



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología

**IMPLANTE DE PRÓTESIS VALVULA AÓRTICA A TRAVÉS DE CATÉTER
EN PACIENTES CON PATOLOGÍA MITRAL CONCOMITANTE**

Trabajo de investigación que presenta

D. Carlos Cortés Villar

para optar al grado de Doctor en Medicina

Dirigida por:

- Dr. Ignacio J. Amat Santos**
- Dr. José Alberto San Román Calvar**

Valladolid 2018





A mi familia





“Curar a veces, aliviar a menudo, consolar siempre”

Dr. Joaquín Callabed

“Un pueblo sin literatura, es un pueblo mudo”

D. Miguel Delibes



Abreviaturas

EA: Estenosis aórtica

ETT: Ecocardiografía transtorácica

AVA: Área Valvular aórtica

CAM: Calcificación anular mitral.

TCMD: Tomografía computarizada con capacidad multidetectora.

TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation. Implante transcatóter de válvula aórtica.

IM: Insuficiencia mitral

IT: Insuficiencia tricúspide

OR: Odds Ratio

HR: Hazard Ratio

PM: Prótesis mitral

VARC-2: Valve Academic Research Consortium

FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo

Índice

1.- Resumen	9
2.- Introducción	15
2.1.- Introducción	17
2.1.1.- La Estenosis Aórtica	17
2.1.2.- El implante de válvula aórtica transcatóter (TAVI)	20
2.2.- La patología mitral en pacientes sometidos a TAVI	21
2.2.1.- La válvula mitral	21
2.2.2.- Insuficiencia mitral	22
2.2.3.- Estenosis mitral	24
2.2.4.- Prótesis mitral previa	25
3.- HIPÓTESIS	29
4.- OBJETIVOS	33
5.- PACIENTES Y MÉTODOS	37
5.1.- Ámbito del estudio	39
5.2.- Pacientes incluidos en el estudio	40
5.3.- Eventos	41
5.4.- Variables analizadas	42
5.5.- Análisis de imagen	43
5.6.- Análisis estadístico	48

6.- RESULTADOS	51
6.1.- Análisis de la Cohorte IM.	53
6.1.1.- Características basales	53
6.1.2.- Predictores de mejoría de la insuficiencia mitral	55
6.1.3.- Pronóstico a largo y corto plazo	62
6.1.4.- Potenciales candidatos a terapias percutáneas sobre la válvula mitral	65
6.2.- Análisis de la Cohorte PM.	68
6.2.1.- Características basales	68
6.2.2.- Pronóstico a largo y corto plazo	70
6.2.3.- Manejo antitrombótico	80
6.3.- Análisis de la Cohorte EM.	82
6.3.1.- Características basales	82
6.3.2.- Pronóstico a largo y corto plazo	83
7.- DISCUSIÓN	87
7.1 Principales hallazgos y puesta en contexto	91
7.1.1 TAVI en pacientes con patología mitral	92
7.1.2 Implicaciones y pronóstico de la IM en el implante de TAVI	93
7.1.3 Implicaciones y pronóstico de la PM en el implante de TAVI	96
7.1.4 Implicaciones y pronóstico de la EM en el implante de TAVI	97
7.2 Consecuencias para la práctica clínica de los hallazgos	98
7.2.1 Consecuencias en la toma de decisiones	98

7.2.2 Doble recambio valvular quirúrgico frente terapia percutánea	99
7.2.3 Reintervención quirúrgica frente a tratamiento percutáneo	100
7.2.4 Manejo antitrombótico en pacientes con PM	101
7.3 Futuras investigaciones	101
7.4 Limitaciones de la investigación.	102
8.- CONCLUSIONES	105
9.- ANEXOS	109
Anexo 1. Variables analizadas en Cohorte IM y Cohorte PM	111
Anexo 2. Comunicaciones en congresos nacionales e internacionales derivados de esta investigación	120
Anexo 3. Artículos publicados en revistas científicas derivados de esta investigación.	125
10.- BIBLIOGRAFÍA	131



Índice de tablas y figuras

Tablas

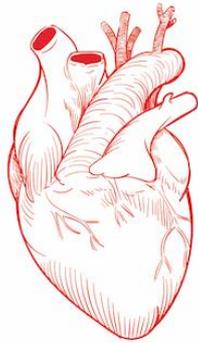
Tabla 1: Publicaciones de casos de implante de válvula aórtica percutánea en pacientes con prótesis mitral.	26
Tabla 2. Score semicuantitativo para valoración de la calcificación del aparato mitral. (modificado de Dr. Amat)	45
Tabla 3 – Principales características clínicas y de imagen de la Cohorte IM de acuerdo al grado de insuficiencia mitral basal	53
Tabla 4– Predictores de persistencia de IM tras el implante de TAVI (modelo univariable)	56
Tabla 5 – Predictores independientes de persistencia de IM tras el implante de TAVI	60
Tabla 6– Comparación de las características clínicas y ecocardiográficas de la muestra de la cohorte IM y la muestra de validación de “Multivalvular Score”	61
Tabla 7 – Principales predictores de mortalidad a seis meses en la Cohorte IM	63
Tabla 8 – Principales características clínicas y de imagen de la Cohorte PM de acuerdo a la presencia de PM	69
Tabla 9 – Resultados del procedimiento en la Cohorte PM y de acuerdo a la presencia de prótesis mitral	70
Tabla 10 – Características basales, del procedimiento y en el seguimiento en los pacientes portadores de PM de acuerdo al tipo de TAVI utilizada	72
Tabla 11a – Principales predictores de mortalidad a 5 años en la Cohorte PM (análisis univariante)	76
Tabla 11b – Principales predictores de mortalidad a 5 años en la Cohorte PM (análisis multivariante)	77
Tabla 12 – Variables clínicas, ecocardiográficas, del procedimiento y en el seguimiento en el grupo de pacientes portadores de PM de acuerdo al tipo de TAVI implantada (balón-expandible o autoexpandible).	78
Tabla 13 – Principales características clínicas y de imagen de la Cohorte PM de acuerdo a la presencia de PM	83
Tabla 14 – Principales predictores de mortalidad en el seguimiento en la <i>Cohorte EM</i>	84

Figuras

Figura 1. Prevalencia de estenosis aórtica moderada o severa en dos grandes cohortes norteamericanas (modificado de Thaden J.J.)	18
Figura 2. Historia natural de la estenosis aórtica. Inspirado en Ross y Braunwald	19
Figura 3. Forest Plot mostrando análisis individual y global del impacto de la IM significativa en mortalidad al año del implante de TAVI (modificado de Dr. Nombela).	23
Figura 4. Dos ejemplos de aplicación de Score semicuantitativo tanto por TCMD como por ETT.	46
Figura 5. Distancia entre el anillo aórtico y la PM (A,B) y ángulo formado entre los planos valvulares aórtico y mitral (C,D)	47
Figura 6. Porcentaje de los diferentes grados de IM basal, tras el procedimiento, al mes y a los seis meses de seguimiento	56
Figura 7. Análisis del valor del diámetro del anillo mitral por TCMD para predecir la mejoría de la insuficiencia mitral tras el implante de TAVI.	59
Figura 8. Interfaz de la aplicación “Multivalvular Score” para predecir la probabilidad de la persistencia de IM tras el implante de TAVI.	60
Figura 9. Curva COR de “Multivalvular Score” sobre la muestra de la Cohorte IM y sobre la Cohorte de Validación	62
Figura 10. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier global y de acuerdo al grado de IM basal.	65
Figura 11. Evolución de la IM al mes de seguimiento y valoración de los posible candidatos a técnicas percutáneas sobre la válvula mitral. CAM: calcificación anillo mitral. AM: Anillo mitral.	67
Figura 12. Curva de supervivencia a 5 años en la Cohorte PM de acuerdo a la presencia de PM.	75
Figura 13. Manejo antitrombótico y eventos hemorrágicos durante la hospitalización en pacientes portadores de PM. HBPM: Hepatina de Bajo Peso molecular. HNF: Hepatina no fraccionada. Inh: inhubidores. TAVI: implante percutáneo de válvula aórtico.	81
Figura 14. Curva de supervivencia a 3 años en la Cohorte EM de acuerdo a la presencia de EM	85







1 R E S U M E N



Introducción: El implante de válvula aórtica transcatóter (TAVI) como tratamiento de la estenosis aórtica ha demostrado ser eficaz y comparable a la cirugía convencional en pacientes con riesgo quirúrgico intermedio y alto. La patología concomitante mitral es frecuente en los pacientes con estenosis aórtica severa y el uso de TAVI en estos pacientes tiene unas peculiaridades que han de ser tenidas en cuenta.

Objetivos: Los objetivos de esta investigación fueron: 1/ valorar el perfil clínico y los resultados de los pacientes que reciben el implante de TAVI y presentan patología mitral concomitante. 2/ Predecir la mejoría del grado de insuficiencia mitral (IM) tras el implante de TAVI y desarrollar una herramienta clínica para su estimación. 3/ Predecir el pronóstico y las complicaciones específicas del procedimiento TAVI en pacientes portadores de prótesis mitral (PM). 4/ Determinar la incidencia y pronóstico del procedimiento TAVI en pacientes con estenosis mitral (EM) concomitante.

Métodos: Se incluyeron tres cohortes multicéntricas sucesivas con pacientes en los que se realizó el implante de TAVI provenientes de centros con amplia experiencia en la técnica. La *Cohorte IM* constó de 1100 pacientes provenientes de seis centros y evaluó los resultados de acuerdo al grado de IM. La *Cohorte PM* constó de 2414 pacientes provenientes de diez centros y evaluó los resultados de acuerdo a la presencia o no de PM. La *Cohorte EM* constó de 2866 pacientes provenientes de diez centros y analizó los resultados a corto y largo plazo de acuerdo a la presencia de estenosis mitral.

Resultados: El 16% de los pacientes que se someten al implante de TAVI presentaron IM significativa, lo que condicionó un incremento del triple en la mortalidad a seis meses. Tras el procedimiento el 60% experimentaron una mejoría en el grado

de regurgitación mitral. Un diámetro del anillo mitral mayor de 35,5 mm y el grado de calcificación del aparato mitral fueron predictores independientes de persistencia de la IM. Se ha desarrollado y validado con una población externa una aplicación informática de uso abierto para definir la probabilidad de mejoría de la regurgitación mitral tras la TAVI. Por otro lado, se determinó que entre los receptores de TAVI, el 3,8% son portadores de PM. Fueron más jóvenes con más porcentaje de mujeres y riesgo quirúrgico más alto pese a lo cual la mortalidad a 5 años fue comparable. En la mayoría se realizó terapia puente con heparina peri-procedimiento y las complicaciones hemorrágicas, más frecuentes que en grupo control, resultaron predictor independiente de mortalidad. El riesgo de embolización de la TAVI fue menor en pacientes con una distancia entre el anillo aórtico y la PM de al menos 7-mm. Finalmente, la EM moderada o severa afectó al 3,1% de los pacientes sometidos a TAVI; hasta un 59% había precisado previamente valvuloplastia mitral y un 25,8% intervención quirúrgica mitral. A un seguimiento medio de 3 años el pronóstico tras el implante de TAVI no se vio influenciado por la presencia de EM aunque se asoció a peor clase funcional.

Conclusiones: El implante de prótesis aórtica percutánea es una opción segura y eficaz en pacientes con patología mitral concomitante aunque diversos factores deben ser tenidos en cuenta. En caso de IM, su mejoría tras la TAVI es predecible y condiciona el pronóstico mientras que los portadores de PM presentaron una supervivencia similar al resto pero con un preocupante riesgo hemorrágico. Finalmente, no hubo diferencias en la mortalidad los pacientes con EM aunque persistieron más sintomáticos en el seguimiento.

1b.- ABSTRACT

Introduction: Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has been shown safe and useful in severe aortic stenosis patients. The concomitant mitral disease is frequently associated with aortic stenosis and the use of TAVI in these patients has some particular aspects that need particular attention.

Objectives: The aim of this study is: 1/ to evaluate the clinical profile and outcomes after TAVI in patients with concomitant mitral disease. 2/ To predict the degree of improvement of mitral regurgitation in these patients and develop a clinical tool helpful for its management. 3/ To predict the prognosis and specific complications in patients harbouring mitral prostheses. 4/ To determine the incidence and prognosis of the TAVI procedure in patients with concomitant mitral stenosis.

Methods: In this research three TAVI patients cohorts have been used, all from highly experienced institutions in the TAVI field. The mitral regurgitation cohort included 1100 patients from six centres and the outcomes were evaluated according to the mitral regurgitation degree. The mitral prosthesis cohort gathered 2414 patients from ten centres and explored the outcomes according to the presence or not of the prior mitral intervention. The mitral stenosis cohort included 2866 patients from 10 institutions and also compared the outcomes according to the presence of concomitant mitral stenosis.

Results: A total of 16% of the patients who underwent TAVI procedure presented significant mitral regurgitation experiencing a 3-fold increase in 6-month mortality. After TAVI the degree of mitral regurgitation improved in 60% of them. A mitral annular diameter >35.5 mm and a calcified mitral apparatus were independent predictors of persistent mitral regurgitation. A software to define the probability of improvement after TAVI was developed and validated in an external cohort and is openly available. From

other perspective, 3.8% of TAVI patients harboured a mitral prostheses. They were younger, more frequently women, and presented higher surgery risk. Bridge peri-procedural antithrombotic therapy was often used with higher rate of bleeding which represented an independent predictor of mortality. A distance of 7-mm between the aortic annulus and the mitral prostheses was related to a reduced risk of valve embolization. Finally, moderate or severe mitral regurgitation was present in 3.1% of the patients treated with TAVI; up to 59% and 25.8% had formerly required mitral valvuloplasty or surgical correction of the mitral disease, respectively. At a mean follow up of 3 years the outcomes were not impaired in this subgroup of patients but they presented worse functional class.

Conclusions: TAVI procedure is a safe and useful procedure in patients with concomitant mitral disease, although several factors have to be taken into account. First, mitral regurgitation can improve if certain conditions are present; this is predictable and conditions the prognosis. Second, patients harbouring a mitral prosthesis presented similar survival but the results raised concern regarding the bleeding risk. Finally, the presence of mitral stenosis did not condition a higher mortality rate but patients remained more symptomatic at follow up.



2 I N T R O D U C C I Ó N



2.1.- Introducción.

La aórtica es una de las cuatro válvulas existentes en el corazón. Está compuesta por tres finos velos unidos al anillo aórtico, uno en cada uno de los senos de Valsalva que conforman la aorta sinusal. Su apertura, en sístole permite el paso de la sangre desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta ascendente, presentando, en condiciones normales, un orificio de apertura entre 3 y 5 cm² (1).

2.1.1.- La Estenosis Aórtica

Epidemiología

Las enfermedades cardiovasculares son la causa más frecuente de morbi y mortalidad en los países desarrollados, la estenosis aórtica (EA) es la más prevalente tras la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardiaca y la hipertensión arterial (2). La EA es la valvulopatía que más frecuentemente precisa intervención en el mundo occidental (3). Habitualmente se distingue entre la EA degenerativa más frecuente en pacientes añosos y EA hereditaria que corresponde a la degeneración precoz de la válvula aórtica bicúspide, siendo esta la causa más frecuente en pacientes menores de 70 años (4).

La prevalencia de EA moderada o severa es dependiente de la edad, desde muy infrecuente en menores de 45 años (0,02%) hasta relativamente frecuente en mayores de 75 años (2.8%) como se muestra en la figura 1. Además de la mano del envejecimiento de la población se prevé un incremento paulatino de los casos de EA.

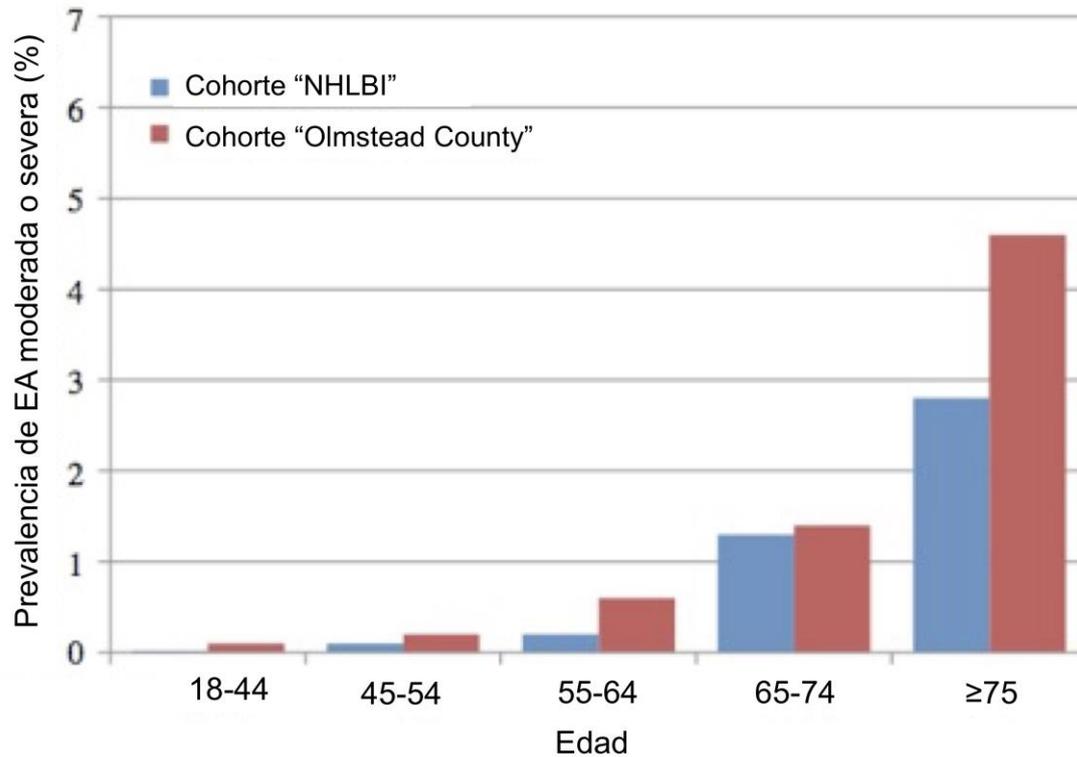


Figura 1. Prevalencia de estenosis aórtica moderada o severa en dos grandes cohortes norteamericanas (modificado de Thaden J.J. (5))

Etiología

La EA degenerativa está comúnmente causada por la progresiva calcificación del aparato valvular, lo que lleva a una progresiva rigidez de los velos que impide su movilidad y apertura. Las causas que llevan a esta degeneración son multifactoriales, se ha sugerido una etiopatogenia similar a la de la aterosclerosis con factores de riesgo cardiovascular clásicos como son la edad, la hipertensión, la dislipemia, el tabaquismo y la diabetes mellitus (6). Factores genéticos como polimorfismos en la lipoproteína (a) se han descrito también como causa de EA (7,8).

Historia natural

Estudios clásicos sobre la EA determinaron un largo periodo de latencia durante el cual la aparición de síntomas y mortalidad es baja (9), conforme la enfermedad va progresando sobreviene la aparición de los síntomas clásicos (disnea, angina de pecho, síncope de esfuerzo) (10). Una vez aparecen, el pronóstico empeora de

manera abrupta con una supervivencia media en torno a los 2 años (11) como queda reflejado en el clásico esquema de E. Braunwald (9) (figura 2).

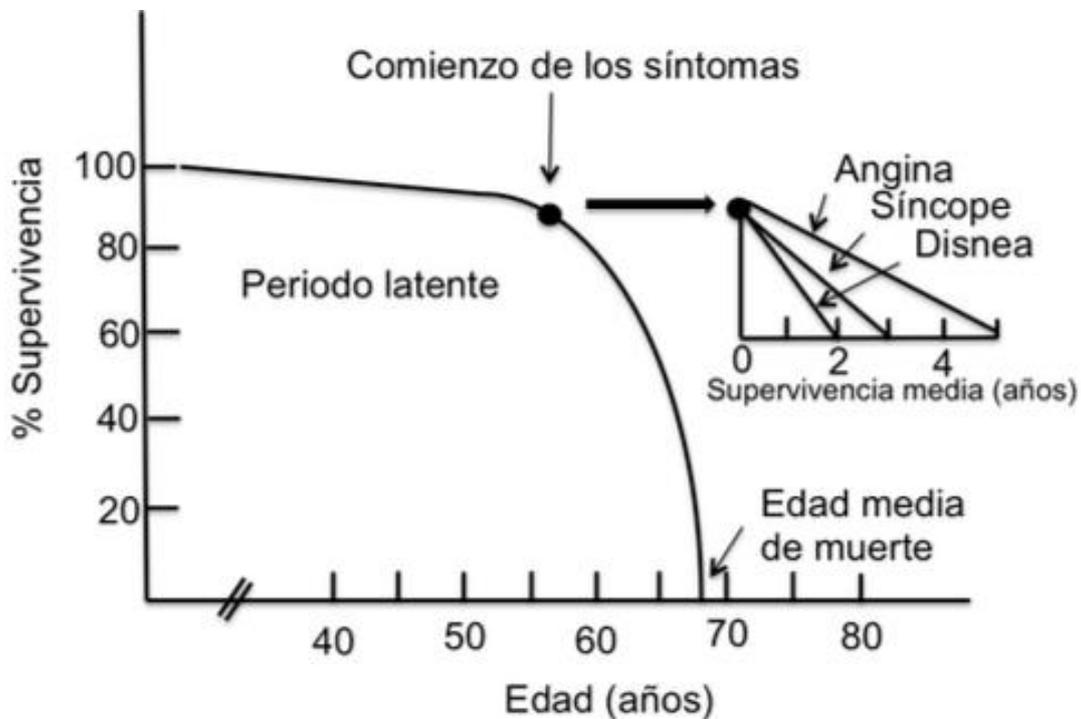


Figura 2. Historia natural de la estenosis aórtica. Inspirado en Ross y Braunwald (9)

Diagnóstico

La herramienta fundamental para realizar el diagnóstico de EA es la ecocardiografía transtorácica (ETT) (12). A través de esta técnica vamos a poder estimar el área valvular aórtica (AVA), los gradientes (máximo y medio) generados entre el ventrículo izquierdo y la aorta ascendente, la velocidad máxima de la sangre al pasar a través de la válvula aórtica, así como la hipertrofia ventricular, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), la estimación de la presión en arteria pulmonar y la coexistencia con otra patología valvular. Se considera que una EA es severa cuando presenta una velocidad máxima mayor de 4 m/s, un gradiente medio entre el ventrículo izquierdo y aorta mayor de 40 mmHg y un AVA menor o igual que 1,0 cm². Otras herramientas como el cateterismo cardiaco o la tomografía computarizada con capacidad multidetectora (TCMD) pueden ayudar a determinar la severidad de la EA en casos dudosos (13).

Tratamiento

Se recomienda intervención precoz en los pacientes con EA severa sintomática (13). La cirugía de reemplazo valvular aórtico conlleva la resección de la válvula estenótica y el implante de una prótesis (metálica o biológica), requiriendo para la intervención del abordaje por esternotomía media, del uso de circulación extracorpórea durante la intervención y de anestesia general con intubación orotraqueal. Al tratarse de pacientes mayoritariamente añosos y con comorbilidad, entre el 30-50% de los pacientes no son candidatos a cirugía cardíaca (14,15). Debido a ello y a la necesidad de buscar alternativas mínimamente invasivas surgió el implante de válvula aórtica a través de catéter (TAVI por sus siglas en inglés: *Transcatheter Aortic Valve Implantation*).

2.1.2.-El implante de válvula aórtica transcatóter (TAVI).

El primer implante de TAVI fue efectuado por el Dr. Alain Cribier en Rouen el 16 de abril de 2002 (16); desde entonces el crecimiento y los avances en esta terapia han sido exponenciales.

A través de catéter y mediante acceso mínimamente invasivo, en la mayoría de las ocasiones percutáneo, se realiza el implante de una prótesis biológica comprimida en un sistema específico de implantación. Tras su paso a través del anillo aórtico, se implantará la válvula mediante la expansión que se produce con el hinchado de un balón (Válvula balón-expandible) o mediante la sola liberación del sistema (Válvula auto-expandible).

El ensayo PARTNER sirvió para demostrar la no inferioridad del implante de TAVI balón-expandible frente a la cirugía de recambio valvular aórtico en pacientes con riesgo quirúrgico alto y la superioridad del implante de TAVI frente al tratamiento médico en pacientes considerados inoperables (17,18). El estudio PIVOTAL comparó

la válvula auto-expandible frente a la cirugía, demostrando en este caso la superioridad de las técnicas transcatóter (19). Con el avance de la técnica y los excelentes resultados obtenidos en pacientes de alto riesgo la indicación de tratamiento se ha extendido a otro tipo de pacientes como son aquellos con riesgo intermedio demostrando de nuevo resultados similares a la cirugía convencional (20,21).

A pesar de ser criterio de exclusión en los principales estudios, se ha extendido el uso de TAVI en otras situaciones como es la presencia de patología mitral concomitante (insuficiencia o estenosis mitral y en portadores de prótesis mitral).

2.2.- La patología mitral en pacientes sometidos a TAVI.

2.2.1.- La válvula mitral

La mitral es la válvula encargada de regular el paso de sangre desde la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo durante la diástole cardiaca. Está compuesta por dos velos (anterior y posterior) sujetos a un anillo con conformación tridimensional en forma de "silla de montar". Ambos velos se encuentran anclados a las propias paredes del ventrículo izquierdo a través del aparato subvalvular compuesto por las cuerdas tendinosas y los músculos papilares. (22). Previamente, la fiebre reumática era la causa más frecuente de enfermedad en la válvula mitral, sin embargo en la actualidad la degenerativa es la etiología predominante (3). Debido a su conformación y anclaje a la pared ventricular mediante el aparato subvalvular, existe una estrecha relación entre la función del ventrículo izquierdo y la de la válvula mitral. Así mismo, es importante resaltar la íntima relación anatómica que existe entre la válvula aórtica y la mitral, mediante la unión mitroaórtica que se traduce en una interacción fisiopatológica entre ambos sistemas valvulares en el caso de enfermedad.

2.2.2.- Insuficiencia mitral (IM)

La IM es la segunda enfermedad de las válvulas cardiacas que más frecuentemente precisa intervención y, como en el caso de la EA, su causa principal es degenerativa. (3). Ambas coexisten entre el 3 y el 74% de los pacientes que requieren reemplazo valvular aórtico percutáneo (23). En los pacientes subsidiarios de reemplazo valvular aórtico, la presencia concomitante de IM empeora el pronóstico (24–26) es por ello que se recomienda la intervención sobre ambas válvulas cuando estas dos entidades coexisten (13), a pesar de que esta estrategia incrementa a más del doble el riesgo de la intervención (3,27).

A pesar de esta visión quizá simplista de las recomendaciones europeas, hay que tener en cuenta la fisiopatología subyacente en ambas valvulopatías. En la EA existe un incremento severo de la post-carga del ventrículo izquierdo (dificultad para la salida de flujo debido a la obstrucción fija en la válvula aórtica), lo que favorece la regurgitación de la sangre desde el ventrículo hacia la aurícula izquierda (IM). Es por ello que actuando sobre la estenosis aórtica podemos conseguir una mejoría en el grado de IM.

En el caso de los pacientes candidatos a implante percutáneo de válvula aórtica, un reciente metaanálisis ha intentado arrojar luz sobre la importancia de la IM y de su mejoría en los pacientes TAVI (24). En dicho análisis se incluyeron un total de ocho estudios (28–35) que evaluaban la influencia en el pronóstico de la IM y otros ocho (36–43) que valoraron su evolución después de la TAVI respectivamente. En 8015 pacientes se pudo evaluar el impacto de la IM basal y en 1278 se pudo determinar los cambios en la severidad de la regurgitación mitral.

La mortalidad global al mes del implante de TAVI fue más alta en los pacientes que presentaban IM significativa (OR 1.49, 95% IC 1.16-1.92, I²=51.0%, Q=14.29,

$p=0.046$) así como en el seguimiento al año (HR 1.32, 95% IC 1.12-1.55, $I^2=62.5\%$, $Q=18.69$, $p=0.009$) como se muestra en la figura 3.

MORTALIDAD GLOBAL 1 AÑO

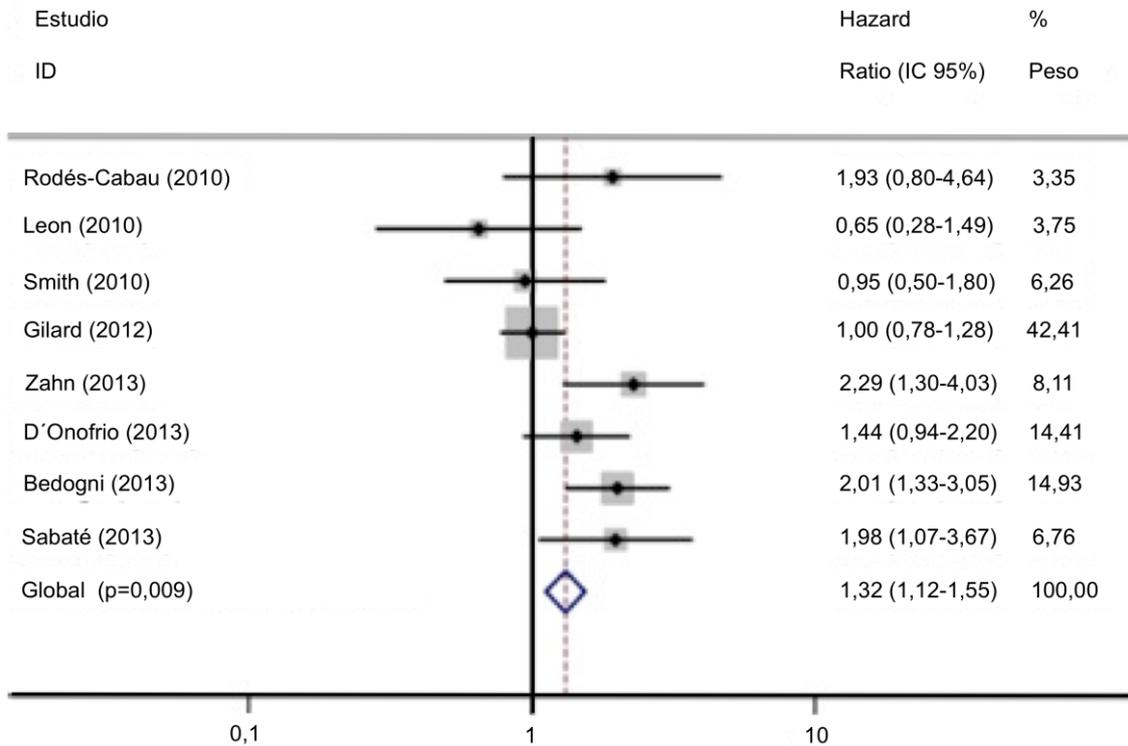


Figura 3. Forest Plot mostrando análisis individual y global del impacto de la IM significativa en mortalidad al año del implante de TAVI (modificado de Nombela-Franco et al (24)).

En cuanto a los cambios en la IM, se observó una mejoría en 287 pacientes (22,5%) permaneció sin cambios en 894 (70,0%) y empeoró en 97 (7,6%). Entre los pacientes que presentaban IM moderada basal mejoraron tras el implante de TAVI 186 (48,2%) y entre los pacientes que presentaban IM severa, 77 (57,0%) mejoraron.

A la vista de los resultados podemos confiar en una mejoría tras el implante de TAVI en alrededor de la mitad de los pacientes que presentan IM significativa. Aunque algunos estudios han sugerido factores que pueden predecir dicha mejoría (23,44), es preciso explorar más a fondo estos predictores con el fin de poder tomar la decisión de tratamiento más adecuada con estos pacientes.

2.2.3.- Estenosis Mitral (EM)

Se ha descrito una coexistencia de estenosis mitral (EM) en pacientes con EA severa candidatos a intervención de hasta el 17% (45).

Cuando coexiste la EM y EA el diagnóstico preciso de la severidad de ambas valvulopatías es un reto (13), ya que al encontrarse reducido el gasto cardiaco los gradientes tanto aórticos como mitrales estarán falsamente disminuidos (46). Así mismo el resto de herramientas diagnósticas están poco estudiadas cuando ambas entidades coexisten (47).

Existen dos etiologías diferenciadas de la EM. Por un lado, la enfermedad reumática que cursa con “abombamiento” diastólico de los velos y fusión simétrica de las comisuras (47) y por otro lado la degenerativa resultante de una progresiva calcificación anular que afecta a la base de los velos y reduce así el orificio de apertura(47).

La etiología degenerativa está en íntima relación con la calcificación anular mitral (CAM). La CAM coexiste muy frecuentemente con la EA (49,3%) en sus diferentes grados (48,49). De hecho se ha visto cómo la EA y la CAM presentan similar etiología y patofisiología (50). Hasta el 22,5% de los pacientes que presentan CAM de cualquier grado tienen EM y esta proporción aumenta al 50,7% entre los que presentan CAM severa (51). En una cohorte de 761 pacientes sometidos a TAVI, en el 49,3% de ellos se objetivó CAM, a su vez asociada esto con mayor mortalidad (HR 1,95; IC95%1,24-3,07; p=0,004) y más implante de marcapasos (OR 2,83; IC95%1,08-7,47; p=0,004) (51). También en esta cohorte la presencia de EM severa (definida como gradiente medio mayor de 10 mmHg) se asoció íntimamente a la severidad de la CAM (51).

Hay poca literatura acerca de la importancia de la EM en los pacientes subsidiarios de TAVI, Yasser Al-khadra et al. (52) compararon la cirugía frente a la TAVI en pacientes con EA severa y EM. Tras ajustar por factores de riesgo y a pesar de presentar mayor riesgo quirúrgico, los pacientes en los se implantó TAVI (12,2%) presentaron menos complicaciones cardíacas (OR 0,44; IC 95%: 0,21-0,94; $p = 0,035$) y respiratorias (OR, 0,38; IC 95%: 0,29-0,51; $p < 0,001$), menor tasa de implante de marcapasos (OR 0.54; IC 95%: 0,37-0,77 $p = 0,001$) y menor fallo renal (OR 0,57; IC95%, 0,42-0,77 $p < 0,001$) que los pacientes sometidos a intervención de recambio valvular aórtico. Los autores concluyeron por tanto que el implante de TAVI en pacientes con EM mitral concomitante es una opción segura (51). Pero lo cierto es que son escasas las evidencias acerca de cómo influye el implante de TAVI en el pronóstico de pacientes con EM simultánea, e igualmente desconocemos cuántos de éstos pacientes precisarán intervención sobre la válvula mitral en el seguimiento y cómo serán realizadas dichas intervenciones .

2.2.4.- Prótesis mitral (PM)

La cirugía cardíaca previa incrementa el riesgo de una nueva intervención quirúrgica hasta un 70% (53). La presencia de PM incrementa al doble el riesgo de la cirugía aislada sobre la válvula aórtica (3); de hecho la reoperación es el factor aislado que más incrementa el riesgo en una cirugía valvular no urgente, especialmente en pacientes añosos (53). Debido a ello, y a pesar de estar excluidos de los principales estudios, el uso de técnicas percutáneas es cada más frecuente en este subgrupo de pacientes. La mayoría de los artículos referidos al implante de TAVI como tratamiento de la estenosis aórtica en pacientes con cirugía cardíaca previa se refieren a pacientes con intervención previa de revascularización aorto-coronaria y se objetivan resultados comparables a los pacientes sin dicho antecedente (54). En el caso de los pacientes portadores de PM existe el riesgo de interacción entre la TAVI y la PM durante el implante, lo que hace la intervención más compleja (55). El resultado de la TAVI en los

pacientes con PM no ha sido formalmente estudiado. La mayoría de los datos que conocemos acerca del implante de válvula transcáteter en este subgrupo de pacientes se debe a casos reportados o series de casos como vemos en la tabla 1.

Tabla 1: Publicaciones de casos de implante de válvula aórtica percutánea en pacientes con prótesis mitral.

Autor	n	Año	PM	Acceso	TAVI	Ref
Rodes-Cabau, J	1	2008	M	TA	Sp	(56)
Bruschi, G	4	2009	M	TF	Cv	(57)
Scherner, M	1	2009	M	TA	Sp	(58)
Kahlert, P	1	2009	M	TF	Cv	(59)
Chao, V	1	2010	M	TA	Sp	(60)
García, E	3	2011	M	TF	Sp	(61)
Soon, JL	10	2011	M 7 / B 3	TA	Sp	(62)
Drews, Th	5	2011	M 1 / B 3 / A1	TA	Sp	(63)
Beller, CJ	5	2011	M	TF 1 / TA 4	Sp	(64)
Barbanti, M	40	2012	M 30 / B 10	TF 29 / TA 6 / TAA 2 / TS 3	Cv 28 / Sp 12	(65)
Gedikli O	1	2013	M	TF	Cv	(66)
Bruschi, G	9	2013	M 7 / B 1 / A1	TF 8 / TAA 2	Cv	(67)
Testa, L	2	2013	M	TF	Cv 1 / Sp 1	(68)
Shamim, M	1	2013	M	TF	Cv	(69)
Moon, S	1	2014	M	TF	Cv	(70)
Minol, JP	1	2014	M	TA	Eng	(71)
Latsios, G	1	2014	M	TF	Cv	(72)
Bagur, R	1	2015	M	TA	Acc	(73)
O'Sullivan, K	1	2015	M	TA	Jv	(74)
Sarkar, K	2	2015	M	TF	Cv	(75)
Zacharoulis, A	2	2015	M	TF	Sp	(76)
Maluenda, G	1	2016	M	TF	Cv	(77)

A: Anillo protésico; ACC: Accurate TA; Valve; B: Biológica; Cv: Corevalve; Eng: Engager; Jv: Jena Valve; Lot: Lotus Valve; M: Metálica; PMP: prótesis mitral previa; Ref: referencia; Sp: Edwards Sapien; TA: Acceso transapical; TAVI: válvula aórtica percutánea; TF: Acceso transfemoral; TS: Acceso transubclavio;

Hemos encontrado un total de 96 pacientes en 23 publicaciones entre 2008 (56) y 2016 (78). La mitad de dichas publicaciones reportaban un solo paciente. La edad media de esta cohorte fue 75,6 años y destacaba una importante proporción de mujeres (82%). El 34% de los pacientes publicados presentaban depresión severa de la función ventricular y el riesgo quirúrgico de acuerdo al STS Score fue de 16%,

siendo considerado alto en el 72,4% de los pacientes e intermedio en el 27,6% restante. En esta cohorte el tiempo medio entre el implante de PM y de TAVI fue 14,5 años.

La mayoría de los pacientes portaban PM mecánica (81%) y el acceso más usado fue transfemoral (60%) seguido de transapical (33%), en 4 pacientes el acceso fue transaórtico y en 3 transaxilar. Destaca que en el 90,2% de los casos publicados utilizaron guía transesofágica para determinar la interacción entre la PM y la TAVI. Los dispositivos empleados fueron: Corevalve® (Medtronic, Minnesota, USA) en 50 pacientes, dispositivos balón-expandibles (Edwards Sapien®, Sapien XT® y Sapien 3®) en 43 (Edwards Lifesciences; Irvine, California, USA), y ACURATE TA® (Boston Scientific Corp.; Massachusetts, USA), Engager® (Medtronic, Minnesota, USA) o JenaValve® (JenaValve Technology GmbH, Germany) en 1 paciente cada una. La intervención fue exitosa en 92 pacientes. De los 4 fracasos publicados, 2 se debieron a la presencia de insuficiencia aórtica significativa post-TAVI y 2 a interacción de la TAVI con la prótesis mitral que cursó con rápido deterioro hemodinámico. El primero se produjo con una prótesis Corevalve® y precisó tracción de la misma hacia aorta ascendente y el segundo precisó recapturar la prótesis aórtica. En ambos la evolución posterior fue buena.

Como hemos visto, aunque parece que es una opción segura, no existen grandes registros que determinen el resultado de la TAVI en pacientes portadores de PM. Además existen consideraciones específicas no estudiadas como la potencial interacción entre ambas prótesis en el momento del implante, el papel de las técnicas de imagen para optimizar el resultado, cuál es el tipo de TAVI más apropiada para el implante en estos pacientes o el régimen antitrombótico peri-procedimiento.





3 H I P Ó T E S I S



El implante de válvula aórtica percutánea en pacientes con estenosis aórtica y patología mitral concomitante es una intervención segura. Podemos predecir los pacientes que no experimentarán mejoría en el grado de regurgitación mitral tras el implante de válvula aórtica percutánea, definir la probabilidad de éxito de la intervención en pacientes portadores de prótesis mitral así como valorar el perfil clínico y las intervenciones en el seguimiento en los pacientes diagnosticados de estenosis mitral.





4 O B J E T I V O S



1. Evaluar la seguridad del procedimiento TAVI en los pacientes con patología mitral concomitante.
1. Analizar el impacto clínico del grado y mejoría de la IM concomitante en pacientes con EA sometidos a implante de válvula aórtica percutánea.
2. Valorar los principales predictores clínicos y de imagen de persistencia de la IM insuficiencia mitral tras el implante de válvula aórtica transcatheter. Desarrollar y evaluar un “score” que ayude a predecir qué pacientes mejorarán el grado de IM tras la intervención.
4. Describir la proporción, características principales y resultados del implante de válvula aórtica percutánea en pacientes portadores de PM.
5. Valorar los principales predictores clínicos y de imagen de éxito en el implante de válvula aórtica percutánea en pacientes portadores de PM.
6. Describir la proporción, características principales y los resultados del implante de válvula aórtica percutánea en pacientes con EM.





5 P A C I E N T E S
Y M É T O D O S



5.1.- ÁMBITO DEL ESTUDIO

Este estudio se ha llevado a cabo mediante cuatro cohortes de pacientes en vida real.

- *Cohorte IM:* encaminada a valorar la IM concomitante, su evolución y los predictores de persistencia de la misma, se compuso por pacientes consecutivos en los que se llevó a cabo el implante de TAVI en seis centros nacionales de amplia experiencia en la cardiología intervencionista (Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid, Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander, Hospital Clínico Virgen de la Victoria de Málaga y Complejo Hospitalario Universitario de Albacete).
- *Cohorte de validación:* encaminada a la validación externa de la aplicación “Multivalvular Score” desarrollada con los datos obtenidos de la Cohorte IM. Se ha compuesto por pacientes consecutivos provenientes de 4 centros no incluidos en la Cohorte IM (Hospital Universitario Puerta de Hierro, Hospital Universitario La Princesa de Madrid, Hospital Clínic Universitari de Barcelona e Instituto del Corazón de la Universidad de Sao Paulo, Brasil).
- *Cohorte PM:* encaminada a valorar el porcentaje de pacientes sometidos a TAVI portadores de PM previa y los predictores de éxito de la intervención, se compuso de pacientes consecutivos en los que se implantó TAVI en diez centros con amplia experiencia en la cardiología intervencionista (Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid, Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander, Hospital Clínico Virgen de la Victoria de Málaga, Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, Hospital Universitario Valle de Hebrón de Barcelona, Hospital Universitario La Paz de

Madrid, Hospital Universitario Donostia de San Sebastián y Quebec Heart and Lung Institute de Quebec, Canadá).

- *Cohorte EM*: encaminada a valorar la influencia EM concomitante en pacientes sometidos a TAVI se compuso, de nuevo, por pacientes consecutivos provenientes de 9 centros (Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid, Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, Hospital Clínico Virgen de la Victoria de Málaga, Hospital Clínic Universitari de Barcelona, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Hospital de Vigo, Hospital Central de Asturias, Instituto del Corazón de la Universidad de Sao Paulo, Brasil).

5.2.- PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

En la *Cohorte IM* se han incluido 1110 pacientes sin PM en los que se ha llevado a cabo implante de TAVI. Todos los pacientes han sido consecutivamente diagnosticados de EA severa definida por ETT siguiendo las recomendaciones de las guías europeas de valvulopatías (13). Se ha llevado a cabo el implante de válvula aórtica percutánea entre Agosto de 2007 y Enero de 2015 siguiendo los estándares establecidos y tras haberse tomado la decisión en sesión médico-quirúrgica de cada uno de los centros incluidos.

En la *Cohorte de Validación* se incluyeron 144 pacientes consecutivos en los que se llevó a cabo el implante de TAVI y presentaban IM significativa basal.

En la *Cohorte PM* se han incluido un total de 2414 pacientes con EA severa en los que se ha implantado TAVI entre abril de 2008 y enero de 2017, de nuevo tras haberse discutido el caso en sesión conjunta en cada uno de los centros incluidos.

En la *Cohorte EM* se han incluido un total de 2800 pacientes a los que se implantó TAVI por presentar EA severa entre 2008 y 2018

5.3.- EVENTOS

En las tres cohortes se definió el éxito del procedimiento definido de acuerdo a los criterios de *Valve Academic Research Consortium (VARC) 2* (79). Se valoró la mortalidad por causa cardíaca y por cualquier causa de manera intrahospitalaria y a los seis y doce meses de seguimiento.

La Cohorte IM se clasificó de acuerdo al grado de insuficiencia mitral previo al procedimiento en dos grupos siguiendo las recomendaciones europeas de ecocardiografía en IM no significativa (grados 0, 1, 2) e IM significativa para los grados 3 y 4.

La Cohorte PM se clasificó en dos grupos de acuerdo a la presencia de prótesis mitral previamente implantada.

En la Cohorte EM se clasificó en dos grupos de acuerdo a la presencia de EM moderada o severa según, de nuevo, las recomendaciones europeas de ecocardiografía.

Para valorar los potenciales candidatos a terapias percutáneas en el tratamiento de la insuficiencia mitral se valoraron los pacientes que cumplen los criterios para reparación percutánea mitral mediante sistema Mitraclip®: el chorro de regurgitación no es comisural, si existe un segundo chorro este debe ser insignificante, el área valvular mitral debe ser mayor o igual de 4 cm², debe existir mínima calcificación en el área de anclaje del clip, no debe existir una hendidura en el velo en la zona de anclaje del clip, si existe eversión del velo este debe tener un anchura de menos de 15 mm y con un gap

menor de 10 mm, si existe prolapso o eversión debe ser de un segmento aislado de los velos. Los criterios para valorar los pacientes candidatos al implante de TAVI Sapien 3 en posición mitral fueron: severa CAM, la CAM debe ser anular, el área valorado por TCMD del anillo debe ser menor de 720mm², no debe existir criterios de exclusión para realizar acceso transeptal o transapical.

5.4.- VARIABLES ANALIZADAS

En la *Cohorte IM*, se analizaron en cada paciente 62 variables basales (18 demográficas, 4 clínicas, 5 electrocardiográficas, 35 de imagen), 34 relacionadas con el ingreso (8 derivadas del procedimiento, 8 acerca de la estancia hospitalaria y las complicaciones precoces, 5 electrocardiográficas y 12 de imagen ecocardiográfica post-procedimiento), y 40 tanto clínicas como de imagen en el seguimiento. Las variables clínicas, demográficas y del seguimiento fueron recogidas por los investigadores de cada uno de los centros participantes. Para las variables de imagen se realizó un análisis centralizado por personal experto del laboratorio de imagen ICICORELAB como se expone en el epígrafe siguiente.

En la *Cohorte de Validación* se estimaron las 17 características basales incluidas en “Multivalvular Score” y el grado de IM a los seis meses de seguimiento.

En la *Cohorte PM*, se analizaron un total de 63 variables basales (24 demográficas, 6 acerca de la intervención previa sobre la válvula mitral, 4 clínicas, 10 de imagen ecocardiográfica, 5 analíticas, 5 electrocardiográficas, 9 acerca del tratamiento basal), 49 relacionadas con el ingreso (14 derivadas del procedimiento, 21 acerca de la estancia hospitalaria y las complicaciones precoces, 5 electrocardiográficas y 9 de imagen ecocardiográfica post-procedimiento), y 28 tanto clínicas como de imagen en el seguimiento.

En la *Cohorte EM*, se analizaron un total de 95 variables basales (33 demográficas, 7 sobre la patología mitral, 5 clínicas, 22 de imagen ecocardiográfica, 7 imagen TCMD, 10 analíticas, 11 acerca del tratamiento basal), 44 relacionadas con el ingreso (8 derivadas del procedimiento, 16 acerca de la estancia hospitalaria y las complicaciones precoces, 20 imagen ecocardiográfica post-procedimiento), y 19 tanto clínicas como de imagen en el seguimiento.

El listado completo de las variables analizadas se muestran en el anexo 1.

5.5.- ANÁLISIS IMAGEN

En todos los pacientes se realizó ETT doppler color previo a la intervención, tras el implante de TAVI, antes del alta, al mes y a los seis meses de seguimiento. Las medidas basales fueron tomadas de acuerdo a las recomendaciones de la asociación europea de ecocardiografía (80). Se midió el diámetro telediastólico y telesistólico en paraesternal eje largo, se realizó la estimación de la FEVI mediante el método Simpson biplano, se valoró la estenosis aórtica con la obtención del gradiente máximo y medio al alinear el doppler continuo en el flujo de salida a través de la válvula aórtica y tras aplicar la ecuación de continuidad se obtuvo el AVA estimada. En la *Cohorte IM* se realizó una exhaustiva valoración de la válvula mitral. Se determinó de manera subjetiva la etiología orgánica o funcional de acuerdo a las características morfológicas de la válvula. Se calculó el orificio de regurgitación efectivo mediante el método PISA (proximal isovelocity surface area). Se midió la altura de “tenting” y la distancia entre el punto medio de coaptación de los velos y el plano valvular mitral. Se calculó el área de “tenting”. Se valoró el diámetro del anillo mitral tanto en la proyección apical 4 cámaras como en la apical 2 cámaras. En la *Cohorte PM* se estudió de manera específica el gradiente medio mitral mediante la alineación del doppler continuo en el flujo de llenado ventricular izquierdo y el tiempo de hemipresión mitral como estimación del área efectiva.

Se analizó también el ecocardiograma transesofágico en aquellos pacientes de la *Cohorte IM* en los que se realizó dicha exploración por criterios clínicos. El análisis se enfocó en el aparato mitral, la etiología de la insuficiencia mitral y las mismas medidas para valorar la función valvular que en el ETT.

En la mayoría de los pacientes se realizó TCMD como parte del protocolo estándar previo al implante de TAVI para valorar las estructuras cardiacas y el eje ilio-femoral. Se realizó análisis centralizado a posteriori en los pacientes que presentaban IM significativa dentro de la *Cohorte IM*, en los pacientes portadores de PM dentro de la *Cohorte PM* y en los pacientes con EM en la *Cohorte EM*. En todos los centros el TCMD fue realizado en un escáner de 64 detectores durante la inspiración sostenida y usando contraste yodado (Omnipaque 350 mg 1/ml). Las imágenes fueron reconstruidas mediante un grosor de corte menor a 1 mm. Además de las medidas estándar (dimensiones del anillo aórtico, altura de los ostia coronarios) el TCMD se utilizó para la correcta caracterización del aparato mitral en los pacientes con IM. Se valoró el diámetro mitral en 4 y 2 cámaras. Se realizó un análisis semicuantitativo para valorar la localización y el grado de calcificación del anillo mitral de acuerdo a un score previamente publicado por nuestro grupo (44) como se muestra en la tabla 2 y se expone un ejemplo ilustrativo en la figura 4. Se valoró la presencia de calcificación en la unión mitroaórtica.

En los pacientes portadores de PM se realizó un análisis específico para valorar la distancia entre la PM y el anillo aórtico en la reconstrucción 3 cámaras así como el ángulo formado entre la raíz aórtica y el anillo mitral a través de las líneas ortogonales en los planos anulares como se muestra en la figura 5 en dos ejemplos ilustrativos.

Tabla 2. Score semicuantitativo para valoración de la calcificación del aparato mitral. (modificado de Amat-Santos et al (44)).

Localización	Score	Interpretación
Anillo mitral	0	Sin calcificación
	1	Nódulos de calcio. Menos de 1/3 del anillo afectado
	2	Calcificación focal de menos del 50% del anillo
	3	>50% de
Velos mitrales	0	Sin calcificación
	1	Nódulos de calcificación en uno de los velos
	2	Nódulos de calcificación en ambos velos
	3	Extensiva calcificación de ambos velos o calcificación restrictiva de al menos un velo

Required parameters are missing or incorrect.

Figura 4. Dos ejemplos de aplicación de Score semicuantitativo tanto por TCMD como por ETT. Ejemplo 1. Anillo:0 Velos:0. Ejemplo 2. Anillo: 3. Velos (ETT): 1, Velos (TCMD): 0.

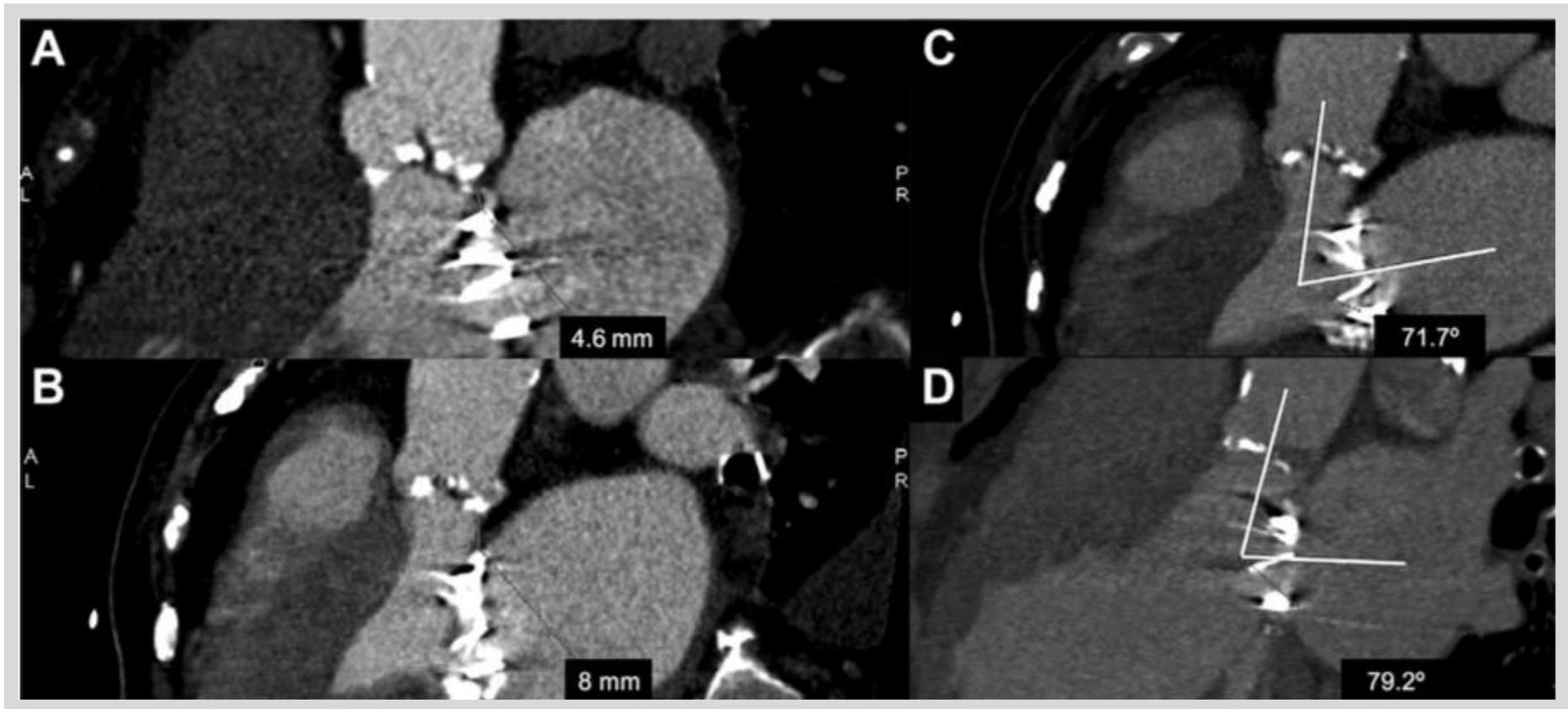


Figura 5. Distancia entre el anillo aórtico y la PM (A,B) y ángulo formado entre los planos valvulares aórtico y mitral (C,D)

5.6 Análisis Estadístico

Las variables categóricas se expresan como valor absoluto y porcentaje y las continuas como media \pm desviación estándar y/o mediana y rango intercuartílico (25-75%). La asunción de normalidad en las variables cuantitativas se ha comprobado mediante el análisis de la curtosis y asimetría y el test de Shapiro-Wilk's.

La comparación por grupos de acuerdo al grado y mejoría de IM en el caso de la Cohorte IM y de acuerdo a la presencia de PM en la Cohorte PM se han analizado usando la t de Student o su equivalente no paramétrico U de Mann Whitney para las variables continuas y chi-cuadrado o el test exacto de Fisher para las variables categóricas. Aquellas variables que presentaban un valor $p < 0,10$ en el análisis univariante han sido incluidas en un modelo de regresión logística por el método de máxima verosimilitud por pasos hacia atrás en tres etapas para valorar los predictores independientes de mortalidad en el seguimiento en ambas cohortes. Se ha calculado en la *Cohorte PM* un modelo de regresión de Cox comprobando en todo momento que los riesgos fueran proporcionales en el tiempo Para cada modelo se han calculado las odds ratio (OR) en el caso de la *Cohorte IM* y hazard ratio (HR) en la *Cohorte PM* y sus intervalos de confianza al 95%. La bondad del ajuste de cada modelo se ha determinado mediante el test de Hosmer-Lemeshow y el C-index.

Se han elaborado curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para valorar la supervivencia de acuerdo al grado de IM (Cohorte IM) o a la presencia de PM (Cohorte PM). Se ha realizado análisis mediante curva ROC (receiver operating characteristic) para discriminar la utilidad de la medida del diámetro del anillo mitral (medido en cuatro-cámaras) para predecir la mejoría de la IM. Así mismo se realizó sendas curvas COR para determinar la agudeza de la aplicación "Mutivalvular Score" en discriminar qué pacientes mejorarán de la IM tanto en la Cohorte IM como en la cohorte de



validación. Finalmente, se determinó la variabilidad intra- e inter-observador para la medida del anillo mitral en la Cohorte IM y para la distancia y ángulo entre PM y el anillo aórtico en la Cohorte PM (repetiendo las medidas un mes después en un 20% de los pacientes) a través del coeficiente de correlación intra-clase y para el grado de calcificación del aparato mitral a través de índice Kappa ponderado.

Las diferencias estadísticas significativas fueron definidas como $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron usando el paquete estadístico SPSS versión 23.0 (IBM, Armonk, Nueva York) y R versión 3.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).





6 R E S U L T A D O S



6.1.- Análisis de la Cohorte IM.

6.1.1 Características basales

Un total de 1110 pacientes fueron incluidos en la Cohorte IM. La edad media fue $80,5 \pm 6,9$ años y 465 (41,9%) fueron hombres. En la tabla 3 se recogen las principales características clínicas y de imagen de acuerdo al grado de IM. Un total de 177 pacientes (15,9%) presentaban IM significativa (≥ 3) basal valorado por ETT y hasta el 43,3% (n=480) la presentaban en grado al menos moderado.

Tabla 3 – Principales características clínicas y de imagen de la Cohorte IM de acuerdo al grado de insuficiencia mitral basal

	Total (n=1110) (100%)	IM<3 (n=933) (84,1%)	IM\geq3 (n=177) (15,9%)	Valor p
VARIABLES CLÍNICAS				
Edad (años)	80,48 \pm 6,93	80,32 \pm 7,0	81,27 \pm 6,3	0,097
Sexo Masculino	465 (41,9)	363 (38,9%)	102 (57,6%)	<0,001
IMC (Kg/m ²)	28,10 \pm 5,17	28,29 \pm 5,21	27,13 \pm 4,80	0,006
STS Score %	5,5 (3,9-8,8)	6 (3,8-9)	5,1 (3,9-7,8)	0,209
Log EuroScore %	13,5 (9-21,4)	14 (9-22)	12 (9-18)	0,024
Hipertensión Arterial	898 (81,9%)	769 (83,4%)	129 (73,3%)	0,001
Diabetes Mellitus	413 (37,6%)	352 (38,2%)	61 (34,7%)	0,372
Dislipemia	472 (54,8%)	402 (58,7%)	70 (39,8%)	0,001
Enf. Renal Crónica	252 (29,3%)	208 (30,4%)	44 (25,0%)	0,163
Cirugía cardíaca previa	169 (15,4%)	146 (15,9%)	23 (13,1%)	0,346
Fibrilación auricular previa	288 (27,9%)	230 (26,8%)	58 (33,1%)	0,088
CF III/IV	579 (66,9%)	502 (72,6%)	77 (44,0%)	<0,001
Duración QRS (mm)	90 (80-120)	80 (80-120)	106 (100-133)	<0,001
BCRI	95 (15,8%)	81 (18,3%)	14 (8,9%)	0,005

Tabla 3 (cont.) – Principales características clínicas y de imagen de la Cohorte IM de acuerdo al grado de insuficiencia mitral basal

	Total (n=1110) (100%)	IM<3 (n=933) (84,1%)	IM≥3 (n=177) (15,9%)	Valor p
VARIABLES ETT				
AVA (cm ²)	0,64 (0,5-0,8)	0,7 (0,6-0,8)	0,63 (0,5-0,78)	<0,001
AVA indexada (cm ² /m ²)	0,37 (0,3-0,45)	0,4 (0,34-0,47)	0,36 (0,3-0,44)	<0,001
Gradiente máximo aórtico	77,75 ± 23,39	77,12 ± 23,40	80,95 ± 23,07	0,048
Gradiente medio aórtico	48,21 ± 15,82	47,58 ± 15,85	51,36 ± 15,26	0,004
FEVI (%)	60 (50-68)	60 (50-69)	60 (49,5-66)	0,138
PSAP (mmHg)	47 (35-60)	46 (35-60)	50 (35-60)	0,748
IAo 3 o 4	118 (12,8%)	89 (11,9%)	29 (16,6%)	0,096
Etiología orgánica de IM	715 (70,8%)	604 (72,5%)	111 (62,7%)	0,009
CAM 2-3	189 (48,6%)	75 (35%)	114 (65,1%)	<0,001
CVM 2-3	140 (36,3%)	58 (27,2%)	82 (47,4%)	<0,001
Calcificación UMA	216 (55,8%)	122 (57,3%)	94 (54,0%)	0,521
Diámetro 4 cámaras (mm)	33,79 ± 4,40	32,68 ± 4,77	34,47 ± 4,02	0,001
Diámetro 2 cámaras (mm)	31,15 ± 4,52	31,48 ± 4,81	30,70 ± 4,08	0,295
DTSVI (mm)	33,12 ± 9,15	33,86 ± 9,41	32,04 ± 8,70	0,165
Altura tenting (mm)	10 (7,7-12)	7,5 (5,2-11)	11 (9-12)	<0,001
Área tenting (mm ²)	110 (23,5-203)	28 (1-137)	180 (99-219)	<0,001
VARIABLES TCMD				
CAM 2-3	116 (63,4%)	2 (18,2%)	114 (66,3%)	0,002
CVM 2-3	74 (40,9%)	6 (54,5%)	68 (40,0%)	0,361
Calcificación UMA	88 (48,4%)	2 (18,2%)	86 (50,3%)	0,039
Diámetro 4 cámaras (mm)	34,61 ± 3,83	34,40 ± 2,52	34,63 ± 3,92	0,767
Diámetro 2 cámaras (mm)	30,19 ± 4,37	28,99 ± 5,06	30,44 ± 4,21	0,278

AVA: área valvular aórtica; BCRI: bloqueo completo de rama izquierda; CAM: calcificación anillo mitral. CF: clase funcional según New York Heart Association; CVM: calcificación velos mitrales. DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; Enf: enfermedad; ETT: ecocardiograma transtorácico; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; IAo: insuficiencia aórtica; IM: insuficiencia mitral; IMC: índice de masa corporal, PSAP: presión sistólica en arteria pulmonar; TCMD: tomografía computarizada con capacidad multidetectora; UMA: unión mitroaórtica

Como observamos en la tabla 3, a pesar de no presentar diferencias en la fracción de eyección, el gradiente medio fue más alto y el área valvular aórtica menor en los pacientes con IM significativa. Cabe señalar que a pesar de la regurgitación mitral la

presión sistólica en la arteria pulmonar estimada por ecocardiograma era comparable en ambos grupos.

Los pacientes con IM de alto grado presentaban más frecuentemente una etiología funcional de la valvulopatía y un mayor anillo mitral que aquellos sin insuficiencia significativa (37,3% vs. 27,5%; $p=0,009$ y $34,5\pm 4,0$ mm vs. $32,7\pm 4,8$ mm de diámetro; $p=0,001$, respectivamente). Al 37% de los pacientes con IM de alto grado se les realizó ecocardiograma transesofágico. Hasta el 72,4% de las IM consideradas funcionales en el estudio transtorácico se reclasificaron a orgánicas en el estudio transesofágico y el 13,5% de las consideradas orgánicas se reclasificaron a funcionales.

La variabilidad intra- e inter-observador del ETT y del TCMD para evaluar el aparato mitral fue de 0,980 (IC95%: 0,965 a 0,996) y 0,960 (IC95%: 0,935 a 0,985) respectivamente. El coeficiente de correlación intra-clase para valorar el diámetro del anillo mitral fue 0,993 (IC95%: 0,992 a 0,995) para ETT y 0,974 (IC95%: 0,966 a 0,981) para TCMD.

6.1.2.- Predictores de mejoría de la insuficiencia mitral

Un total de 103 pacientes (58,2%) con IM significativa basal presentaron una mejoría de al menos un grado después de la TAVI como vemos en la figura 6.

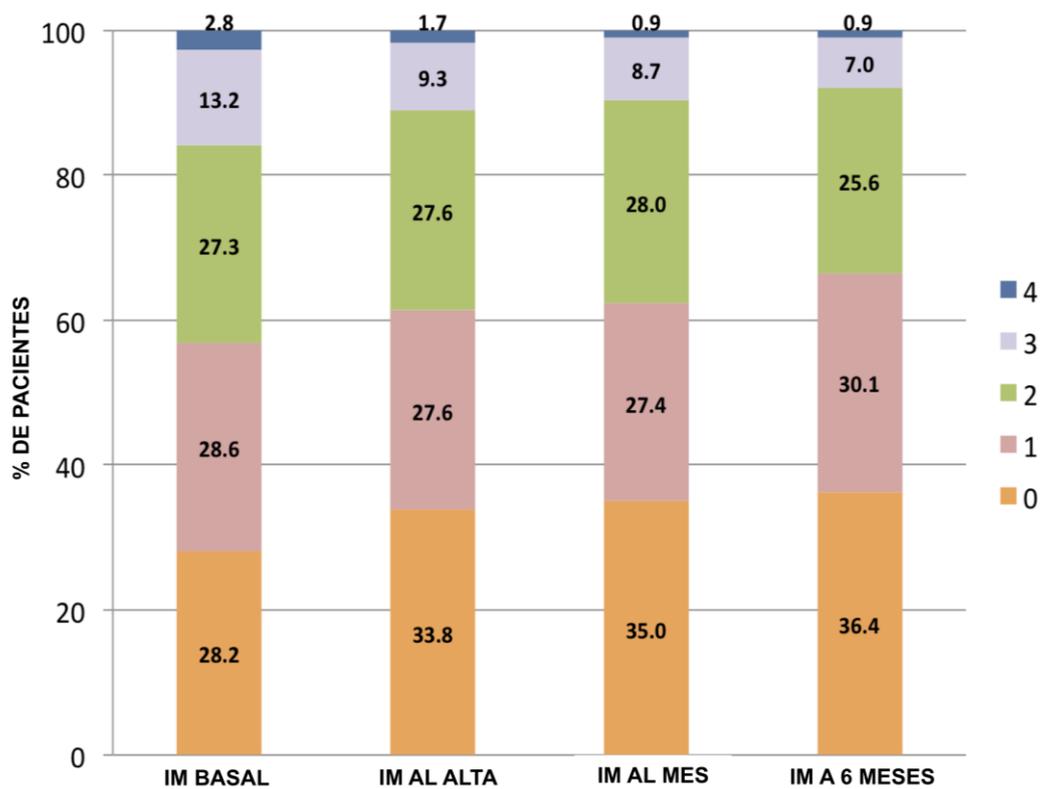


Figura 6. Porcentaje de los diferentes grados de IM basal, tras el procedimiento, al mes y a los seis meses de seguimiento.

Los principales predictores de mejoría en el grado de IM tanto clínicos, del procedimiento como de imagen están resumidos en la tabla 4.

Tabla 4– Predictores de persistencia de IM tras el implante de TAVI (modelo univariable)

	Persistencia IM	Mejoría IM	Valor p
Total 177	72 (58.2%)	103 (40.7%)	
Variables clínicas			
Edad	82.107 (± 6.5)	80.71 (± 6.2)	0.153
Peso (kg)	71.33 (± 15.4)	69.0 (± 11.9)	0.282
Altura (m)	1.60 (± 0.09)	1.61 (± 0.08)	0.520
STS Score (%)	8.11 (± 6.1)	6.39 (± 1.5)	0.065
LogEuroScore (%)	14.52 (± 9.0)	14.69 (± 8.6)	0.900
Sexo femenino	36 (50.0%)	66 (64.1%)	0.063
Diabetes Mellitus	28 (39.4%)	33 (32.0%)	0.315
HTA	58 (81.7%)	69 (67.0%)	0.032
Dislipemia	27 (38.0%)	43 (41.7%)	0.623
Tabaquismo	16 (22.5%)	30 (29.4%)	0.314

Tabla 4 (cont.)– Predictores de persistencia de IM tras el implante de TAVI (modelo univariable)

	Persistencia IM	Mejoría IM	Valor p
Enfermedad coronaria	24 (33.8%)	47 (45.6%)	0.119
Enfermedad renal crónica	29 (40.8%)	15 (14.6%)	<0.001
Cirugía cardiaca previa	9 (12.7%)	12 (11.7%)	0.838
Fibrilación auricular previa	29 (40.3%)	29 (28.2%)	0.094
CF III - IV	25 (34.7%)	52 (50.5%)	0.039
Variables electrocardiográficas			
Ritmo sinusal	36 (63.2%)	77 (76.2%)	0.202
Fibrilación Auricular	17 (29.8%)	20 (19.8%)	0.202
Duración QRS (mseg)	112.05 (±24.6)	117.57 (±31.42)	0.359
Procedimiento e intrahospitalario			
Acceso transfemoral	67 (93.1%)	88 (85.4%)	0.119
Valvuloplastia previa	54 (90.0%)	95 (100.0%)	0.003
Válv. Balón-Expandible	8 (11.1%)	15 (14.6%)	0.506
Válv. Auto-Expandible	64 (88.9%)	88 (85.4%)	0.506
Nec. Soporte hemodinámico	9 (16.1%)	6 (5.9%)	0.037
Conversión a cirugía conv.	1 (1.4%)	1 (1.0%)	0.99
ACV/AIT	0 (0.0%)	2 (2.0%)	0.511
Embolización válvula	2 (2.9%)	4 (4.0)	0.999
Éxito del procedimiento	68 (97.1%)	84 (94.4%)	0.467
Implante marcapasos	29 (40.8%)	24 (23.5%)	0.015
FA de nueva aparición	27 (38.6%)	4 (3.9%)	<0.001
BCRI	39 (54.2%)	27 (26.2%)	<0.001

Tabla 4 (cont.)– Predictores de persistencia de IM tras el implante de TAVI (modelo univariable)

	Persistencia IM	Mejoría IM	Valor p
VARIABLES ETT			
IM orgánica	57 (79.2%)	54 (52.4%)	<0.001
IM funcional	15 (20.8%)	49 (47.6%)	<0.001
AVA (cm ²)	0.70 (±0.3)	0.71 (±0.2)	0.818
Grad. Máx (mmHg)	81.01 (±26.3)	80.35 (±20.7)	0.853
Grad. Medio. (mmHg)	50.54 (±16.4)	51.43 (±14.2)	0.703
FEVI (%)	57.44 (±13.6)	56.10 (±14.3)	0.539
PSAP (mmHg)	54.50 (12.3)	42.97 (±16.3)	<0.001
CAM 2-3	56 (78.9%)	57 (55.3%)	0.001
CVM 2-3	41 (57.7%)	41 (40.6%)	0.027
Calcific. UMA	40 (56.3%)	54 (52.4%)	0.611
Diámetro anillo mitral 4c	36.36 (±3.7)	33.15 (±3.7)	<0.001
Diámetro anillo mitral 2c	30.72 (±3.7)	30.70 (±4.2)	0.986
DTDVI (mm)	47.0 (±5.4)	46.9 (±7.7)	0.957
DTSVI (mm)	34.4 (±5.5)	31.4 (9.32)	0.199
Altura Tenting (mm)	10.1 (±2.6)	10.6 (±2.5)	0.132
Área Tenting (mm ²)	117.3 (±71.5)	190.7 (±87.6)	0.001
IAo 3-4	17 (24.3%)	12 (11.7%)	0.029
TCMD			
CAM 2-3	62 (86.1)	51 (51.5%)	<0.001
CVM 2-3	48 (66.7%)	19 (19.6%)	<0.001
Calcific. UMA	45 (62.5%)	41 (41.4)	0.006
Diámetro anillo mitral 4c	36.7 (±3.5)	33.1 (±3.4)	<0.001
Diámetro anillo mitral 2c	31.1 (±4.2)	29.9 (±4.1)	0.110
Agaston Score válvula aórtica	2247.5 (±874.4)	3896 (±2279)	0.046

ACV: accidente cerebrovascular; AVA: área valvular aórtica; AIT: accidente isquémico transitorio; Calcific: calcificación; CAM: calcificación anillo mitral; CVM: calcificación velos mitrales; CF: clase funcional según New York Heart Association; Conv: convencional; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; FA: fibrilación auricular; Grad: gradiente; HTA: hipertensión arterial; IAo: insuficiencia aórtica; IM: insuficiencia mitral; Máx: máximo; Nec: necesidad; UMA: unión mitroaórtica; Válv: válvula; 4c: 4 cámaras; 2c: 2 cámaras

Predictores clínicos

No se observó influencia en la mejoría de la IM de acuerdo a los diferentes modelos de prótesis aórtica. La presencia de fibrilación auricular y el desarrollo de alteraciones en la conducción (desarrollo de nuevo bloqueo de rama izquierda o bloqueo completo) se relacionaron con la persistencia de IM tras el implante de TAVI. La aparición de

fibrilación auricular de nuevo diagnóstico tras el implante de TAVI se demostró predictor de persistencia de la IM en el modelo multivariable (tabla 6).

Predictores de imagen

Varios parámetros de imagen fueron relacionados con la evolución de la IM. En particular, el diagnóstico de etiología orgánica por ETT se asoció con persistencia de la regurgitación mitral, sin embargo en el análisis multivariable la evaluación subjetiva de la etiología de la IM (orgánica o funcional) no predijo la persistencia de regurgitación. La calcificación del aparato mitral y el tamaño del anillo mitral (con un valor de corte de 35,5 mm) valorados por TCMD se demostraron ser parámetros óptimos para predecir la mejoría de la IM tras el implante de TAVI, como vemos en la figura 7.

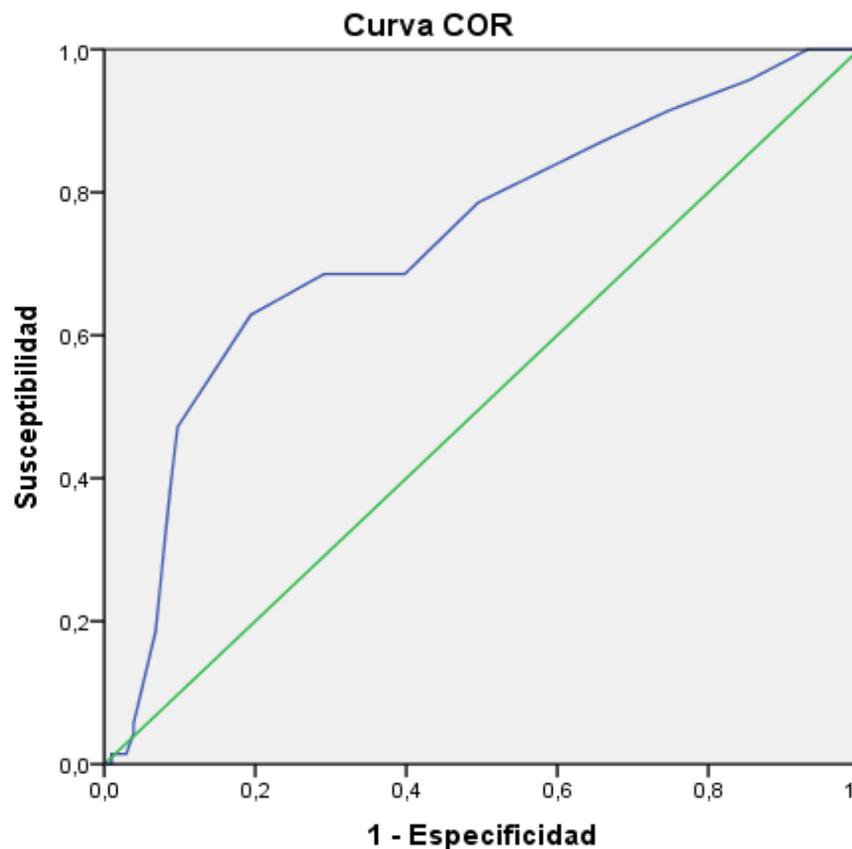


Figura 7. Análisis del valor del diámetro del anillo mitral por TCMD para predecir la mejoría de la insuficiencia mitral tras el implante de TAVI. Valor 35,50mm, Sensibilidad 0,70, Especificidad: 0,77

Los principales predictores independientes de persistencia de IM tras la TAVI están representados en la tabla 5.

Tabla 5 – Predictores independientes de persistencia de IM tras el implante de TAVI

	OR	IC 95%	Valor p
CVM severa por TCMD	3,942	1,208-12,854	0,023
CAM severa por TCMD	11,233	4,032-31,297	<0,001
Etiología orgánica de la IM	2,594	0,858-7,854	0,091
FA de nueva aparición	9,258	2,103-40,769	0,003
BCRI persistente	2,503	0,921-6,800	0,072
PSAP	2,535	0,882-7,291	0,840
Diámetro mitral $\geq 35,5$	9	3,205-25,28	<0,001

BCRI: bloqueo completo de rama izquierda; CAM: calcificación del anillo mitral; CVM: calcificación velos mitrales; FA: fibrilación auricular; IM: insuficiencia mitral; PSAP: presión sistólica en arteria pulmonar; TCMD: tomografía computarizada con capacidad multidetectora;

El Multivalvular Score

Con los datos obtenidos del análisis uni y multivariable se ha llevado a cabo un software que hemos llamado “Multivalvular Score”. Se ha desarrollado una aplicación híbrida con lenguajes HTML, Javascript y CSS. Esta herramienta es de acceso libre en internet (<https://multivalvularscore.000webhostapp.com/>) y también se puede descargar como aplicación gratuita para Smartphone. Un ejemplo de la apariencia de dicha aplicación se muestra en la figura 8.

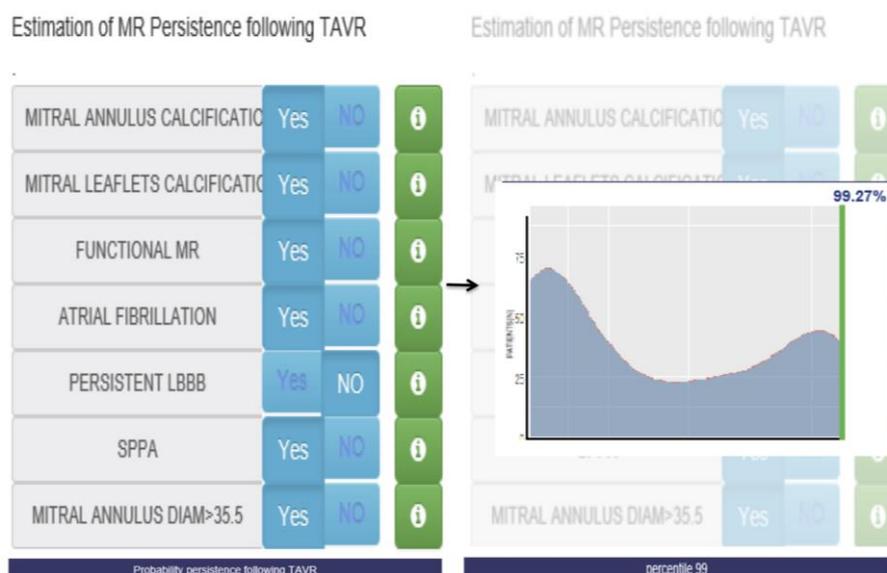


Figura 8. Interfaz de la aplicación “Multivalvular Score” para predecir la probabilidad de la persistencia de IM tras el implante de TAVI.

Usando este software se realizó una validación prospectiva del score mediante la *Cohorte de Validación*. Se incluyeron un total de 144 pacientes consecutivos con IM moderada o severa que se les implantó TAVI. Las principales características clínica y de imagen de dicha población fueron comparables a las de la Cohorte IM como vemos en la tabla 6.

Tabla 6– Comparación de las características clínicas y ecocardiográficas de la muestra de la cohorte IM y la muestra de validación de “Multivalvular Score”

	Muestra Cohorte IM N=177	Muestra Validación N=144	Valor p
VARIABLES CLÍNICAS			
Edad (años)	81,3±6,3	80,9±5,2	0,713
Sexo (hombre)	102 (57,6)	96 (66,7)	0,098
STS Score (%)	5,1 [3,9-7,8]	4,7 [3,3-7,1]	0,342
Logistic EuroSCORE (%)	12 [9-18]	11,2 [6,9-16,9]	0,441
Hipertensión	129 (73,3)	101 (70,1)	0,588
Diabetes mellitus	61 (34,7)	52 (36,1)	0,758
IRC	44 (25)	35 (24,3)	0,910
Cirugía cardíaca previa	23 (13,1)	17 (11,8)	0,748
FA previa	58 (33,1)	41 (28,1)	0,407
CF III-IV	77 (44)	58 (40,3)	0,110
ETT			
AVA (mm ²)	0,63 [0,5-0,78]	0,7 [0,4-0,7]	0,899
Grad Máx (mmHg)	80,9±23,1	83,2±21,3	0,789
Grad. Medio (mmHg)	51,4±15,6	52,4±12,3	0,882
FEVI (%)	60 [49,5-66]	62 [48-68]	0,210
PSAP (mmHg)	50 [35-60]	47 [33-56]	0,103

AVA: área valvular aórtica; CF: clase funcional según New York Heart Association; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Grad: gradiente; IM: insuficiencia mitral; IRC: insuficiencia renal crónica; Máx: máximo; PSAP: presión sistólica en arteria pulmonar

En 73 pacientes (50,7%) se constató una mejoría de al menos un grado sobre la IM basal a los seis meses de seguimiento, y dicha mejoría persistió en 69 pacientes (47,9%) al año. La sensibilidad y especificidad de la aplicación “Multivalvular Score” en

esta población fue 0,821 y 0,652, respectivamente como se muestra en la figura 9 (área bajo la curva 0,772. IC95% 0,663-0,881; $p < 0,001$).

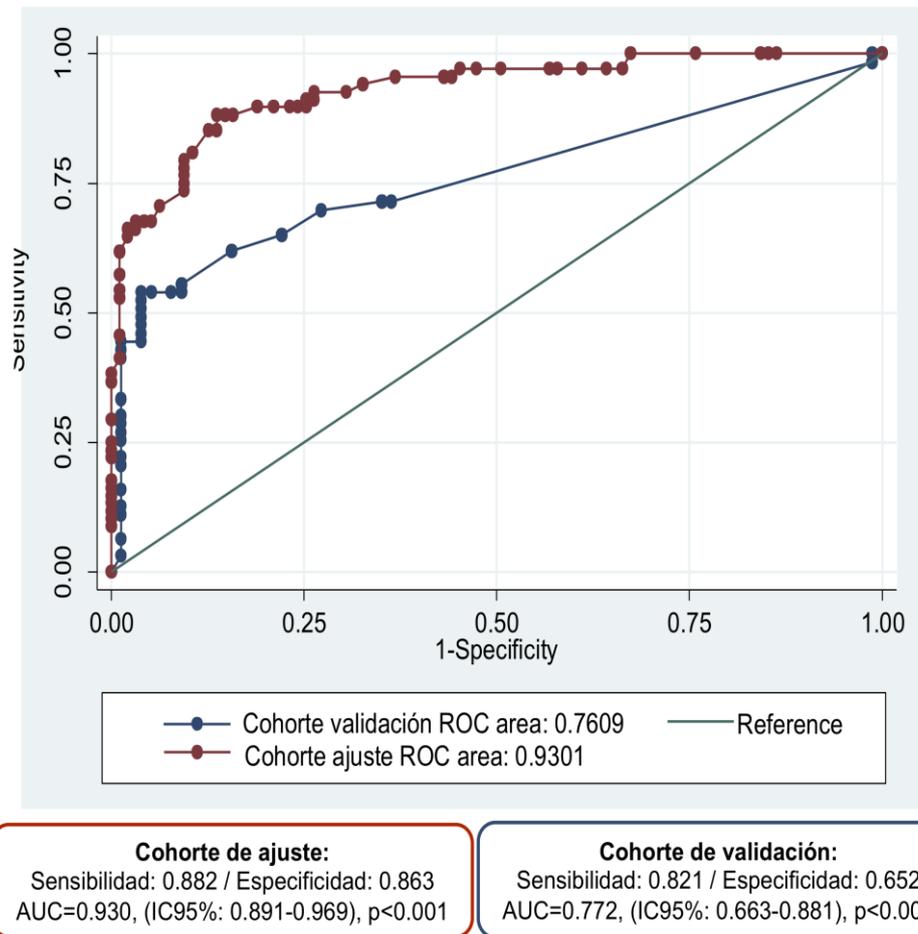


Figura 9. Curva COR de "Multivalvular Score" sobre la muestra de la Cohorte IM y sobre la Cohorte de Validación

6.1.3.- Pronóstico a largo y corto plazo

Resultados del procedimiento y al alta en pacientes de la Cohorte IM y de acuerdo al grado de insuficiencia mitral.

Los principales resultados del procedimiento y al alta de los pacientes de la Cohorte IM están reportados en la tabla 7.

Tabla 7 – Principales predictores de mortalidad a seis meses en la Cohorte IM

				Análisis multivariable	
	Muerte	Supervivencia	Valor p	OR (IC 95%)	Valor p
Total (1109)	157 (14,1%)	952 (85,8%)			
Hombre (%)	79 (50,3%)	386 (40,5%)	0,021		
AVA (cm2)	0,7 (0,6-0,8)	0,6 (0,5-0,8)	0,010		
FEVI (%)	55,61 ± 14,9	58,32± 14,2	0,029	0,98 (0,97-1)	0,016
IM III o IV	62 (35%)	115 (65%)	<0,001	4,3 (2,9-6,5)	<0,001
IM Orgánica	91 (61,5%)	623 (72,4%)	0,007		
Valvuloplastia	132 (91,0%)	659 (79,1%)	0,001	2,40 (1,2-4,7)	0,012
Válv. Autoexpandible	136 (15,5%)	740 (84,5%)	0,007	1,9(1,05-3,61)	0,036
Nec de soporte	9 (8,6%)	22 (3,6%)	0,033		
Conv a cirugía	3 (2,3%)	1 (0,2%)	0,019		
Embolización valv	9 (6,3%)	9 (1,3%)	0,001		
IAo 3 o 4 al alta	6 (5,2%)	25 (2,8%)	0,162		
Éxito procedimiento	138 (91,4%)	884 (95,6%)	0,029		
Sepsis	18 (12,7%)	32 (4,5%)	<0,001		
ACV/AIT	8 (5,6%)	17 (2,4%)	0,054		
Estancia (días)	7 (5-11)	6 (4-8)	0,006		
IM III o IV alta	31 (20,1%)	91 (9,6%)	<0,001		
CF III o IV al mes	5 (5,5%)	11 (1,9%)	0,057		
Hosp mes	9 (11,0%)	28 (4,8%)	0,036		
CF III o IV 6 meses	6 (15,8%)	15 (3,2%)	0,003		
IM III o IV a 6 meses	16 (14,3%)	61 (7,1%)	0,008		
Hosp a 6 meses	16 (34,8%)	22 (4,7%)	<0,001		

ACV: accidente cerebrovascular, AIT: accidente isquémico transitorio; AVA: área valvular aórtica; CF: clase funcional según New York Heart Association; Conv: conversión; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Hosp: hospitalización; IAo: insuficiencia aórtica; IM: insuficiencia mitral; Nec: necesidad; Valv: válvula

Comparados con los pacientes sin IM, aquellos con IM significativa fueron más comúnmente tratados por vía femoral (88,7% vs. 82,5%; $p=0,046$) recibieron más frecuentemente predilatación como parte del procedimiento (96,2% vs. 78%; $p<0,001$) y fueron más frecuentemente tratados con válvula balón-expandible (87% vs. 78,2%; $p=0,008$). El procedimiento fue considerado exitoso en el 95% de los pacientes sin

diferencias de acuerdo al grado de regurgitación mitral. Sin embargo, la necesidad de soporte hemodinámico fue más frecuente en aquellos con IM significativa (9,5% vs. 2,9%; $p<0,001$).

La mediana de estancia hospitalaria fue 6 días (rango intercuartílico: 4 a 9), siendo mayor en aquellos con IM significativa (9 [7-14] días vs. 5 [4-7] días, $p<0,001$). La presencia de insuficiencia aórtica residual fue también más frecuente en pacientes con IM significativa (10,5% vs. 1,8%; $p<0,001$) con tasas comparables de post-dilatación pero más tasa de anomalías en la conducción, fue necesario implantar marcapasos definitivo en un 31,4% de los pacientes con IM significativa frente al 23,2% en el grupo sin IM de alto grado ($p=0,022$). La presencia de fibrilación auricular de nueva aparición durante la hospitalización fue 17,9% en los pacientes con IM frente al 9,8% en aquellos con EA aislada ($p=0,003$).

Seguimiento a seis meses de los pacientes de la Cohorte IM y de acuerdo a la presencia de insuficiencia mitral.

La mortalidad intrahospitalaria y en el seguimiento a seis meses tras el implante de TAVI fue 5.3% y 14.1% respectivamente con diferencias estadísticamente significativos de acuerdo al grado de IM basal como vemos en la figura 10.

Muerte global 6 meses
N=1106/ 157 eventos

SUPERVIVENCIA. Curvas de kaplan-Meier

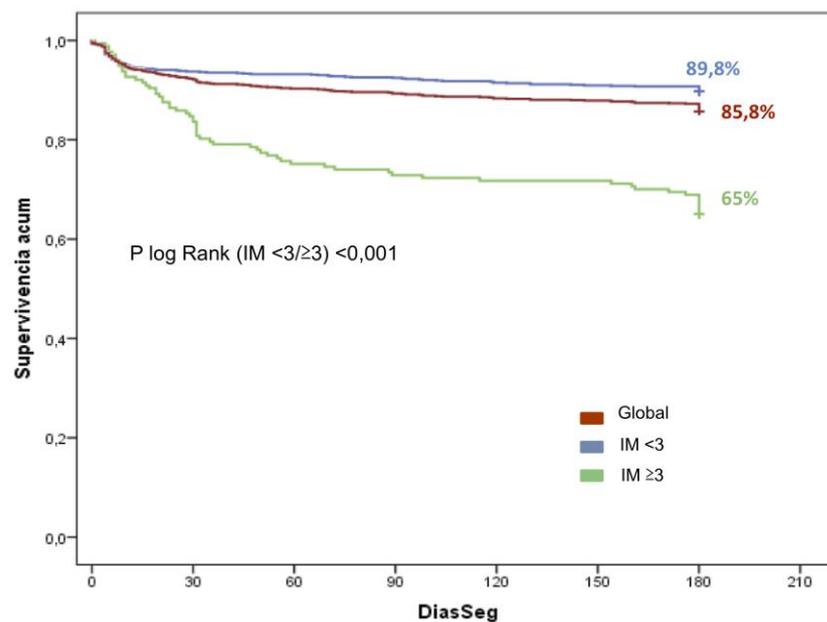


Figura 10. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier global y de acuerdo al grado de IM basal

El 60% de mortalidad a los seis meses fue considerada de origen cardiaco de acuerdo a los criterios VARC-2 (79). Los pacientes con IM significativa basal presentaron tres veces más riesgo de mortalidad en el seguimiento que aquellos sin IM (35% vs.

10,2%; $p < 0,001$), esta diferencia fue mayor si solo consideramos la mortalidad de origen cardiaco (20,9% vs. 6,0%; $p < 0,001$). No se hallaron diferencias significativas de mortalidad por cualquier causa en el subgrupo de pacientes con IM.

6.1.4.- Potenciales candidatos a terapias percutáneas sobre la válvula mitral

Como se muestra en la figura 11, hasta 14 pacientes (1,3% del total de pacientes que recibieron TAVI) serían subsidiarios de algún tipo de terapia percutánea sobre la válvula mitral, lo que supone el 13,1% de aquellos pacientes con IM significativa persistente al mes del implante de TAVI ($n=107$). De manera específica, 4 pacientes (3,8%) con IM orgánica se beneficiarían el implante de válvula balón expandible dentro de una calcificación del anillo mitral y un área por debajo de 720 mm², mientras que 10 pacientes (9,3%) con persistencia de la IM podrían beneficiarse de la reparación mitral percutánea mediante sistema Mitraclip® (Abbott Vascular, Santa Clara, California). De este último grupo, 8 pacientes presentan IM funcional (80%) y 2 presentan prolapso aislado de un festón (20% de IM orgánicas). Ninguno de estos pacientes se encontraba asintomático al mes de seguimiento y 12 de ellos (85,7%) habían fallecido al año.

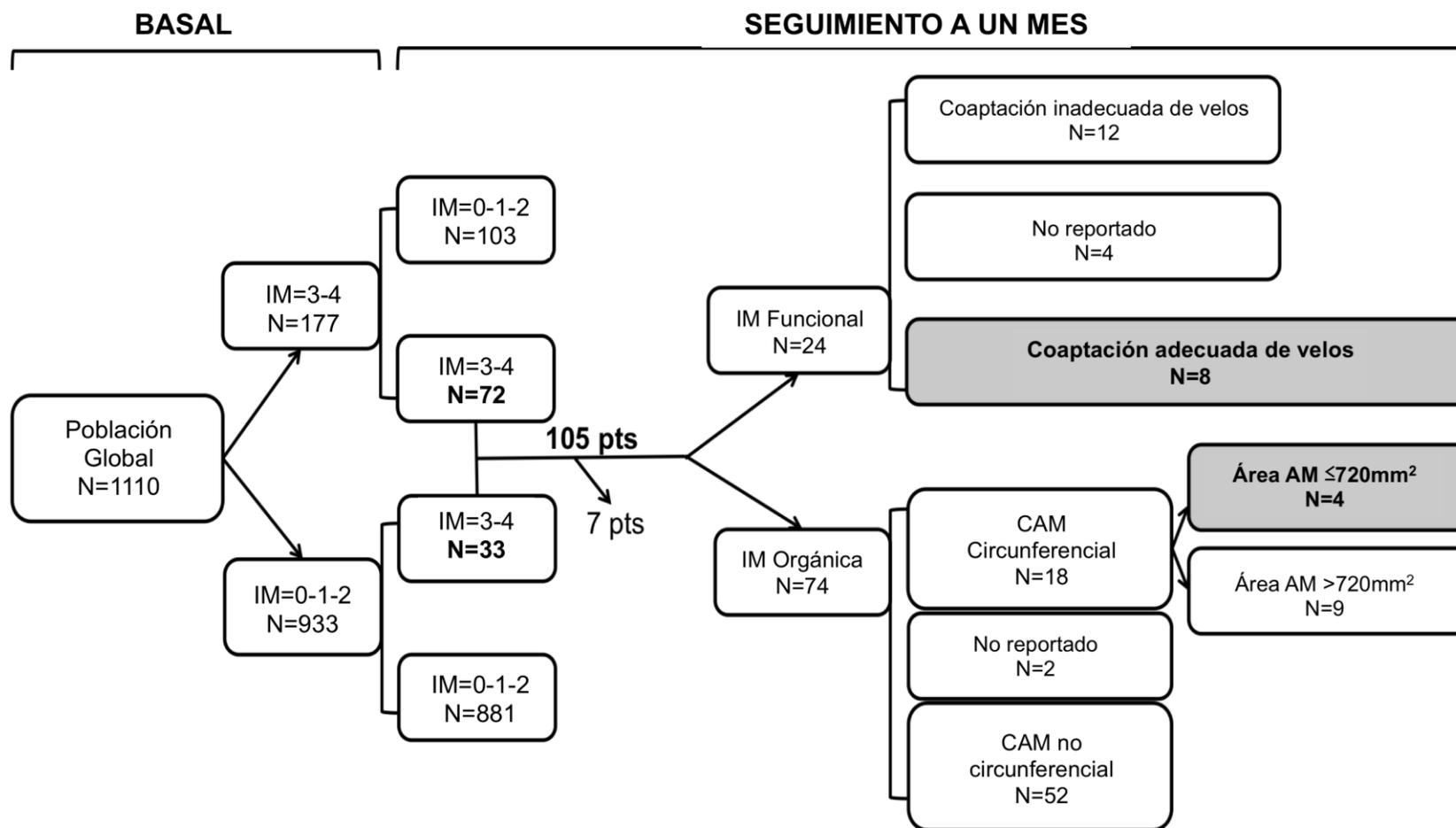


Figura 11. Evolución de la IM al mes de seguimiento y valoración de los posible candidatos a técnicas percutáneas sobre la válvula mitral. CAM: calcificación anillo mitral. AM: Anillo mitral.

6.2.- Análisis de la Cohorte PM.

6.2.1.- Características basales

Un total de 2414 pacientes fueron incluidos en la Cohorte PM, la edad media fue $80,5 \pm 7,7$ años y el 48,8% fueron hombres ($n=1178$). Un total de 91 pacientes (3,77%) eran portadores de prótesis mitral (PM). Las características basales y de acuerdo a la presencia de PM están resumidas en tabla 8. La mayoría de los pacientes con PM eran mujeres (71,4%) con baja tasa de regurgitación mitral concomitante (4,7% vs. 17,7%; $p < 0,001$) y alta tasa de uso de inhibidores de la vitamina K (94,5% vs. 30,1%; $p < 0,001$).

En la cohorte PM ($n=91$), 24 pacientes (26,4%) tenían prótesis biológica y 67 pacientes (73,6%) mecánica (19,4% monodisco y 80,6% bidisco). El tipo más común de prótesis fue Carbomedics® (CarboMedics INC, Austin, USA) (20,8%). La mediana de tiempo entre la intervención mitral y la TAVI fue de 14 años. El tamaño medio de la PM fue $27,15 \pm 1,93$ mm, y en 9 pacientes (9,9%) se realizó anuloplastia tricuspídea en la misma intervención. Antes de la TAVI, el gradiente medio mitral transprotésico y el tiempo de hemipresión fueron $4,8 \pm 2,4$ mmHg y $129,3 \pm 88,8$ ms, respectivamente. Se detectó IM moderada o severa en 1 (1,2%) y 3 (3,5%) pacientes con PM respectivamente.

De acuerdo al régimen antitrombótico antes de la TAVI, 86 pacientes (94,5%) recibían inhibidores de la vitamina K, 24 pacientes (26,4%) recibían anti-vitamina K y aspirina y 2 pacientes (2,2%) estaban bajo triple terapia. Los pacientes con enfermedad coronaria concomitante recibían tratamiento antiagregante más frecuentemente (66,7% vs. 21,0%; $p=0,001$).

Tabla 8 – Principales características clínicas y de imagen de la Cohorte PM de acuerdo a la presencia de PM

	Total (n=2414) (100%)	No-PM (n=2323) (96,2%)	PM (n=91) (3,8%)	Valor p
VARIABLES CLÍNICAS				
Edad (años)	80,5 ±7,7	80,82 ±7,6	74,8±8,4	<0,001
Sexo femenino	1236 (51,2%)	1171 (50,4%)	65 (71,4%)	<0,001
Peso (kg)	71,32 ±15,0	71,45±15,1	67,33 ±12,8	0,017
IMC (kg/m ²)	26,8±5,1	26,8±5,1	26,5±4,7	0,594
STS Score (%)	7,55 ±5,4	7,50±5,3	8,88±7,5	0,120
Log EuroScore (%)	20,57 ±13,5	20,30±13,36	27,43±15,31	<0,001
Diabetes Mellitus	745 (31,1%)	707 (30,6%)	38 (46,9%)	0,002
EPOC	711 (29,7%)	690 (29,8%)	21(25,9%)	0,451
ACV/AIT	258 (16,6%)	250 (17,0%)	8 (9,9%)	0,094
Cirugía cardíaca	474 (20,9%)	383 (17,6%)	91 (100,0%)	<0,001
Fibrilación auricular	763 (32,0%)	692 (30,1%)	71 (78,0%)	<0,001
Aspirina	473 (23,0%)	447 (22,6%)	26 (34,2%)	0,018
Clopidogrel	263 (16,3%)	257 (16,7%)	6 (7,9%)	0,042
Inh. Vit K	778 (32,7%)	692 (30,1%)	86 (94,5%)	<0,001
CF III/IV	1411 (64,6%)	1360 (64,7%)	51 (63,0%)	0,753
VARIABLES ETT				
AVA (cm ²)	0,65± 0,2	0,65± 0,2	0,70± 0,2	0,041
Grad. Máx. aórtico (mmHg)	75,0± 25,5	75,12± 25,6	73,46± 23,1	0,551
Grad. medio aórtico (mmHg)	48,75± 16,9	45,87± 17,0	43,48± 14,7	0,192
FEVI (%)	54,09± 14,2	54,06± 14,2	54,75± 13,8	0,651
PSAP (mmHg)	44,0 ± 13,1	44,5± 14,5	53,2± 16,0	<0,001
IM 3 o 4	406 (17,2%)	402 (17,7%)	4 (4,7%)	0,001
IAo 3 o 4	238 (10,2%)	217 (9,6%)	21 (25,0%)	<0,001

AVA: área valvular aórtica; CF: clase funcional según New York Heart Association; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ETT: ecocardiograma transtorácico; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; Grad: gradiente; IAo: insuficiencia aórtica; IM: insuficiencia mitral; IMC: índice de masa corporal, Inh Vit K: inhibidores de la vitamina K; Máx: máximo. PSAP: presión sistólica en arteria pulmonar;

6.2.2.- Pronóstico a largo y corto plazo

Resultados del procedimiento y al alta en la Cohorte PM y de acuerdo a la presencia de prótesis mitral.

Los principales resultados del procedimiento y de acuerdo a la presencia de prótesis mitral están reflejados en la tabla 9

Tabla 9 – Resultados del procedimiento en la Cohorte PM y de acuerdo a la presencia de prótesis mitral

	Total (n=2414) 100%	No PM (n=2323) 96,2%	PM (n=91) 3.8%	Valor p
Procedimiento				
Acceso transfemoral	1850 (76,7%)	1778 (76,6%)	72 (79,1%)	0,578
Válvula balón expandible	1100 (51,8%)	1049 (51,6%)	51 (56%)	0,152
Embolización valvular	81 (3,4%)	75 (3,3%)	6 (6,7%)	0,127
Nec. de segunda válvula	71 (3,3%)	66 (3,2%)	5 (5,6%)	0,221
Intubación orotraqueal	1201 (49,8%)	1177 (50,7%)	24 (26,4%)	<0,001
Intrahospitalarios				
Nec. Marcapasos	346 (14,5%)	334 (14,5%)	12 (14,8%)	0,944
Nuevo BCRI	126 (31,0%)	100 (30,4%)	26 (33,3%)	0,614
IAM	12 (0,5%)	12 (0,5%)	26 (33,3%)	0,614
ACV/AIT	90 (3,8%)	88 (3,8%)	2 (2,5%)	0,768
Sangrado	360 (16,4%)	338 (16,1%)	22 (24,2%)	0,041
Sangrado vital	93 (5,5%)	87 (5,5%)	6 (6,6%)	0,654
Sangrado mayor	136 (8,2%)	122 (7,8%)	14 (15,4%)	0,010
Sangrado menor	40 (8,7%)	27 (7,3%)	13 (14,3%)	0,034
Sepsis	48 (3,0%)	41 (2,7%)	7 (7,7%)	0,017
Grad. medio aórtico post	11,28± 6,2	11,23± 6	12,86± 9,1	0,144
PSAP	44,0± 13,1	44,50± 14,5	53,20± 16,0	<0,001
IAo III o IV	77 (4,1%)	75 (4,2%)	2 (2,9%)	0,999
IM III o IV	203 (10,1%)	200 (10,3%)	3 (4,3%)	0,107
Estancia	9,24± 11,2	9,13± 11,2	11,73± 9,5	<0,001
Muerte intrahospitalaria	142 (7,2%)	137 (7,3%)	5 (5,5%)	0,514
Éxito dispositivo (VARC-2)	1296 (75,7%)	1244(75,9%)	52 (72,2%)	0,476
Éxito proc. (VARC-2)	1104 (94,7%)	1032 (94,4%)	72 (98,6%)	0,174

Tabla 9 (cont.)– Resultados del procedimiento en la Cohorte PM y de acuerdo a la presencia de prótesis mitral

	Total (n=2414) 100%	No PM (n=2323) 96,2%	PM (n=91) 3.8%	Valor p
Seguimiento				
Grad. medio aórtico 6 m	10,28± 6,2	10,53± 5,2	13,54± 10,7	0,062
PSAP 6 m	40,90± 12,7	40,61± 12,6	43,79± 13,7	0,103
IAo III o IV - 6 m	3 (1,1%)	2 (0,9%)	1 (1,9%)	0,495
IM III o IV - 6 m	115 (9,2%)	113 (9,5%)	2 (3,7%)	0,043
Grad. medio aórtico 1 año	11,26± 5,6	10,96± 4,7	13,53± 10,0	0,059
PSAP 1 año	42,65± 14,6	40,99± 13,7	48,39± 16,5	0,001
IAo III o IV 1 año	13 (3,2%)	12 (3,5%)	4 (6,7%)	0,702
IM III o IV 1 año	117 (9,4%)	113 (9,5%)	4 (6,7%)	0,484
CF III o IV 1 año	147 (11,2%)	136 (10,8%)	11 (20,8%)	0,024
Muerte seguimiento	795 (33,1%)	767 (33,1%)	28 (31,1%)	0,636

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; BCRI: bloqueo completo de rama izquierda; CF: clase funcional según New York Heart Association; Grad: gradiente; IAM: infarto agudo de miocardio; IAo: insuficiencia aórtica; IM: insuficiencia mitral; Nec: necesidad; PM: prótesis mitral; Proc: procedimiento PSAP: presión sistólica en arteria pulmonar; 6m: 6 meses

Las complicaciones hemorrágicas ocurrieron más frecuentemente en pacientes con PM (24,2% vs. 16,1%; $p=0,041$). La mayoría de los pacientes ($n=1850$ (76,7%)) recibieron el implante de TAVI vía transfemoral y del tipo balón-expandible (Edwards Lifesciences, Irvine, California) (51,8%), seguido por la auto-expandible Corevalve® en el 42,2% (Medtronic, Minneapolis, Minnesota). Otros dispositivos utilizados incluyeron la válvula Lotus® (Boston Scientific, Natick, Massachusetts) en tres pacientes y la Direct Flow® (Direct Flow Medical, Santa Rosa, California), Pórtico® (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota), Accurate TF Neo® (Symetis SA, Eclubens, Suiza) en un paciente cada una. El procedimiento fue exitoso en el 94,7% de la población global y la tasa de mortalidad intra-hospitalaria fue 7,2% ($n=142$).

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la tasa de éxito del dispositivo de acuerdo a ser portador de PM. Sin embargo, la interacción entre la prótesis percutánea aórtica y la PM previamente implantada ocurrió en 6 pacientes (6,7%) de

los cuales 5 (5,5%) requirieron el uso de una segunda TAVI. En todos los pacientes con embolización del dispositivo la distancia entre el anillo aórtico y la PM determinada mediante el TCMD fue menor de 7 mm. No se encontró impacto entre el ángulo formado por la PM y la raíz aórtica con la embolización de la prótesis ($68 \pm 11,1^\circ$ en pacientes sin embolización vs. $70,1 \pm 2,1$; $p = 0,308$).

No se encontraron diferencias en la tasa de embolización de acuerdo a otros factores como el tipo de PM (mecánica o biológica) y el tipo de TAVI (balón- o auto-expandible).

La comparación entre el uso de TAVI balón-expandible y auto-expandible en los pacientes portadores de PM está reflejado en la tabla 10.

Tabla 10 – Características basales, del procedimiento y en el seguimiento en los pacientes portadores de PM de acuerdo al tipo de TAVI utilizada

	Total 91 (100%)	Balón- expandible 54 (59.3%)	Auto- expandible 37 (40.7%)	Valor p
Variables clínicas				
Edad	74.8±8.4	75.5±7.1	73.8±10.1	0.032
Mujer	65 (71.4%)	37 (68.5%)	28 (75.7%)	0.458
Peso (kg)	67.3±12.8	70.5±12.4	63.5±12.3	0.015
IMC (m/kg ²)	26.5±4.8	27.1±4.7	25.7±4.8	0.207
STS Score (%)	8.9±7.5	8.9±7.8	8.7±7.1	0.882
Logistic EuroScore (%)	27.4±15.3	25.8±13.4	29.6±17.6	0.284
Diabetes Mellitus	38 (46.9%)	23 (50%)	15 (43.9%)	0.523
EPOC	21 (25.9%)	11 (23.9%)	10 (28.6%)	0.636
ACV/AIT	8 (9.9%)	5 (10.9%)	3 (8.6%)	0.999
Cirugía cardíaca previa	91 (100%)	54 (100%)	37 (100%)	-
FA previa	71 (78%)	38 (70.4%)	33 (89.2%)	0.033
AAS	26 (34.2%)	22 (52.4%)	4 (11.8%)	0.001
Clopidogrel	6 (7.9%)	4 (9.5%)	2 (5.9%)	0.686
Inh de Vitamina K	86 (94.5%)	50 (92.6%)	36 (97.3%)	0.645
CF III o IV	51 (63%)	27 (59%)	24 (69%)	0.362

Tabla 10 (cont.) – Características basales, del procedimiento y en el seguimiento en los pacientes portadores de PM de acuerdo al tipo de TAVI utilizada

	Total 91 (100%)	Balón- expandible 54 (59.3%)	Auto- expandible 37 (40.7%)	Valor p
VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS				
AVA Basal (cm ²)	0.71±0.23	0.67±0.25	0.75±0.19	0.127
Grad. Máx (mmHg)	73.5±23.1	69.1±22.5	79.6±22.8	0.034
Grad. Medio (mmHg)	43.5±14.7	40.2±14.3	48.1±14.1	0.011
FEVI (%)	54.7±13.8	52.3±14.3	57.5±12.7	0.119
PSAP (mmHg)	53.2±16.0	48.7±13.5	58.7±17.3	0.006
IM 3 o 4	4(4.7%)	4(8.2%)	0(0%)	0.131
IAo 3 o 4	21(25%)	13(27.7%)	8(21.6%)	0.526
PROCEDIMIENTO				
Acceso transfemoral	72 (79%)	36(67%)	36(97%)	<0.001
Embolización valvular	6 (6.7%)	2 (3.7%)	4 (11.1%)	0.213
Necesidad segunda válvula	5 (5.6%)	2 (3.7%)	3 (8.3%)	0.385
Intubación orotraqueal	24 (26.4%)	19 (35.2%)	5 (13.5%)	0.021
RESULTADOS INTRAHOSPITALARIO				
Implante marcapasos	12(14.8%)	4(8.7%)	8(22.9%)	0.076
BCRI	26(33.3%)	10(23.3%)	16(45.7%)	0.036
IAM (n=69)	5(7.2%)	5(11.6%)	0(0%)	0.149
ACV/AIT	2(2.5%)	2(4.3%)	0(0%)	0.503
Sangrado	22(24.2%)	13(24.1%)	9(24.3%)	0.978
Sangrado vital	6(6.6%)	4(7.4%)	2(5.4%)	0.999
Sangrado mayor	14(15.4%)	9(16.7%)	5(13.5%)	0.682
Sangrado menor	13(14.3%)	8(14.8%)	5(13.5%)	0.862
Sepsis	7 (7.7%)	2 (3.7%)	5 (13.5%)	0.116
Grad Medio Aórtico Post	12.9±9.1	15.8±11.3	9.5±3.6	
PSAP Post (mmHg)	51.2±18.1	49.5±18.6	52.7±17.8	
IAo. 3 o 4 Post	2(2.9%)	0(0%)	2(6.1%)	0.219
IM. 3 o 4 Post	3(4.3%)	2(5.6%)	1(3%)	0.999
Estancia (días)		8 [7,12]	11 [7,14]	0.158
Muerte intrahospitalaria	5(5.5%)	2(3.7%)	3(8.1%)	0.393

Tabla 10 (cont.) – Características basales, del procedimiento y en el seguimiento en los pacientes portadores de PM de acuerdo al tipo de TAVI utilizada

	Total 91 (100%)	Balón- expandible 54 (59.3%)	Auto- expandible 37 (40.7%)	Valor p
Resultados en seguimiento				
- Grad Medio Aórtico 6 m	13.5±10.7	12.1±12.5	8.4±3.0	0.001
- PSAP 6 m	43.8±13.7	41.0±11.5	47.9±15.8	0.091
- IAo 3 o 4 6 m	1(1.9%)	0(0%)	1(5.3%)	0.352
- IM. 3 or 4 6 m	2(3.7%)	2(5.7%)	0(0%)	0.535
- Grad Medio Aórtico 1 año	13.5±10.0	17.0±11.7	8.6±2.8	0.001
- PSAP 1 año	48.4±16.5	44.2±12.8	53.4±19.1	0.037
- IAo. 3 o 4 1 año	1(1.7%)	0(0%)	1(3.8%)	0.433
- IM 3 o 4 1 año	4(6.7%)	4(11.8%)	0(0%)	0.126
- CF III o IV 1 año	11(20.8%)	7(23.3%)	4(17.4%)	0.738
- Mort seguimiento (5 años)	26(28.6%)	10(18.5%)	16(43.2%)	0.010

AAS: ácido acetil salicílico; ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; AVA: área valvular aórtica; BCRI: bloqueo completo de rama izquierda; CF: CF: clase funcional según New York Heart Association; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Grad: gradiente; IAM: infarto agudo de miocardio; IAo: insuficiencia aórtica; IM: insuficiencia mitral; IMC: índice de masa corporal; Inh: inhibidores; Máx: máximo; Mort: mortalidad; PSAP: presión sistólica en arteria pulmonar; 6m: 6 meses.

Seguimiento a 5 años en el seguimiento en la Cohorte PM.

Un total de 639 pacientes (26,5%) presentaron éxitus con una mediana de seguimiento de 5 años. A pesar de encontrarse en clase funcional más avanzada (NYHA \geq 3) (20,8% vs. 10,8%; p=0,024), no se encontraron diferencias en la tasa de mortalidad acumulada de acuerdo a la presencia de PM (31,1% vs. 33,1%, p=0,636) como se muestra en la figura 12.

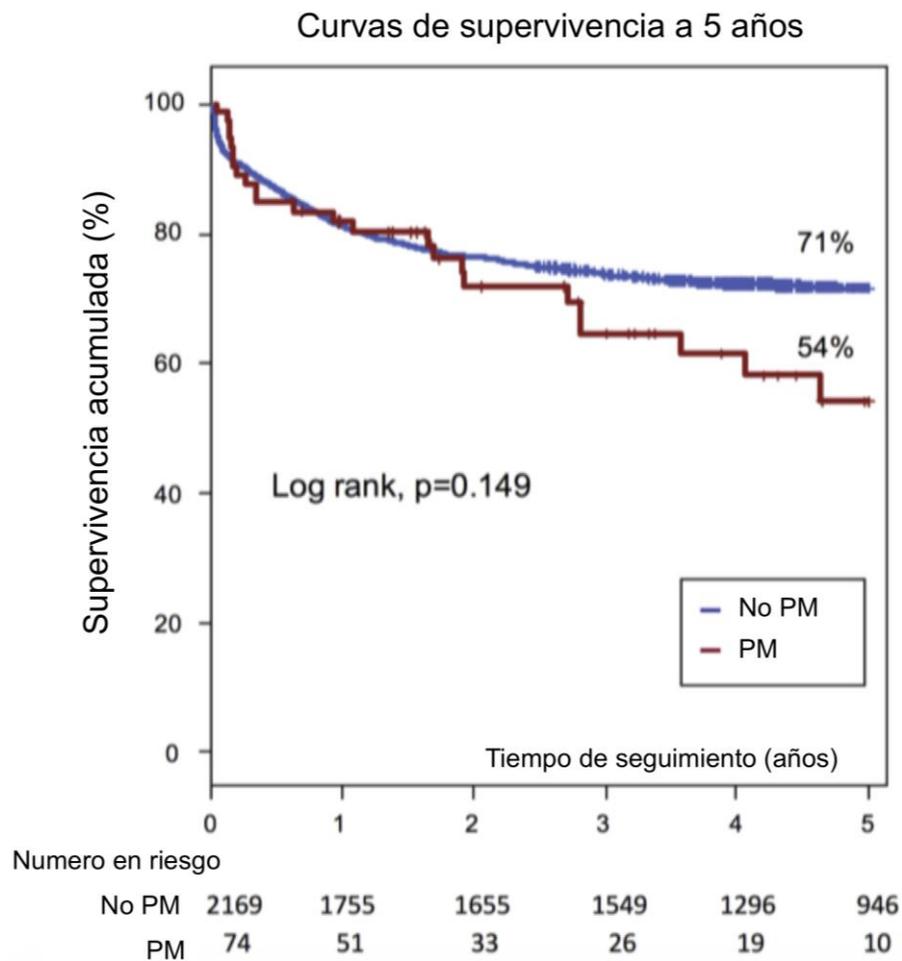


Figura 12. Curva de supervivencia a 5 años en la Cohorte PM de acuerdo a la presencia de PM.

Los principales predictores de mortalidad acumulada a 5 años de seguimiento están reflejados en las tablas 11 (a y b).

Tabla 11a – Principales predictores de mortalidad a 5 años en la Cohorte PM (análisis univariante)

	Total (n=2396) 100%	Muerte (n=707) 29,7%	Vivo (n=1674) 70,3%	HR	IC 95%
VARIABLES CLÍNICAS					
Peso	71,32± 15,0	70,51± 14,89	71,69± 15,1	0,995	0,99-1,00
EPOC	706 (29,8%)	270 (34,2%)	436 (27,6%)	1,277	1,08-1,50
FA	754 (31,9%)	307 (39,9%)	447 (28,3%)	1,663	1,42 – 1,95
ACV/AIT	256 (16,8%)	108 (18,9%)	148 (15,5%)	1,289	1,03-1,61
PM	73 (3,1%)	26 (3,3%)	47 (2,9%)	1,349	0,90-2,03
STS Score	7,55± 5,4	8,72± 6,4	6,89± 4,7	1,048	1,04-1,06
LogEuroScore	20,57± 13,5	23,21± 14,4	19,20± 12,9	1,016	1,01-1,02
CF III o IV	1,38 (66,9%)	450 (71,3%)	933 (65%)	1,258	1,06-1,49
VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS					
Grad. Medio Aórtico (mmHg)	45,78± 16,9	43,61± 16,3	46,95± 17,0	0,992	0,98-0,99
FEVI (%)	54,09± 14,2	52,63± 14,5	54,80± 14	0,994	0,98-0,99
IM III o IV	405 (17,4%)	158 (20,5%)	247 (15,8%)	1,319	1,09-1,59
PSAP (mmHg)	44,90± 14,7	46,29± 15,5	44,29± 14,3	1,01	1,00-1,02
VARIABLES DEL PROCEDIMIENTO					
Transfemoral	1838 (77,1%)	577 (72,9%)	1261 (79,1%)	0,682	0,575-0,808
Válv. Autoexp.	1018 (48,4%)	315 (43,6%)	703 (50,9%)	0,648	0,55-0,76
Emb. Valv	79 (3,4%)	42 (5,4%)	37 (2,4%)	1,637	1,13-2,36
Nec. 2º Valv	70 (3,3%)	31 (4,6%)	39 (2,7%)	1,414	0,93-2,25
IOT	1175 (49,2%)	480 (60,5%)	695 (43,6%)	2126	1,81-2,51

Tabla 11a (cont.) – Principales predictores de mortalidad a 5 años en la Cohorte PM (análisis univariante)

	Total (n=2396) 100%	Muerte (n=707) 29,7%	Vivo (n=1674) 70,3%	HR	IC 95%
Intrahospitalario y seguimiento					
Estancia (días)	9,24± 11,2	11,01± 12,5	8,33± 11,3	1,01	1,00-1,01
Sepsis	48 (3,1%)	29 (5,5%)	19 (1,8%)	2,533	1,72-3,75
IAM	27 (1,4%)	13 (2,1%)	14 (1,0%)	1,652	0,90-3,0
ACV/AIT	88 (3,8%)	42 (5,4%)	46 (3,0%)	1,683	1,20-2,38
Sangrado	353 (16,2%)	198 (26,5%)	155 (10,9%)	2,260	1,90-2,70
Sangrado mayor	131 (8,0%)	57 (11,2%)	74 (6,6%)	1891	1,40-2,55
Sangrado vital	90 (5,5%)	61 (11,9%)	29 (2,6%)	3,163	2,30-4,34
PSAP post	44,0± 13,1	46,13± 13,8	43,3± 12,7	1,014	1,00-1,02
IM III/IV Post	201 (10,1%)	77 (12,2%)	124 (9,1%)	1,354	1,05-1,75
IM III/IV 6 m	113 (9,2%)	38 (12,5%)	75 (8,1%)	1,616	1,14-2,30
CF III/IV 6m	177 (12,9%)	68 (17,6%)	109 (11,0%)	1,563	1,19-2,06
CF III/IV 1 año	144 (11,1%)	64 (18,6%)	80 (8,4%)	2,087	1,57-2,77

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; CF: clase funcional según New York Heart Association; Emb: embolización; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Grad: gradiente; IAM: infarto agudo de miocardio; IM: insuficiencia mitral; IOT: intubación orotraqueal; Nec: necesidad; PM: prótesis mitral; PSAP: presión sistólica en arteria pulmonar; Válv: válvula

Tabla 11b – Principales predictores de mortalidad a 5 años en la Cohorte PM (análisis multivariante)

	HR	IC 95%	Valor p
EPOC	1,205	1,011-1,436	0,0369
FA	1,53	1,30-1,81	<0,0001
STS Score	1,041	1,03-1,05	<0,0001
CF III/IV	1,260	1,05-1,06	0,0115
IOT	2,02	1,68-2,42	<0,0001
Sangrado	2,28	1,75-2,97	<0,0001

CF: clase funcional según New York Heart Association; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; IOT: intubación orotraqueal.

Las complicaciones hemorrágicas se asociaron con alta mortalidad (HR 2,278; IC 95% 1,75-2,96; $p < 0,001$). Los otros predictores de mortalidad fueron la fibrilación auricular, enfermedad pulmonar obstructiva, STS score elevado y peor clase funcional según la clasificación de la New York Heart Association.

En el grupo de pacientes portadores de PM, un alto valor del STS Score y el uso de válvula auto-expandible se asociaron con mayor mortalidad (HR: 2.695; IC95%: 1.133 a 6.412; $p=0.025$) como se muestra en la tabla 12.

Tabla 12 – Variables clínicas, ecocardiográficas, del procedimiento y en el seguimiento en el grupo de pacientes portadores de PM de acuerdo al tipo de TAVI implantada (balón-expandible o autoexpandible)

	Total 91 (100%)	Balón-exp 54 (59.3%)	Auto-exp 37 (40.7%)	Valor p
Variables clínicas				
Edad	74,8±8,4	75,5±7,1	73,8±10.1	0,032
Mujer	65 (71,4%)	37 (68,5%)	28 (75,7%)	0,458
Peso (kg)	67,3±12,8	70,5±12,4	63,5±12,3	0,015
IMC	26,5±4,8	27,1±4,7	25,7±4,8	0,207
STS Score (%)	8,9±7,5	8,9±7,8	8,7±7,1	0,882
Logistic EuroScore (%)	27,4±15,3	25,8±13,4	29,6±17,6	0,284
Diabetes Mellitus	38 (46,9%)	23 (50%)	15 (43,9%)	0,523
EPOC	21 (25,9%)	11 (23,9%)	10 (28,6%)	0,636
ACV/AIT	8 (9,9%)	5 (10,9%)	3 (8,6%)	0,999
FA	71 (78%)	38 (70,4%)	33 (89,2%)	0,033
AAS	26 (34,2%)	22 (52,4%)	4 (11,8%)	0,001
Clopidogrel	6 (7,9%)	4 (9,5%)	2 (5,9%)	0,686
Inh. Vitamina K	86 (94,5%)	50 (92,6%)	36 (97,3%)	0,645
CF III o IV	51 (63%)	27 (59%)	24 (69%)	0,362
Variables ecocardiográficas				
AVA (cm ²)	0,71±0.23	0,67±0.25	0,75±0.19	0,127
Grad. Max. Aórtico (mmHg)	73,5±23,1	69,1±22,5	79,6±22,8	0,034
Grad. Medio Aórtico (mmHg)	43,5±14,7	40,2±14,3	48,1±14,1	0,011
FEVI (%)	54,7±13,8	52,3±14,3	57,5±12,7	0,119
PSAP (mmHg)	53,2±16,0	48,7±13,5	58,7±17,3	0,006
IM 3 o 4	4(4,7%)	4(8,2%)	0(0%)	0,131
IAo 3 o 4	21(25%)	13(27,7%)	8(21,6%)	0,526
Variables del procedimiento				
Transfemorales	72 (79%)	36(67%)	36(97%)	<0,001
Embolización de TAVI	6 (6,7%)	2 (3,7%)	4 (11,1%)	0,213
Necesidad de 2 ^o Válvula	5 (5,6%)	2 (3,7%)	3 (8,3%)	0,385
IOT	24 (26,4%)	19 (35,2%)	5 (13,5%)	0,021

Tabla 12 (cont.) – Variables clínicas, ecocardiográficas, del procedimiento y en el seguimiento en el grupo de pacientes portadores de PM de acuerdo al tipo de TAVI implantada (balón-expandible o autoexpandible)

	Total 91 (100%)	Balón-exp 54 (59.3%)	Auto-exp 37 (40.7%)	Valor p
Intrahospitalario y seguimiento				
Nec. Marcapasos definitivo	12(14,8%)	4(8,7%)	8(22,9%)	0,076
BCRI	26(33,3%)	10(23,3%)	16(45,7%)	0,036
IAM (n=69)	5(7,2%)	5(11,6%)	0(0%)	0,149
ACV/AIT	2(2,5%)	2(4,3%)	0(0%)	0,503
Sangrado	22(24,2%)	13(24,1%)	9(24,3%)	0,978
Sangrado vital	6(6,6%)	4(7,4%)	2(5,4%)	0,999
Sangrado mayor	14(15,4%)	9(16,7%)	5(13,5%)	0,682
Sangrado menor	13(14,3%)	8(14,8%)	5(13,5%)	0,862
Sepsis	7 (7,7%)	2 (3,7%)	5 (13,5%)	0,116
Grad. Medio Aórtico post	12,9±9,1	15,8±11,3	9,5±3,6	0,002
PSAP Post (mmHg)	51,2±18,1	49,5±18,6	52,7±17,8	0,477
IAo 3 o 4 post	2(2,9%)	0(0%)	2(6,1%)	0,219
IM 3 o 4 post	3(4,3%)	2(5,6%)	1(3%)	0,999
Estancia (días)	10 [7-14]	8 [7-12]	11 [7-14]	0,158
Mort. Intrahospitalaria	5(5,5%)	2(3,7%)	3(8,1%)	0,393
Grad. Medio Aórtico 6m	13,5±10,7	12,1±12,5	8,4±3,0	0,001
PSAP 6m	43,8±13,7	41,0±11,5	47,9±15,8	0,091
IAo. 3 o 4 6m	1(1,9%)	0(0%)	1(5,3%)	0,352
IM. 3 o 4 6m	2(3,7%)	2(5,7%)	0(0%)	0,535
Grad. Medio Aórtico 1a	13,5±10,0	17,0±11,7	8,6±2,8	0,001
PSAP 1a	48,4±16,5	44,2±12,8	53,4±19,1	0,037
IAo. 3 o 4 1a	1(1,7%)	0(0%)	1(3,8%)	0,433
IM. 3 o 4 1a	4(6,7%)	4(11,8%)	0(0%)	0,126
CF III o IV 1a	11(20,8%)	7(23,3%)	4(17,4%)	0,738
Mort. Seguimiento (5 años)	26(28,6%)	10(18,5%)	16(43,2%)	0,010

AAS: ácido acetil salicílico; ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; AVA: área valvular aórtica; BCRI: bloqueo completo de rama izquierda; CF: clase funcional según New York Heart Association; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Exp: expandible; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Grad: gradiente; IAM: infarto agudo de miocardio; IM: insuficiencia mitral; IMC: índice de masa corporal; Inh: inhibidores; IOT: intubación orotraqueal; Mort: mortalidad;; PM: prótesis mitral; PSAP: presión sistólica en arteria pulmonar;

6.2.3.- Manejo antitrombótico

El manejo antitrombótico y los eventos hemorrágicos durante la hospitalización están reflejados en la figura 13.

Se utilizó terapia puente en 59 pacientes (64,8%) con heparina de bajo peso molecular (65,4%) o heparina no fraccionada (34,6%). Durante el procedimiento se utilizó heparina no fraccionada en todos los pacientes y tras el procedimiento la anticoagulación fue reiniciada durante las primeras 24 horas en 64,8% de los pacientes (n=59), principalmente con heparina de bajo peso molecular (69%). No se apreciaron diferencias significativas en los eventos hemorrágicos de acuerdo al tipo de heparina utilizado.



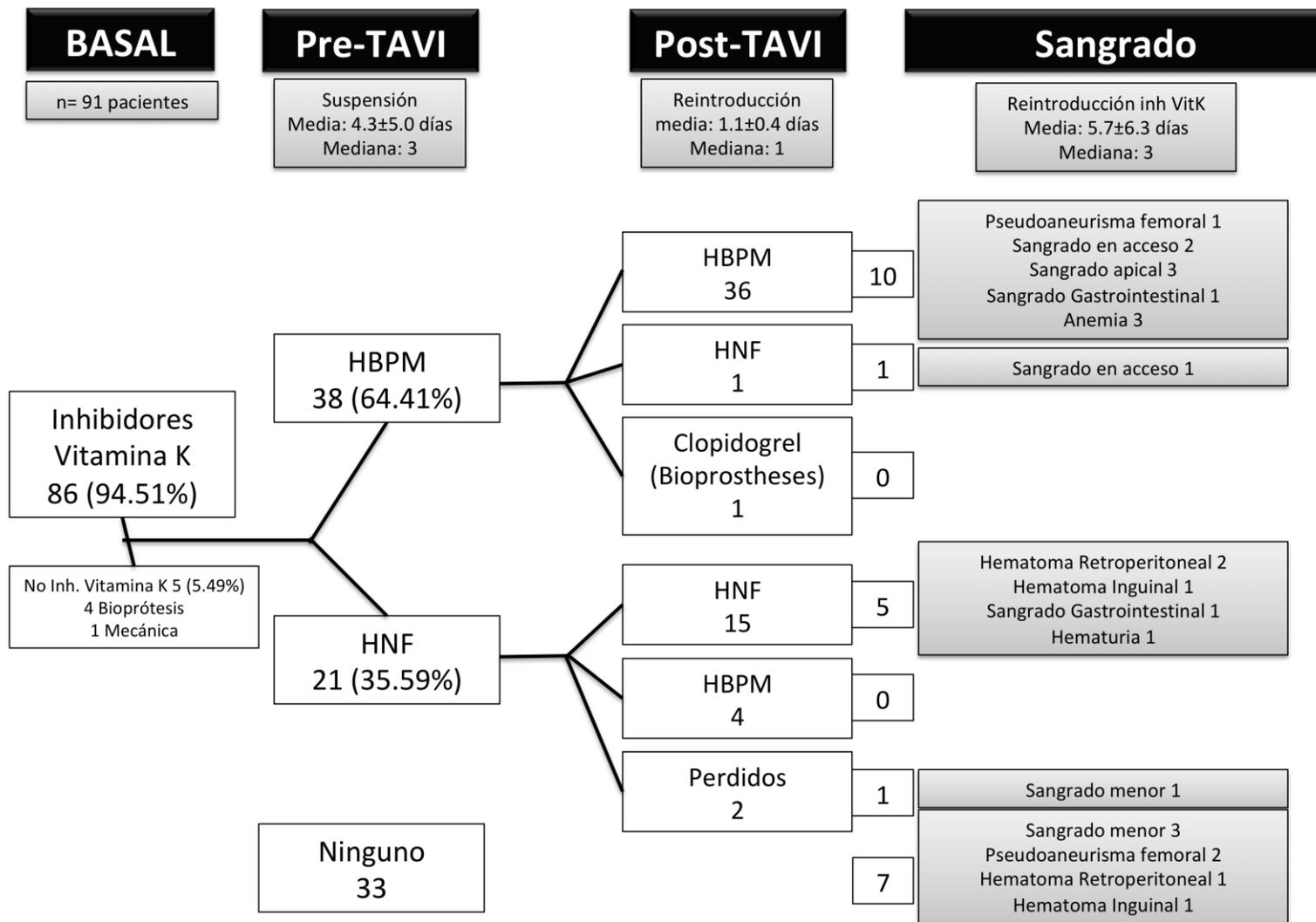


Figura 13. Manejo antitrombótico y eventos hemorrágicos durante la hospitalización en pacientes portadores de PM. HBPM: Hepatina de Bajo Peso molecular. HNF: Hepatina no fraccionada. Inh: inhibidores. TAVI: implante percutáneo de válvula aórtico.

6.3.- Análisis de la Cohorte EM.

6.3.1.- Características basales

Un total de 2866 pacientes fueron incluidos en la Cohorte EM, la edad media fue 80,8 \pm 7,2 y el 53,9% (1526 pacientes) eran mujeres. El 13,5% presentaban antecedentes de cirugía cardiaca previa, la mayoría de ellos (62,9%) de bypass aorto coronario. Las características basales y de acuerdo a la presencia previa de EM están representados en la tabla 13.

Un total de 89 pacientes estaban diagnosticados de EM moderada o severa previo al implante de TAVI. El 69% presentaba etiología reumática y el resto degenerativa. En el 31,5% (28 pacientes) se decidió manejo conservador de la patología mitral, en 38 (42,7%) se realizó únicamente valvuloplastia percutánea mitral y en otros 23 (25,8%) se les realizó cirugía sobre la válvula mitral en 15 de ellos precedido por valvuloplastia percutánea mitral previamente. En un total de 53 pacientes (1,9% del total). se encontró el antecedentes de EM tratada con valvuloplastia mitral siendo en el 71,7% de ellos la única intervención sobre la válvula mitral realizada previo al implante de TAVI.

Los pacientes con EM a pesar de ser más jóvenes, presentaban mayor riesgo quirúrgico con más antecedentes de cirugía cardiaca previa, mayor fibrilación auricular y uso de inhibidores de la vitamina K. El AVA fue mayor en los pacientes con EM lo que se tiene que tomar con precaución debido a las limitaciones de su cálculo en pacientes con doble estenosis valvular. El grupo EM presentó mayor presión sistólica en arteria pulmonar y más insuficiencia tricúspide significativa.

Tabla 13 – Principales características clínicas y de imagen de la Cohorte PM de acuerdo a la presencia de PM

	Total (n=2866) (100%)	No-EM (n=2777) (96,9%)	EM (n=89) (3,1%)	Valor p
VARIABLES CLÍNICAS				
Edad (años)	80,8 ±7,2	80,8±7,1	78,4±8,8	0,003
Sexo femenino	1546 (53,9%)	1494 (53,8%)	52 (58,4%)	0,389
Peso (kg)	71,08 ±13,9	70,8±15,6	71,08±13,8	0,858
IMC (kg/m ²)	27,8±5,0	27,9±5,1	27,8±5,0	0,949
STS Score (%)	6,74 ±5,7	5,93±3,1	6,75±5,7	0,954
Log EuroScore (%)	16,9 ±12,2	21,75±14,2	16,73±12,1	0,001
Diabetes Mellitus	980 (32,4%)	949 (34,2%)	31 (34,8%)	0,907
EPOC	661 (23,1%)	639 (23,1%)	22 (24,7%)	0,715
ACV/AIT	289 (11,2%)	277 (11,1%)	12 (13,6%)	0,464
Cirugía cardíaca	364 (12,7%)	334 (12,7%)	30 (37,0%)	<0,001
Enfermedad renal crónica	1113 (39,5%)	1089 (39,9%)	24 (27,3%)	0,017
Aorta en porcelana	160 (5,6%)	152 (6,8%)	8 (9,4%)	0,355
Fibrilación auricular	882 (30,8%)	826 (29,8%)	56 (62,9%)	<0,001
Inh. Vit K	592 (25,1%)	554 (24,4%)	38 (44,2%)	<0,001
Anticoagulantes directos	104 (5,7%)	101 (5,7%)	3 (5,7%)	0,999
CF III/IV	1591 (62,9%)	1534 (62,8%)	57 (65,5%)	0,602
VARIABLES ETT				
AVA (cm ²)	0,67± 0,2	0,67± 0,2	0,74± 0,3	0,016
Grad. medio aórtico (mmHg)	48,05± 16,2	48,10± 16,0	46,65± 22,7	0,173
Grad. medio mitral (mmHg)	3,77± 2,62	3,29± 2,5	5,01± 2,6	<0,001
FEVI (%)	57,95± 13,8	58,01± 13,8	56,13± 13,4	0,199
PSAP (mmHg)	45,1 ± 18,2	44,94± 18,3	50,17± 16,1	0,020
IM 3 o 4	280 (10,0%)	269 (9,9%)	11 (13,3%)	0,321
IAo 3 o 4	344 (12,6%)	328 (12,4%)	16 (19,0%)	0,071
IT 3 o 4	159 (16,8%)	141 (15,8%)	18 (30,5%)	0,003

AVA: área valvular aórtica; CF: clase funcional según New York Heart Association; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ETT: ecocardiograma transtorácico; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; Grad: gradiente; IAo: insuficiencia aórtica; IM: insuficiencia mitral; IMC: índice de masa corporal, Inh Vit K: inhibidores de la vitamina K; IT: insuficiencia tricúspide; Máx: máximo. PSAP: presión sistólica en arteria pulmonar;

6.3.2.- Pronóstico a largo y corto plazo

Un total de 726 pacientes (25,4%) fallecieron en los tres años del seguimiento tras el implante de TAVI. Los principales predictores de mortalidad en el seguimiento en la Cohorte EM están reflejados en la tabla 14. A pesar de que el incremento de la presión pulmonar, la presencia de fibrilación auricular y el riesgo quirúrgico estimado sí que se

asociaron a peor pronóstico, el antecedente de EM no se asoció con un incremento de la mortalidad como se muestra en la figura 14.

Tabla 14 – Principales predictores de mortalidad en el seguimiento en la *Cohorte EM*

	Total (n=2859) 100%	Muerte (n=726) 25,4%	Vivo (n=2133) 74,5%	Valor p
VARIABLES CLÍNICAS				
Edad	80,8 ±7,2	81,2 ±6,9	80,6 ±7,2	0,055
Peso	71,08 ±13,9	71,21± 14,27	71,02± 13,73	0,757
EPOC	661 (23,1%)	229 (31,5%)	432 (20,3%)	<0,001
Endocarditis	10 (0,3%)	6 (0,8%)	4 (0,2%)	0,021
FA	881 (30,8%)	269 (37,1%)	612 (28,7%)	<0,001
ACV/AIT	288 (11,2%)	87 (13,5%)	201 (10,4%)	0,032
Arteriopatía	307 (11,9%)	99 (15,4%)	208 (10,8%)	0,002
EM	89(3,1%)	19 (2,6%)	70 (3,3%)	0,376
VP. Mitral	53 (1,9%)	14 (1,9%)	39 (1,8%)	0,861
Cirugía previa	364 (13,5%)	86 (12,1%)	278 (14,0%)	0,209
STS Score	6,74 ±5,7	8,26± 7,2	6,23± 5,0	<0,001
LogEuroScore	16,9 ±12,2	19,42± 12,8	15,94± 11,82	<0,001
CF III o IV	1590 (62,9%)	472 (74,8%)	1118 (58,9%)	<0,001
VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS				
Grad. Medio Aórtico (mmHg)	48,05± 16,2	47,61± 15,6	48,24± 16,4	0,455
Grad. Medio Mitral (mmHg)	3,77± 2,62	3,57± 2,75	3,84± 2,57	0,337
FEVI (%)	57,95± 13,8	58,4± 14,4	57,8± 13,6	0,128
PSAP (mmHg)	45,1 ± 18,2±	48,28± 17,8	44,07± 18,23	<0,001
VARIABLES DEL PROCEDIMIENTO Y SEGUIMIENTO				
Transfemoral	2622 (91,7%)	654 (90,1%)	1968 (92,3%)	0,066
Válv. Autoexp.	1985 (71,6%)	488 (68,2%)	1496 (72,8%)	0,019
Estancia (días)	8,74± 8,9	9,21± 11,0	8,58± 7,9	0,010
Sepsis	89 (7,5%)	38 (15,7%)	51 (5,4%)	<0,001
IAM	32 (1,4%)	10 (1,5%)	22 (1,4%)	0,755
ACV/AIT	68 (2,4%)	35 (4,9%)	33 (1,6%)	<0,001
Sangrado mayor	161(5,7%)	61 (8,6%)	100 (4,8%)	<0,001
Compl. Vasc	181 (6,4%)	69 (9,6%)	112 (5,3%)	<0,001
Nueva FA	147 (6,8%)	46 (10,6%)	101 (5,9%)	<0,001
PSAP post	44,27± 15,2	47,17± 16,6	43,70± 14,80	0,035
CF III/IV seg	149 (11,0%)	77 (25%)	72 (6,9%)	<0,001

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; CF: clase funcional según New York Heart Association; Emb: embolización; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Grad: gradiente; IAM: infarto agudo de miocardio; IM: insuficiencia mitral; IOT: intubación orotraqueal; Nec: necesidad; PM: prótesis mitral; PSAP: presión sistólica en arteria pulmonar; Válv: válvula

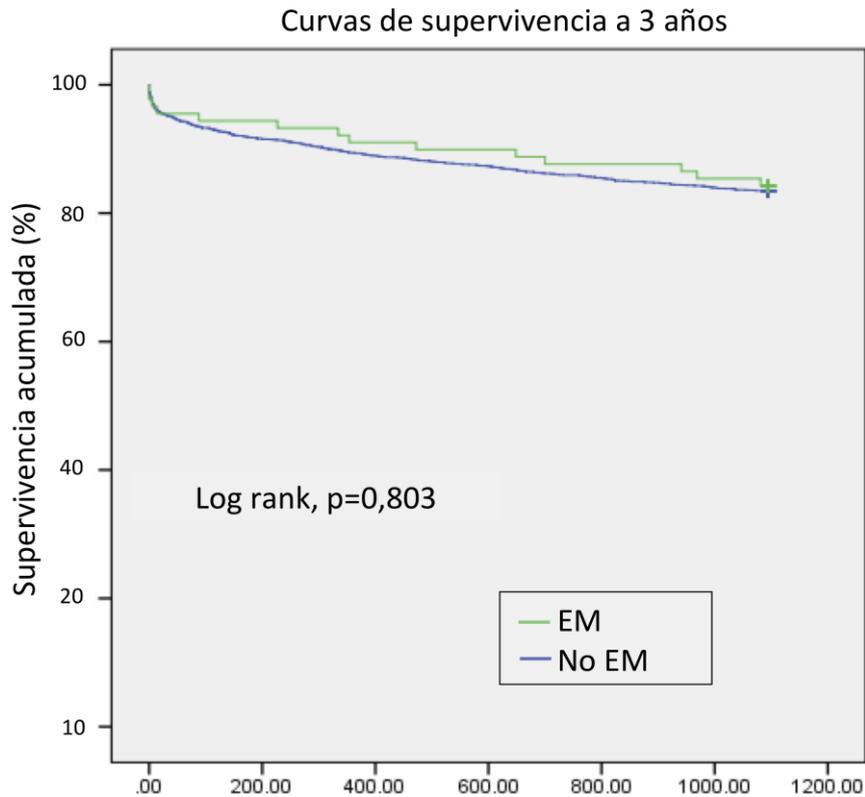


Figura 14. Curva de supervivencia a 3 años en la Cohorte EM de acuerdo a la presencia de EM.

Aunque la mortalidad en el grupo de la EM es comparable, en estos pacientes sí que se objetivó una tendencia a estar más sintomáticos (NYHA ≥ 3) en el seguimiento (18,5% vs. 10,6%; $p=0,069$) y precisando más frecuentemente uso de diurético (81,5% vs. 69,2%; $p=0,018$). La presión pulmonar y la presencia de IT significativa fue más frecuente de nuevo en el grupo de pacientes con EM ($48,61 \pm 15,1$ vs. $42,11 \pm 16,5$ mmHg, $p=0,006$; 38,9% vs. 20,2%, $p=0,008$, respectivamente).





7 D I S C U S I Ó N



7.1 Principales hallazgos y puesta en contexto

Los principales hallazgos de esta investigación han sido demostrar la prevalencia de patología mitral en sus diferentes formas que existe en pacientes candidatos al implante de TAVI. Se ha determinado los factores que nos deben ayudar a predecir la mejoría de la IM tras el implante de TAVI, se ha desarrollado una aplicación para uso clínico y se ha validado en una cohorte externa. Se ha visto el incremento del riesgo que embolización de la prótesis que existe en pacientes que tienen PM previamente implantada y se ha determinado la distancia de seguridad entre el anillo mitral y la PM para evitarlo. Se ha valorado el incremento del riesgo de sangrado en los pacientes con PM y el manejo antitrombótico que se lleva a cabo. Se ha demostrado que la presencia de EM en los pacientes que reciben TAVI es comparable en éxito y en pronóstico con respecto a los pacientes sin patología mitral aunque persisten más sintomáticos. En definitiva, se ha demostrado cómo el implante de TAVI en pacientes con patología mitral concomitante es una opción válida y segura aunque existen aspectos específicos que deben ser tenidos en cuenta.

7.1.1 TAVI en pacientes con patología mitral

Este estudio incluye 4 cohortes para valorar el implante de TAVI en pacientes con patología mitral concomitante.

A pesar de ser excluidos de los grandes estudios aleatorizados (17,18) la presencia de patología mitral significativa concomitante es frecuente en los pacientes en los que se implanta TAVI. En esta investigación se demuestra que el éxito en el procedimiento es comparable en estos pacientes con respecto la población general.

Debido la gran aceptación y extensión que los procedimientos percutáneos sobre la válvula aórtica están teniendo en los últimos años, el uso de TAVI en pacientes con

patología mitral concomitante se prevé que vaya en aumento. Además, el hecho de intervenir cada vez a más jóvenes y con menor riesgo quirúrgico (20) obliga a optimizar los resultados de esta técnica. Por todo ello, a pesar de tener tasas comparables de éxito en el procedimiento, hay una serie de aspectos técnicos que deber ser tenidos en cuenta.

Es importante destacar la diferencia pronóstica hallada entre los diferentes tipos de patología mitral, mientras que la IM es más frecuente y su presencia influye en el pronóstico a medio y largo plazo con incremento de la mortalidad, en el caso de la EM, las tasas de mortalidad son comparables aunque sí persisten más sintomáticos.

Así mismo otra diferencia importante entre la IM y la EM, es que mientras que la primera tiene un gran componente funcional, razón por la cuál se produce una mejoría tras solucionar la estenosis en la válvula aórtica, la EM es una patología puramente orgánica.

Los hallazgos de esta investigación reflejan una nueva oportunidad en el tratamiento de la patología multivalvular. Las recomendaciones europeas recomiendan el doble recambio valvular cuando coexiste la patología valvular aórtica y mitral (13), sin embargo la intervención multivalvular incrementa el riesgo operatorio (3) y ese aumento de la mortalidad se mantiene en nuestro medio a pesar de los avances en la cirugía (27). Estas recomendación, aunque no tiene un claro sustento científico (nivel de evidencia C), era aceptado por el miedo a tener que realizar nuevas cirugías futuras con el riesgo incrementado que esto supone. La información aportada en este investigación nos ayuda a predecir qué pacientes se pueden beneficiar de una intervención aislada sobre la válvula aórtica, qué pacientes precisarán intervención multivalvular por la baja probabilidad de mejoría y además se abre el campo a intervenciones percutáneas seriadas de acuerdo a la evolución del paciente. El riesgo

de implante de TAVI no está condicionado por haberse sometido a intervención previa quirúrgica (PM) o percutánea (valvuloplastia en el caso de EM) y no condiciona tampoco, el riesgo de intervención futura sobre la válvula mitral como es la reparación percutánea mitral, el implante de TAVI en posición mitral en pacientes con CAM y en un futuro cercano, el implante de válvulas percutáneas específicamente diseñados para el uso en posición mitral.

7.1.2 Implicaciones y pronóstico de la IM en el implante de TAVI

Implante de TAVI en pacientes con IM

Existe IM significativa basal en el 16% de los receptores de prótesis aórtica transcatóter. La presencia de IM se asocia con mayor mortalidad y su mejoría (en aproximadamente el 60% de los individuos) se traduce en una disminución de la mortalidad de origen cardiaco.

Sólo el 1,3% de la población TAVI global son potenciales candidatos con las técnicas actuales (incluyendo reparación con sistema Mitraclip® y prótesis balón-expansibles) a intervención percutánea también sobre la válvula mitral.

El análisis presentado es la primera descripción sistemática de la utilidad del TCMD para predecir la persistencias de IM tras las TAVI, con esta información y el desarrollo de la aplicación “Multivalvular Score” se podrá individualizar el mejor tratamiento (quirúrgico o percutáneo) en los pacientes con IM basal significativa.

Impacto pronóstico de la IM en pacientes TAVI

La presencia de IM significativa basal se asoció con un incremento de más de tres veces de la mortalidad tras el implante de TAVI, llegando a un 35% a los seis meses de seguimiento tras la intervención, siendo el 60% de los éxitos de origen cardiaco. Una de las cosas sorprendentes es que en nuestra Cohorte IM el riesgo basal

estimado por Logistic EuroSCORE fue más bajo en los pacientes con IM significativa, sugiriendo que el impacto de la enfermedad multivalvular pudiera ser mayor de lo observado.

Una mayor calcificación determinada por TCMD y mayores diámetros del aparato mitral son factores determinantes en el más pronóstico de los pacientes tras TAVI (51). La calcificación de las estructuras cardiacas es un predictor temprano de mortalidad y del desarrollo de anomalías de la conducción (81,82). Más aún, elevados grados de calcificación de las estructuras cardiacas podrían ser el sustrato de una mayor tasa de insuficiencia aórtica residual que se ha demostrado asociada con la mortalidad (83). Tanto las alteraciones en el sistema de conducción como la insuficiencia aórtica ocurren más frecuentemente con el uso de las primera generaciones de válvula autoexpandibles (23), esto podría explicar la mayor mortalidad encontrada con el uso de este dispositivo en nuestra población.

Se ha publicado la asociación entre IM y los resultados tras el implante de TAVI en series previas (24). La muerte de origen no cardiaco probablemente se relaciona con la gran carga de comorbilidades y difícilmente se modificará a pesar de la mejoría en el grado de IM, de hecho, la diferencias en las tasas de muerte no cardiaca entre las diferentes series (18,19,32,84,85) podría minimizar el verdadero beneficio de la mejoría de la IM. En nuestra serie, la disminución del grado de regurgitación mitral no demostró mejoría en la tasa de mortalidad, a pesar de ello existe una tendencia a presentar una mortalidad más alta en aquellos con IM significativa persistente (24.4%) que aquellos en los que disminuye la insuficiencia a grados ligero o moderado (15,7%; $p=0,151$). De hecho, la mortalidad de origen cardiaco fue tres veces mayor en pacientes con IM severa (grado IV/IV) (45,2%) que aquellos con IM moderada-significativa (III/IV) (15,7%; $p<0,001$). De acuerdo a estos resultados, existe un

potencial de mejora de la mortalidad si tratamos la IM persistente en los pacientes tras el implante de TAVI.

Predictores de mejoría de la IM tras la TAVI

Previamente se ha descrito el impacto de la fibrilación de auricular de nueva aparición en la persistencia de la IM tras el implante de TAVI, representando quizás un marcador de una enfermedad cardiaca más avanzada (86). Permanece controvertido el impacto de varios aspectos técnicos como la predilatación de la válvula aórtica o el tipo de prótesis implantada (24,31,32,37,85). Lo que parece crucial es la descripción detallada de la anatomía cardiaca, la carga de calcificación y su distribución mediante TCMD. La presencia de grados moderados o severos de calcificación del anillo y los velos mitrales se asocia con una mayor rigidez del aparato mitral, sugiriendo un origen orgánico de la enfermedad e impidiendo la mejoría de su insuficiencia tras el implante de TAVI. Este grado de calcificación aparece junto a la dilatación del diámetro del anillo mitral (lo que se ha sugerido a menudo que ocurre en la IM primaria (87)), lo que podría dificultar su regresión tras la resolución de la post-carga en el ventrículo izquierdo que ocurre al tratar la EA severa. Por el contrario, mayor calcificación de la válvula aórtica refleja EA más severa, cuya corrección podría disminuir en mayor medida el exceso de post-carga que los pacientes con menor calcificación. Esta paradoja sugiere que la precisa localización del calcio cardiaco podría ser más importante que la mera calcificación. De esta manera, una concienzuda evaluación de los parámetros de imagen podría tener relevancia clínica cuando planificamos una estrategia terapéutica en pacientes con alto riesgo quirúrgico y enfermedad multivalvular.

Para dicha evaluación surge con esta investigación la primera herramienta disponible para uso clínico que demuestra capacidad para predecir la evolución de la IM tras el implante de TAVI: “Multivalvular Score”.

7.1.3 Implicaciones y pronóstico de la PM en el implante de TAVI

Los pacientes portadores de PM que reciben el implante de TAVI presentan tasas de mortalidad precoz y a largo plazo comparables con los no portadores de PM. Varios factores mecánicos y técnicos contribuyen al pronóstico en este escenario. Primero, un uso más común de anticoagulación a largo plazo y la alta variabilidad en el manejo de los fármacos antitrombóticos peri-procedimiento incrementa el riesgo de sangrado, siendo los eventos hemorrágicos un factor independiente asociado a alta mortalidad. Segundo, desde una perspectiva técnica, el implante de prótesis aórtica transcatéter en pacientes portadores de PM presenta un elevado riesgo de embolización de la TAVI (6,7%), con una distancia desde el anillo aórtico a la PM menor de 7 mm en todos los casos. Finalmente, la controvertida asociación entre las válvulas autoexpandibles (que presentan una zona de anclaje más profunda dentro del ventrículo) con una mayor mortalidad en estos pacientes. Por todo ello, aunque se muestra que la TAVI es un procedimiento seguro en pacientes con PM, factores técnicos, farmacológicos y de imagen deben ser tenidos en cuenta para optimizar los resultados.

El acceso transfemoral para el implante de TAVI presenta mejores resultados que el resto de alternativas (88). Sin embargo, algunos investigadores sugieren la necesidad de una mayor distancia entre la PM al anillo aórtico con el acceso transfemoral en vez de transapical (89). El análisis mediante TCMD demuestra que una distancia de al

menos 7 mm desde la PM al anillo aórtico es segura en el acceso transfemoral tanto para la TAVI auto- como balón-expansible. Probablemente el procedimiento es seguro en la mayoría de los pacientes con distancias menores de 7 mm, pero en estos casos se debería tener en cuenta otras medidas adicionales de seguridad como el uso de dispositivos reposicionables, con el fin de evitar una implantación demasiado profunda. El hecho de que el uso de válvula auto-expandible se haya asociado con un incremento de la mortalidad en la Cohorte PM debe ser interpretado con precaución debido a las diferencias basales entre los pacientes intervenidos con uno u otro dispositivo. La deformación de la TAVI llevando a insuficiencia aórtica paravalvular ocurrió en algunos casos con el uso de válvulas autoexpandibles pero la diferencia en la tasa de esta complicación no fue significativa (6,1 % vs. 0%; $p=0,219$).

Finalmente, el efecto hemodinámico de la TAVI sobre la PM no se ha descrito anteriormente. El área mitral efectiva no debería ser el parámetro utilizado para valorar prótesis y la ecuación de continuidad no es válida cuando existe enfermedad concomitante aórtica. El gradiente transmitral es el mejor parámetro para evaluar la correcta función y no varió significativamente tras el procedimiento en nuestra población (90). Sin embargo, casi un tercio de los pacientes presentaron un incremento del gradiente que se asoció con peor recuperación funcional, este hallazgo deberá ser estudiado más a fondo en futuras investigaciones.

7.1.4 Implicaciones y pronóstico de la EM en el implante de TAVI

Se ha descrito como la CAM se asocia con peor pronóstico en los pacientes tras la TAVI y su relación con la EM (51). Sin embargo las tasas de éxito y mortalidad del implante de TAVI en los pacientes con EM son comparables con la población general.

Los pacientes con EM sí que presentan cifras más elevadas de presión pulmonar y se encuentran más sintomáticos en el seguimiento lo que puede ser consecuencia de la

patología mitral concomitante. De entre todos los pacientes diagnosticados de EM el 59,6% se había realizado valvuloplastia mitral previamente. En 28,3% de ellos se realizó finalmente el recambio valvular mitral pero en el resto no se realizó más intervención. Esto se traduce en el que en el caso de la doble estenosis valvular mitral y aórtica, el tratamiento escalonado y completamente percutáneo ya se lleva a cabo en nuestro medio. Se ha publicado una serie en los que se realizó intervención percutánea mitral tras el implante de TAVI (91) pero no había sido descrito la implicación pronóstico del implante de TAVI en pacientes con tratamiento percutáneo previo sobre la válvula mitral.

En nuestra cohorte presentaban EM el 3,1% del total de pacientes lo que contrasta con el 17% descrito en 1999 entre los pacientes candidatos intervención de recambio valvular aórtico (45). Esta discrepancia se puede deber a una selección de los pacientes descartados para la cirugía convencional, apoyado por presentar éstos un riesgo quirúrgico basal más alto, o a la propia evolución a la baja de le enfermedad reumática en países desarrollados (3). Los buenos resultados del implante de TAVI en pacientes con EM concomitante con respecto a la cirugía de recambio valvular aórtico (52) y con respecto al implante de TAVI en población general que reflejan nuestros hallazgos, reflejan la utilidad de este procedimiento también en los pacientes con EM.

7.2 Consecuencias para la práctica clínica de los hallazgos

7.2.1 Consecuencias en la toma de decisiones

En los últimos años, se ha incrementado la complejidad del árbol de decisiones terapéuticas en los pacientes con patología valvular. Las decisión de cuál es la terapia más adecuada en cada paciente debe ser tomada mediante el consenso de un equipo multidisciplinar encargado de la atención del paciente (13). Para llegar a la decisión

más adecuada deben ser tenidos en cuenta aspectos clínicos, técnicos y comorbilidades del paciente. Se han desarrollado varias calculadoras de riesgo quirúrgico (STS Score, Euroscore) que pretenden facilitar dicha decisión pero existen aspectos que éstas no tienen en cuenta. La intervención quirúrgica multivalvular incrementa más del doble la mortalidad operatoria con respecto a la cirugía aislada sobre la válvula aórtica (3,27) aunque este aspecto no siempre es tenido en cuenta. Mediante “Multivalvular Score” se pretende predecir los pacientes en los que se producirá una mejoría en la IM actuando de manera aislada sobre la válvula aórtica con el fin de optimizar y simplificar la toma de decisiones.

7.2.2 Doble recambio valvular quirúrgico frente terapia percutánea

Responder a la pregunta sobre qué pacientes de alto riesgo quirúrgico deben someterse a una reparación o reemplazo quirúrgico de doble válvula en lugar de TAVI sigue siendo un desafío y está plagado de advertencias. El entusiasmo mundial por la TAVI, que llevará irremediablemente a su uso en pacientes con menor riesgo quirúrgico, hace esta cuestión más relevante. Más aún, con el desarrollo y aparición de nuevas alternativas percutáneas en el tratamiento de la válvula mitral incrementará la complejidad en el árbol de decisiones. La probabilidad de persistencia de la IM tras el implante de TAVI en pacientes sin fibrilación auricular, hipertensión pulmonar, calcificación severa del aparato mitral y con un anillo menor de 35,5mm es bajo (<10%). Sin embargo, debido al amplio rango de posibilidades en la combinación de estos factores, debemos usar la conjunción de ellos en un paciente concreto para tomar la mejor decisión. Aplicaciones como “Multivalvular Score” deberían ayudarnos en esta tarea. De todas formas, sólo el 14% de los pacientes sin calcificación mitral mediante TCMD persistieron con alto grado de IM tras el implante de TAVI.

Recientemente, algunos investigadores han sugerido que la cirugía de doble recambio valvular podría relacionarse con mejores resultados (23), en contra de lo que

previamente se había sugerido (92). De hecho, en un subestudio del PARTNER realizado por M. Barbanti y colaboradores (93), los pacientes que fueron operados y presentaban IM moderada a severa, presentaron el doble de mortalidad. Por el contrario la mortalidad permaneció similar tras la TAVI independientemente del grado de IM. Algunos otros estudios TAVI sugieren que el tratamiento aislado sobre la válvula aórtica es la estrategia óptima (37) a pesar de que en estos estudios, entre el 15 y el 60% de los pacientes presentaban IM significativa residual (23). Sólo existe una serie publicada acerca del tratamiento percutáneo de la válvula mitral tras la TAVI (91), demostrando adecuados resultados clínicos a un año de seguimiento. Se han publicado algunos casos (94–99) del uso de prótesis balón-expandible en posición mitral tras o junto al implante de TAVI con éxito, sin embargo ninguno de ellos han presentado un número de potenciales pacientes que se podrían beneficiar de esta estrategia. La baja tasa de pacientes que se beneficiarían de doble intervención percutáneo de acuerdo a nuestros resultados (<1,5%), contrasta con aproximadamente el 10% de los pacientes con EA e IM en los que se realiza doble cirugía valvular (100), sugiriendo la necesidad de un proceso mas adecuado de seleccionar la terapia apropiada en cada paciente. Aunque la estimación de candidatos a implante de válvula balón-expandible en posición mitral es adecuada, el número de potenciales candidatos a MitraClip® podría ser probablemente mayor con una evaluación prospectiva. La proporción de pacientes que han sido excluidos del implante de TAVI o de cirugía debido a la presencia de IM concomitante es desconocido.

7.2.3 Reintervención quirúrgica frente a tratamiento percutáneo

La reintervención es una de los factores que incrementan el riesgo de muerte en la cirugía cardíaca (3,53). Más del 70% de los pacientes sometidos a cirugía mitral desarrollan enfermedad valvular aórtica en el seguimiento, precisando intervención el

5% de ellos (101). En este escenario, la TAVI podría minimizar el riesgo de la reintervención. De hecho, nuestros resultados sugieren que la TAVI no incrementa el riesgo comparado con pacientes sin PM, lo que podría tener gran relevancia clínica y hacer que los scores de riesgo como el EUROSCORE tengan menor fiabilidad para evaluar los riesgos del procedimiento en los pacientes con PM.

7.2.4 Manejo antitrombótico en pacientes con PM

Las complicaciones hemorrágicas son claramente más frecuentes en pacientes con PM. La necesidad de uso de terapia antirombótica agresiva debido a la presencia de PM mecánicas y a la alta tasa de fibrilación auricular explican este hecho (102). Alrededor de dos tercios de los pacientes con PM en este estudio siguieron las recomendaciones de la terapia puente antitrombótica (13,103), la mayoría con HBPM, que parece ser una alternativa más segura para prevenir eventos tromboticos (104). Sin embargo, esta estrategia se ha asociado con alto riesgo de sangrado (105,106), especialmente con el intercambio entre HBPM y HNA durante el procedimiento que es la estrategia más habitual en la mayoría de los centros (107).

7.3 Futuras investigaciones

Con el desarrollo de las técnicas y el avance hacia intervenciones mínimamente invasivas se espera mantener el incremento en el tratamiento percutáneo de la patología valvular. Serán necesarios más estudios prospectivos para valorar el pronóstico y comportamiento de la patología mitral en pacientes tratados con TAVI.

Con el fin de comprobar las hipótesis generadas con esta investigación finalmente se tendrán que desarrollar estudios aleatorizados que comparen la mejor estrategia de tratamiento en los pacientes con enfermedad multivalvular. Se tendrá que valorar si un paciente con enfermedad mitro-aórtica se beneficia más de cirugía aislada sobre la

válvula aórtica, cirugía sobre ambas válvulas, tratamiento percutáneo aislado sobre la válvula aórtica, tratamiento percutáneo multivalvular o tratamiento conservador.

Será necesario profundizar acerca de otros aspectos técnicos para poder individualizar de manera concreta el tratamiento más adecuado para cada paciente. Finalmente será necesario invertir esfuerzos en detectar qué pacientes con enfermedad multivalvular el tratamiento invasivo, tanto quirúrgico como percutáneo, son fútiles.

7.4 Limitaciones de la investigación.

Las principales limitaciones de esta investigación son:

La principal limitación es la naturaleza retrospectiva de la investigación lo que lleva a un sesgo de selección de pacientes rechazados para el implante de TAVI, ya sea por ser candidatos a cirugía convencional o por ser subsidiarios de tratamiento médico.

La baja tasa de pacientes con PM y EM incluidos en el registro, que refleja el porcentaje incluido en la vida real, hace que exista una falta de potencia para valorar aspectos específicos del procedimiento con tasas de eventos bajas.

Los cambios en la función mitral han sido evaluados por ecocardiograma transtorácico que, a pesar de análisis centralizado, presenta alta variabilidad que hacen que tomemos estos datos con las debidas precauciones.

Se han utilizado diferentes cohortes dirigidas de manera específica a optimizar la recogida de datos de acuerdo a las diferentes patologías de la válvula mitral, a pesar



de ello al tratarse de una recogida retrospectiva existen variables con datos perdidos lo que dificulta el análisis.

La función y los cambios en la válvula tricúspide no han sido explorados en esta investigación de una manera exhaustiva.





8 C O N C L U S I O N E S



1. La TAVI es una opción segura y eficaz en pacientes con patología mitral concomitante aunque diversos factores deben ser tenidos en cuenta.
2. La insuficiencia mitral es frecuente en receptores de válvula aórtica transcatóter condicionando los resultados. Más de la mitad de éstos pacientes mejorarán después de la TAVI con mejoría en la mortalidad de origen cardiaco.
3. Varios parámetros de imagen pueden ayudar a identificar a aquellos pacientes en los que dicha mejoría es poco probable. La aplicación “Multivalvular Score” pretende facilitar al clínico una herramienta sencilla basada en la evidencia científica para una optimización en la toma de decisiones.
4. El implante de TAVI en pacientes con patología mitral presenta tasas de éxito comparables con la población global. Sin embargo,
5. Los pacientes con prótesis mitral tienen una mayor tasa de sangrado lo que se asocia de manera independiente a mayor mortalidad.
6. El riesgo de embolización del dispositivo durante el implante es relativamente alto en pacientes con prótesis mitral pero ocurre solo en aquellos que presentan una distancia entre el anillo aórtico y la prótesis menor a 7 mm.
7. Los pacientes con estenosis mitral persisten más sintomáticos en el seguimiento a pesar de tener tasas de mortalidad comparables a la población general.





9 ANEXOS



Anexo 1. Variables analizadas en Cohorte IM y Cohorte PM

Cohorte IM

Variables basales (27)

- Demográficas (18): edad (años), género, peso (kg) altura (cm), índice de masa corporal (kg/m^2), área superficie corporal (m^2), diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo, antecedentes de enfermedad coronaria, intervención coronaria percutánea previa, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, antecedentes de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio, antecedente de fibrilación auricular. STS Score, Logistic EuroScore.
- Clínicas (4): Angina, Disnea, Clase Funcional según la Asociación neoyorquina del corazón (NYHA), Síncope.
- Electrocardiográficas (5): ritmo cardiaco basal, presencia de bloqueo completo de rama izquierda, presencia de bloqueo completo de rama derecha, duración del segmento PR (mseg), duración del complejo QRS (mseg).
- Imagen (35)
 - Ecocardiograma transtorácico basal (19): AVA (cm^2), gradiente máximo aórtico (mmHg), gradiente medio aórtico (mmHg), FEVI (%), diámetro del anillo aórtico (mm) PSAP (mmHg) insuficiencia aórtica (I-II-III-IV), insuficiencia mitral (I-II-III-IV), etiología de la insuficiencia mitral (funcional/orgánica), Orificio regurgitante efectivo mitral, altura de tenting (mm), área de tenting (mm^2), diámetro del anillo mitral en 4 cámaras (mm), diámetro del anillo mitral en 2 cámaras (mm), diámetro teledistólico del ventrículo izquierdo (mm), diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (mm), grado de calcificación del anillo mitral (0,1,2,3), grado de calcificación de los velos mitrales (0,1,2,3), calcificación en la unión mitroaórtica.

- - Ecocardiograma transesofágico basal (10): insuficiencia mitral (I-II-III-IV), etiología de la insuficiencia mitral (funcional/orgánica), Orificio regurgitante efectivo mitral, altura de tenting (mm), área de tenting (mm²), diámetro del anillo mitral en 4 cámaras (mm), diámetro del anillo mitral en 2 cámaras (mm), grado de calcificación del anillo mitral (0,1,2,3), grado de calcificación de los velos mitrales (0,1,2,3), calcificación en la unión mitroaórtica.
- Tomografía computarizada multidetectora (6): Score de Agatston de la válvula mitral, diámetro del anillo mitral en 4 cámaras (mm), diámetro del anillo mitral en 2 cámaras (mm), grado de calcificación del anillo mitral (0,1,2,3), grado de calcificación de los velos mitrales (0,1,2,3), calcificación en la unión mitroaórtica

Procedimiento y estancia hospitalaria (34)

- Procedimiento (8): acceso, valvuloplastia con balón, tipo de válvula implantada, tamaño de la prótesis, conversión a cirugía abierta, embolización de la válvula, postdilatación, éxito del procedimiento.
- Estancia y complicaciones intrahospitalarias (8): estancia hospitalaria (días), necesidad de intubación orotraqueal, insuficiencia renal aguda, necesidad de implante de marcapasos definitivo, sepsis, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio post-procedimiento, fibrilación auricular de nueva aparición, muerte intrahospitalaria,
- Electrocardiograma intrahospitalario (5): ritmo cardiaco post-procedimiento, aparición de bloqueo completo de rama izquierda post-procedimiento, aparición de bloqueo completo de rama derecha post-procedimiento, duración del intervalo PR (mseg) duración del complejo QRS (mseg) post-procedimiento.
- Ecocardiograma transtorácico intrahospitalario (13): gradiente máximo aórtico post-procedimiento (mmHg), gradiente medio aórtico post-procedimiento (mmHg), FEVI post-procedimiento (%), PSAP post-procedimiento (mmHg), insuficiencia aórtica post-procedimiento (I-II-III-IV), insuficiencia mitral post-procedimiento (I-II-III-IV), Orificio

regurgitante efectivo mitral post-procedimiento, altura de tenting post-procedimiento (mm), área de tenting post-procedimiento (mm²), diámetro del anillo mitral en 4 cámaras post-procedimiento (mm), diámetro del anillo mitral en 2 cámaras post-procedimiento (mm), diámetro teledistólico del ventrículo izquierdo post-procedimiento (mm), diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo post-procedimiento (mm),

Seguimiento (40):

- Clínico (14): angina al mes, disnea al mes, clase funcional según la asociación neoyorquina del corazón (NYHA) al mes, síncope al mes, muerte en el primer mes, hospitalización en el primer mes, angina a los 6 meses, disnea a los 6 meses, clase funcional según la asociación neoyorquina del corazón (NYHA) a los 6 meses, síncope a los 6 meses, muerte en los 6 meses, hospitalización en los 6 meses, Fecha de último seguimiento. Eventos en el seguimiento.
- Imagen (26): gradiente máximo aórtico al mes (mmHg), gradiente medio aórtico al mes (mmHg), FEVI al mes (%), PSAP al mes (mmHg), insuficiencia aórtica al mes (I-II-III-IV), insuficiencia mitral al mes (I-II-III-IV), Orificio regurgitante efectivo mitral al mes, altura de tenting al mes (mm), área de tenting al mes (mm²), diámetro del anillo mitral en 4 cámaras al mes (mm), diámetro del anillo mitral en 2 cámaras al mes (mm), diámetro teledistólico del ventrículo izquierdo al mes (mm), diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo al mes (mm), gradiente máximo aórtico a los seis meses (mmHg), gradiente medio aórtico a los seis meses (mmHg), FEVI a los seis meses (%), PSAP a los seis meses (mmHg), insuficiencia aórtica a los seis meses (I-II-III-IV), insuficiencia mitral a los seis meses (I-II-III-IV), Orificio regurgitante efectivo mitral a los seis meses, altura de tenting a los seis meses (mm), área de tenting a los seis meses (mm²), diámetro del anillo mitral en 4 cámaras a los seis meses (mm), diámetro del anillo mitral en 2 cámaras a los seis meses (mm), diámetro teledistólico del ventrículo izquierdo a los seis meses (mm), diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo a los seis meses (mm).

Cohorte de Validación

Variables basales (18)

- Demográficas (7): edad (años), género, diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica, antecedentes de cirugía cardiaca, antecedentes de fibrilación auricular, bloqueo completo de rama izquierda
- Clínicos (1): Clase Funcional según la Asociación neoyorquina del corazón (NYHA)
- Imagen (9):AVA (cm²), gradiente máximo aórtico (mmHg), gradiente medio aórtico (mmHg), FEVI (%), PSAP (mmHg), CAM, calcificación de los velos mitrales, etiología de la IM, diámetro del anillo mitral.

Seguimiento (1)

- IM a los seis meses (I-II-III-IV)

Cohorte PM

Variables basales (63)

- Demográficas (24): edad (años), género, peso (kg) altura (cm), índice de masa corporal (kg/m²), área superficie corporal (m²), diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo, antecedentes de fallo cardiaco, antecedentes de enfermedad coronaria, intervención coronaria percutánea previa, antecedentes de infarto agudo de miocardio, insuficiencia renal crónica, hemodialisis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, antecedentes de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio, antecedente de fibrilación auricular, portador de marcapasos, aorta en porcelana, sangrado previo. STS Score, Logistic EuroScore.
- Acerca intervención previa mitral (6): antecedentes de cirugía cardiaca, fecha de la intervención previa, tipo de prótesis mitral implantada, tamaño de prótesis mitral implantada, modelo de la prótesis mitral implantada, cirugía sobre la válvula tricúspide.

- Clínicas (4): Angina, Disnea, Clase Funcional según la Asociación neoyorquina del corazón (NYHA), Síncope.
- Electrocardiográficas (5): ritmo cardiaco basal, presencia de bloqueo completo de rama izquierda, presencia de bloqueo completo de rama derecha, presencia de hemibloqueo izquierdo anterior, duración del complejo QRS (mseg).
- Tratamiento previo (9): ácido acetil salicílico, clopidogrel, inhibidores de la vitamina K, IECA/ARA2, diuréticos, betabloqueantes, nitratos, estatinas, antagonistas el calcio.
- Ecocardiograma transtorácico basal (10): AVA (cm²), gradiente máximo aórtico (mmHg), gradiente medio aórtico (mmHg), FEVI (%), PSAP (mmHg), gradiente medio mitral (mmHg), tiempo de hemipresión (mseg), insuficiencia aórtica (I-II-III-IV), insuficiencia mitral (I-II-III-IV), insuficiencia tricúspide (I-II-III-IV).
- Analítica basal (5): hemoglobina (g/dl), hematocrito (%), plaquetas (/mm³), creatinina (mg/dl), proBNP (mg/dl).

Procedimiento y estancia hospitalaria (49)

- Procedimiento (14): días sin inhibidores de la Vitamina K previo al procedimiento, cambio a heparina de bajo peso molecular previo al procedimiento, cambio a heparina no fraccionada previo al procedimiento, acceso, valvuloplastia con balón, tipo de válvula implantada, tamaño de la prótesis, uso de lazo, necesidad de recapturar la prótesis, embolización de la válvula, necesidad de segunda válvula, postdilatación, muerte en el procedimiento, éxito del procedimiento.
- Estancia y complicaciones intrahospitalarias (21): estancia hospitalaria (días), días en Unidad de cuidados intensivos (días), duración de marcapasos transitorio (días), necesidad de intubación orotraqueal, insuficiencia renal aguda, necesidad de implante de marcapasos definitivo, sepsis, complicación vascular menor, complicación vascular mayor, infarto de miocardio post-procedimiento, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio post-procedimiento, sangrado, sangrado vital, sangrado mayor, sangrado menor, otras complicaciones, días hasta inicio anticoagulación oral (días),

anticoagulante con el que se inicia, días hasta inicio de inhibidores de la vitamina K (días), aspirina al alta, clopidogrel al alta,

- Electrocardiograma intrahospitalario (5): ritmo cardiaco post-procedimiento, aparición de bloqueo completo de rama izquierda post-procedimiento, aparición de bloqueo completo de rama derecha post-procedimiento, aparición de hemibloqueo izquierdo anterior post-procedimiento, duración del complejo QRS (mseg) post-procedimiento.

- Ecocardiograma transtorácico intrahospitalario (9): gradiente máximo aórtico post-procedimiento (mmHg), gradiente medio aórtico post-procedimiento (mmHg), FEVI post-procedimiento (%), PSAP post-procedimiento (mmHg), gradiente medio mitral post-procedimiento (mmHg), tiempo de hemipresión mitral post-procedimiento (mseg), insuficiencia aórtica post-procedimiento (I-II-III-IV), insuficiencia mitral post-procedimiento (I-II-III-IV), insuficiencia tricúspide post-procedimiento (I-II-III-IV).

Seguimiento (28):

- Clínico (10): angina a los 6 meses, disnea a los 6 meses, clase funcional según la asociación neoyorquina del corazón (NYHA) a los 6 meses, síncope a los 6 meses, angina al año, disnea al año, clase funcional según la asociación neoyorquina del corazón (NYHA) al año, síncope al año. Fecha de último seguimiento. Eventos en el seguimiento.

- Imagen (18): gradiente máximo aórtico a los 6 meses (mmHg), gradiente medio aórtico a los 6 meses (mmHg), FEVI a los 6 meses (%), PSAP a los 6 meses (mmHg), gradiente medio mitral a los 6 meses (mmHg), tiempo de hemipresión mitral a los 6 meses (mseg), insuficiencia aórtica a los 6 meses (I-II-III-IV), insuficiencia mitral a los 6 meses (I-II-III-IV), insuficiencia tricúspide a los 6 meses (I-II-III-IV), gradiente máximo aórtico al año (mmHg), gradiente medio aórtico al año (mmHg), FEVI al año s (%), PSAP al año (mmHg), gradiente medio mitral al año (mmHg), tiempo de hemipresión mitral al año (mseg), insuficiencia aórtica al año (I-II-III-IV), insuficiencia mitral al año (I-II-III-IV), insuficiencia tricúspide al año (I-II-III-IV)

Cohorte EM

VARIABLES BASALES (95)

- Demográficas (33): edad (años), género, peso (kg) altura (cm), índice de masa corporal (kg/m^2), área superficie corporal (m^2), diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo, antecedentes de fallo cardíaco, endocarditis activa, antecedentes de enfermedad coronaria, intervención coronaria percutánea previa, antecedentes de infarto agudo de miocardio, insuficiencia renal crónica, aclaramiento de creatinina (según fórmula MDRD) hemodialisis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, clasificación de la enfermedad pulmonar crónica, antecedente de cirugía previa, cirugía valvular previa, descripción de la cirugía previa, arteriopatía periférica, estenosis carotídea mayor del 50%, antecedentes de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio, antecedente de fibrilación auricular, portador de marcapasos, aorta en porcelana, sangrado previo. STS Score, Logistic EuroScore, EuroScore II
- Acerca de la patología mitral (7): antecedentes intervención previa mitral, tipo de intervención mitral, gradiente previo a intervención, gradiente post-intervención, insuficiencia mitral post-intervención, éxito en el procedimiento previo, complicaciones del procedimiento previo
- Clínicas (5): Angina, Clase funcional de la Asociación canadiense del corazón, Disnea, Clase Funcional según la Asociación neoyorquina del corazón (NYHA), Síncope.
- Tratamiento previo (11): ácido acetil salicílico, clopidogrel, inhibidores de la vitamina K, anticoagulantes de acción directa, IECA/ARA2, tipo y dosis de IECAS/ARA-2 diuréticos, betabloqueantes, nitratos, estatinas, antagonistas el calcio.
- Ecocardiograma transtorácico basal (22): AVA (cm^2), gradiente máximo aórtico (mmHg), gradiente medio aórtico (mmHg), FEVI (%), volumen telediastólico del

ventrículo izquierdo (ml), volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (ml), diámetro de aurícula izquierda (mm), diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (mm), diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (mm), diámetro septo interventricular (mm), diámetro pared posterior del ventrículo izquierdo (mm), PSAP (mmHg), gradiente medio mitral (mmHg), tiempo de hemipresión (mseg), insuficiencia aórtica (I-II-III-IV), insuficiencia mitral (I-II-III-IV), insuficiencia tricúspide (I-II-III-IV), Onda E mitral, onda A mitral, E/A, tiempo de desaceleración onda E mitral (mseg), E'lat mitral (cm/s).

- Analítica basal (5): hemoglobina (g/dl), hematocrito (%), plaquetas (/mm³), creatinina (mg/dl), proBNP (mg/dl).

Procedimiento y estancia hospitalaria (44)

- Procedimiento (8): acceso, valvuloplastia con balón, tipo de válvula implantada, tamaño de la prótesis, conversión a cirugía abierta, embolización de la válvula, postdilatación, éxito del procedimiento..
- Estancia y complicaciones intrahospitalarias (16): estancia hospitalaria (días), días en Unidad de cuidados intensivos (días), duración de marcapasos transitorio (días), necesidad de intubación orotraqueal, insuficiencia renal aguda, necesidad de implante de marcapasos definitivo, sepsis, complicación vascular menor, complicación vascular mayor, infarto de miocardio post-procedimiento, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio post-procedimiento, sangrado, sangrado vital, sangrado mayor, sangrado menor, otras complicaciones, ,
- Ecocardiograma transtorácico intrahospitalario (20): AVA gradiente máximo aórtico (mmHg), gradiente medio aórtico (mmHg), FEVI (%), volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (ml), volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (ml), diámetro de aurícula izquierda (mm), diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (mm), diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (mm), diámetro septo interventricular (mm), diámetro pared posterior del ventrículo izquierdo (mm), PSAP (mmHg), gradiente medio mitral

(mmHg), insuficiencia aórtica (I-II-III-IV), insuficiencia mitral (I-II-III-IV), insuficiencia tricúspide (I-II-III-IV), Onda E mitral, onda A mitral, E/A, tiempo de desaceleración onda E mitral (mseg), E'lat mitral (cm/s).

Seguimiento (19):

- Clínico (7): muerte, mortalidad al año, causa de la muerte, re-ingreso, causa del reingreso, NYHA en el seguimiento, Complicaciones
- Imagen (12): gradiente medio aórtico (mmHg), FEVI (%), volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (ml), volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (ml), diámetro de aurícula izquierda (mm), diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (mm), diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (mm), diámetro septo interventricular (mm), gradiente medio mitral (mmHg), insuficiencia aórtica (I-II-III-IV), insuficiencia mitral (I-II-III-IV), insuficiencia tricúspide (I-II-III-IV).

Anexo 2. Comunicaciones en congresos nacionales e internacionales derivados de esta investigación

C. CORTES, I.J. AMAT SANTOS, L. NOMBELA-FRANCO, A.J. MUNOZ-GARCIA, E. GUTIERREZ-IBANES, J.M. DE LA TORRE, J.G. CORDOBA-SORIANO, A. GONZALEZ-MANSILLA, J.G. RUANO, J. TOBAR, F. ISLAS, A. REVILLA, A. PUERTO, I. GOMEZ, J.A. SAN ROMAN. Multidetector computed tomography parameters as predictors of improvement of mitral regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. A multicentre study. *European Heart Journal* (2016) 37 (Abstract Supplement), 1145-1146. ESC CONGRESS 2016

Roma, Italia. 27/08/2016 al 31/08/2016 - Poster

I.J. AMAT SANTOS, J. CASTRODEZA, L. NOMBELA-FRANCO, A.J. MUNOZ-GARCIA, E. GUTIERREZ-IBANES, J.M. DE LA TORRE, J.G. CORDOBA-SORIANO, J.M. HERNANDEZ-GARCIA, A. GONZALEZ-MANSILLA, C. CORTES, I. MORQUECHO, F. ISLAS, A. REVILLA, A. PUERTO, J.A. SAN ROMAN. Potential candidates to percutaneous therapies on the mitral valve after transcatheter aortic valve implantation: a computed tomography-based multicentre study. *European Heart Journal* (2016) 37 (Abstract Supplement), 249. ESC CONGRESS 2016

Roma, Italia. 27/08/2016 al 31/08/2016 - Poster

C. CORTES VILLAR, I.J. AMAT-SANTOS, L. NOMBELA-FRANCO, J.M. DE LA TORRE, J.G. CORDOBA-SORIANO, F. ISLAS, E. GUTIERREZ-IBANES, A.J. MUNOZ-GARCIA, T. SEVILLA, L. VARELA, I. MARTIN-MORQUECHO, J. TOBAR, J. CASTRODEZA, I. GOMEZ, J.A. SAN-ROMAN. Prognostic significance of basal mitral regurgitation and its improvement in patients are going transcatheter aortic valve replacement. *European Heart*

Journal (2016) 37 (Abstract Supplement), 1354 ESC CONGRESS 2016

Roma, Italia. 27/08/2016 al 31/08/2016 - Poster

CARLOS CORTÉS, IGNACIO J. AMAT-SANTOS, LUIS NOMBELA-FRANCO, ANTONIO MUÑOZ-GARCÍA, ENRIQUE GUTIÉRREZ-IBAÑES, JOSÉ M. DE LA TORRE HERNÁNDEZ, JUAN G. CÓRDOBA-SORIANO Y JOSÉ ALBERTO SAN ROMÁN CALVAR. Detección de parámetros de mejoría de la insuficiencia mitral mediante tomografía computarizada multidetector tras implante de prótesis aórtica percutánea: estudio multicéntrico. Rev Esp Cardiol. 2016;69 Supl 1:292 //TERCER PREMIO MEJOR COMUNICACIÓN CONGRESO SEC 2016//

Zaragoza, España. 27/10/2016 al 29/10/2016 – Comunicación oral

IGNACIO J. AMAT-SANTOS, JAVIER CASTRODEZA, PILAR JIMÉNEZ-QUEVEDO, JOSÉ MARÍA HERNÁNDEZ-GARCÍA, ANA GONZÁLEZ-MANSILLA, JOSÉ M. DE LA TORRE HERNÁNDEZ, CARLOS CORTÉS Y JOSÉ ALBERTO SAN ROMÁN CALVAR. Potenciales candidatos a terapia mitral percutánea como tratamiento de insuficiencia mitral residual tras el implante de prótesis aórtica percutánea. Rev Esp Cardiol. 2016;69 Supl 1:515

Zaragoza, España. 27/10/2016 al 29/10/2016 – Comunicación oral

AMAT-SANTOS I, CORTES C, MUNOZ A, DE LEZO JS, NOMBELA-FRANCO L, GUTIÉRREZ E, MORENO R, SERRA V, DE LA TORRE HERNANDEZ JM, CASTRODEZA J, TOBAR J, SAN ROMAN JA. TCT-752 Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients with Previous Mitral Surgery - A Multicentre Study. J Am Coll

Cardiol. 2016 Nov 1;68(18S):B304.

Washington, Estados Unidos. 29/10/2016 al 02/11/2016 - Póster

AMAT-SANTOS, IJ. CORTÉS, C. MUÑOZ-GARCÍA, AJ. SUAREZ DE LEZO, J. NOMBELA-FRANCO, L. GUTIÉRREZ IBAEÑS, E. LARMAN, M. MORENO, R. SERRA, V. DE LA TORRE, JM. SAN ROMÁN, JA. interplay of previous mitral surgical prostheses and TAVI - A multicentre study. EUROPCR2017

París, Francia. 16/05/2016 al 19/05/2017 – Poster

CARLOS CORTES, IGNACIO J AMAT-SANTOS, JOSÉ SUÁREZ DE LEZO, JOSE A MUÑOZ-GARCÍA, JOSÉ MARIA HERNÁNDEZ, LUIS NOMBELA-FRANCO, PILAR JIMENEZ-QUEVEDO, ENRIQUE GUTIÉRREZ, JOSÉ MARÍA DE LA TORRE, MARIANO LARMAN, VICENÇ SERRA, BRUNO GARCÍA, RAÚL MORENO, ITZIAR GÓMEZ, JOSÉ A SAN ROMÁN. Transcatheter aortic valve replacement in patients with previous mitral prostheses. ESC CONGRESS 2017

Barcelona, España. 26/08/2017 al 30/08/2017 – Poster

IGNACIO J. AMAT-SANTOS, CARLOS CORTÉS, JOSE SUÁREZ DE LEZO, ANTONIO J. MUÑOZ-GARCÍA, JAVIER CASTRODEZA, LUIS NOMBELA FRANCO, PILAR JIMENEZ-QUEVEDO, ENRIQUE GUTIÉRREZ-IBAÑES, JOSE M. DE LA TORRE HERNANDEZ, MARIANO LARMAN, VICENÇ SERRA, IRENE MARTÍN-MORQUECHO, RAÚL MORENO, ITZIAR GÓMEZ, JOSÉ A SAN ROMÁN. Imaging evaluation of transcatheter aortic valve recipients harbouring previous mitral prostheses. ESC CONGRESS 2017

Barcelona, España. 26/08/2017 al 30/08/2017 – Poster.

IGNACIO J AMAT-SANTOS, CARLOS CORTES, JOSÉ SUÁREZ DE LEZO, JOSE A MUÑOZ-GARCÍA, JOSÉ MARIA HERNÁNDEZ , LUIS NOMBELA-FRANCO, PILAR JIMENEZ-QUEVEDO, ENRIQUE GUTIÉRREZ, JOSÉ MARÍA DE LA TORRE , MARIANO LARMAN, VICENÇ SERRA, BRUNO GARCÍA , RAÚL MORENO , MANUEL CARRASCO-MORALEJA, JOSÉ A SAN ROMÁN. Main predictors of mortality in TAVR patients with previous mitral prosthesis. ESC CONGRESS 2017

Barcelona, España. 26/08/2017 al 30/08/2017 – Poster.

CARLOS CORTÉS VILLAR, IGNACIO J AMAT-SANTOS, JOSÉ SUÁREZ DE LEZO CRUZ CONDE, JOSE A MUÑOZ-GARCÍA, LUIS NOMBELA-FRANCO, ENRIQUE GUTIÉRREZ, MANUEL CARRASCO-MORALEJA Y JOSÉ ALBERTO SAN ROMÁN CALVAR. Predictores de mortalidad tras el implante de válvula aórtica percutánea en pacientes con prótesis mitral previa.

Madrid, España 27/10/2018 – Poster Moderado

IGNACIO J AMAT-SANTOS, CARLOS CORTÉS VILLAR, JOSÉ SUÁREZ DE LEZO CRUZ CONDE, JOSE A MUÑOZ GARCÍA, ENRIQUE GUTIÉRREZ, MARIANO LARMAN, BRUNO GARCÍA Y JOSÉ ALBERTO SAN ROMÁN CALVAR. Implante de válvula aórtica percutánea en pacientes con prótesis mitral previa

Madrid, España 27/10/2018 – Comunicación oral

IGNACIO J AMAT-SANTOS, CARLOS CORTÉS VILLAR, JOSÉ MARÍA HERNÁNDEZ, MARIANO LARMAN, VICENÇ SERRA, RAUL MORENO, ITZIAR GÓMEZ Y JOSÉ



ALBERTO SAN ROMÁN CALVAR. Manejo antitrombótico y tasas de hemorragia en pacientes portadores de prótesis mitral que se les implanta TAVI

Madrid, España 27/10/2018 – Poster

CARLOS CORTÉS VILLAR, IGNACIO J AMAT-SANTOS, JOSE A MUÑOZ-GARCÍA, LUIS NOMBELA-FRANCO, PILAR JIMÉNEZ-QUEVEDO, JOSE M DE LA TORRE, MARIANO LARMAN Y JOSÉ ALBERTO SAN ROMÁN CALVAR. Evaluación por imagen previo a implante de válvula aórtica percutánea en pacientes portadores de prótesis mitral previa

Madrid, España 27/10/2018 – Poster

Anexo 3. Artículos publicados en revistas científicas derivados de esta investigación.

Título: Mitral Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Replacement Prognosis, Imaging Predictors, and Potential Management.

Autores: CARLOS CORTÉS, IGNACIO J. AMAT-SANTOS, LUIS NOMBELA-FRANCO, ANTONIO J. MUÑOZ-GARCIA, ENRIQUE GUTIÉRREZ-IBANES, JOSÉ M. DE LA TORRE HERNANDEZ, JUAN G. CÓRDOBA-SORIANO, PILAR JIMENEZ- QUEVEDO, JOSÉ M. HERNÁNDEZ-GARCÍA, ANA GONZALEZ-MANSILLA, JAVIER RUANO, JESÚS JIMENEZ- MAZUECOS, JAVIER CASTRODEZA, JAVIER TOBAR, FABIAN ISLAS, ANA REVILLA, RISHI PURI, ANA PUERTO, ITZIAR GÓMEZ, JOSEP RODÉS-CABAU, JOSÉ A. SAN ROMÁN.

Revista: JACC: CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS VOL. 9, NO. 15, 2016:1603–14

Factor de impacto: **8,841**

Mitral Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Replacement

Prognosis, Imaging Predictors, and Potential Management

Carlos Cortés, MD,^a Ignacio J. Amat-Santos, MD, PhD,^a Luis Nombela-Franco, MD,^b Antonio J. Muñoz-García, MD,^c Enrique Gutiérrez-Ibanes, MD,^d José M. De La Torre Hernandez, MD, PhD,^e Juan G. Córdoba-Soriano, MD,^f Pilar Jiménez-Quevedo, MD,^b José M. Hernández-García, MD, PhD,^c Ana Gonzalez-Mansilla, MD,^d Javier Ruano, MD, PhD,^e Jesús Jiménez-Mazuecos, MD, PhD,^f Javier Castrodeza, MD,^a Javier Tobar, MD,^a Fabian Islas, MD,^b Ana Revilla, MD,^a Rishi Puri, MBBS, PhD,^g Ana Puerto, MSc,^a Itziar Gómez, MSc,^a Josep Rodés-Cabau, MD, PhD,^g José A. San Román, MD, PhD^a

ABSTRACT

OBJECTIVES This study sought to analyze the clinical impact of the degree and improvement of mitral regurgitation in TAVR recipients, validate the main imaging determinants of this improvement, and assess the potential candidates for double valve repair with percutaneous techniques.

BACKGROUND Many patients with severe aortic stenosis present with concomitant mitral regurgitation (MR). Cardiac imaging plays a key role in identifying prognostic factors of MR persistence after transcatheter aortic valve replacement (TAVR) and for planning its treatment.

METHODS A total of 1,110 patients with severe aortic stenosis from 6 centers who underwent TAVR were included. In-hospital to 6-month follow-up clinical outcomes according to the degree of baseline MR were evaluated. Off-line analysis of echocardiographic and multidetector computed tomography images was performed to determine predictors of improvement, clinical outcomes, and potential percutaneous alternatives to treat persistent MR.

RESULTS Compared with patients without significant pre-TAVR MR, 177 patients (16%) presented with significant pre-TAVR MR, experiencing a 3-fold increase in 6-month mortality (35.0% vs. 10.2%; $p < 0.001$). After TAVR, the degree of MR improved in 60% of them. A mitral annular diameter of >35.5 mm (odds ratio: 9.0; 95% confidence interval: 3.2 to 25.3; $p < 0.001$) and calcification of the mitral apparatus by multidetector computed tomography (odds ratio: 11.2; 95% confidence interval: 4.03 to 31.3; $p < 0.001$) were independent predictors of persistent MR. At least 14 patients (1.3% of the entire cohort, 13.1% of patients with persistent MR) met criteria for percutaneous mitral repair with either MitraClip (9.3%) or a balloon-expandable valve (3.8%).

CONCLUSIONS Significant MR is not uncommon in TAVR recipients and associates with greater mortality. In more than one-half of patients, the degree of MR improves after TAVR, which can be predicted by characterizing the mitral apparatus with multidetector computed tomography. According to standardized imaging criteria, at least 1 in 10 patients whose MR persists after TAVR could benefit from percutaneous mitral procedures, and even more could be treated with MitraClip after dedicated pre-imaging evaluation. (J Am Coll Cardiol Intv 2016;9:1603-14) © 2016 by the American College of Cardiology Foundation.

Aortic stenosis is the most frequently treated valvular disease in Western countries, followed by mitral regurgitation (MR) (1). Degeneration is considered the main etiology for dual valve dysfunction, with the prevalence of aortic stenosis increasing by approximately 2% per year beyond 75 years of age (2). Age and associated comorbidities frequently determine the mode of valve treatment, with up to two-thirds of AS patients over the

age of 75 years now undergoing transcatheter aortic valve replacement (TAVR) (3-6). Clinical guidelines recommend double valve intervention if both valves are severely diseased; nevertheless, there is currently a dearth of evidence supporting this strategy (7,8). Although the Euro Heart Survey reported a 2-fold increase in mortality after double valve surgery (1), recent investigations suggest a benefit derived from treating both valves (9).



Título: Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Previous Mitral Prostheses
Implante percutáneo de válvula aórtica en pacientes con prótesis mitral previa

Autores: IGNACIO J.AMAT-SANTOS ,CARLOS CORTÉS, JAVIER CASTRODEZA, JAVIER TOBAR, PAOL ROJAS, JOSÉ A.SAN ROMÁN

Revista: Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2017;70:602–4.

Factor de impacto: **4,485**

Implante percutáneo de válvula aórtica en pacientes con prótesis mitral previa



Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Previous Mitral Prostheses

Sr. Editor:

El implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) es una opción consolidada con un número de indicaciones creciente. La cirugía

cardíaca previa incrementa el riesgo estimado, por lo que es cada vez más común el implante de TAVI en este subgrupo de pacientes. Una situación que reviste especial interés es la de los pacientes portadores de prótesis mitral previa (PMP). La posible interacción entre el TAVI y la PMP hace que esta intervención resulte técnicamente más compleja, por lo que la experiencia acumulada hasta la fecha tiene gran relevancia desde el punto de vista de la práctica clínica. El objetivo de esta revisión sistemática es comunicar toda la evidencia publicada hasta este momento sobre el implante de TAVI en pacientes con PMP. Se realizó una

Carter clasificada Rev Esp Cardiol. 2017;70(7):595-608

605

exhaustiva búsqueda bibliográfica mediante PubMed, EMBASE y Cochrane Library; se usan los términos "transcatheter", "percutaneous", "aortic valve intervention" y/o "replacement" y "previous mitral intervention", "surgery", "replacement" y/o "prostheses". A continuación se realizó un análisis descriptivo sobre el total de pacientes ($n=97$) y otro univariable para determinar los predictores de complicaciones entre los pacientes de los que se reportaron datos individuales ($n=57$).

Se encontró un total de 97 pacientes en 24 publicaciones (tabla del material suplementario), entre 2008¹ y 2016, entre las que destaca la serie de Barbanti et al.². Las principales características de la población total fueron una media de edad de $75,5 \pm 9,6$ (31-93) años y un 80,4% de mujeres. Un 34% presentaba disfunción ventricular grave y el 95% estaban en clase funcional III-IV de la New York Heart Association. El riesgo quirúrgico medio según la puntuación de la Society of Thoracic Surgeons (STS) fue de $16,6\% \pm 13,8\%$ (intervalo, 3,3-75%), con el 72,4% de alto riesgo y el 27,6% de riesgo intermedio. La media de tiempo entre la intervención mitral y el TAVI fue $14,5 \pm 5,6$ (2-28) años. El 80,4% tenía prótesis mecánica; el 17,3%, biológica y el 2,1% únicamente anillo protésico. El abordaje fue transfemoral en 57 pacientes (58,3%), transapical en 33, transaórtico en 4 y transaxilar en 3. En el 94,9% se realizó previamente valvuloplastia, y en un 81,6% de ellos se utilizó para determinar el riesgo de interacción con la PMP mediante guía ecocardiográfica transesofágica. Los dispositivos empleados fueron: CoreValve (Medtronic; Minnesota, Estados Unidos) en 50 pacientes, Edwards SAPIEN (Edwards Lifesciences; Irvine, California, Estados Unidos) en 44 y ACURATE TA (Symetis SA; Ecublens, Suiza), Engager (Medtronic;

Minnesota, Estados Unidos) y JenaValve (JenaValve Technology GmbH; Alemania) en 1 paciente cada una.

Se produjeron complicaciones intrahospitalarias en el 19,8% de los pacientes, el 11,3% con hemorragia mayor, e interacción con la PMP en un 7,2% de los pacientes. En 1 caso esto obligó a traccionar la válvula a la aorta ascendente por deterioro hemodinámico rápido, en otro caso se produjo insuficiencia aórtica grave por interacción con la PMP, que se pudo resolver mediante postdilatación secuencial, y en un tercer caso fue necesaria la cirugía abierta programada. Otras complicaciones fueron necesidad de marcapasos (1%), endocarditis (1%) e ictus durante el procedimiento (1%). Se determinaron entre los pacientes con datos individuales ($n=57$) los predictores de estas complicaciones (se excluye la necesidad de marcapasos definitivo, aparentemente infrareportada). Los principales factores asociados aparecen resumidos en la tabla. Un 50% de las complicaciones se relacionaron con la interacción con la PMP ($p < 0,001$) y esto condicionó una menor tasa de éxito del procedimiento según los criterios de la Valve Academic Research Consortium (VARC-2) (el 50 frente al 100%; $p < 0,001$). Todos los casos de interacción ocurrieron con las prótesis de tipo autoexpandible ($p = 0,053$ al compararlo con el resto de prótesis percutáneas), mientras que el tipo de prótesis mitral no presentó asociación estadística con dicha interacción; sin embargo, 3 de las 6 complicaciones se dieron en pacientes con prótesis mecánicas (el 80% en las biológicas y el 20% en las demás; $p = 0,638$).

Por lo tanto, la interacción de un TAVI con una PMP es poco frecuente (un ~3% de los casos), y ocurre fundamentalmente

Tabla
Características basales de los pacientes con prótesis mitral previa sometidos a implante de TAVI, según complicaciones intrahospitalarias

Variables	Población total ($n=97$)	Sin complicaciones ($n=78$)	Con complicaciones ($n=19$)	p
Sexo (mujer)	49/56 (50)	44/36 (56)	5/6 (32)	0,569
Edad (años)	75 \pm 10	75 \pm 9	73 \pm 17	0,376
FEM (%)	50 (39-60)	50 (39-60)	58 (30-86)	0,723
NYHA III-IV%	46/48 (100)	40/48 (100)	6/6 (100)	0,999
STS score (%)	11 (7,3-25,3)	10 (8,9-29,2)	17,1 (11,9-23,0)	0,217
Tipo de prótesis				
Mecánica	48/57 (84,2)	41/51 (80,4)	7/6 (83,3)	0,999
Biológica	24/37 (64,8)	20/32 (62,5)	4/5 (80)	0,638
No biológica*	13/37 (35,2)	12/32 (37,5)	1/5 (20)	
Abordaje				
Transfemoral	28/57 (49,1)	25/51 (49)	3/6 (50)	
Transapical	27/57 (47,4)	24/51 (47)	3/6 (50)	0,315
Distal [†]	2/37 (5,4)	1/31 (3,2)	1/6 (16,7)	
Valvuloplastia aórtica previa	37/39 (94,9)	35/37 (94,7)	2/2 (100)	0,999
Tipo de TAVI				
CoreValve	22/57 (38,6)	18/51 (35,3)	4/6 (66,7)	0,192
Distal [‡]	35/57 (61,4)	33/51 (64,7)	2/6 (33,3)	
Asimetría general	35/40 (87,5)	33/38 (87,1)	2/4 (50)	0,999
Cargado por STI	40/48 (83,3)	37/45 (82,2)	3/4 (75)	0,569
Éxito (VARC-2)	54/57 (94,7)	51/51 (100)	3/6 (50)	0,001
Interacción con PMP	3/57 (5,3)	0	3/6 (50)	0,001

ETI: ecocardiograma transesofágico; FEM: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; PMP: prótesis mitral previa; TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica; VARC: Valve Academic Research Consortium.

Las variables cuantitativas se representan como media \pm desviación estándar. Comparaciones con prueba de la t de Student) o mediana (intervalo intercuartílico) en caso de distribución no normal (comparación con la prueba de la U de Mann-Whitney). Las variables cualitativas —representadas como n(%)— se compararon mediante la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher.

* Mecánica (30), ball-cage (3), reportada como no biológica (1).

† Transcatélica (1), transaxilar (1).

‡ Edwards Sapien XT (3), Acute (1), Engager (1), Jena Valve (1).



Título: Prior mitral surgical prosthesis in transcatheter aortic valve replacement recipients: A propensity score-matched analysis

Autores: IGNACIO J. AMAT-SANTOS, CARLOS CORTÉS, LUIS NOMBELA-FRANCO, ANTONIO J. MUÑOZ-GARCÍA, JOSÉ SUÁREZ DE LEZO, ENRIQUE GUTIERREZ-IBAÑES, VICENÇ SERRA, MARIANO LARMAN, RAÚL MORENO, JOSE M DE LA TORRE HERNÁNDEZ, RISHI PURI, PILARJIMENEZ-QUEVEDO, JOSE M HERNÁNDEZ GARCÍA, JUAN H ALONSO- BRIALES, BRUNO GARCÍA, DAE-HYUN LEE, PAOL ROJAS, TERESA SEVILLA, RENIER GONCALVES, SILVIO VERA, ITZIAR GÓMEZ, JOSEP RODÉS-CABAU, JOSE A SAN ROMÁN.

Revista: JACC: CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS VOL. 10, NO. 19, 2017:1973–81

Factor de impacto: **8,841**

Prosthetic Mitral Surgical Valve in Transcatheter Aortic Valve Replacement Recipients



A Multicenter Analysis

Ignacio J. Amat-Santos, MD, PhD,^a Carlos Cortés, MD,^b Luis Nombela Franco, MD, PhD,^c Antonio J. Muñoz-García, MD,^d Jose Suárez De Lezo, MD, PhD,^e Enrique Gutiérrez-Ibañes, MD, PhD,^f Vicenç Serra, MD,^g Mariano Larman, MD, PhD,^h Raúl Moreno, MD, PhD,ⁱ Jose M. De La Torre Hernandez, MD, PhD,^j Rishi Puri, MBBS, PhD,^{k,l,m} Pilar Jimenez-Quevedo, MD, PhD,^c José M. Hernández García, MD,^d Juan H. Alonso-Briaies, MD,^d Bruno García, MD,^g Dae-Hyun Lee, MD,^j Paol Rojas, MD,^b Teresa Sevilla, MD,^a Renier Goncalves, MD,^a Silvio Vera, MD,^b Itziar Gómez, MSc,^a Josep Rodés-Cabau, MD, PhD,^k José A. San Román, MD, PhD^a

ABSTRACT

OBJECTIVES The aim of this study was to determine the prognosis and specific complications of patients with prosthetic mitral valves (PMVs) undergoing transcatheter aortic valve replacement (TAVR).

BACKGROUND TAVR is performed relatively often in patients with PMVs, but specific risks are not well described.

METHODS A multicenter analysis was conducted, including patients with severe symptomatic aortic stenosis who underwent TAVR at 10 centers. Patients' clinical characteristics and outcomes were evaluated according to the presence of a PMV.

RESULTS The mean age of the study population ($n = 2,414$) was 81 ± 8 years, and 48.8% were men. A total of 91 patients (3.77%) had PMVs. They were more commonly women, younger, and had higher surgical risk. PMVs were implanted a median of 14 years before TAVR, and most patients had mechanical prostheses (73.6%). Eighty-six patients (94.5%) were on long-term vitamin K inhibitor therapy, and bridging antithrombotic therapy was administered in 59 (64.8%). TAVR device embolization occurred in 6.7% (vs. 3.3% in the non-PMV group; $p = 0.127$), in all instances when distance between the PMV and the aortic annulus was <7 mm. Mortality rates did not show a difference, but the rate of bleeding was higher in patients with PMV (24.2% vs. 16.1%; $p = 0.041$), even in those treated via the transfemoral approach (22.2% vs. 13.9%; $p = 0.048$). Indeed, bleeding complications, prior atrial fibrillation, chronic obstructive pulmonary disease, surgical risk, and New York Heart Association functional class were independent predictors of mortality.

CONCLUSIONS TAVR presents similar mortality irrespective of the presence of a PMV. However, patients with PMVs had higher bleeding risk that was independently associated with higher mortality. Risk for valve embolization was relatively high, but it occurred only in patients with PMV-to-aortic annulus distances <7 mm. (J Am Coll Cardiol Intv 2017;10:1973-81) © 2017 by the American College of Cardiology Foundation.

From ^aCIBERCV, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Spain; ^bInstitute of Heart Sciences, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Spain; ^cHospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, Spain; ^dCIBERCV, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, Spain; ^eHospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain; ^fHospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain; ^gHospital Universitario Vall D'Hebron, Barcelona, Spain; ^hHospital Universitario Donostia, San Sebastián, Spain; ⁱHospital Universitario La Paz, Madrid, Spain; ^jHospital Universitario Marques de Valdecilla, Santander, Spain; ^kInstitute Universitaire de Cardiologie et Pneumologie de Québec, Ville de Québec, Québec, Canada; ^lDepartment of Medicine, University of Adelaide, Australia; and the ^mCleveland Clinic Coordinating Center for Clinical Research, Cleveland, Ohio. This work was supported by a grant from the CSC (Spain) to the Multivalvular Score Project, federal funds, and Fundación Carolina-BBVA. Dr. Amat-Santos is an advisor for Symetis. Dr. Nombela-Franco is an advisor for St. Jude Medical. Dr. Larman is an advisor for Edwards Lifesciences. Dr. Moreno is an advisor for Boston Scientific. Dr. García is an advisor for Edward Lifesciences. Dr. Rodés-Cabau is an advisor for Edwards Lifesciences, Medtronic, and St. Jude Medical. All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

Manuscript received April 12, 2017; revised manuscript received July 13, 2017; accepted July 19, 2017.



1 0 B I B L I O G R A F Í A



1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1).
2. Ferreira-González I, Pinar-Sopena J, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, González-Alujas T, et al. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: a population-based study in a Mediterranean area. *Eur J Prev Cardiol*. 2013 Dec 7;20(6):1022–30.
3. Jung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, 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;24(13):1231–43.
4. Roberts WC. Frequency by Decades of Unicuspid, Bicuspid, and Tricuspid Aortic Valves in Adults Having Isolated Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis, With or Without Associated Aortic Regurgitation. *Circulation* [Internet]. 2005 Feb 7;111(7):920–5.
5. Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The Global Burden of Aortic Stenosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(6):565–71.
6. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Mar 1;29(3):630–4.
7. Bella JN, Tang W, Kraja A, Rao DC, Hunt SC, Miller MB, et al. Genome-Wide Linkage Mapping for Valve Calcification Susceptibility Loci in Hypertensive Sibships: The Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. *Hypertension*. 2007 Mar 1;49(3):453–60.
8. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV., Peloso GM, et al. Genetic Associations with Valvular Calcification and Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 2013 Feb 7;368(6):503–12.

9. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968 Jul;38(1 Suppl):61–7.
10. Iung B, Vahanian A. Degenerative calcific aortic stenosis: a natural history. *Heart*. 2012 Nov;98(Suppl 4):iv7-iv13.
11. Kearney LG, Ord M, Buxton BF, Matalanis G, Patel SK, Burrell LM, et al. Progression of aortic stenosis in elderly patients over long-term follow up. *Int J Cardiol*. 2013 Aug 20;167(4):1226–31.
12. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Mar 1;18(3):254–75.
13. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017 Sep 21;38(36):2739–91.
14. Bach DS, Siao D, Girard SE, Duvernoy C, McCallister BD, Gualano SK. Evaluation of Patients With Severe Symptomatic Aortic Stenosis Who Do Not Undergo Aortic Valve Replacement: The Potential Role of Subjectively Overestimated Operative Risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009 Nov 1;2(6):533–9.
15. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: Why are so many denied surgery? *Eur Heart J*. 2005;26(24):2714–20.
16. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Nercolini D, et al. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Mar 21;47(6):1214–23.
17. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, et al. Articles 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared

- with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. 2015.
18. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller C, Rey J, Moses W, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2477–84.
 19. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1790–8.
 20. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609–20.
 21. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017 Apr 6 376(14):1321–31.
 22. Cortés C. Manual Cardiología y cirugía cardíaca. Curso Intensivo Mir Asturias. 2018.
 23. Nombela-Franco L, Ribeiro HB, Urena M, Allende R, Amat-Santos I, Delarochelière R, 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;63(24):2643–58.
 24. Nombela-Franco L, Eltchaninoff H, Zahn R, Testa L, Leon MB, Trillo-Nouche R, et al. Clinical impact and evolution of mitral regurgitation following transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis. 2015.
 25. Harling L, Saso S, Jarral O a., Kourliouros A, Kidher E, Athanasiou T. Aortic valve replacement for aortic stenosis in patients with concomitant mitral regurgitation: Should the mitral valve be dealt with? *Eur J Cardio-thoracic Surg*.

- 2011;40(5):1087–96.
26. Chakravarty T, Van Belle E, Jilaihawi H, Noheria A, Testa L, Bedogni F, et al. Meta-Analysis of the Impact of Mitral Regurgitation on Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2015;115(7):942–9.
 27. López Menéndez J, Polo López L, Silva Guisasola J, Centella Hernández T. Cirugía cardiovascular en España en el año 2016. Registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. *Cir Cardiovasc.* 2017;24(6):381–97.
 28. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, 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.
 29. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011 Jun 9;364(23):2187–98.
 30. Bedogni F, Latib A, De Marco F, Agnifili M, Oreglia J, Pizzocri S, 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.
 31. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Feindel CM, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation for the Treatment of Severe Symptomatic Aortic Stenosis in Patients at Very High or Prohibitive Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(11):1080–90.
 32. Gilard M, Eltchaninoff H, Lung B, Donzeau-gouge P, Chevreul K, Fajadet J, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1705–15.
 33. Zahn R, Gerckens U, Linke A, Sievert H, Kahlert P, Hambrecht R, 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.

34. D'Onofrio A, Salizzoni S, Agrifoglio M, Cota L, Luzi G, Tartara PM, et al. Medium term outcomes of transapical aortic valve implantation: results from the Italian Registry of Trans-Apical Aortic Valve Implantation. *Ann Thorac Surg.* 2013 Sep;96(3):830–5; discussion 836.
35. Sabaté M, Cánovas S, García E, Hernández Antolín R, Maroto L, Hernández JM, et al. In-hospital and mid-term predictors of mortality after transcatheter aortic valve implantation: data from the TAVI National Registry 2010-2011. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2013 Dec;66(12):949–58.
36. Testa L, Gelpi G, Bedogni F. Transcatheter Aortic Valve Implantation in a Patient with Mechanical Mitral Prosthesis : A Lesson Learned from an Intraventricular Clash. 2013;625:621–5.
37. Tzikas A, Piazza N, van Dalen BM, Schultz C, Geleijnse ML, van Geuns R-J, et al. Changes in mitral regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010 Jan 1;75(1):43–9.
38. Gotzmann M, Lindstaedt M, Bojara W, Mügge A, Germing A. Hemodynamic results and changes in myocardial function after transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J.* 2010 May;159(5):926–32.
39. De Chiara B, Moreo A, De Marco F, Musca F, Oreglia J, Lobiati E, et al. Influence of CoreValve ReValving System implantation on mitral valve function: an echocardiographic study in selected patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011 Oct 1;78(4):638–44.
40. Samim M, Stella PR, Agostoni P, Kluin J, Ramjankhan F, Sieswerda G, et al. Transcatheter aortic implantation of the Edwards-SAPIEN bioprosthesis: Insights on early benefit of TAVI on mitral regurgitation. *Int J Cardiol.* 2011 Oct 6;152(1):124–6.
41. Hekimian G, Detaint D, Messika-Zeitoun D, Attias D, Lung B, Himbert D, et al. Mitral regurgitation in patients referred for transcatheter aortic valve implantation using the Edwards Sapien prosthesis: mechanisms and early postprocedural

- changes. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012 Feb;25(2):160–5.
42. Toggweiler S, Boone RH, Rodés-Cabau J, Humphries KH, Lee M, Nombela-Franco L, et al. Transcatheter aortic valve replacement: Outcomes of patients with moderate or severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(23):2068–74.
 43. Hutter A, Bleiziffer S, Richter V, Opitz A, Hettich I, Mazzitelli D, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with concomitant mitral and tricuspid regurgitation. *Ann Thorac Surg.* 2013 Jan;95(1):77–84.
 44. Amat-Santos IJ, Revilla A, López J, Cortés C, Gutiérrez H, Serrador A, et al. Value of CT in Patients Undergoing Self-Expandable TAVR to Assess Outcomes of Concomitant Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(2):226–7.
 45. Turina J, Stark T, Seifert B, Turina M. Predictors of the long-term outcome after combined aortic and mitral valve surgery. *Circulation.* 1999 Nov 9;100(19 Suppl):II48-53.
 46. Honey M. Clinical and haemodynamic observations on combined mitral and aortic stenosis. *Br Heart J.* 1961 Sep;23:545–55.
 47. Unger P, Lancellotti P, de CD. The clinical challenge of concomitant aortic and mitral valve stenosis. *Acta Cardiol.* 2016;71(0001–5385):3–6.
 48. Kanjanauthai S, Nasir K, Katz R, Rivera JJ, Takasu J, Blumenthal RS, et al. Relationships of mitral annular calcification to cardiovascular risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis.* 2010 Dec;213(2):558–62.
 49. Foley PW, Hamaad A, El-Gendi H, Leyva F. Incidental cardiac findings on computed tomography imaging of the thorax. *BMC Res Notes.* 2010 Dec 3 [;3(1):326.
 50. Abramowitz Y, Jilaihawi H, Chakravarty T, Mack MJ, Makkar RR. Mitral Annulus Calcification. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Oct 27;66(17):1934–41.

51. Abramowitz Y, Kazuno Y, Chakravarty T, Kawamori H, Maeno Y, Anderson D, et al. Concomitant mitral annular calcification and severe aortic stenosis: Prevalence, characteristics and outcome following transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2017;38(16):1194–203.
52. Al-khadra Y, Darmoch F, Baibars M, Kaki A, Fanari Z, Alraies MC. The impact of mitral stenosis on outcomes of aortic valve stenosis patient undergoing surgical aortic valve replacement or transcatheter aortic valve replacement. *J Interv Cardiol*. 2018;(January):1–6.
53. Rankin JS, Hammill BG, Ferguson TB, Glower DD, DeLong ER, Peterson ED, et al. Determinants of operative mortality in valvular heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131(3):547–57.
54. Bajaj A, Sethi A, Rathor P, Sehgal V, Pancholy S. Impact of previous cardiac surgery on patients undergoing transcatheter aortic valve implantation : A meta-analysis. *Hear Lung J Acute Crit Care*. 2016;45(4):350–8.
55. Barbanti M, Ussia GP, Latib A, Marco F De, Fiorina C, Santoro G, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Mitral Prosthesis Letters to the Editor Blood Oxygen Level-Dependent Magnetic Resonance Imaging in Patients With Coronary Artery Disease. *JACC*. 2012;60(18):1841–2.
56. Rodés-Cabau J, Dumont E, Miró S, Doyle D, De Larochelière R, Clavel M-A, et al. Apical Aortic Valve Implantation in a Patient With a Mechanical Valve Prosthesis in Mitral Position. *Circ Cardiovasc Interv*. 2008;(1):233–5.
57. Bruschi G, De Marco F, Oreglia J, Colombo P, Fratto P, Lullo F, et al. Percutaneous Implantation of CoreValve Aortic Prostheses in Patients With a Mechanical Mitral Valve. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(5):e50–2.
58. Scherner M, Strauch JT, Haldenwang PL, Baer F, Wahlers T. Successful Transapical Aortic Valve Replacement in a Patient With a Previous Mechanical Mitral Valve Replacement. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(5):1662–3.
59. Kahlert P, Eggebrecht H, Thielmann M, Wendt D, Jakob HG, Sack S, et al.

- Transfemoral aortic valve implantation in a patient with prior mechanical mitral valve replacement. *Herz*. 2009;34(8):645–7.
60. Chao VT, Chiam PT, Tan SY. Transcatheter aortic valve implantation with preexisting mechanical mitral prosthesis - use of CT angiography. *J Invasive Cardiol* 2010;22(7):339–40.
61. García E, Albarrán A, Heredia-Mantrana J, Guerrero-Pinedo F, Rodríguez J, Hernández-Antolín R, et al. Implantación transfemoral de prótesis valvular aórtica en pacientes portadores de prótesis mitral mecánica. *Rev Española Cardiol* 2011;64(11):1052–5.
62. Soon JL, Ye J, Lichtenstein S V, Wood D, Webb JG, Cheung A. Transapical Transcatheter Aortic Valve Implantation in the Presence of a Mitral Prosthesis. 2011;58(7).
63. Drews T, Pasic M, Buz S, Unbehaun A, Dreysse S, Kukucka M, et al. Transapical aortic valve implantation after previous mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(1):84–8.
64. Beller CJ, Bekeredjian R, Krumsdorf U, Leipold R, Katus HA, Karck M, et al. Transcatheter aortic valve implantation after previous mechanical mitral valve replacement: expanding indications? *Heart Surg Forum*. 2011 Jun 15;14(3):E166-70.
65. Barbanti M, Ussia GP, Latib A, De Marco F, Fiorina C, Santoro G, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with mitral prosthesis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(18):1841–2.
66. Bruschi G, Marco F De, Barosi A, Colombo P, Botta L, Nonini S. Self-expandable transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis after mitral valve surgery. 2013;17(March):90–5.
67. Gedikli O, Kutlu M, Civelek A, Ince H. Transcatheter implantation of a CoreValve aortic prosthesis in a patient with a ball-cage mechanical mitral valve. *J Heart Valve Dis*. 2013 Sep;22(5):697–700.

68. Testa L, Gelpi G, Bedogni F. Transcatheter aortic valve implantation in a patient with mechanical mitral prosthesis: A lesson learned from an intraventricular clash. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(4):621–5.
69. Shamin M, Roy D, Brecker SJ. Transcatheter aortic valve implantation in a patient with previous Starr-Edwards mitral valve prosthesis. *Heart*. 2013;99:217–8.
70. Moon SW, Ko Y-G, Hong G-R, Lee S, Chang B-C, Shim J-K, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation in a Patient with Previous Mitral Valve Replacement. *Korean Circ J*. 2014;44(5):344–7.
71. Minol JP, Veulemanns V, Zeus T, Blehm A. Transcatheter implantation of a newly designed aortic prosthesis in a patient with a mechanical mitral valve. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(4):e202–4.
72. Latsios G, Toutouzas K, Tousoulis D, Synetos A, Stathogiannis K, Mastrokostopoulos A, et al. TAVI with the self-expandable 29 mm core valve prosthesis in a patient with a metallic mitral valve. *Int J Cardiol*. 2014;175(1):e4–5.
73. Bagur R, Kiaii B, Harle C, Goela A, Chan I, Chu MWA. Transcatheter ACURATE-TA Aortic Valve Implantation in a Patient With a Previous Mechanical Mitral Valve. *Ann Thorac Surg*. 2015;100(5):e115–7.
74. Sullivan KEO, Bch MB, Casserly I, Bch MB, Hurley J, Bch MB. Transapical JenaValve in a Patient with Mechanical Mitral Valve Prosthesis. 2015;919:916–9.
75. Sarkar K, Speciale G, Ussia GP. Core Valve Implant Failure in the Presence of Mechanical Mitral Prosthesis : Importance of Assessing Left Ventricular Outflow Tract. 2015;924:920–4.
76. Zacharoulis A, Antoniadou A, Frogoudaki A, Kolokathis F, Lekakis J. TAVR in patients with aortic stenosis and mechanical mitral valve. *Int J Cardiol* [Internet]. 2015;180(2015):226–7.

77. Maluenda G, Caorsi C, Baeza C. Transfemoral implantation of CoreValve Evolut-R aortic prosthesis in patient with prior ball-cage mechanical mitral valve prosthesis. *Cardiovasc Revasc Med*. 2016 Jun;17(4):287–9.
78. Vaquerizo B, Larman M, Lee C, Lasa G, Fuertes M, Moreno R. Implante transcatheter de prótesis aórtica repositionable en pacientes portadores de prótesis mitral mecánica. *Rev Española Cardiol*. 2016;
79. Kappetein AP, Head SJ, En Ereux PG, Piazza N, Van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: The Valve Academic Research Consortium-2 consensus document; *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145:6–23.
80. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2013;14(7):611–44.
81. Clavel MA, Pibarot Ph, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal S, Araoz PhA, Michelena HI, Cuffe C, Larose E, Miller D, Vahanian A, Enriquez-Sarano MM. Impact of Aortic Valve Calcification, as Measured by MDCT, on Survival in Patients With Aortic Stenosis: Results of an International Registry Study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(12):1202–13.
82. Smith T, Gurudevan S, Cheng V, Trento A, Derobertis M, Thomson L, et al. Assessment of the morphological features of degenerative mitral valve disease using 64-slice multi detector computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2012;6(6):415–21.
83. Ewe SH, Muratori M, van der Kley F, Pepi M, Delgado V, Tamborini G, et al. Effect of aortic regurgitation following transcatheter aortic valve implantation on outcomes. *Am J Cardiol*. 2015;115(5):664–9.
84. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Feindel CM, 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.
85. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefevre T, Treede H, et al. One-Year Outcomes of Cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: The European Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation Using the Edwards SAPIEN Valve. *Circulation*. 2011;124(4):425–33.
86. Dolor-Torres MC, Ling LH. Surgical timing of degenerative mitral regurgitation: what to consider. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2012 Dec;20(4):165–71.
87. Naoum C, Leipsic J, Cheung A, Ye J, Bilbey N, Mak G, et al. Mitral Annular Dimensions and Geometry in Patients With Functional Mitral Regurgitation and Mitral Valve Prolapse. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Mar;9(3):269–80.
88. Blackstone EH, Suri RM, Rajeswaran J, Babaliaros V, Douglas PS, Fearon WF, et al. Propensity-matched comparisons of clinical outcomes after transapical or transfemoral transcatheter aortic valve replacement a Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER)-I trial substudy. *Circulation*. 2015;131(22):1989–99.
89. 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 Española Cardiol (English Ed)*. 2017 Jul;70(7):602–4.
90. Toyota K, Ota T, Nagamine K, Koide Y, Nomura T, Yamanaka F, et al. Effect of transcatheter aortic valve implantation on intraoperative left ventricular end-diastolic pressure. *J Anesth*. 2016;1–5.
91. Kische S, D'Ancona G, Paranskaya L, Schubert J, Arsoy N, Hauenstein KH, et al. Staged total percutaneous treatment of aortic valve pathology and mitral regurgitation: Institutional experience. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013 May 1;82(4).

92. Wyler S, Emmert MY, Biaggi P, Seifert B, Grunenfelder J, Falk V, et al. What happens to functional mitral regurgitation after aortic valve replacement for aortic stenosis?. Vol. 16, Heart Surgery Forum. Carden Jennings Publishing Co. Ltd; 2013. p. E238–42.
93. Barbanti M, Webb JG, Hahn RT, Feldman T, Boone RH, Smith CR, 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;128(25):2776–84.
94. Ribeiro HB, Doyle D, Urena M, Allende R, Amat-Santos I, Pasian S, et al. Transapical Mitral Implantation of a Balloon-Expandable Valve in Native Mitral Valve Stenosis in a Patient With Previous Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(10):e137–9.
95. Barbanti M, Ussia GP, Tamburino C. Percutaneous treatment of aortic stenosis and mitral regurgitation in the same patient: first human cases description. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011 Oct 1;78(4):650–5.
96. Flannery LD, Lowery RC, Sun X, Satler L, Corso P, Pichard A, et al. Transseptal mitral valve replacement after transcatheter aortic valve implantation. *Texas Hear Inst J*. 2012;39(5):671–5.
97. de Biasi AR, Wong S-C, Salemi A. Reoperative “valve-in-valve” transapical transcatheter mitral valve replacement in a high-risk patient with a recent transapical transcatheter aortic valve replacement and a degenerated bioprosthetic mitral valve. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;epub(5):1–2.
98. Witkowski A, Ku K, Jastrze J, Witkowski A, Cardiology I. First-In-Man Simultaneous Transcatheter Aortic and Mitral Valve Replacement to Treat Severe Native Aortic and Mitral Valve Stenoses. 2015;8(10):22–4.
99. Elkharbotly A, Delago A, El-hajjar M. Case Report Simultaneous Transapical Transcatheter Aortic Valve Replacement and Transcatheter Mitral Valve

- Replacement for Native Valvular Stenosis. 2015;00(May):0–4.
100. Saurav A, Alla VM, Kaushik M, Hunter CC, Mooss A V. Outcomes of mitral valve repair compared with replacement in patients undergoing concomitant aortic valve surgery: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015 Sep;48(3):347–53.
 101. Vaturi M, Porter A, Adler Y, Shapira Y, Sahar G, Vidne B, et al. The natural history of aortic valve disease after mitral valve surgery. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 1999;33(7):2003–8.
 102. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation.* 1994;89(2):635–41.
 103. Rossi JE, Noll A, Bergmark B, McCabe JM, Nemer D, Okada DR, et al. Variability in Antithrombotic Therapy Regimens Peri-TAVR: A Single Academic Center Experience. *Cardiol Ther.* 2015;4(2):197–201.
 104. Abdul-Jawad Altisent O, Durand E, Muñoz-García AJ, Nombela-Franco L, Cheema A, Kefer J, et al. Warfarin and Antiplatelet Therapy Versus Warfarin Alone for Treating Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(16):1706–17.
 105. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2016;373(9):823–33.
 106. Dangas GD, Lefèvre T, Kupatt C, Tchetché D, Schäfer U, Dumonteil N, et al. Bivalirudin Versus Heparin Anticoagulation in Transcatheter Aortic Valve Replacement the Randomized BRAVO-3 Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(25):2860–8.
 107. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, et al. Enoxaparin vs Unfractionated Heparin in With an Intended Early Invasive Strategy. *Jama.* 2011;292(1):45–54.





Agradecimientos