídeo, creemos que debe trasladarse la misma enseñanza que en

los casos de reparación/sustitución mitral quirúrgica, y realizarlo de forma exhaustiva si existen dudas, ya que en caso de estar dilatado, a pesar de la ausencia de IT significativa, ello podría condicionar un cambio del abordaje terapéutico (**ref 95, 96, 101, 102, 103**) en favor de la cirugía o de una intervención percutánea adicional (**ref 104, 105, 106**).

En cuanto a las implicaciones para los pacientes con valvulopatía múltiple, la IT a menudo tiene relación con el grado de HTP (**ref 16, 17**) y ambas están relacionadas con el grado de IM. En consecuencia, es lógico pensar que los pacientes con una mejoría de la IM tras TAVI sean los que obtengan un mayor efecto clínico, al reducir el grado de HTP y, posiblemente, alcanzar un menor grado de IT posterior, con lo cual disminuya la tasas de hospitalizaciones y mejore su supervivencia (**ref 30**). Sin embargo, hasta un 16% de los pacientes incluidos en esta cohorte presentaron una IT persistente significativa a pesar de la IM inexistente o leve en situación basal, mientras que hasta un 42% de los pacientes con IM moderada tenían también una IT basal significativa. En este grupo de pacientes, para obtener una repercusión significativa en la supervivencia, probablemente se necesiten opciones de tratamiento adicionales al TAVI o al menos, estudiar en profundidad una posible cardiopatía derecha de novo o una enfermedad que pueda justificar cambios en el lecho vascular pulmonar. Aunque el tratamiento de un anillo tricuspídeo dilatado puede ser útil en algunos casos, en otros con vasculopatía pulmonar grave será necesario profundizar en el estudio y prestar atención a la selección de pacientes para evitar la futilidad del TAVI.

Por último, la situación específica de los pacientes con prótesis mitrales previas a los que se practica un TAVI no se exploró en este análisis, pero en este contexto la IT es relativamente frecuente, lo que puede desempeñar un papel importante en el pronóstico y la estrategia terapéutica óptima para estos pacientes (**ref 107, 108**).

## ***7. Limitaciones y contribuciones a la práctica clínica***

Los 3 trabajos presentados en esta tesis son de naturaleza retrospectiva, con las limitaciones inherentes ya conocidas en este tipo de estudios. Las variables comunes han sido recogidas y revisadas en cada centro por personal directamente implicado en la atención de los pacientes incluidos, con una meticulosa adquisición de los datos.

Los pacientes incluidos en los 3 estudios proceden de varios centros nacionales de gran volumen, que atienden áreas de población amplias, y ello ha podido derivar en un sesgo de selección de pacientes, limitando la validez externa de los resultados.

Además, existen una serie de limitaciones en cada uno de los estudios que merece la pena comentar a continuación:

1. Estudio sobre resultados en población de riesgo bajo e intermedio: su naturaleza retrospectiva y no aleatorizada fue parcialmente atenuada por el proceso de emparejamiento. El uso predominante de válvulas percutáneas autoexpandibles pudo haber condicionado los resultados limitando su validez externa para los sistemas de balón expandible. Finalmente, el umbral utilizado para la selección de pacientes de menor riesgo (*EuroSCORE* logístico <20%) fue acorde con el ensayo PARTNER. Un criterio más estricto podría reflejar mejor el grupo de pacientes de menor riesgo. Este hecho, sin embargo, podría afectar el tamaño y el poder de la muestra y, por lo tanto, fue descartado en el análisis.

2. Estudio sobre esternotomía interrumpida y uso de TAVI en este contexto: la principal limitación de este estudio es el escaso número de pacientes incluidos y su diseño



retrospectivo. A pesar de ello, reúne una serie extensa y representa una referencia útil para cualquier operador que pueda enfrentar esta complicación. Se trató de aumentar el valor del trabajo mediante una revisión sistemática de todos los casos publicados hasta la fecha que abordaban la esternotomía interrumpida y sus resultados.

3. Estudio sobre evolución de la insuficiencia mitral no significativa tras TAVI y el impacto de la insuficiencia tricúspide: el análisis *off-line* de las imágenes realizado por evaluadores que no conocían la evolución clínica puede haber ayudado a rectificar la subestimación del grado de la IM en el momento de la evaluación basal. El periodo de seguimiento se limitó a los primeros 6 meses tras el alta, y la evaluación de la HTP mediante ecocardiografía puede haber sido poco exacta en comparación con la que se obtiene con el cateterismo derecho sistemático. Por último, no se evaluaron el diámetro del anillo tricuspídeo, las dimensiones de las cámaras cardíacas derechas y la función ventricular derecha, y estos datos podrían haber aportado alguna luz respecto a los mecanismos que relacionan la IT con un mal resultado clínico.

En cuanto a las contribuciones a la práctica clínica, el primer estudio arrojó resultados similares en eventos primarios importantes en cuanto a las dos técnicas analizadas, refrendando el manejo realizado por el Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid y obteniendo resultados similares a los expuestos en los ensayos clínicos aleatorizados publicados con posterioridad.

El segundo estudio se presenta como una serie de casos y una revisión sistemática con la finalidad de ayudar a cualquier operador que pueda enfrentarse a un escenario de aorta en porcelana en un paciente de riesgo quirúrgico bajo o intermedio, y en el que una

planificación exhaustiva con técnicas de imagen y la posibilidad de un abordaje percutáneo cobran especial relevancia.

El tercer estudio hace énfasis en el impacto deletéreo a corto plazo de la presencia de una insuficiencia tricúspide moderada-severa en presencia de una insuficiencia mitral menor que moderada y la importancia de un diagnóstico etiológico de la valvulopatía tricúspide y de su asociación con hipertensión pulmonar severa en aras de evitar que el implante de una prótesis aórtica percutánea sea fútil.

## ***8. Conclusiones***

- La TAVI presenta resultados comparables a la cirugía en cuanto a mortalidad a 1 año y eventos cerebrovasculares en pacientes con estenosis aórtica severa y riesgo quirúrgico intermedio o bajo. Los pacientes presentaron mejores gradientes transvalvulares pero mayor tasa de insuficiencia aórtica, que, sin embargo, se ha disminuido con los modelos de prótesis de nueva generación.
- El principal motivo de esternotomía interrumpida en la serie descrita y en la literatura fue la aorta en porcelana. La mayoría de los pacientes podrían tratarse con éxito mediante TAVI. Las circunstancias que derivan en una esternotomía interrumpida se asocian a una alta tasa de complicaciones y de mortalidad, especialmente en pacientes mayores y en aquellos con cirugía cardíaca previa, lo que sugiere que una estrategia preventiva basada en la evaluación exhaustiva por imagen podría ser útil en este subgrupo de pacientes.
- La presencia de una insuficiencia mitral moderada no influyó en la mortalidad a corto y medio plazo tras TAVI, pero se asoció con una tasa superior de hospitalizaciones. En pacientes sin valvulopatía mitral significativa, la presencia de una insuficiencia tricúspide moderada o grave aumentó la mortalidad, lo que indica que se deben evaluar cuidadosamente los mecanismos de este problema para determinar cuál es la mejor estrategia terapéutica y evitar la futilidad de la intervención.

## ***9. Referencias***

**Ref 1** Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med.* 2014 Aug 21;371(8):744-56. doi: 10.1056/NEJMra1313875. PMID: 25140960.

**Ref 2** Kanwar A, Thaden JJ, Nkomo VT. Management of patients with aortic valve stenosis. *Mayo Clin Proc.* 2018 Apr;93(4):488-508. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.01.020. PMID: 29622096.

**Ref 3** Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med.* 2017 Mar;130(3):253-263. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.10.005. PMID: 27810479.

**Ref 4** Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2003 Jul;24(13):1231-43. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00201-x. PMID: 12831818.

**Ref 5** Vahanian A, Otto CM. Risk stratification of patients with aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2010 Feb;31(4):416-23. doi: 10.1093/eurheartj/ehp575. PMID: 20047994.

**Ref 6** Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, et al. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the

CHOICE randomized clinical trial. JAMA. 2014 Apr 16;311(15):1503-14. doi: 10.1001/jama.2014.3316. PMID: 24682026.

**Ref 7** 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 Oct 21;363(17):1597-607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232. PMID: 20961243.

**Ref 8** Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. N Engl J Med. 2012 May 3;366(18):1696-704. doi: 10.1056/NEJMoa1202277.. Erratum in: N Engl J Med. 2012 Aug 30;367(9):881. PMID: 22443478.

**Ref 9** Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med. 2011 Jun 9;364(23):2187-98. doi: 10.1056/NEJMoa1103510. PMID: 21639811.

**Ref 10** Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. N Engl J Med. 2014 May 8;370(19):1790-8. doi: 10.1056/NEJMoa1400590. PMID: 24678937.

**Ref 11** Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. N Engl J Med. 2016 Apr 28;374(17):1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1514616. PMID: 27040324.

**Ref 12** Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2017 Apr 6;376(14):1321-1331. doi: 10.1056/NEJMoa1700456. PMID: 28304219.

**Ref 13** Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019 May 2;380(18):1695-1705. doi: 10.1056/NEJMoa1814052.. PMID: 30883058.

**Ref 14** Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019 May 2;380(18):1706-1715. doi: 10.1056/NEJMoa1816885.. PMID: 30883053.

**Ref 15** Thyregod HG, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015 May 26;65(20):2184-94. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.014.. PMID: 25787196.

**Ref 16** Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017 Sep 21;38(36):2739-2791. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391. PMID: 28886619.

**Ref 17** Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice

Guidelines. Circulation. 2021 Feb 2;143(5):e72-e227. doi: 10.1161/CIR.0000000000000923. Erratum in: Circulation. 2021 Feb 2;143(5):e229. PMID: 33332150.

**Ref 18** Chamandi C, Barbanti M, Munoz-Garcia A, et al. Long-Term Outcomes in Patients With New-Onset Persistent Left Bundle Branch Block Following TAVR. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019 Jun 24;12(12):1175-1184. doi: 10.1016/j.jcin.2019.03.025. PMID: 31129090.

**Ref 19** Rodés-Cabau J, Urena M, Nombela-Franco L, et al. Arrhythmic Burden as Determined by Ambulatory Continuous Cardiac Monitoring in Patients With New-Onset Persistent Left Bundle Branch Block Following Transcatheter Aortic Valve Replacement: The MARE Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018 Aug 13;11(15):1495-1505. doi: 10.1016/j.jcin.2018.04.016. PMID: 30031719.

**Ref 20** Muntané-Carol G, Urena M, Nombela-Franco L, et al. Arrhythmic burden in patients with new-onset persistent left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement: 2-year results of the MARE study. *Europace.* 2021 Feb 5;23(2):254-263. doi: 10.1093/europace/euaa213. PMID: 33083813.

**Ref 21** Kampaktsis PN, Ullal AV, Minutello RM, et al. Impact of Paravalvular Aortic Insufficiency on Left Ventricular Remodeling and Mortality after Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Heart Valve Dis.* 2016 May;25(3):301-308. PMID: 27989040.

**Ref 22** Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *EuroIntervention*. 2012 Nov 22;8(7):782-95. doi: 10.4244/EIJV8I7A121. PMID: 23022744.

**Ref 23** Abramowitz Y, Jilaihawi H, Chakravarty T, Mack MJ, Makkar RR. Porcelain aorta: a comprehensive review. *Circulation*. 2015 Mar 3;131(9):827-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011867. Erratum in: *Circulation*. 2015 Mar 24;131(12):e386. PMID: 25737502.

**Ref 24** Barbanti M, Webb JG, Hahn RT, et al. Impact of preoperative moderate/severe mitral regurgitation on 2-year outcome after transcatheter and surgical aortic valve replacement: insight from the Placement of Aortic Transcatheter Valve (PARTNER) Trial Cohort A. *Circulation*. 2013 Dec 24;128(25):2776-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003885. PMID: 24152861.

**Ref 25** Cortés C, Amat-Santos IJ, Nombela-Franco L, et al. Mitral Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Prognosis, Imaging Predictors, and Potential Management. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Aug 8;9(15):1603-14. doi: 10.1016/j.jcin.2016.05.025. PMID: 27491611.

**Ref 26** 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):2643-58. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.573. PMID: 24681140.

**Ref 27** Amat-Santos IJ, Revilla A, López J, et al. Value of CT in patients undergoing self-expandable TAVR to assess outcomes of concomitant mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015 Feb;8(2):226-7. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.05.019. PMID: 25457754.

**Ref 28** O'Sullivan CJ, Wenaweser P, Ceylan O, et al. Effect of Pulmonary Hypertension Hemodynamic Presentation on Clinical Outcomes in Patients With Severe Symptomatic Aortic Valve Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation: Insights From the New Proposed Pulmonary Hypertension Classification. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015 Jul;8(7):e002358. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002358. PMID: 26156149.

**Ref 29** Schewel D, Schewel J, Martin J, et al. Impact of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) on pulmonary hyper-tension and clinical outcome in patients with severe aortic valvular stenosis. *Clin Res Cardiol.* 2015 Feb;104(2):164-74. doi: 10.1007/s00392-014-0772-5. Erratum in: *Clin Res Cardiol.* 2015 Feb;104(2):196. Erratum in: *Clin Res Cardiol.* 2015 Feb;104(2):196. PMID: 25367243.

**Ref 30** Wilbring M, Tugtekin SM, Ritzmann M, et al. Transcatheter aortic valve implantation reduces grade of concomitant mitral and tricuspid valve regurgitation and pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014 Nov;46(5):818-24. doi: 10.1093/ejcts/ezu037. PMID: 24574441.

**Ref 31** Hutter A, Bleiziffer S, Richter V, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with concomitant mitral and tricuspid regurgitation. *Ann Thorac Surg.* 2013 Jan;95(1):77-84. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.08.030. PMID: 23063197.

**Ref 32** Lindman BR, Maniar HS, Jaber WA, et al. Effect of tricuspid regurgitation and the right heart on survival after transcatheter aortic valve replacement: insights from the Placement of Aortic Transcatheter Valves II inoperable cohort. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015 Apr;8(4):10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002073 e002073. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002073. PMID: 25855679; PMCID: PMC4438083.

**Ref 33** Ramaraj R, Sorrell VL. Degenerative aortic stenosis. *BMJ.* 2008 Mar 8;336(7643):550-5. doi: 10.1136/bmj.39478.498819.AD. PMID: 18325966; PMCID: PMC2265359.

**Ref 34** Van Mieghem NM, Van Der Boon RM. Porcelain aorta and severe aortic stenosis: is transcatheter aortic valve implantation the new standard? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2013 Oct;66(10):765-7. doi: 10.1016/j.rec.2013.05.008. PMID: 24773854.

**Ref 35** Snow T, Semple T, Duncan A, et al. 'Porcelain aorta': a proposed definition and classification of ascending aortic calcification. *Open Heart.* 2018 Jan 26;5(1):e000703. doi: 10.1136/openhrt-2017-000703. PMID: 29387428; PMCID: PMC5786940.

**Ref 36** Carrel T. Should the porcelain aorta be revisited in the era of transcatheter aortic valve replacement? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019 May 1;55(5):1010-1011. doi: 10.1093/ejcts/ezy366. PMID: 30388207.

**Ref 37** Amorim PA, Penov K, Lehmkuhl L, Haensig M, Mohr FW, Rastan AJ. Not all porcelain is the same: classification of circular aortic calcifications (porcelain aorta) according to the impact on therapeutic approach. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Oct;61(7):559-63. doi: 10.1055/s-0032-1333204. PMID: 23475797.

**Ref 38** Pascual I, Avanzas P, del Valle R, de la Hera J, Martín M, Morís C. Aortic stenosis and porcelain aorta: could percutaneous valve implantation be a valid therapeutic option? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012 Jul;65(7):676-7. English, Spanish. doi: 10.1016/j.recesp.2011.10.013. PMID: 22277909.

**Ref 39** Pascual I, Avanzas P, Muñoz-García AJ, et al. Percutaneous implantation of the CoreValve® self-expanding valve prosthesis in patients with severe aortic stenosis and porcelain aorta: medium-term follow-up. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2013 Oct;66(10):775-81. doi: 10.1016/j.rec.2013.03.001. PMID: 24773857.

**Ref 40** Mack MJ. Two-year clinical and echocardiographic outcomes from the PARTNER 3 low-risk randomized trial. Presented at: ACC 2020. March 29, 2020.

**Ref 41** Reardon MJ. Two year outcome of Evolut Low Risk Trial on behalf of the Evolut Low Risk Investigators. Presented at: PCR e-Course 2020. June 25-27, 2020.

**Ref 42** Mavromatis K. When Transcatheter Aortic Valve Replacement Is Not Enough: A Step Toward Understanding When Concomitant Mitral Regurgitation Needs Treatment. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016 Aug 8;9(15):1615-7. doi: 10.1016/j.jcin.2016.06.038. PMID: 27491612.

**Ref 43** Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet.* 2009 Apr 18;373(9672):1382-94. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60692-9. PMID: 19356795.

**Ref 44** Shibayama K, Harada K, Berdejo J, et al. Effect of transcatheter aortic valve replacement on the mitral valve apparatus and mitral regurgitation: real-time three-dimensional transesophageal echocardiography study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014 Mar;7(2):344-51. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000942. PMID: 24474596.

**Ref 45** Chiche O, Rodés-Cabau J, Campelo-Parada F, et al. Significant mitral regurgitation in patients undergoing TAVR: Mechanisms and imaging variables associated with improvement. *Echocardiography.* 2019 Apr;36(4):722-731. doi: 10.1111/echo.14303. PMID: 30834579.

**Ref 46** Bedogni F, Latib A, De Marco F, et al. Interplay between mitral regurgitation and transcatheter aortic valve replacement with the CoreValve Revalving System: a multicenter registry. *Circulation.* 2013 Nov 5;128(19):2145-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001822. PMID: 24088530.

**Ref 47** Masri A, Abdelkarim I, Sharbaugh MS, et al. Outcomes of persistent pulmonary hypertension following transcatheter aortic valve replacement. *Heart*. 2018 May;104(10):821-827. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311978. PMID: 28970276; PMCID: PMC5876149.

**Ref 48** 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 Oct;42(4):S1-44. doi: 10.1093/ejcts/ezs455. PMID: 22922698.

**Ref 49** Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013 Jul;14(7):611-44. doi: 10.1093/ehjci/jet105. PMID: 23733442.

**Ref 50** Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 10;63(22):e57-185. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.536. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 10;63(22):2489. Dosage error in article text. PMID: 24603191.

**Ref 51** Binder RK, Rodés-Cabau J, Wood DA, et al. Transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3: a new balloon-expandable transcatheter heart valve. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013 Mar;6(3):293-300. doi: 10.1016/j.jcin.2012.09.019. PMID: 23517842.

**Ref 52** Johansson M, Nozohoor S, Zindovic I, Nilsson J, Kimblad PO, Sjögren J. Prediction of 30-day mortality after transcatheter aortic valve implantation: a comparison of logistic EuroSCORE, STS score, and EuroSCORE II. *J Heart Valve Dis.* 2014; 23: 567-574.

**Ref 53** Arai T, Lefèvre T, Hayashida K, et al. Usefulness of a Simple Clinical Risk Prediction Method, Modified ACEF Score, for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circ J.* 2015;79(7):1496-503. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1242. PMID: 25947002.

**Ref 54** van Mieghem NM, Head SJ, van der Boon RM, et al. The SURTAVI model: proposal for a pragmatic risk stratification for patients with severe aortic stenosis. *EuroIntervention.* 2012 Jun 20;8(2):258-66. doi: 10.4244/eijv8i2a40. PMID: 22912963.

**Ref 55** Seco M, Edelman JJ, Forrest P, et al. Geriatric cardiac surgery: chronology vs. biology. *Heart Lung Circ.* 2014 Sep;23(9):794-801. doi: 10.1016/j.hlc.2014.04.008. PMID: 24851829.

**Ref 56** 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):2643-58. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.573. PMID: 24681140.

**Ref 57** Chakravarty T, Van Belle E, Jilaihawi H, et al. Meta-analysis of the impact of mitral regurgitation on outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2015 Apr 1;115(7):942-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.022. PMID: 25779617.

**Ref 58** Svensson LG, Adams DH, Bonow RO, et al. Aortic valve and ascending aorta guidelines for management and quality measures. *Ann Thorac Surg*. 2013 Jun;95(6 Suppl):S1-66. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.01.083. PMID: 23688839.

**Ref 59** Leclercq F, Akodad M, Macia JC, et al. Vascular Complications and Bleeding After Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation Performed Through Open Surgical Access. *Am J Cardiol*. 2015 Nov 1;116(9):1399-404. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.08.003. PMID: 26414600.

**Ref 60** Nombela-Franco L, Eltchaninoff H, Zahn R, et al. Clinical impact and evolution of mitral regurgitation following transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis. *Heart*. 2015 Sep;101(17):1395-405. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307120. Erratum in: *Heart*. 2016 May;102(9):728. D Onofrio, Augusto [corrected to D'Onofrio, Augusto]. PMID: 26060121.

**Ref 61** Masson JB, Kovac J, Schuler G, et al. Transcatheter aortic valve implantation: review of the nature, management, and avoidance of procedural complications. *JACC*

Cardiovasc Interv. 2009 Sep;2(9):811-20. doi: 10.1016/j.jcin.2009.07.005. PMID: 19778768.

**Ref 62** Messé SR, Acker MA, Kasner SE, et al. Stroke after aortic valve surgery: results from a prospective cohort. *Circulation*. 2014 Jun 3;129(22):2253-61. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005084. PMID: 24690611; PMCID: PMC4043861.

**Ref 63** Abdul-Jawad Altisent O, Ferreira-Gonzalez I, Marsal JR, et al. Neurological damage after transcatheter aortic valve implantation compared with surgical aortic valve replacement in intermediate risk patients. *Clin Res Cardiol*. 2016 Jun;105(6):508-17. doi: 10.1007/s00392-015-0946-9. PMID: 26646556.

**Ref 64** Glaser N, Jackson V, Holzmann MJ, Franco-Cereceda A, Sartipy U. Aortic valve replacement with mechanical vs. biological prostheses in patients aged 50-69 years. *Eur Heart J*. 2016 Sep 7;37(34):2658-67. doi: 10.1093/eurheartj/ehv580. PMID: 26559386.

**Ref 65** Suri RM, Schaff HV. Selection of aortic valve prostheses: contemporary reappraisal of mechanical versus biologic valve substitutes. *Circulation*. 2013 Sep 17;128(12):1372-80. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001681. PMID: 24043145.

**Ref 66** Urena M, Rodés-Cabau J. Managing heart block after transcatheter aortic valve implantation: from monitoring to device selection and pacemaker indications. *EuroIntervention*. 2015 Sep;11 Suppl W:W101-5. doi: 10.4244/EIJV11SWA30. PMID: 26384171.



**Ref 67** Erkapic D, De Rosa S, Kelava A, Lehmann R, Fichtlscherer S, Hohnloser SH. Risk for permanent pacemaker after transcatheter aortic valve implantation: a comprehensive analysis of the literature. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012 Apr;23(4):391-7. doi: 10.1111/j.1540-8167.2011.02211.x. PMID: 22050112.

**Ref 68** Sammour Y, Krishnaswamy A, Kumar A, et al. Incidence, Predictors, and Implications of Permanent Pacemaker Requirement After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021 Jan 25;14(2):115-134. doi: 10.1016/j.jcin.2020.09.063. PMID: 33478630.

**Ref 69** Nombela-Franco L, Ruel M, Radhakrishnan S, et al. Comparison of hemodynamic performance of self-expandable CoreValve versus balloon-expandable Edwards SAPIEN aortic valves inserted by catheter for aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2013 Apr 1;111(7):1026-33. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.11.063. PMID: 23351465.

**Ref 70** Gulino S, Barbanti M, Deste W, et al. Four-year durability of clinical and haemodynamic outcomes of transcatheter aortic valve implantation with the self-expanding CoreValve. *EuroIntervention.* 2016 Oct 10;12(8):e1031-e1038. doi: 10.4244/EIJY15M10\_08. PMID: 26485733.

**Ref 71** Ewe SH, Muratori M, van der Kley F, et al. Effect of aortic regurgitation following transcatheter aortic valve implantation on outcomes. *Am J Cardiol.* 2015 Mar 1;115(5):664-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.12.018. PMID: 25591895.

**Ref 72** Rodriguez-Gabella T, Voisine P, Puri R, Pibarot P, Rodés-Cabau J. Aortic Bioprosthetic Valve Durability: Incidence, Mechanisms, Predictors, and Management of Surgical and Transcatheter Valve Degeneration. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Aug 22;70(8):1013-1028. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.715. PMID: 28818190.

**Ref 73** 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):1075-82. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.07.019. PMID: 25132330.

**Ref 74** Sponga S, Dumont E, Rodés-Cabau J, Dagenais F, Doyle D. Unexpected porcelain aorta after sternotomy for aortic valve replacement and coronary artery bypass surgery: aortic balloon valvuloplasty as a bail-out procedure. *Can J Cardiol.* 2011 Nov-Dec;27(6):868.e1-3. doi: 10.1016/j.cjca.2011.09.016. PMID: 22118019.

**Ref 75** Czerwinska K, Orłowska-Baranowska E, Witkowski A, et al. Transapical aortic valve implantation - a rescue procedure for patients with aortic stenosis and "porcelain aorta". *Arch Med Sci.* 2011 Jun;7(3):528-32. doi: 10.5114/aoms.2011.23425. PMID: 22295040; PMCID: PMC3258736.

**Ref 76** Tobler HG, Edwards JE. Frequency and location of atherosclerotic plaques in the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988 Aug;96(2):304-6. PMID: 3398551.

**Ref 77** Dávila-Román VG, Murphy SF, Nickerson NJ, Kouchoukos NT, Schechtman KB, Barzilai B. Atherosclerosis of the ascending aorta is an independent predictor of long-term neurologic events and mortality. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Apr;33(5):1308-16. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00034-0. PMID: 10193732.

**Ref 78** Osaka S, Tanaka M. Strategy for Porcelain Ascending Aorta in Cardiac Surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Apr 20;24(2):57-64. doi: 10.5761/atcs.ra.17-00181. PMID: 29491196; PMCID: PMC5930257.

**Ref 79** Santarpino G, Pfeiffer S, Fischlein T. Perceval sutureless approach in a patient with porcelain aorta unsuitable for transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol.* 2012 Feb 23;155(1):168-70. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.09.025. PMID: 21958752.

**Ref 80** Gatti G, Benussi B, Camerini F, Pappalardo A. Aortic valve replacement within an unexpected porcelain aorta: the sutureless valve option. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014 Mar;18(3):396-8. doi: 10.1093/icvts/ivt494. PMID: 24287953; PMCID: PMC3930210.

**Ref 81** Idrees J, Roselli EE, Raza S, et al. Aborted sternotomy due to unexpected porcelain aorta: does transcatheter aortic valve replacement offer an alternative choice? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Jan;149(1):131-4. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.09.035. Erratum in: *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 Jul;152(1):291. Idrees, Jahanzaib J [corrected to Idrees, Jay J]. PMID: 25439780.

**Ref 82** Kempfert J, Van Linden A, Linke A, et al. Transapical aortic valve implantation: therapy of choice for patients with aortic stenosis and porcelain aorta? *Ann Thorac Surg.* 2010 Nov;90(5):1457-61. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.06.080. PMID: 20971240.

**Ref 83** Zahn R, Schiele R, Gerckens U, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with "porcelain" aorta (from a Multicenter Real World Registry). *Am J Cardiol.* 2013 Feb 15;111(4):602-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.11.004. PMID: 23195040.

**Ref 84** Nowell JL, Dewhurst A, van Besouw JP, Jahangiri M. Surgical aortic-valve replacement with a transcatheter implant. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 Apr;39(4):589-90. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.07.044. PMID: 21126879.

**Ref 85** Olsen LK, Arendrup H, Engstrøm T, Søndergaard L. When operable patients become inoperable: conversion of a surgical aortic valve replacement into transcatheter aortic valve implantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009 Nov;9(5):837-9. doi: 10.1510/icvts.2009.211144. PMID: 19720660.

**Ref 86** Attia RQ, Jamel S, Roxburgh JC, Thomas M, Bapat VN. Transaortic transcatheter aortic valve implantation for failed surgical aortic valve replacement due to 'porcelain aorta'. *J Heart Valve Dis.* 2013 Jan;22(1):85-8. PMID: 23610994.

**Ref 87** 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 Mar 16;55(11):1080-90. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.014. PMID: 20096533.

**Ref 88** Zahn R, Gerckens U, Linke A, et al. Predictors of one-year mortality after transcatheter aortic valve implantation for severe symptomatic aortic stenosis. Am J Cardiol. 2013 Jul 15;112(2):272-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.03.024. PMID: 23578349.

**Ref 89** Chang AS, Smedira NG, Chang CL, et al. Cardiac surgery after mediastinal radiation: extent of exposure influences outcome. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007 Feb;133(2):404-13. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.09.041. PMID: 17258573.

**Ref 90** Shrestha M, Folliguet T, Meuris B, et al. Sutureless Perceval S aortic valve replacement: a multicenter, prospective pilot trial. J Heart Valve Dis. 2009 Nov;18(6):698-702. PMID: 20099720.

**Ref 91** Barbanti M, Binder RK, Dvir D, et al. Prevalence and impact of preoperative moderate/severe tricuspid regurgitation on patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. Catheter Cardiovasc Interv. 2015 Mar;85(4):677-84. doi: 10.1002/ccd.25512. PMID: 24740834.

**Ref 92** Gertz ZM, Raina A, Saghy L, et al. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. J Am Coll Cardiol. 2011 Sep 27;58(14):1474-81. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.032. PMID: 21939832.

**Ref 93** Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, et al. Atrial Functional Mitral Regurgitation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019 May 21;73(19):2465-2476. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.061. PMID: 31097168.

**Ref 94** Silbiger JJ. Atrial functional tricuspid regurgitation: An underappreciated cause of secondary tricuspid regurgitation. *Echocardiography*. 2019 May;36(5):954-957. doi: 10.1111/echo.14327. PMID: 30919501.

**Ref 95** Mongrut Vilchez C, Toubal O, Magne J, et al. Impact of Tricuspid Regurgitation and Tricuspid Annulus Dilation on Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation*. 2015;132:A18482.

**Ref 96** Hassani C, Ng B, Cen S, Tejura TK, Saremi F. Tricuspid Annular Diameter Measurement on Routine Chest CT Can Detect Significant Tricuspid Regurgitation. *AJR Am J Roentgenol*. 2019 Dec;213(6):W257-W263. doi: 10.2214/AJR.19.21602. PMID: 31573854.

**Ref 97** Cassady SJ, Ramani GV. Right Heart Failure in Pulmonary Hypertension. *Cardiol Clin*. 2020 May;38(2):243-255. doi: 10.1016/j.ccl.2020.02.001. PMID: 32284101.

**Ref 98** Rao S, Tate DA, Stouffer GA. Hemodynamic findings in severe tricuspid regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013 Jan 1;81(1):162-9. doi: 10.1002/ccd.24309. PMID: 22566375.

**Ref 99** D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography. *Echocardiography*. 2015 Jan;32 Suppl 1:S23-37. doi: 10.1111/echo.12283. PMID: 25244441.

**Ref 100** O'Sullivan CJ, Wenaweser P, Ceylan O, et al. Response To Letter Regarding Article, "Effect of Pulmonary Hypertension Hemodynamic Presentation on Clinical Outcomes in Patients With Severe Symptomatic Aortic Valve Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation: Insights From the New Proposed Pulmonary Hypertension Classification". *Circ Cardiovasc Interv*. 2015 Sep;8(9):e003064. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003064. PMID: 26330389.

**Ref 101** Van de Veire NR, Braun J, Delgado V, et al. Tricuspid annuloplasty prevents right ventricular dilatation and progression of tricuspid regurgitation in patients with tricuspid annular dilatation undergoing mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Jun;141(6):1431-9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.05.050. PMID: 20832082.

**Ref 102** Benedetto U, Melina G, Angeloni E, et al. Prophylactic tricuspid annuloplasty in patients with dilated tricuspid annulus undergoing mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Mar;143(3):632-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.12.006. PMID: 22244561.

**Ref 103** Pfanmueller B, Verevkin A, Borger MA, et al. Role of tricuspid valve repair for moderate tricuspid regurgitation during minimally invasive mitral valve surgery. *Thorac*

Cardiovasc Surg. 2013 Aug;61(5):386-91. doi: 10.1055/s-0033-1333844. PMID: 23475798.

**Ref 104** Overtchouk P, Piazza N, Granada J, Soliman O, Prendergast B, Modine T. Advances in transcatheter mitral and tricuspid therapies. BMC Cardiovasc Disord. 2020 Jan 7;20(1):1. doi: 10.1186/s12872-019-01312-3. PMID: 31910809; PMCID: PMC6945613.

**Ref 105** Khan F, Okuno T, Malebranche D, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Multivalvular Heart Disease. JACC Cardiovasc Interv. 2020 Jul 13;13(13):1503-1514. doi: 10.1016/j.jcin.2020.03.052. PMID: 32646692.

**Ref 106** Besler C, Orban M, Rommel KP, et al. Predictors of Procedural and Clinical Outcomes in Patients With Symptomatic Tricuspid Regurgitation Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge Repair. JACC Cardiovasc Interv. 2018 Jun 25;11(12):1119-1128. doi: 10.1016/j.jcin.2018.05.002. PMID: 29929631.

**Ref 107** Amat-Santos IJ, Cortés C, Castrodeza J, Tobar J, Rojas P, San Román JA. Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Previous Mitral Prostheses. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2017 Jul;70(7):602-604. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2016.09.037. PMID: 28238646.

**Ref 108** Amat-Santos IJ, Cortés C, Nombela Franco L, et al. Prosthetic Mitral Surgical Valve in Transcatheter Aortic Valve Replacement Recipients: A Multicenter Analysis.



JACC Cardiovasc Interv. 2017 Oct 9;10(19):1973-1981. doi: 10.1016/j.jcin.2017.07.045.

PMID: 28982562.

## 10. Anexos

### ANEXO I: Variables incluidas en la base de datos prospectiva

En la siguiente tabla se recogen las variables principales incluidas en la base de datos general, así como las variables de los tres estudios presentados en esta tesis.

VARIABLES GENERALES	Número de paciente, identificación del paciente mediante iniciales, fecha del procedimiento, fecha del alta, fecha de muerte intrahospitalaria
ANTECEDENTES	Género, peso, altura, IMC, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, infarto del miocardio previo, nefropatía, hemodiálisis, EPOC, cirugía cardiaca previa, CABG, enfermedad vascular periférica, estenosis carotídea > 50%, ACV/AIT previo, FA, marcapasos, CHA2DS2 Vasc 2, fragilidad, aorta en porcelana, otras comorbilidades, angina, disnea, clase funcional NYHA, síncope, asintomáticos, LogEuroscore, causa de rechazo para cirugía
VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS BASALES	Fecha del estudio, gradiente máximo aórtico, gradiente medio aórtico, fracción de eyección de ventrículo izquierdo, diámetro anillo aórtico, diámetro unión sinotubular, insuficiencia aórtica, área valvular aórtica, grado de insuficiencia mitral y etiología de la misma, grado de insuficiencia tricúspide, presencia de hipertensión pulmonar (PSAP)
VARIABLES ANGIOGRÁFICAS BASALES	Fecha del estudio, presencia de enfermedad coronaria, grado de insuficiencia aórtica
VARIABLES ANALÍTICAS Y ELECTROCARDIOGRÁFICAS	Hemoglobina, hematocrito, creatinina, plaquetas, Troponina T ultrasensible, NTproBNP. Ritmo cardiaco, presencia de BRIHH, presencia de BRDHH,

	frecuencia cardiaca, FA previa, FA post procedimiento.
Características del intervencionismo sobre la válvula aórtica	Vía de abordaje del implante (transfemoral, transaórtico, transapical o transaxilar), duración del procedimiento, necesidad de predilatación de la válvula aórtica con balón o de posdilatación una vez implantada la prótesis, diámetro del balón de valvuloplastia, número de prótesis implantadas, tipo de prótesis empleada (balón expandible o autoexpandible), tamaño de las prótesis, uso de lazo, gradiente medio previo al implante, gradiente medio posterior al implante, volumen de contraste, tiempo de fluoroscopia, éxito del procedimiento de acuerdo a criterios VARC-2
Complicaciones del procedimiento sobre la válvula aórtica	Cierre femoral fallido, necesidad de intubación orotraqueal, desarrollo de bloqueo auriculoventricular completo, desarrollo de BRIHH, embolización de la prótesis, necesidad de cirugía abierta, ictus, oclusión de los ostia coronarios, rotura del anillo aórtico, necesidad de soporte hemodinámico
Variables durante la estancia hospitalaria	Días de estancia hospitalaria, días de estancia en unidades de vigilancia intensiva, duración de intubación orotraqueal, insuficiencia renal aguda, implante de marcapasos definitivo, sepsis, ictus, complicaciones vasculares menores, complicaciones vasculares mayores, mejoría de insuficiencia mitral, muerte
Variables ecocardiográficas tras implante	Fecha del estudio, gradiente máximo aórtico, gradiente medio aórtico, fracción de eyección de ventrículo izquierdo, grado de insuficiencia aórtica, grado de insuficiencia mitral, grado de insuficiencia tricúspide, tipo de insuficiencia mitral (funcional u orgánica), altura del tenting, área del tenting, diámetro anillo mitral, presencia de derrame pericárdico, presencia de hipertensión pulmonar (PSAP)
Variables al seguimiento	Fecha del seguimiento, muerte intrahospitalaria o muerte en el seguimiento, fecha de muerte, causa de muerte (cardiovascular o no), ictus, clase funcional NYHA,

	<p>reingreso hospitalario, causa de reingreso, realización de ecocardiograma anual (con sus variables: fecha del estudio, gradiente máximo aórtico, gradiente medio aórtico, fracción de eyección de ventrículo izquierdo, grado de insuficiencia aórtica, grado de insuficiencia mitral, grado de insuficiencia tricúspide, tipo de insuficiencia mitral (funcional u orgánica), altura del tenting, área del tenting, diámetro anillo mitral, presencia de derrame pericárdico, presencia de hipertensión pulmonar (PSAP))</p>
--	--

## **ANEXO II: Criterios de VARC-II.**

Definición de:

**1) Muerte cardiovascular:** si cumple cualquiera de los siguientes criterios:

- 1.1) Cualquier éxitus relacionado con una causa cardiológica: infarto de miocardio, taponamiento cardiaco, reagudización de insuficiencia cardiaca.
- 1.2) Muerte no presenciada o de causa no determinada.
- 1.3) Todas las muertes relacionadas con un procedimiento cardiaco, incluyendo las relacionadas con complicaciones de dicho procedimiento.

**2) Ictus:** la definición de ictus engloba el Accidente Isquémico Transitorio y el Ictus (Menor o Mayor). Se define Accidente Isquémico Transitorio como nuevo déficit focal con resolución rápida de los síntomas (normalmente en 1 a 2 horas), y siempre dentro de las primeras 24 horas, sin evidencia de lesión con técnicas de neuroimagen. El Ictus Menor presenta una puntuación de Rankin modificada  $< 2$  a 30 y 90 días. El Ictus Mayor presenta una puntuación de Rankin modificada  $\geq 2$  a 30 y 90 días. Son criterios diagnósticos de Ictus los siguientes:

- 2.1) 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 a un hemicuerpo, disfasia o afasia, hemianopsia, *amaurosis fugax* u otros signos o síntomas neurológicos consistentes con un ictus.
- 2.2) Duración del déficit neurológico focal más de 24 horas; o menos de 24 horas si

se han realizado intervenciones terapéuticas tales como trombólisis o angioplastia intracraneal; o bien, documentación por técnicas de neuroimagen de una nueva hemorragia o infarto; o bien, éxitus como consecuencia del déficit neurológico.

2.3) No existen otras causas identificables distintas del ictus como responsables de la presentación clínica del paciente (como un tumor cerebral, un traumatismo, una infección, una hipoglucemia, una lesión periférica o el efecto farmacológico).

2.4) Confirmación del diagnóstico mediante al menos uno de los siguientes:

- Un Neurólogo o Neurocirujano.
- Un procedimiento de Neuroimagen (RM, TC ó angiografía cerebral).
- Una punción lumbar (análisis del líquido cefalorraquídeo compatible con diagnóstico de hemorragia intracraneal).

### **3) Sangrado:**

- Sangrado de riesgo vital o incapacitante:
  - Sangrado fatal.
  - Sangrado en un área u órgano crítico como intracraneal, intraespinal, intraocular o pericárdico que precise pericardiocentesis, o bien intramuscular con síndrome compartimental.
  - Sangrado que cause shock hipovolémico o hipotensión severa que precise vasopresores o cirugía.
  - Sangrado por herida abierta con caída de la hemoglobina  $\geq 5$  g/dL o transfusión de  $\geq 4$  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.
  - Sin criterios de sangrado de riesgo vital o incapacitante.
  
- Sangrado menor:
  - Cualquier sangrado digno de mención (por ejemplo, hematoma en sitio de punción) que no se corresponda a ninguno de los tipos de sangrado previamente descritos.

#### **4) Complicaciones Vasculares:**

- Complicaciones vasculares mayores:
  - Cualquier disección de la aorta torácica.
  - Daño del vaso de acceso (disección, estenosis, perforación, ruptura, fístula arterio-venosa, pseudoaneurisma arterial, hematoma, daño nervioso irreversible o síndrome compartimental) que conduzca a la muerte, o necesidad de transfusión de al menos 4 concentrados, o intervención percutánea o quirúrgica no prevista o daño irreversible de un órgano.
  - 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, fistula 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 concentrados), 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 (por ejemplo el implante de un stent cubierto) o corrección quirúrgica, y no asociado con muerte, necesidad significativa de transfusiones (más de 4 concentrados) o daño de órganos irreversible.

### **5) Disfunción de la prótesis:**

- Estenosis aórtica:
  - Compresión del stent.
  - Pannus.
  - Calcificación.
  - Deformación de la estructura de soporte, infraexpansión, fractura o trauma (por ejemplo durante las maniobras de reanimación cardiopulmonar).



- Elección inapropiada del tamaño de la prótesis generando un *missmatch*.
  - Endocarditis.
  - Trombosis.
  - Prolapso de velos nativos impidiendo la movilización normal de algún velo de la prótesis.
- Insuficiencia o regurgitación aórtica.
- Pannus.
  - Calcificación.
  - Deformación de la estructura de soporte, infraexpansión, fractura o trauma (por ejemplo durante las maniobras de reanimación cardiopulmonar).
  - Endocarditis.
  - Trombosis.
  - Prolapso de velos nativos impidiendo la normal movilización de algún velo de la prótesis.
  - Malposición de la prótesis (muy alta o muy baja).
  - Mala coaptación aguda de los velos protésicos.
  - Rotura, desgarró, prolapso o retracción de alguno de los velos.

**ANEXO III: Artículo I**

DOI: 10.5603/CJ.a2016.0051

**ANEXO IV: Artículo II**

DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.301

**ANEXO V: Artículo III**

DOI: 10.1016/j.rec.2017.08.019

### *Agradecimientos a los Directores*

- A Alberto San Román, por transmitirme que el tiempo dedicado a la Cardiología no debe limitarse con excusas y horarios.
- A Nacho Amat, porque creyó en mí para formar parte de un grupo de trabajo excelente de compañeros y amigos.