



TESIS DOCTORAL

**EXPERIENCIA A LARGO PLAZO CON EL IMPLANTE PERCUTÁNEO DE
VÁLVULA AÓRTICA EN EL COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE
BADAJOZ**

JAVIER PÉREZ CERVERA

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOLOGÍA MOLECULAR Y CELULAR,
BIOMEDICINA Y BIOTECNOLOGÍA**

Conformidad de los directores:

Fdo: Prof. Dr. D. Juan Manuel Nogales Asensio

Fdo: Prof. Dr. D. José Ramón López Mínguez

Esta tesis cuenta con la autorización del director/a y codirector/a de la misma y de la Comisión Académica del programa. Dichas autorizaciones constan en el Servicio de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Extremadura.

2023

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Tomás y Soledad, por enseñarme a evitar el conformismo. Gracias papá por inculcarme los valores del esfuerzo y la constancia y tu pasión por el estudio. Gracias mamá por inculcarme tu infatigable capacidad de trabajo y de sacrificio.

A mi hermano Tomás, por su apoyo durante todos estos años y su motivación para seguir creando proyectos en común.

A mi pareja Ana, por su infinita paciencia y por toda la ayuda que me ha brindado durante la elaboración de esta tesis. Gracias por tu bondad y por tu apoyo diario, haciendo que este camino sea más sencillo. Eres un ejemplo de humanidad y de generosidad.

A mi director de tesis, el Dr. D. Juan Manuel Nogales Asensio, por haberme involucrado su interés por la investigación y el análisis estadístico. Gracias por tu ayuda desinteresada, imprescindible para que este proyecto haya podido llegar a buen puerto. Gracias por mostrar como la humildad es una virtud de los grandes médicos y de las grandes personas.

A mi codirector de tesis, el Dr. D. José Ramón López Mínguez, por su incansable labor investigadora y docente, así como por su inestimable esfuerzo en promover y difundir los principales avances de la cardiología en nuestro centro. Gracias por tu inestimable ayuda para la organización de la defensa de la tesis doctoral.

A todas las personas que de manera directa o indirecta hayan podido contribuir a la elaboración de esta tesis doctoral.

RESUMEN

Introducción y objetivos: La estenosis aórtica es la valvulopatía más prevalente en el mundo occidental, siendo la degeneración valvular el origen más frecuente de la misma. La técnica TAVI constituye actualmente el tratamiento de referencia para los pacientes de edad avanzada y alto riesgo quirúrgico, siendo además una alternativa no inferior al recambio quirúrgico en pacientes de riesgo quirúrgico intermedio y bajo. Una de las principales limitaciones para extender el empleo de esta técnica a pacientes más jóvenes es la escasa evidencia existente sobre la supervivencia y la degeneración protésica a largo plazo. Nuestro objetivo fue determinar la supervivencia a largo plazo de los pacientes tras el implante de la prótesis y los predictores de mortalidad, así como la incidencia acumulada de degeneración protésica a largo plazo y sus predictores de desarrollo, y la incidencia de las principales complicaciones asociadas al procedimiento y sus predictores de aparición.

Métodos y resultados: Se incluyeron 505 pacientes consecutivos sometidos a implante de TAVI entre junio de 2009 y mayo de 2022. Se realizó un estudio observacional y retrospectivo con sentido hacia delante de carácter descriptivo e inferencial. La edad media de los pacientes fue de $80,85 \pm 5,35$ años, siendo el 55,64% mujeres. La tasa de éxito en el procedimiento fue del 91,68%. La mediana de supervivencia fue de 73,67 meses. La supervivencia libre de eventos al final del undécimo año de seguimiento fue del 21,56%. La diabetes, la EPOC, el BRDHH y el BRIHH previos al implante, la IRA post-implante, el ictus peri-procedimiento y los reingresos fueron predictores independientes de mortalidad. La incidencia acumulada de degeneración protésica al final del noveno año de seguimiento ecocardiográfico fue del 18,03%. El procedimiento *valve in valve*, la mala posición de la prótesis y la presencia de leak periprotésico fueron predictores independientes de degeneración protésica. El

trastorno de conducción más frecuentemente desarrollado tras el implante fue el BRIHH. El 14,46% de los pacientes precisó de implante de marcapasos definitivo. La incidencia de ictus se situó en el 5,94%, ocurriendo en el 36,67% de los casos en las primeras 24 horas tras el procedimiento. La incidencia de complicaciones vasculares fue del 4,75% y la de complicaciones hemorrágicas del 1,58%. El 10,3% de los pacientes desarrolló IRA tras el procedimiento y el 21,19% presentó insuficiencia periprotésica.

Conclusiones: Los resultados obtenidos de este estudio son relevantes. Por un lado, se trata de uno de los pocos trabajos existentes que aporta nueva información sobre la supervivencia y la degeneración protésica más allá de los ocho años de seguimiento. Por otro lado, los resultados obtenidos son equiparables y en algunos casos ligeramente superiores a los mostrados por los principales estudios realizados hasta la fecha.

ÍNDICE

RESUMEN	7
1. INTRODUCCIÓN	14
1.1. Anatomía valvular y función	15
1.2. Patología valvular	17
1.3. Epidemiología y diagnóstico de la estenosis aórtica severa	17
1.4. Fisiopatología de la estenosis aórtica severa	20
1.5. Clínica y pronóstico de la estenosis aórtica severa.....	22
1.6. Tratamiento de la estenosis aórtica severa	24
1.7. Historia y descripción del implante de TAVI.....	36
1.8. Tipos de prótesis y sus características	38
1.9. Evaluación de los pacientes previa al procedimiento	46
1.10. Complicaciones periprocedimiento	51
1.10.1. Insuficiencia perivalvular	53
1.10.2. Eventos hemorrágicos	58
1.10.3. Complicaciones vasculares	62
1.10.4. Ictus	66
1.10.5. Insuficiencia renal aguda.....	72
1.10.6. Trastornos de conducción	75
1.11. Degeneración protésica: recambio quirúrgico vs TAVI.....	81
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO	88
2.1. Justificación	89
2.2. Objetivos.....	89
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	92
3.1. Búsqueda bibliográfica.	93
3.2. Muestra a estudio.....	93
3.3. Descripción del proceso.....	94
3.4. Selección de variables	98
3.5. Recogida de datos	98
3.6. Diseño del estudio	99
3.7. Análisis estadístico	99
3.8. Materiales	101
3.9. Consideraciones éticas.....	101
3.10. Declaración de originalidad.....	102
4. RESULTADOS	104
4.1. Características clínicas	105
4.2. Características analíticas.....	111

4.3. Características electrocardiográficas	112
4.4. Características ecocardiográficas basales y al alta	113
4.5. Características de tomografía computarizada.....	117
4.6. Descripción de los procedimientos. Tipos de prótesis empleados. Duración del ingreso.	119
4.7. Objetivo principal: evaluación supervivencia de los pacientes sometidos a implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) y del desarrollo de degeneración protésica a corto, medio y largo plazo. Predictores de supervivencia y de degeneración protésica.	125
Análisis de supervivencia	125
Evaluación de la degeneración protésica.....	133
4.8. Objetivos secundarios.....	138
4.8.1. Incidencia de trastornos de conducción y necesidad de implante de marcapasos definitivo. Predictores de necesidad de marcapasos definitivo.....	138
4.8.2. Incidencia de ictus. Predictores de desarrollo de ictus.....	142
4.8.3. Incidencia de complicaciones vasculares. Predictores de aparición de complicaciones vasculares	144
4.8.4. Incidencia de complicaciones hemorrágicas. Predictores de aparición de eventos hemorrágicos	146
4.8.5. Incidencia de insuficiencia renal aguda tras el implante. Predictores para su desarrollo	147
4.8.6. Incidencia de insuficiencia periprotésica. Predictores de aparición de insuficiencia periprotésica.....	150
5. DISCUSIÓN	153
5.1. Diseño y población de estudio. Selección de variables. Volumen del centro... ..	154
5.2. Objetivo principal	157
5.2.1. Supervivencia de los pacientes sometidos a implante de TAVI	157
Factores predictores de mortalidad	160
5.2.2. Degeneración protésica	167
Factores predictores de degeneración protésica	170
5.3. Objetivos secundarios	174
5.3.1. Trastornos de conducción y necesidad de marcapasos definitivo	174
5.3.2. Incidencia de ictus y factores predictores de su desarrollo	178
5.3.3. Incidencia de complicaciones vasculares y sus predictores	181
5.3.4. Incidencia de complicaciones hemorrágicas y sus predictores	183
5.3.5. Incidencia de insuficiencia renal aguda y sus predictores.....	184
5.3.6. Incidencia de insuficiencia periprotésica y sus predictores	187

6. CONCLUSIONES	191
6.1. Objetivos principales	192
6.2. Objetivos secundarios.....	193
7. LIMITACIONES.....	196
8. BIBLIOGRAFÍA	199
9. ANEXOS	236

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Anatomía valvular y función

Las válvulas cardíacas son estructuras formadas fundamentalmente por matriz extracelular con un grado de organización extraordinariamente elevado junto a células intersticiales rodeadas de una capa de células endoteliales. Esta matriz extracelular se conforma a su vez de al menos tres estratos bien diferenciados con contenido predominante de proteoglicanos, elastina y colágeno respectivamente. Estos componentes confieren diferentes propiedades mecánicas a los velos valvulares y a las estructuras de soporte. Las enfermedades valvulares aparecen en gran medida cuando se produce un deterioro de esta matriz extracelular, que en numerosas ocasiones lleva asociado un proceso concomitante de desorganización celular y de calcificación.

La función fundamental de las válvulas es favorecer el flujo anterógrado de la sangre de manera coordinada durante el ciclo cardíaco.

Las válvulas aurículo-ventriculares (AV), mitral y tricúspide, poseen velos y las válvulas semilunares (SL), aórtica y pulmonar, poseen cúspides, aunque en el caso de estas últimas ambos términos se emplean de manera indiferente. Ambos tipos de válvulas presentan también diferentes estructuras de anclaje; las válvulas AV poseen un anillo valvular fibroso, el cual está conectado al músculo cardíaco de manera similar a como lo hace un tendón al músculo esquelético. En este anillo se insertan los velos valvulares, que son estructuras alargadas y asimétricas, unidas desde su borde libre a su respectivo ventrículo a través de un aparato subvalvular formado por las cuerdas tendinosas que se unen a los músculos papilares. Por otro lado, las válvulas semilunares crean su propia estructura de soporte involucrando a la raíz de la arteria correspondiente. El sistema de soporte de la válvula aórtica es una estructura formada a partir del anillo fibroso de la misma y del tejido arterial que engloba hasta los senos de

Valsalva. La válvula pulmonar, por otro lado, presenta un anillo poco definido y menos relevante.

La válvula mitral se compone, entre otras estructuras, de dos velos, uno anterior y otro posterior, mientras que la válvula tricúspide posee tres de estas estructuras: un velo anterior, otro posterior y uno septal. Se diferencian en que esta última tiene un mayor número de músculos papilares y estos se encuentran organizados de manera imprecisa. La válvula aórtica presenta tres cúspides; la no coronariana, la coronariana derecha y la coronariana izquierda, de acuerdo a su relación con el origen de dichas arterias coronarias. La válvula pulmonar se encuentra en una posición algo anterior y lateralizada a la izquierda respecto a la válvula aórtica, encontrándose sus cúspides en posición enfrentadas entre sí, alineadas en un plano ortogonal.

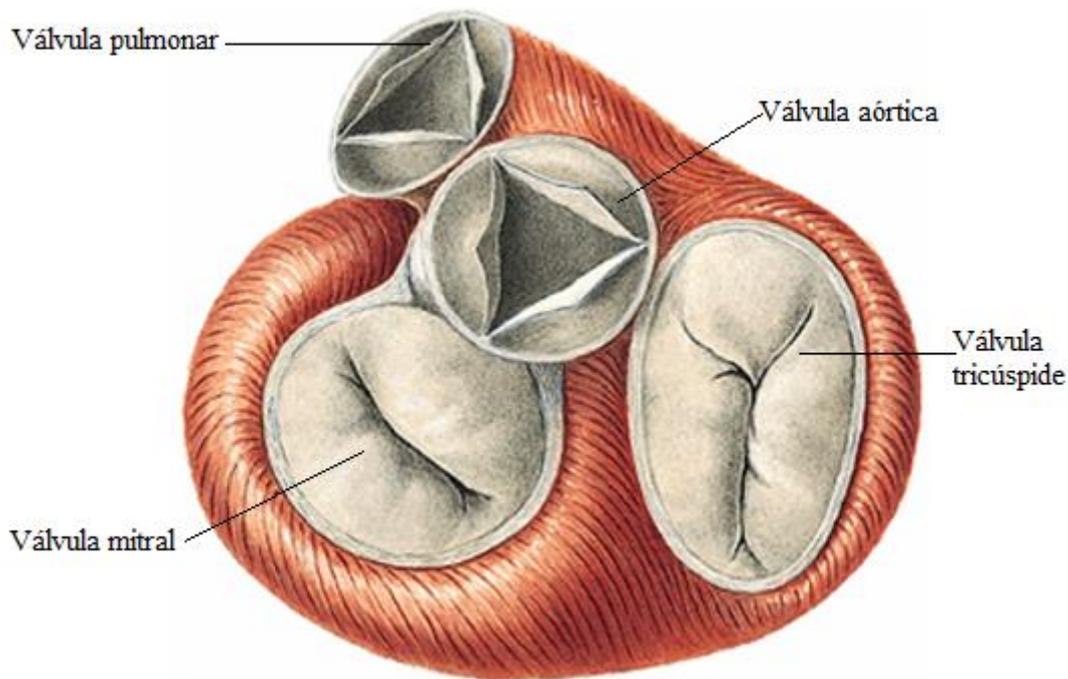


Figura 1. Representación de las válvulas cardíacas. Adaptada del atlas de anatomía humana “Sobotta: Atlas de Anatomía Humana, 22ª Edición”¹.

El espesor de las válvulas es variable, pero generalmente es inferior a 1mm en todas ellas. Las válvulas aurículo-ventriculares son habitualmente algo más gruesas que las semilunares. Lo mismo sucede con las válvulas correspondientes al lado izquierdo del corazón².

1.2. Patología valvular

La patología valvular se categoriza principalmente en cuadros de estenosis e insuficiencias valvulares. El origen de estas alteraciones puede ser primario, cuando la causa está en una afectación orgánica de la válvula, o secundario, cuando se produce debido a alteraciones en estructuras interdependientes con el tejido valvular. Las causas secundarias afectan principalmente al desarrollo de insuficiencias valvulares, mientras que habitualmente las estenosis son afectaciones primarias valvulares.

1.3. Epidemiología y diagnóstico de la estenosis aórtica severa

La estenosis aórtica es la valvulopatía más prevalente en el mundo occidental, siendo el origen degenerativo la principal etiología de la misma tanto en la población general como en la población mayor de 65 años. Se estima que la prevalencia de estenosis aórtica en la población mayor de 65 años es aproximadamente un 3%, mientras que en la población mayor de 85 años se aproxima al 7,5%³. Otras etiologías menos frecuentes son las anomalías congénitas de la válvula, entre las que destaca la válvula aórtica bicúspide, y el origen reumático. Se trata de una patología que, en general, presenta una evolución dilatada en el tiempo en la que la gravedad de la obstrucción valvular va aumentando de manera gradual a lo largo de los años, lo que conlleva un período de latencia en el que la estenosis solamente es leve o moderada y durante el cual los pacientes se mantienen asintomáticos y tienen un pronóstico similar al de la población de su rango etario sin dicha patología. No obstante, un porcentaje

nada despreciable de estos pacientes presenta una progresión más rápida de la obstrucción (definida como un progreso anual en la velocidad máxima transaórtica $>0,3\text{m/s}$), lo que conlleva un pronóstico y una supervivencia libre de eventos inferior a la que presentan los pacientes con una progresión más lenta de la misma⁴.

El diagnóstico de la estenosis aórtica severa se realiza siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica⁵. Habitualmente, este proceso se lleva a cabo mediante ecocardiografía transtorácica, principalmente a través de la medición de los gradientes transvalvulares (siendo el gradiente medio el parámetro más robusto) y el área valvular. Atendiendo a estos parámetros, encontramos cuatro categorías de estenosis aórtica:

- Estenosis aórtica de gradiente elevado: es la forma clásica. Se define por un gradiente medio $\geq 40\text{mmHg}$, una velocidad pico $\geq 4\text{m/s}$ y un área valvular 1cm^2 ($\leq 0,6\text{cm}^2/\text{m}^2$).
- Estenosis aórtica de bajo flujo-bajo gradiente con fracción de eyección reducida. Se define por un gradiente medio $< 40\text{mmHg}$, un área valvular $\leq 1\text{cm}^2$, fracción de eyección $< 50\%$ y un índice de volumen sistólico $\leq 35\text{ml}/\text{m}^2$. Se recomienda la realización de un ecocardiograma de estrés con Dobutamina a dosis bajas para distinguir entre estenosis realmente severa y pseudo-severa (aumentaría el área valvular $> 1\text{cm}^2$ al aumentar el flujo) e identificar a los pacientes sin reserva contráctil.
- Estenosis aórtica de bajo flujo-bajo gradiente con fracción de eyección preservada. Definida por un gradiente medio $< 40\text{mmHg}$, un área valvular $\leq 1\text{cm}^2$, fracción de eyección $\geq 50\%$ y un índice de volumen sistólico $\leq 35\text{ml}/\text{m}^2$. Esta situación puede derivarse de entidades que asocien un bajo volumen sistólico, como la presencia de insuficiencia mitral significativa, insuficiencia

tricuspídea severa, estenosis mitral severa o disfunción ventricular derecha, entre otras. El diagnóstico puede ser complejo en estas situaciones y el empleo del *score* calcio valvular mediante TC cardíaco puede ser de utilidad para el diagnóstico.

- Estenosis aórtica de flujo normal y bajo gradiente con fracción de eyección preservada. Definida por un gradiente medio $<40\text{mmHg}$, un área valvular $\leq 1\text{cm}^2$ y un índice de volumen sistólico $\geq 35\text{ml/m}^2$. Por lo general suelen ser pacientes con un grado moderado de estenosis.

Otros parámetros pueden ser útiles en el diagnóstico de casos dudosos, como es el índice de velocidad Doppler, calculado a través del cociente entre la integral de velocidad-tiempo (IVT) en el tracto de salida del ventrículo izquierdo y a través de la válvula aórtica (un valor $<0,25$ sugiere la presencia de estenosis aórtica severa). La evaluación del grado de calcificación valvular mediante TC también puede ayudar en casos con datos discordantes. Valores superiores a las 3000 unidades Agatston en varones o a 1600 en mujeres hablan de una alta probabilidad de estenosis aórtica severa.

1.4. Fisiopatología de la estenosis aórtica severa

Desde el punto de vista fisiopatológico, la estenosis aórtica consiste en una reducción del área valvular aórtica que produce un aumento crónico de las presiones del ventrículo izquierdo, lo cual da lugar a una hipertrofia concéntrica del mismo como mecanismo compensador que permite temporalmente compensar ese aumento de poscarga, manteniéndose de esta manera la función sistólica del ventrículo. Sin embargo, este aumento de masa del ventrículo izquierdo origina la aparición de disfunción diastólica. En los pacientes con esta patología la contracción auricular contribuye de manera fundamental al llenado del ventrículo izquierdo, ya que aumenta la presión telediastólica del ventrículo izquierdo sin elevar la presión media de la aurícula izquierda. Esto evita que las presiones venosas y capilar pulmonar se eleven por encima de niveles que originarían congestión pulmonar, al mismo tiempo que facilita el mantenimiento de presiones de llenado adecuadas para garantizar una contracción eficaz del ventrículo izquierdo hipertrofiado. Este es la causa por la que la entrada en fibrilación auricular o la presencia de disociación aurículo-ventricular son mal toleradas por los pacientes con estenosis aórtica severa.

El gasto cardíaco en los pacientes con estenosis aórtica severa se considera fijo o cuasi fijo. En reposo, el gasto se encuentra dentro de los rangos de la normalidad. Sin embargo, con el ejercicio, el aumento del gasto cardíaco se encuentra muy limitado y dependerá fundamentalmente del aumento de la frecuencia cardíaca, ya que el volumen eyectivo no se modifica. Durante el ejercicio, en los pacientes en los que la estenosis aórtica no es severa, se produce un aumento ligero del área valvular. Sin embargo, cuando esta ya es severa, el área valvular se hace fija, lo que genera un aumento de gradientes y velocidades transvalvulares y que la presión arterial presente una respuesta anómala al ejercicio, con elevaciones inferiores a 10mmHg.

Los pacientes con estenosis aórtica desarrollan también isquemia, que es secundaria tanto al aumento del consumo miocárdico de oxígeno como a la disminución del aporte del mismo. Sobre el primero influye el aumento de la masa miocárdica a consecuencia del aumento de la presión sistólica del VI y a la prolongación del tiempo de eyección del ventrículo izquierdo. Sobre el segundo también influye dicha prolongación, ya que acorta el período diastólico limitando el tiempo de perfusión coronaria, junto al aumento de la presión telediastólica del VI, lo cual disminuye la perfusión coronaria al reducirse el gradiente de presión entre aorta y VI durante la diástole.

1.5. Clínica y pronóstico de la estenosis aórtica severa

Por lo general, el pronóstico vital de los pacientes con estenosis aórtica es bueno mientras esta es asintomática. Las principales manifestaciones clínicas de esta patología son la disnea de esfuerzo, la angina, el síncope, y en aquellas situaciones muy avanzadas, la insuficiencia cardíaca. Una vez que aparecen los síntomas, el pronóstico cae de manera considerable, presentando una supervivencia en torno a 2 años para aquellos pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca, en torno a 3 años para aquellos que presentan episodios sincopales y de 5 años para aquellos con cuadro de angina no sometidos a procedimientos de sustitución valvular^{6,7}. El síntoma más frecuentemente presentado es la disnea de esfuerzo, que puede ser secundario a la disfunción diastólica que suelen tener estos pacientes a consecuencia de la hipertrofia ventricular izquierda que desarrollan como mecanismo compensador de la elevada poscarga inherente a esta patología. Esto puede dar lugar a un aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo (VI), derivando en congestión pulmonar. Otro mecanismo implicado podría ser la limitación para aumentar el gasto cardíaco durante el ejercicio. La angina suele ser similar a la provocada por la enfermedad arterial coronaria (EAC), manifestándose con el esfuerzo y cediendo con el reposo. Es cierto que una gran parte de los pacientes con estenosis aórtica severa presentan enfermedad coronaria significativa asociada, lo cual es entendible ya que comparten un gran registro de factores de riesgo en común. En aquellos pacientes en los que la angina no pueda ser atribuida a la presencia de enfermedad arterial coronaria, esta podría ser atribuida al aumento de la demanda de oxígeno por el miocardio hipertrofiado junto a una reducción en el transporte de oxígeno causada por la compresión excesiva de los vasos coronarios.

Los episodios sincopales suelen producirse durante el ejercicio y son debidos a una caída en la perfusión cerebral secundaria a cifras de tensión arterial bajas,

consecuencia de la vasodilatación sistémica que se produce durante el ejercicio en presencia de un gasto cardíaco fijo debido a la estenosis severa. En ocasiones pueden ocurrir episodios en reposo, que podrían ser causados por paroxismos de fibrilación auricular que privan del aporte de la contracción auricular al llenado ventricular, lo cual produce una caída brusca en el gasto cardíaco (aproximadamente el aporte de la “patada” auricular supone un 25% del llenado ventricular) o por la aparición transitoria de bloqueos aurículo-ventriculares secundarios al deterioro del sistema de conducción por extensión de la calcificación de la válvula hasta el mismo.

Ocasionalmente, los pacientes con estenosis aórtica severa presentan episodios de hemorragias digestivas. Estos son debidos en muchos casos a la presencia de angiodisplasias colónicas asociadas a la estenosis aórtica. Este cuadro es conocido como Síndrome de Heyde⁸.

1.6. Tratamiento de la estenosis aórtica severa

No existe ningún tratamiento médico hasta la fecha que interfiera en el curso de la estenosis aórtica y son escasos los fármacos que tienen impacto sobre la supervivencia. Por tanto, el empleo de fármacos en esta patología irá destinado al alivio sintomático de los pacientes. Es importante conocer que el empleo de diuréticos en los pacientes con estenosis aórtica severa debe realizarse de manera precavida cuando existan datos de congestión, ya que un uso excesivo de los mismos puede producir una disminución importante del volumen intravascular con la consiguiente caída de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y reducción del gasto cardíaco.

El empleo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) ha demostrado cierto beneficio en aquellos pacientes con estenosis aórtica severa que desarrollan disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

Existe controversia sobre el empleo de beta-bloqueantes en pacientes con estenosis aórtica severa, ya que por su efecto inotrópico negativo pueden dar lugar a una disminución del gasto cardíaco y empeorar los síntomas, no recomendándose habitualmente su uso.

Por último, y pese a que la estenosis aórtica comparte con la aterosclerosis los niveles elevados de lipoproteínas en sangre como factor de riesgo, no se ha conseguido demostrar que el empleo de fármacos hipolipemiantes retrase o invierta el progreso de la enfermedad^{9,10}.

El recambio valvular sigue siendo el gold standard en el manejo de la estenosis aórtica severa. Dicha intervención consiste en la sustitución de la válvula nativa por una prótesis mecánica o biológica. Las indicaciones para la sustitución valvular en pacientes con estenosis aórtica severa son^{5,11}:

- Pacientes sintomáticos.

- Pacientes asintomáticos:
 - Con disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección <50%)
 - Con aparición de síntomas o respuesta tensional paradójica (por debajo de la basal) durante una ergometría.
 - Pacientes que sin ser físicamente activos presenten factores de riesgo asociados (velocidad pico >5,5m/s; calcificación valvular severa con una progresión de la velocidad pico >0,3m/s al año; elevación de las neurohormonas (tres veces el nivel correspondiente para su edad y sexo) sin otra explicación; hipertensión pulmonar severa (>60mmHg)).

Esta sustitución valvular puede llevarse a cabo mediante cirugía convencional o mediante el implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI). Inicialmente el uso de TAVI se destinaba exclusivamente a aquellos pacientes con un riesgo quirúrgico elevado que no podrían ser sometidos a recambio quirúrgico. Fue el estudio PARTNER el que abrió esta nueva opción terapéutica. Dicho estudio fue dividido en dos cohortes poblacionales en función de si la población a estudio era todavía elegible para ser candidata a cirugía. Los resultados obtenidos con la cohorte B del estudio PARTNER (o PARTNER-B) fueron publicados a finales de 2010. Este ensayo clínico demostró que el implante de TAVI en pacientes con estenosis aórtica severa sintomática no candidatos a cirugía producía una mejora muy sustancial de la supervivencia así como de la clase funcional en comparación con el tratamiento médico estándar¹².

Tabla 1

Resultados de mortalidad obtenidos en el estudio PARTNER-B¹².

Terapia	Mortalidad a 1 año (p<0,001)	Mortalidad a 2 años (p<0,001)
TAVI	30,7%	43,3%
Tratamiento médico	50,7%	68%

Tabla 2

Prevalencia de clase I-II de la NYHA en función del tratamiento recibido¹².

Terapia	Clase I-II NYHA (p<0,001)
TAVI	75%
Tratamiento médico	42%

Los resultados de la cohorte A (o PARTNER-A) fueron publicados aproximadamente un año después. Aquí se demostró la no inferioridad de la técnica TAVI frente al recambio valvular quirúrgico en pacientes de alto riesgo quirúrgico, pero todavía elegibles para cirugía. Estos eran definidos así cuando presentasen un *score* de riesgo superior al 10%. Este riesgo quirúrgico era definido en base a la puntuación obtenida en un modelo predictor de riesgo creado por la Sociedad de Cirugía Torácica (STS por sus siglas en inglés), que estimaba la mortalidad a 30 días tras la cirugía¹³. Se estableció como criterio para aceptar la no inferioridad que el límite superior del intervalo de confianza del 95% para la diferencia de mortalidad entre ambos grupos fuese inferior a 7,5 puntos porcentuales.

Tabla 3

Resultados de mortalidad obtenidos en el estudio PARTNER-A¹³.

Terapia	Mortalidad a 30 días (p=0,07)	Mortalidad a 1 año (p<0,44)	Mortalidad a 2 años (p<0,78)
TAVI	6,5%	26,8%	35%
Recambio quirúrgico	3,4%	24,2%	34%

A mitad del año 2016 se publicó el estudio PARTNER-2, en el cuál se demostraba que, en pacientes con estenosis aórtica severa y riesgo quirúrgico intermedio, el empleo de TAVI en comparación con el recambio valvular quirúrgico era, al menos, no inferior a este (p=0,001 para no inferioridad), obteniéndose incluso

mejores resultados en la cohorte de acceso transfemoral que con la cirugía en el objetivo primario de mortalidad por cualquier causa o ictus inhabilitante. Además, en el análisis de los objetivos secundarios, el implante de TAVI presentaba ventajas adicionales sobre la cirugía: menor tasa de sangrados que supusieran amenaza vital (10,4% vs 43,4%; $p < 0,001$); menor tasa de fracaso renal agudo (1,3% vs 3,1%; $p = 0,006$); y menor tasa de desarrollo de fibrilación auricular (FA) de novo (9,1% vs 26,4%; $p < 0,001$). No hubo diferencias en la necesidad de implante de marcapasos permanentes a 30 días. El riesgo quirúrgico era definido de nuevo en función de la puntuación obtenida en la escala de la Sociedad de Cirugía Torácica (STS). De esta manera, se definían como pacientes con riesgo intermedio aquellos que presentasen un *score* de riesgo de al menos el 4%. El comité evaluador de los casos estableció como límite superior un riesgo del 8%.

Desde el punto de vista ecocardiográfico (y hemodinámico), este estudio presentaba unos resultados interesantes, ya que en él los pacientes sometidos al implante de un dispositivo TAVI mostraban gradientes transvalvulares significativamente inferiores y áreas valvulares significativamente mayores a las de aquellos pacientes que fueron sometidos a recambio quirúrgico. No obstante, los pacientes con TAVI presentaban regurgitación paravalvular con mayor frecuencia y severidad que los pacientes sometidos a recambio quirúrgico¹⁴.

Tabla 4

Resultados del cumplimiento del objetivo primario obtenidos en el estudio PARTNER-2¹⁴.

Objetivo primario	TAVI	Recambio quirúrgico	Valor P
Mortalidad/ ictus inhabilitante a 30 días	6,1%	8%	0,11
Mortalidad/ ictus inhabilitante a 1 año	14,5%	16,4%	0,24
Mortalidad/ ictus inhabilitante a 2 años	19,3%	21,1%	0,33

Los resultados presentados en este estudio se vieron reflejados en las guías europeas de práctica clínica sobre el manejo de las valvulopatías de los años 2017 y 2021. En su apartado destinado a la estenosis aórtica se incluyen una serie de parámetros a valorar para decidir qué terapia será más apropiada para el paciente, si el recambio quirúrgico o el implante de TAVI, entre los que se encuentra tener un riesgo quirúrgico intermedio o alto según la escala STS^{5,11}.

Tabla 5

Tabla comparativa de características a favor de TAVI o recambio valvular quirúrgico.

Características	A favor de TAVI	A favor de RQVA
STS <4%		+
STS >4%	+	
Comorbilidad grave asociada	+	
<75 años de edad		+
>75 años de edad	+	
Cirugía cardíaca previa	+	
Fragilidad	+	
Movilidad restringida u otras condiciones que limiten el proceso de rehabilitación post procedimiento	+	
Sospecha de endocarditis		+
Acceso favorable para TAVI	+	
Acceso desfavorable para TAVI		+
Secuelas de radiación torácica	+	
Aorta en porcelana	+	
Presencia de injertos coronarios intactos que se pondrían en riesgo con la realización de esternotomía	+	
Disparidad prevista entre paciente y prótesis	+	
Deformación torácica grave y/o escoliosis	+	
Distancia escasa entre anillo aórtico y ostium coronario		+
Tamaño de anillo aórtico inadecuado para TAVI		+
Morfología de raíz aórtica inadecuada para TAVI		+
Morfología valvular (bicúspide, grado y tipo de calcificación) inadecuada para TAVI		+
Presencia de trombos en Aorta o VI		+
EAC grave que requiera CABG		+
Valvulopatía mitral primaria que se pueda tratar quirúrgicamente		+
Valvulopatía tricuspídea grave		+
Aneurisma de Aorta ascendente		+
Hipertrofia septal que requiera miectomía		+

Adaptada de las “Guías ESC/EACTS 2017 sobre el tratamiento de las valvulopatías”¹¹.

A mediados de 2019 vio la luz el estudio denominado PARTNER 3, en el que se analizaron los resultados obtenidos en población de riesgo quirúrgico bajo (con un *score* <4% en la escala STS) que fue aleatorizada a implante de TAVI o a recambio valvular quirúrgico. Este estudio demostró tanto la no inferioridad como la superioridad del procedimiento percutáneo en el objetivo primario de muerte por cualquier causa, ictus o rehospitalización. Se prefijó una diferencia máxima de 6 puntos porcentuales entre los extremos superiores de los intervalos de confianza para la comparación del objetivo primario compuesto a 1 año entre TAVI y recambio quirúrgico, aceptándose la no inferioridad si la diferencia entre ambos a favor de la cirugía fuese inferior a esos 6 puntos. No solamente demostró la no inferioridad, si no que los pacientes con implante de TAVI presentaron una incidencia de 6,6 puntos porcentuales menor del evento compuesto (8,5% vs 15,1%; diferencia absoluta: 6,6 puntos porcentuales; IC al 95% (-10,8 a -2,5); $p < 0,001$ para no inferioridad). Habiéndose cumplido la no inferioridad, se decidió realizar el análisis de superioridad, obteniéndose un Hazard Ratio de 0,54 (IC al 95%: 0,37 a 0,79) ($p = 0,001$ para superioridad)¹⁵.

Tabla 6

Resultados de cumplimiento de objetivo primario compuesto obtenidos en el estudio PARTNER-3¹⁵.

Terapia	Objetivo primario compuesto a 30 días	Objetivo primario compuesto a 1 año	Hazard ratio (IC al 95%)
TAVI	4,2%	8,5%	0,45 (0,27-0,76)
Recambio quirúrgico	9,3%	15,1%	0,54 (0,37-0,79)

Tabla 7

Resultados de cumplimiento de objetivos primarios individuales obtenidos en el estudio PARTNER-3¹⁵.

Objetivos	TAVI	Recambio quirúrgico	Hazard Ratio (IC al 95%)
Mortalidad por cualquier causa a 1 año	1%	2,5%	0,41 (0,14-1,17)
Ictus a 1 año	1,2%	3,1%	0,38 (0,15-1)
Tasa de rehospitalización a 1 año	7,3%	11%	0,65 (0,42-1)

En cuanto a los objetivos secundarios, el implante de TAVI presentó a 30 días menor incidencia de fibrilación auricular de nueva aparición, un índice de estancia hospitalaria más corto y un índice pronóstico mejor que el recambio valvular quirúrgico.

Desde el punto de vista ecocardiográfico, y a diferencia de lo mostrado en el estudio precedente (PARTNER-2), no se hallaron diferencias significativas en cuanto al área valvular ni en cuanto a los gradientes transvalvulares. Se mantuvo una mayor incidencia de regurgitación paravalvular ligera en los pacientes sometidos a implante de TAVI, no existiendo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de las de mayor severidad¹⁵.

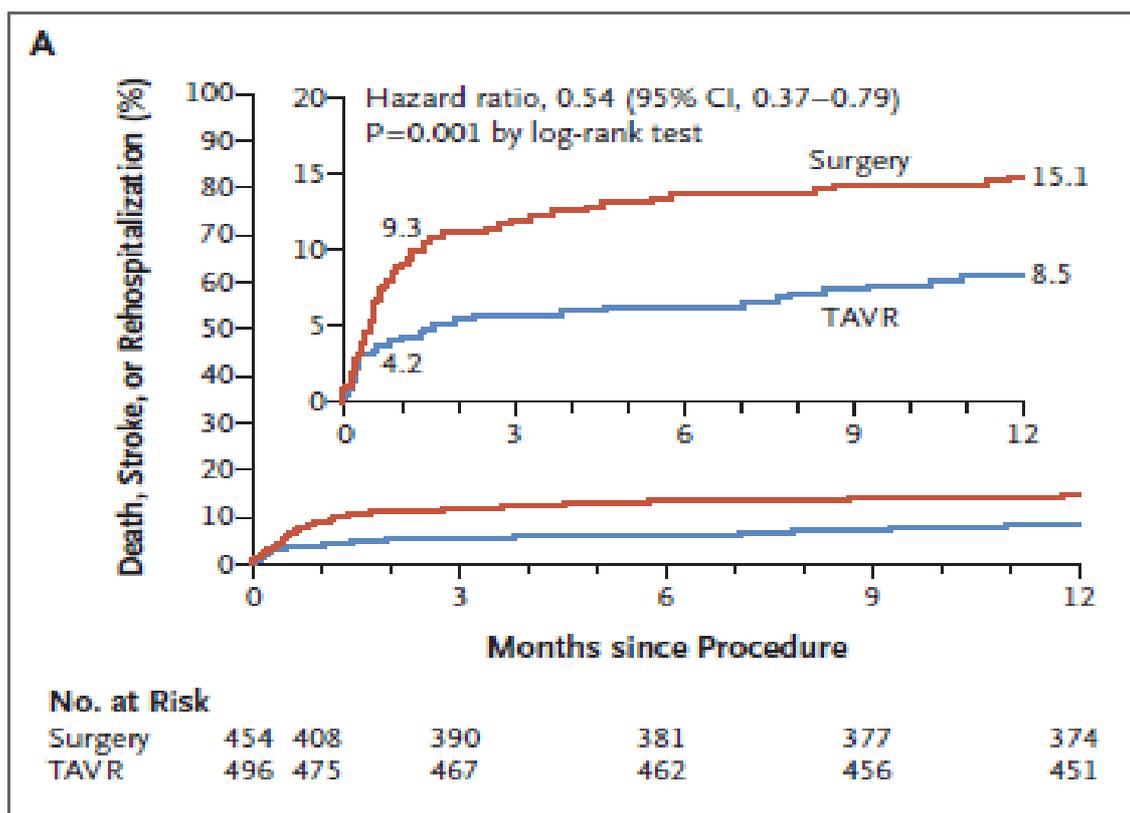


Figura 2. Comparación del objetivo primario compuesto en pacientes sometidos a implante de TAVI vs recambio valvular quirúrgico. Adaptada del estudio de Mack et al. “Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. PARTNER-3”¹⁵.

Además de los tres ensayos anteriores (PARTNER), en los que las prótesis valvulares evaluadas eran de tipo expandible con balón, cabe destacar, entre otros muchos estudios, que en el año 2014 se publicó el ensayo CoreValve US Pivotal Trial. Este fue un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de no inferioridad en el que se comparó el empleo de la técnica TAVI con una prótesis auto-expandible con el recambio quirúrgico en pacientes de elevado riesgo quirúrgico. La muestra final de individuos fue de 795 individuos divididos en dos cohortes. Una de ellas, de 390 individuos, estaba formada por pacientes sometidos a TAVI, y otra, de 357 individuos, formada por aquellos pacientes a los que se les realizó un recambio de válvula aórtica. El criterio de no inferioridad fue prefijado en una diferencia de riesgo de 7,5 puntos

porcentuales entre ambos grupos. Dicho criterio fue cumplido, demostrándose que el empleo de TAVI con esta prótesis auto-expandible era, al menos, no inferior a la cirugía en términos de supervivencia a un año. Al cumplirse la no inferioridad se planteó un análisis de superioridad, en el que se demostró igualmente que el empleo de TAVI era superior a la cirugía.

La tasa de eventos adversos mayores cardiovasculares y cerebrovasculares fue significativamente inferior en el grupo de TAVI. No hubo diferencias significativas en cuanto a la tasa de ictus entre ambas técnicas.

En cuanto a las complicaciones relacionadas con el procedimiento, la presencia de complicaciones vasculares mayores y la necesidad de marcapasos definitivo fueron significativamente más frecuentes en el grupo de TAVI. No obstante, la presencia de sangrado, fracaso renal agudo y la aparición de fibrilación auricular de novo o el empeoramiento de la misma fueron significativamente más frecuentes en el grupo de cirugía¹⁶.

Tabla 8

*Resultados obtenidos en el ensayo CoreValve US Pivotal Trial de Adams et al. "CoreValve US Pivotal Trial"*¹⁶.

Técnica	Mortalidad a 1 año (p<0,001 no inferioridad; p=0,04 superioridad)	Eventos adversos mayores cardio y cerebrovasculares (p=0,03)
TAVI CoreValve	14,2%	20,4%
Recambio quirúrgico	19,1%	27,3%

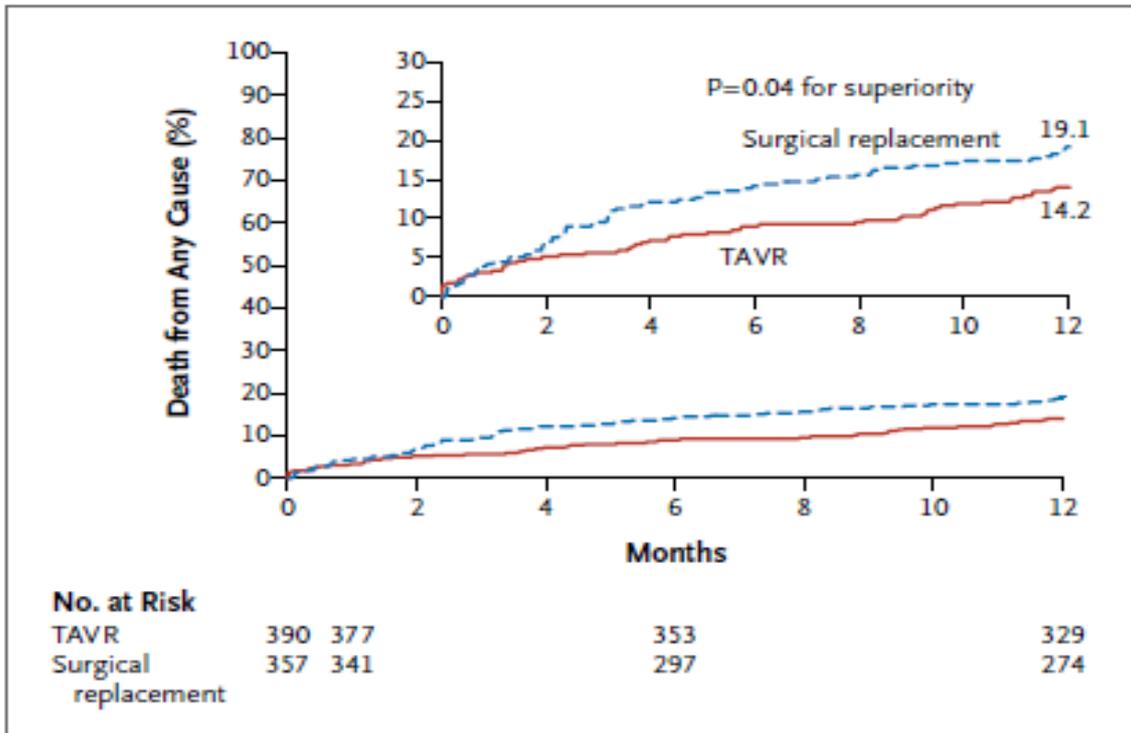


Figura 3. Comparación del objetivo primario de supervivencia en pacientes sometidos a TAVI con prótesis auto-expandible CoreValve vs recambio valvular quirúrgico. Adaptada del estudio de Adams et al. “CoreValve US Pivotal Trial”¹⁶.

Tabla 9

Comparación de las complicaciones relacionadas con el procedimiento en pacientes sometidos a TAVI con prótesis auto-expandible CoreValve vs recambio quirúrgico.

	30 días		P	1 año		P
	TAVI (n=390)	Cirugía (n=357)		TAVI (n=390)	Cirugía (n=357)	
Compl. Vascular	23(5,9%)	6(1,7%)	0,003	24(6,2%)	7 (2%)	0,004
Sangrado						
Amenaza para la vida	53(13,6%)	125(35%)	<0,001	64(16,6%)	136(38,4%)	<0,001
Mayor	109(28,1%)	123(34,5%)	0,05	114(29,5%)	130(36,7%)	0,03
Fracaso renal agudo	23(6%)	54 (15,1%)	<0,001	23(6%)	54 (15,1%)	<0,001
Perforación cardíaca	5(1,3%)	0	0,03	5 (1,3%)	0	0,03
Marcapasos definitivo	76(19,8%)	25(7,1%)	<0,001	85(22,3%)	38 (11,3%)	<0,001
FA de novo o progresión	45(11,7%)	108(30,5%)	<0,001	60(15,9%)	115(32,7%)	<0,001

Adaptada del estudio de Adams et al. "CoreValve US Pivotal Trial"¹⁶.

1.7. Historia y descripción del implante de TAVI

El implante percutáneo de válvula aórtica es una técnica con, aproximadamente, unos 20 años de vida. Fue realizada por primera vez en el año 2002 por el Dr. Alain Cribier¹⁷. El método de abordaje empleado en aquella ocasión dista mucho del habitual actualmente, aunque sin duda alguna supuso un punto de partida para una revolución en el abordaje de una patología tan prevalente y hasta entonces huérfana de alternativas a la cirugía. En dicho procedimiento se realizó un abordaje por vía anterógrada, accediendo desde la vena femoral y realizando una punción transeptal para llegar a la aurícula izquierda y desde aquí, superando la válvula mitral, colocar el dispositivo protésico sobre el anillo aórtico. Fue el Dr. Webb, en Canadá, quien realizó el abordaje por vía retrógrada, que ha sido el adoptado en la actualidad como el de referencia¹⁸. Otras alternativas, menos frecuentes, que se suelen emplear en pacientes en los que el acceso transfemoral no es óptimo son la vía transapical, la vía transaxilar y la transaórtica.

El procedimiento habitual en la actualidad se inicia con una sedación consciente o semiconsciente del paciente, aunque se puede realizar bajo anestesia sistémica en caso de ser preciso. Se debe disponer de sistemas de monitorización hemodinámica adecuados. Inicialmente se recomendaba la realización de control ecocardiográfico transesofágico intraoperatorio, aunque en la actualidad se ha ido reduciendo la invasividad y es suficiente en la mayoría de los casos con la realización de un ecocardiograma transtorácico al final del procedimiento. Son precisos tres accesos vasculares: dos arteriales, desde cada una de las arterias femorales; a través de una de ellas se avanzará la prótesis montada sobre su catéter introductor y desde la otra se avanzará una guía de rescate hasta aproximadamente la bifurcación de las ramas ilíacas para facilitar un posible intervencionismo vascular percutáneo en caso de aparecer

alguna complicación a ese nivel; y uno venoso para la implantación de un marcapasos transitorio. Estos accesos, además de su función desde el punto de vista terapéutico, permiten la realización de angiografía o la monitorización de constantes en caso de ser preciso.

La punción de la arteria femoral debe realizarse aproximadamente a la altura del tercio superior de la cabeza del fémur bajo control con fluoroscopia y/o angiografía para garantizar que se ha realizado exclusivamente a través de la cara anterior de la arteria. No obstante, en los últimos años se ha introducido la ecografía vascular como herramienta de apoyo para la realización de las punciones vasculares, proporcionando visión directa de lo que ocurre en el vaso y añadiendo efectividad y seguridad al procedimiento. A continuación se coloca el introductor y se realiza una aortografía a nivel de la raíz aórtica. El paso siguiente consiste en avanzar a través de la válvula aórtica, haciéndose una valvuloplastia durante una fase de estimulación ventricular rápida mediante marcapasos transitorio implantado intraprocedimiento. Esta técnica se emplea para estabilizar el balón a nivel del anillo aórtico. Una vez realizado el inflado, se procede a implantar la válvula, también bajo estimulación ventricular rápida mediante el mismo marcapasos. En ocasiones se puede implantar directamente la prótesis sin necesidad de valvuloplastia previa. Si en el control ecocardiográfico tras el implante se observa la presencia de infraexpansión de la prótesis o algún leak significativo, se puede intentar corregir mediante reinflados para intentar optimizar la expansión de la prótesis. En el apartado *Métodos* se describe con mayor profundidad los detalles de este procedimiento.

1.8. Tipos de prótesis y sus características

En la actualidad existen numerosos modelos de prótesis valvulares aórticas que pueden ser implantadas de manera percutánea. No obstante, las únicas prótesis que han sido aprobadas por la FDA son las pertenecientes a la familia de prótesis expandibles con balón de la compañía Edwards Lifesciences, conocidas como SAPIEN, y a la familia de prótesis auto-expandibles de la compañía Medtronic, conocidas como COREVALVE, perteneciendo los modelos SAPIEN 3 y Evolut Pro, respectivamente, a la última generación de prótesis desarrollada.

Para que una prótesis valvular reciba la aprobación de la FDA y la Conformidad Europea debe cumplir ciertos requisitos. Por ello, la Organización Internacional para la Estandarización (ISO por sus siglas en inglés) estableció unos criterios de referencia para el implante de válvulas cardíacas de manera percutánea, conocidos como ISO 5840-3. Estos criterios abarcan desde la hemocompatibilidad hasta la capacidad de la válvula para poder ser prensada y posteriormente desplegarse, pasando por ciertas propiedades hidrodinámicas (deben presentar un orificio valvular efectivo mayor al esperado con una prótesis implantada quirúrgicamente pero al mismo tiempo se permite que presenten un mayor porcentaje de flujo regurgitante), propiedades anti-trombogenicidad, de durabilidad, etc.

Hasta la fecha el único material para fabricar los velos de las prótesis que permite obtener la aprobación de la FDA y la Conformidad Europea (CE) es el xenoinjerto de pericardio. Esto explica algunas de las tradicionales limitaciones asociadas al empleo de bioprótesis y que son secundarias al tipo de material empleado, tanto en prótesis implantadas quirúrgica como percutáneamente (calcificación, durabilidad...). Otro efecto limitante del empleo exclusivo de tejido pericárdico para la fabricación de estas bioprótesis guarda relación con la baja costo-efectividad del

proceso de fabricación desde al menos dos vertientes. En primer lugar, la generación del tejido de los velos de manera fiable y reproducible conlleva una alta tasa de descartes del producto fabricado. En segundo lugar, las válvulas tienen que ser suturadas a mano, lo que imposibilita la automatización del proceso y la producción en masa. Esto ha dado lugar a la aparición de un creciente interés en encontrar un material alternativo para la fabricación de estas prótesis. Los polímeros han sido uno de los materiales más investigados debido a que permiten una mayor libertad en los diseños, lo que ayudaría a superar algunas de las limitaciones que se han mencionado anteriormente. Además, su producción sería altamente reproducible y a bajo coste. Sin embargo, hasta la fecha no se ha conseguido ningún modelo viable de prótesis valvular aórtica con este material.

En los últimos años han aparecido nuevos materiales poliméricos que han permitido la fabricación de nuevos modelos de prótesis valvulares que han mostrado resultados prometedores en estudios *in vitro*. Algunos de estos modelos son, por ejemplo, PolyNova xSIBS TAVR o Triskele urethane TAVR.

Por lo general, las prótesis aórticas percutáneas se clasifican en:

- Autoexpandibles (véase el ejemplo de las COREVALVE).
- Expandibles con balón (véase el ejemplo de las SAPIEN).
- Expandibles mecánicamente (por ejemplo la Lotus Edge Valve de Boston Scientific).

La FDA, como se comentó anteriormente, solamente tiene aprobadas hasta la fecha las válvulas SAPIEN 3 y la Evolut Pro. Sin embargo, un número mayor de prótesis cuentan con el certificado de Conformidad Europea (CE). Entre ellas destacan las ya mencionadas SAPIEN 3 y Evolut Pro, así como las prótesis ACURATE Neo, Allegra, Engager, JenaValve, Portico, Lotus Edge y CENTERA¹⁹.

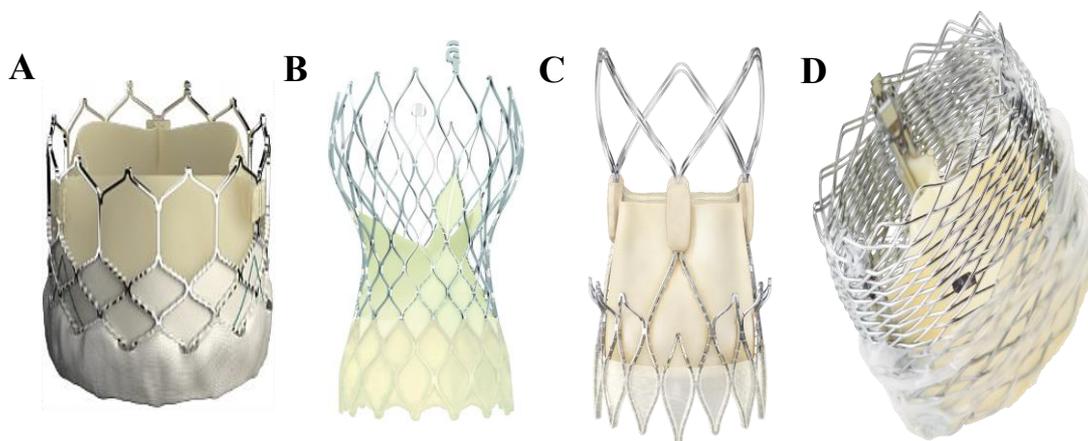


Figura 4. Ejemplos de diferentes modelos de prótesis aórticas de implantación por vía percutánea. (A) Válvula Edwards SAPIEN 3. (B) Válvula Evolut Pro de Medtronic. (C) Válvula ACURATE Neo de Boston Scientific. (D) Válvula Lotus Edge de Boston Scientific.

La constante evolución de las diferentes prótesis y la aparición de nuevos diseños se deben a la necesidad de perfeccionar aquellos aspectos que inicialmente fueron más problemáticos, como pueden ser las complicaciones vasculares derivadas de los accesos y producidas por introductores de gran calibre, o la elevada incidencia de regurgitación paravalvular que presentaban los procedimientos de implante percutáneo de válvula aórtica durante los primeros años.

Así, podemos apreciar que tanto la evolución de la líneas de prótesis de Medtronic® (CoreValve, Evolut R y Evolut Pro) como las de Edwards® (SAPIEN, SAPIEN XT y SAPIEN 3) han ido en ese sentido. Dado que estos dos grupos de prótesis fueron los primeros en aparecer y desarrollarse, se comentará brevemente en las líneas siguientes las características de ambos grupos.

El modelo SAPIEN inicial se constituía de una estructura tubular de acero inoxidable con velos de pericardio bovino y un reborde de tejido para facilitar el sellado (este modelo resultaba de la modificación de uno previo, el Cribier-Edwards, que tenía

la misma estructura, pero con velos de pericardio equino y un sellado de menor longitud). Este modelo era implantado sobre un catéter con un introductor de 22F o 24F.

El modelo SAPIEN XT presentaba una estructura tubular fabricada a partir de una aleación de cromo y cobalto que permitía la disposición de struts de menor tamaño, conservando la integridad estructural. Esto, junto a un diseño más abierto, permitía conseguir un corrugado de menor tamaño manteniendo la rigidez radial de la válvula. Se implantaba sobre un catéter con un introductor de 18 o 19F²⁰.

Finalmente, el modelo de última generación de la serie de Edwards®, empleado en la actualidad, el SAPIEN 3, se presentó con un diseño en el que se consiguió un corrugado de menores dimensiones y se incorporó una capa adicional de reborde externo de tereftalato de polietileno, con el objetivo de favorecer el sellado paravalvular, funcionando a modo de paracaídas. El implante se realiza sobre un catéter con un introductor de 14F, que se puede expandir temporalmente para facilitar el paso de la prótesis comprimida, volviendo posteriormente a su tamaño habitual²¹.

En la cohorte B del estudio PARTNER 2 se estudiaron las diferencias existentes entre los modelos SAPIEN y SAPIEN XT. No se hallaron diferencias significativas en el objetivo primario compuesto de mortalidad por cualquier causa, ictus severo y rehospitalización a 30 días, 1 y 2 años. Tampoco hubo diferencias significativas entre cada uno de estos objetivos individuales, aunque sí se observó una mayor presencia de complicaciones vasculares en el grupo del modelo SAPIEN, así como una mayor frecuencia de sangrados periprocedimiento que precisaron de transfusión sanguínea (ver *Tablas 10 y 11*).

Ambos modelos consiguieron una marcada disminución de los gradientes transvalvulares y un aumento importante del área valvular, sin que existiesen diferencias significativas entre ellos.

Tampoco se hallaron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de regurgitación paravalvular moderada-severa entre los dos grupos, siendo del 20% aproximadamente en ambos al alta, no sufriendo cambios importantes a 1 y 2 años²².

Tabla 10

Diferencia entre la presencia de complicaciones vasculares observadas entre el grupo con prótesis SAPIEN y el grupo con prótesis SAPIEN XT²².

	30 días			1 año		
	SAPIEN (n=276)	XT (n=284)	P	SAPIEN (n=276)	XT (n=284)	P
Compl. Vasc.	61(22,1%)	44(15,6%)	0,04	65(23,7%)	47(16,7%)	0,04
Mayor	42(15,2%)	27(9,5%)	0,04	44(16,1%)	29(10,3%)	0,04
Perforación	13 (4,7%)	2 (0,7%)	0,003	13 (4,7%)	2 (0,7%)	0,003
Hematoma	13 (4,7%)	5 (1,8%)	0,05	13 (4,7%)	5 (1,8%)	0,05

Tabla 11

Diferencia entre la presencia de sangrados y necesidad de trasfusión observadas entre el grupo con prótesis SAPIEN y el grupo con prótesis SAPIEN XT²².

	30 días			1 año		
	SAPIEN (n=276)	XT (n=284)	P	SAPIEN (n=276)	XT (n=284)	P
Sangrado	101(36,7%)	94(33,3%)	0,4	124(46,2)	122(44,1)	0,58
Menor	22(8,1%)	26(9,3)	0,73	35(13,6%)	38(14,1%)	0,8
Mayor	50(18,3)	49(17,5)	0,80	61(23,2)	61(22,2)	0,82
Inhabilitante	34(12,4%)	22(7,8%)	0,77	52(19,9%)	38(14,1%)	0,07
Trasfusión	29(10,6%)	15(5,3%)	0,02	39(14,9%)	28(10,5%)	0,10

Los modelos SAPIEN XT y SAPIEN 3 fueron comparados directamente en un estudio con 200 pacientes, en el que se observó una mortalidad a 30 días significativamente inferior en el grupo de SAPIEN 3, así como una menor incidencia de complicaciones vasculares mayores y una tendencia a presentar también menor incidencia de regurgitación paravalvular moderada/severa²³. Estas cifras se fueron confirmando, o incluso mejorando en estudios realizados posteriormente, que se

comentarán en los apartados correspondientes a las complicaciones asociadas al procedimiento.

De la línea de prótesis fabricadas por Medtronic®, el modelo CoreValve fue el inicial. Este modelo se presentó con un diseño que empleaba una estructura auto-expandible de nitinol junto a tres velos valvulares creados a partir de pericardio porcino. La prótesis contaba con tres zonas bien diferenciadas: un faldón de sellado, que constituía los primeros 12 mm de la prótesis; una región supravalvular de menor diámetro y, por último, una zona de salida distal de morfología acampanada. Estas prótesis se implantaban a través de un catéter de 18F y eran parcialmente repositionables hasta que se producía el contacto con el anillo²⁴.

Su sucesora fue la prótesis Evolut R. Esta fue rediseñada para reducir la altura total de la prótesis, aproximadamente un 10% respecto a la CoreValve. Además se extendió el faldón de sellado en el tracto de entrada para disminuir la incidencia de regurgitación paravalvular. Dicha prótesis se implantaba a través de un dispositivo denominado EnVeo R, que, además de proporcionar una mayor estabilidad a la hora de realizar el implante, permitía volver a envainar la prótesis, recolocarla y reimplantarla en caso de que se precisase su reposicionamiento. Este dispositivo estaría integrado dentro de un catéter con un diámetro externo de 18F, equivalente a los catéteres con diámetro interno de 14F de otros fabricantes²⁵.

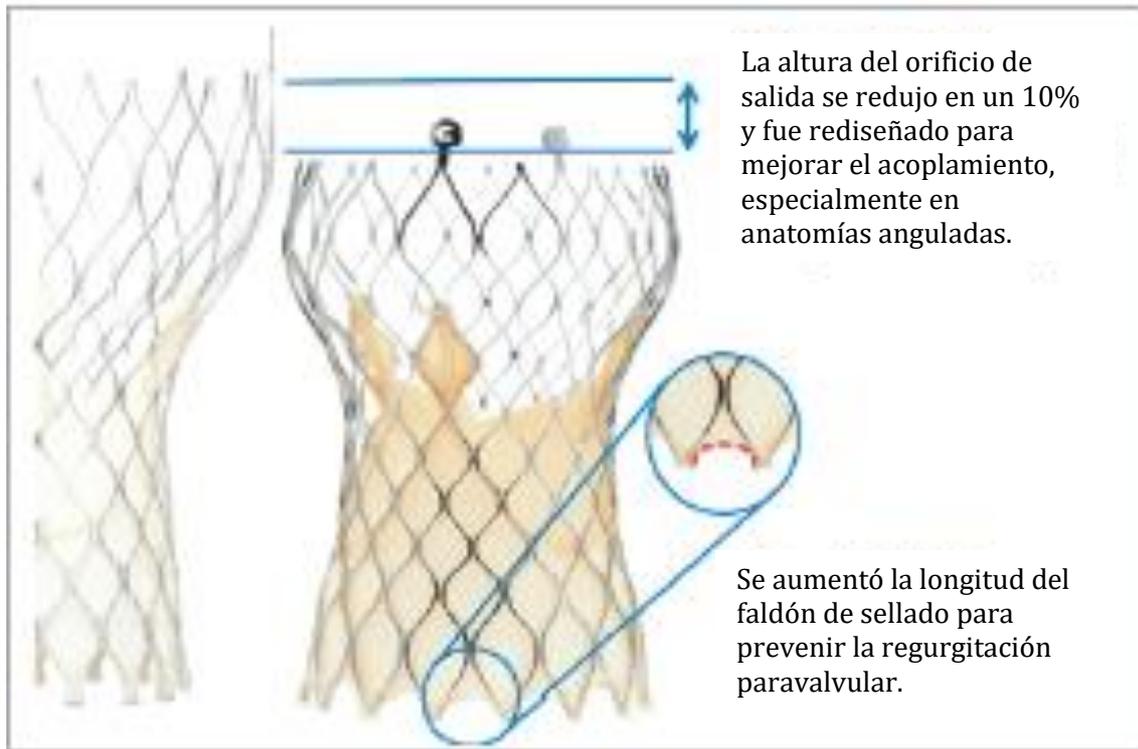


Figura 5. Adaptada de Sinning et al. “Medtronic CoreValve Evolut R with EnVeo R²⁵”. A la izquierda se aprecia prótesis Core Valve (primera generación). A la derecha, la válvula Evolut R, con las modificaciones realizadas respecto a la primera.

La última prótesis de esta serie en salir al mercado fue la Evolut Pro, que supuso un paso adicional en la prevención del desarrollo del leak paravalvular al mantener las características del modelo predecesor y añadir un recubrimiento de pericardio en la región del tracto de entrada de la válvula. Esta modificación resultó en una disminución de la incidencia de leak paravalvular respecto a la generación previa de prótesis autoexpandibles²⁶. Este aspecto se tratará con mayor profundidad en el apartado dedicado a las complicaciones asociadas al procedimiento.

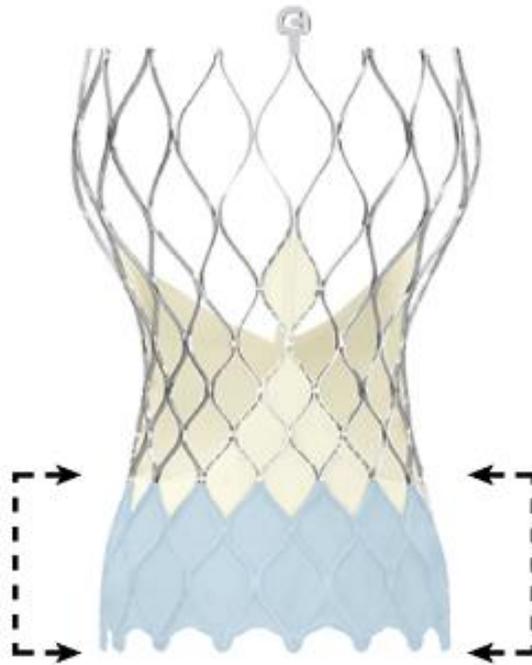


Figura 6. Adaptada de Manoharan et al²⁶. Los corchetes y la zona sombreada en azul muestran el recubrimiento pericárdico y el faldón de sellado en la porción del tracto de entrada de la prótesis valvular.

1.9. Evaluación de los pacientes previa al procedimiento

Los pacientes con estenosis aórtica severa que son propuestos para implante de TAVI han de ser sometido a una serie de pruebas que permitan valorar su idoneidad para el proceso. Como se mencionó anteriormente, el acceso empleado de manera preferente es el femoral. Planificar de manera adecuada el acceso a través de la arteria femoral es un proceso demandante y que precisa de cierto tiempo, ya que se ha demostrado que una planificación inadecuada del acceso se asocia a un mayor riesgo de complicaciones vasculares tras el implante de la prótesis. Inicialmente la valoración del acceso femoral se realizaba mediante angiografía. Posteriormente se demostró que la angio-TC presentaba una mayor capacidad predictiva de complicaciones vasculares post-procedimiento, motivo por el cual es el método recomendado hoy día²⁷. En los últimos años el empleo de la angio-TC ha crecido de manera exponencial, siendo en la actualidad la técnica de referencia para la realización de las mediciones del anillo aórtico y del cálculo de riesgo de lesión del anillo y de las arterias coronarias. Además, ha demostrado su utilidad en el seguimiento de las prótesis implantadas para la detección de complicaciones post-procedimiento, incluyendo el engrosamiento de los velos. Otra función adicional es la de permitir la realización de una reconstrucción 3D que abarca desde dicho anillo aórtico hasta la arteria femoral superficial. De esta manera se puede realizar una evaluación cuidadosa de las relaciones vasculares, en particular de las bifurcaciones y, especialmente, a nivel de la cabeza femoral. Al evaluar la arteria femoral común y las arterias ilíacas se debe prestar especial atención a su calibre, así como al grado de calcificación que presentan y a la tortuosidad de las mismas. Hasta hace pocos años se recomendaba que el calibre del vaso debía superar al menos los 5,5mm. Sin embargo, en el momento actual no se establecen recomendaciones definidas en cuanto a los calibres adecuados debido a la constante

evolución que sufren los dispositivos de implante. Es conocido que un diámetro externo de la vaina de la prótesis que supere el diámetro mínimo de la arteria así como la presencia de calcificación o tortuosidad moderada-severa son factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones vasculares. Es importante valorar de manera adecuada tanto el punto de punción, para confirmar la ausencia de estenosis focal o de calcificación a nivel anterior que puedan interferir con el acceso o con los dispositivos de cierre arterial, como la anatomía de la zona, ante la posibilidad de que la bifurcación femoral tenga lugar a un nivel más alto. La aorta a nivel abdominal y torácico ha de ser estudiada con detalle para descartar la presencia de patología relevante, principalmente la existencia de aneurismas de aorta ascendente y de calcificación importante al mismo nivel ante la posible necesidad de realización de “cross-clamping” aórtico en caso de necesidad de transformación de la intervención a cirugía abierta.

Si el acceso femoral no fuese factible, el estudio de otros accesos arteriales (subclavio o carotídeo, por ejemplo) debe cumplir los mismos requerimientos que el ilio-femoral. En el acceso a través de arteria subclavia, se prefiere el acceso a través del lado izquierdo debido a que presenta una angulación más favorable²⁸.

Los pacientes con estenosis aórtica severa presentan múltiples factores de riesgo comunes al desarrollo de enfermedad coronaria. De hecho, la prevalencia de enfermedad coronaria es elevada en este grupo de pacientes, siendo incluso más elevada en aquellos que se someten a implante de TAVI. Aproximadamente, el 50% de los pacientes con estenosis aórtica severa presentan enfermedad coronaria multivaso y se estima que el tronco común izquierdo y la arteria descendente anterior se encuentran afectadas en el 11 y 50% de los casos respectivamente²⁹. Tanto las guías de práctica clínica europeas como americanas coinciden en que los pacientes con estenosis aórtica severa que vayan a ser sometidos a reemplazo quirúrgico de la válvula y presenten

lesiones coronarias significativas deben ser revascularizados. Sin embargo, aunque el proceder habitual con el implante de TAVI es similar y, por lo general, se realiza la revascularización de dichas lesiones antes o durante el mismo procedimiento de implantación, no existe evidencia de peso que apoye dicha práctica. De hecho, se han realizado diversos metaanálisis con resultados muy contradictorios, en los que se concluye tanto ausencia como existencia de beneficio a corto y a largo plazo derivadas de la revascularización de pacientes con enfermedad coronaria significativa estable antes o durante el mismo procedimiento del implante^{30,31}, o incluso la presencia de un aumento de riesgo de complicaciones vasculares mayores y de mortalidad a 30 días³².

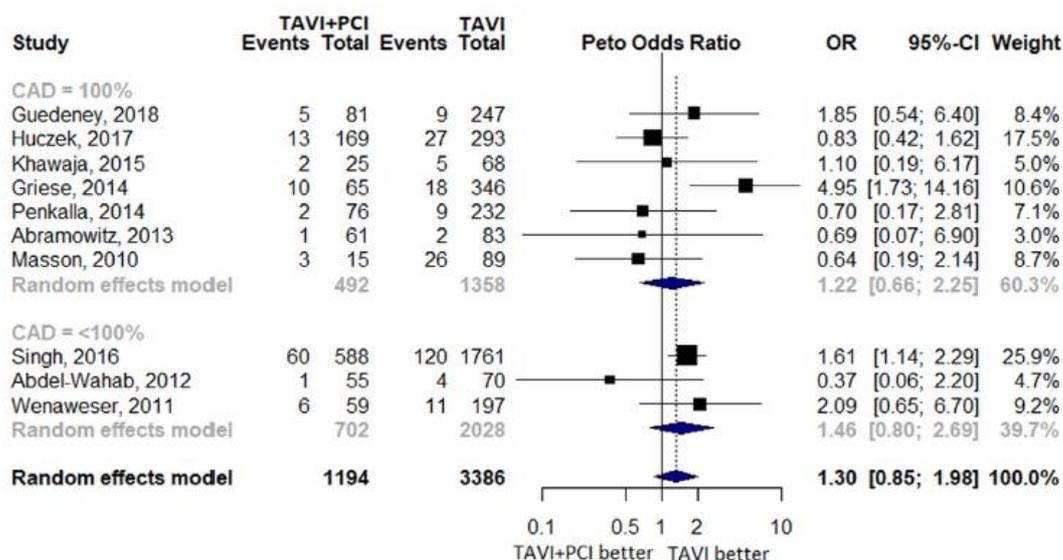


Figura 7. Diagrama de bosque adaptado del trabajo de Lateef et al. “Meta-Analysis comparing outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation with versus without percutaneous coronary intervention” que muestra el riesgo acumulado de mortalidad por cualquier causa a 30 días en pacientes con implante de TAVI y revascularización vs implante exclusivo de TAVI³⁰.

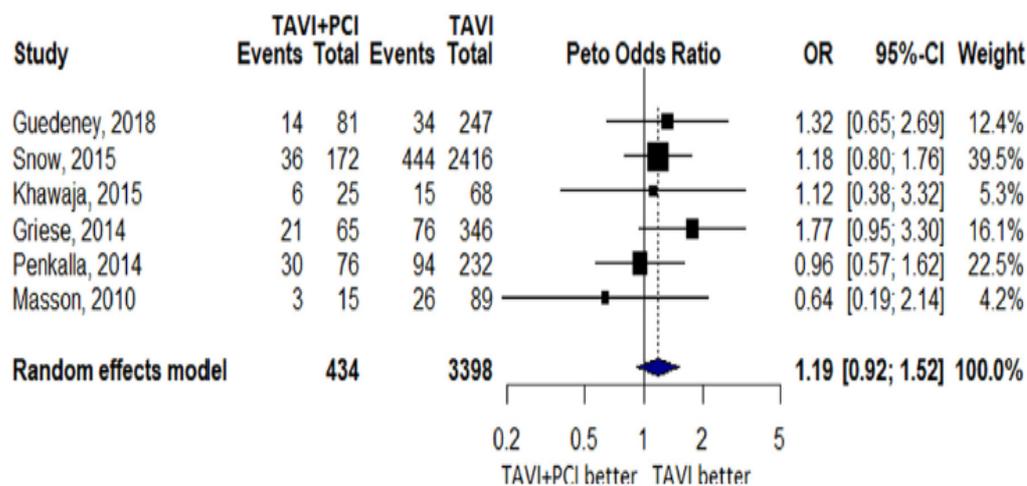


Figura 8. Diagrama de bosque adaptado del trabajo de Lateef et al. “Meta-Analysis comparing outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation with versus without percutaneous coronary intervention” que muestra el riesgo acumulado de mortalidad por cualquier causa a 1 año en pacientes con implante de TAVI y revascularización vs implante exclusivo de TAVI³⁰.

Tradicionalmente el estudio de la anatomía coronaria se ha llevado a cabo mediante la realización de coronariografía. Sin embargo, en los últimos años, el empleo de TC-coronario como método de diagnóstico de enfermedad coronaria ha experimentado un importante auge, siendo en la actualidad un método validado para el estudio de las arterias coronarias previo al implante de TAVI. Teniendo en cuenta que los pacientes sometidos a este tipo de estudio son pacientes añosos y que frecuentemente asocian insuficiencia renal crónica, el auge de esta técnica diagnóstica puede explicarse por la aparición de equipos cada vez más modernos que requieren un empleo de menores cantidades de contraste, lo cual revierte en un menor riesgo de nefropatía por contraste para este grupo de pacientes. Junto a este beneficio, se ha demostrado que la angiografía coronaria mediante TC presenta una elevada precisión diagnóstica en la evaluación pre-TAVI, con unos niveles de sensibilidad, especificidad y de valor predictivo negativo muy elevados³³.

Tabla 12

Sensibilidad, especificidad, VPN, VPP y precisión de la CT coronaria respecto a la coronariografía invasiva para un punto de corte de estenosis coronaria >50% mediante el análisis de segmentos.

Nº Segmentos	Sensibilidad	Especificidad	VPN	VPP	Precisión
1644	97%	90%	99%	71%	91%

Adaptada del trabajo de Annoni et al. “CT angiography prior to TAVI procedure using third generation scanner with wide volume coverage: feasibility, renal safety and diagnostic accuracy for coronary tree”³³

Tabla 13

Sensibilidad, especificidad, VPN, VPP y precisión de la CT coronaria respecto a la coronariografía invasiva para un punto de corte de estenosis coronaria >70% mediante el análisis de vasos.

Nº vasos	Sensibilidad	Especificidad	VPN	VPP	Precisión
245	85%	91%	97%	55%	90%

Adaptada del trabajo de Annoni et al. “CT angiography prior to TAVI procedure using third generation scanner with wide volume coverage: feasibility, renal safety and diagnostic accuracy for coronary tree”³³.

1.10. Complicaciones periprocedimiento

Como todo procedimiento invasivo, el implante percutáneo de válvula aórtica presenta ciertas complicaciones asociadas, que, por suerte, suelen ser menores y tener una evolución favorable para el paciente. Tradicionalmente se ha hablado de la existencia de cinco tipos de complicaciones principales, bien sea por su incidencia o bien por su gravedad e influencia sobre la supervivencia tras el procedimiento. La aparición de insuficiencia perivalvular moderada/severa, el desarrollo de complicaciones vasculares y sangrados mayores, el sufrimiento de ictus severos, el deterioro agudo de la función renal y los trastornos avanzados de la conducción con necesidad de implante de marcapasos conforman este grupo de complicaciones principales³⁴. En 2019 se publicó un estudio en el que se valoraba el impacto de estas cinco complicaciones peri-procedimiento sobre la mortalidad y la calidad de vida de los pacientes, valorada mediante el cuestionario de Kansas City. Los pacientes incluidos presentaban un riesgo quirúrgico intermedio o alto. De los 3.763 pacientes incluidos en el estudio, 360 de ellos fallecieron durante el primer año de seguimiento, siendo más frecuente este hecho entre aquellos que desarrollaron una complicación en el periprocedimiento. Se demostró que el desarrollo de un ictus severo o la aparición de insuficiencia renal aguda en estadio 3 se asociaban de manera muy importante a un aumento de la mortalidad a un año y también a peor calidad de vida. La presencia de insuficiencia perivalvular moderada/severa, sangrados mayores o sangrados que suponían una amenaza para la vida se asociaron también a un incremento de la mortalidad a un año así como a un deterioro de la calidad de vida. El desarrollo de trastornos de la conducción de alto grado con necesidad de implante de marcapasos no se asoció a un aumento de la mortalidad a un año³⁵.

Tabla 14

Riesgo de muerte a 1 año en función de las complicaciones desarrolladas en los primeros 30 días tras el procedimiento.

Complicaciones <30 días post-TAVI	Mortalidad a 1 año	
	Hazard Ratio (IC 95%)	Valor P
Ictus severo	5,38 (3,05-9,50)	<0,001
Sangrado que amenaza vida	1,60 (1,03-2,49)	0,038
Sangrado importante	1,46 (1,08-1,97)	0,013
IRA estadio 3	4,92 (2,74-8,84)	<0,001
Insuf. Perivalvular mod/sev	1,88 (1,29-2,73)	0,001
Marcapasos	0,99 (0,65-1,49)	0,948

Adaptada del estudio de Arnold et al. "Impact of short-term complications on mortality and quality of life after transcatheter aortic valve replacement"³⁵.

Tabla 15

Evolución del Score KCCQ de calidad de vida a 1 año en función de las complicaciones desarrolladas en los primeros 30 días tras el procedimiento.

Complicaciones <30 días post-TAVI	Calidad de vida	
	Variación del Score KCCQ a 1 año	Valor P
Ictus severo	-15,1 (-24,8 a -5,3)	0,003
Sangrado que amenaza vida	-3,4 (-6,9 a 0,0)	0,050
IRA estadio 3	-14,7 (-25,6 a -3,8)	0,008
Insuf. Perivalvular leve	-2,1 (-3,8 a -0,5)	0,010
Insuf. Perivalvular mod/sev	-2,9 (-5,9 a 0,0)	0,053

Adaptada del trabajo de Arnold et al. "Impact of short-term complications on mortality and quality of life after transcatheter aortic valve replacement"³⁵.

1.10.1. Insuficiencia perivalvular

La insuficiencia perivalvular ha sido una de las principales complicaciones identificadas en los procedimientos de implante de válvula aórtica por vía percutánea. Los estudios iniciales mostraban incidencias de insuficiencia perivalvular moderada/severa que oscilaban entre un 10 y 20% y la asociación de esta con un peor pronóstico tanto a corto como a largo plazo³⁶⁻³⁸. Así, por ejemplo, en el año 2012 se publicó el estudio de Sinning et al., en el cual se valoraba la presencia de regurgitación perivalvular en una muestra de 146 individuos sometidos a implante de TAVI con prótesis CoreValve. En dicho estudio se demostró que la presencia de insuficiencia perivalvular moderada/severa se asociaba de manera muy significativa a un aumento de mortalidad tanto a 30 días como a 1 año³⁹.

Tabla 16

Mortalidad a 30 días y a 1 año según el grado de regurgitación perivalvular.

	Global de pacientes (n=146)	Ins. Perivalv. nula o leve (n=124)	Ins. Perivalv. mod/severa (n=22)	Valor P
Mortalidad a 30 días	10 (6,8%)	5 (4%)	5 (22,7%)	0,001
Mortalidad a 1 año	39 (26,7%)	25 (20,2%)	14 (63,6%)	<0,001

Adaptada del trabajo de Sinning et al. “Aortic Regurgitation Index Defines Severity of Peri-Prosthetic Regurgitation and Predicts Outcome in Patients After Transcatheter Aortic Valve Implantation”³⁹.

El desarrollo de regurgitación perivalvular moderada/severa se asociaba con mayor frecuencia al sexo masculino, a pacientes con mayor estatura y a aquellos en los que se había empleado un balón de valvuloplastia de mayor tamaño y a quienes tuvieran un diámetro de anillo aórtico mayor (ver *tabla 18*).

Este trabajo resultó muy interesante, ya que se implementó el uso del índice de regurgitación aórtica (AR index, calculado a partir de la diferencia entre la presión

diastólica aórtica y la presión telediastólica del ventrículo izquierdo respecto a la presión sistólica (Índice AR= (TAD-PTDVI)/TAS), demostrándose que un índice <25 se asociaba con un aumento de la mortalidad a un año (*Figura 9*) (cuanto menor fuera el índice mayor asociación presentaba a regurgitación periprotésica moderada/severa).

Tabla 17

Asociación entre el índice AR y el grado de regurgitación perivalvular.

Grado Ins.periV	Global pacientes	Nula	Leve	Moderada	Severa	Valor P
Índice AR	27,6±10,3	31,7±10,4	28±8,5	19,6±7,6	7,6±2,6	<0,001

Adaptada del trabajo de Sinning et al. “Aortic Regurgitation Index Defines Severity of Peri-Prosthetic Regurgitation and Predicts Outcome in Patients After Transcatheter Aortic Valve Implantation”³⁹.

Tabla 18

Variables basales relacionadas con el desarrollo de insuficiencia perivalvular.

Variables	Global de pacientes (n=146)	Ins. Perival. nula o leve (n=124)	Ins. Perival. mod/severa (n=22)	Valor P
Hombres	70 (47,9%)	53 (42,7%)	17 (77,3%)	0,003
Altura(cm)	167,2 ± 8,9	166,0 ± 8,1	173,8 ± 10,1	<0,001
FEVI (%)	44,5 ± 14,6	45,5 ± 14,0	39,1 ± 16,3	0,05
Diámetro anillo aórtico	23,5 ± 2,1	23,2 ± 1,9	25,1 ± 2,4	<0,001
Anillo aórtico >26mm	21 (14,4%)	11 (8,9%)	10 (45,5%)	<0,001
Tamaño balón valvuloplastia (mm)	22 (20-25)	22 (20-25)	25 (22-25)	0,001

Adaptada del trabajo de Sinning et al. “Aortic Regurgitation Index Defines Severity of Peri-Prosthetic Regurgitation and Predicts Outcome in Patients After Transcatheter Aortic Valve Implantation”³⁹.

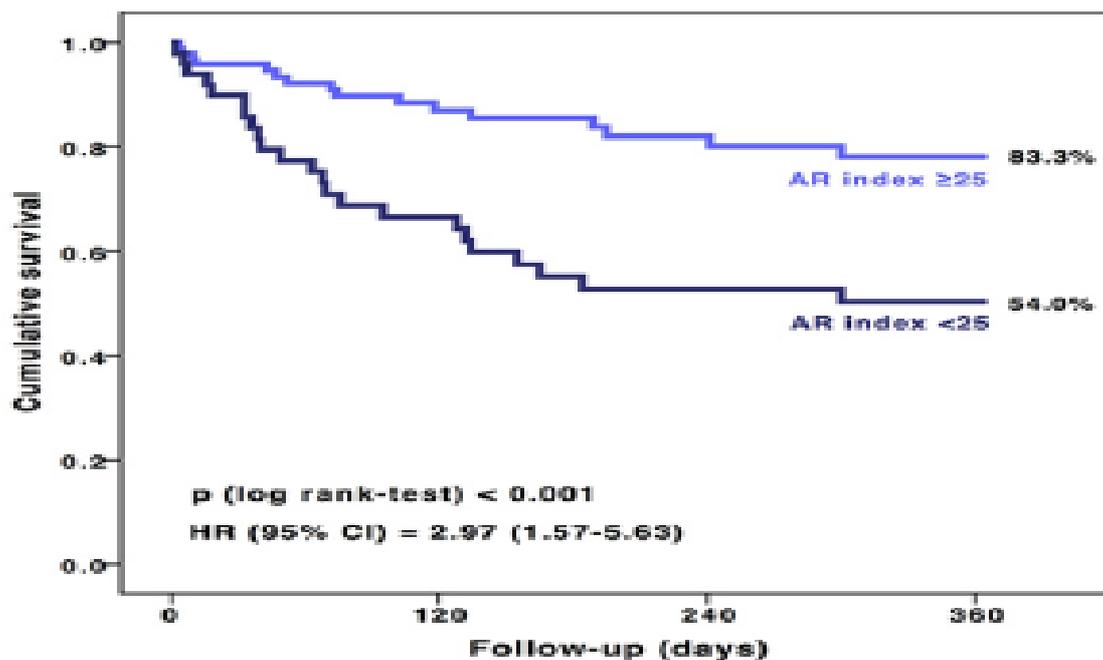


Figura 9. Adaptada del trabajo de Sinning et al. “Aortic Regurgitation Index Defines Severity of Peri-Prosthetic Regurgitation and Predicts Outcome in Patients After Transcatheter Aortic Valve Implantation”³⁹. La figura muestra el aumento de mortalidad asociado a un índice AR <25.

La relación entre el tamaño del anillo y el desarrollo de insuficiencia perivalvular ya había sido descrito un año antes por Wilson et al. Este grupo demostró en su trabajo que la medición del anillo mediante TC era más precisa que mediante ecocardiografía y que el sobredimensionamiento de la prótesis al menos 1mm por encima del diámetro del anillo o al menos un 10% del área del anillo disminuía de manera muy significativa el riesgo de desarrollar insuficiencia de grado superior a moderada⁴⁰.

La otra variable que se ha presentado de manera consistente como factor predictor del desarrollo de insuficiencia periprotésica es la presencia de calcificación severa de la válvula nativa así como la asimetría de dicha calcificación. Diversos trabajos abordan este aspecto. El trabajo de Watanabe et al., por ejemplo, muestra que un índice de calcificación valvular superior a 418,4 mm³/m² (calculado como el volumen de la calcificación a nivel de la raíz aórtica entre la superficie corporal) era el

único predictor del desarrollo de esta complicación junto a un cociente entre el diámetro del válvula y el diámetro medio del anillo inferior a 1,055⁴¹. En el trabajo de Hagar et al., se observó que el volumen de la calcificación valvular actuaba como factor predictor y que la localización de la calcificación se correspondía con la localización del jet de regurgitación⁴². El estudio de Wiktorowicz et al., proporciona datos en la misma línea que el anterior, demostrando que incrementos de 10mm² en la calcificación de cada sección de la válvula se asociaba a un incremento del riesgo de desarrollar leak paravalvular cercano al 10% en esa zona tras el implante⁴³.

Conforme fue evolucionando la técnica y fueron apareciendo las nuevas generaciones de prótesis, se observó un descenso en estas cifras iniciales tan elevadas. Un ejemplo de ello son los resultados obtenidos en el estudio SURTAVI, publicado en 2017⁴⁴. En dicho estudio se comparaba el empleo de una prótesis autoexpandible frente al recambio quirúrgico de válvula aórtica en población de riesgo intermedio. La mayoría de las prótesis transcatóter utilizadas fueron de primera generación (CoreValve), obteniéndose una tasa de regurgitación paravalvular moderada/severa de un 5,3% en el primer año, la cual es significativamente inferior a las mostradas en los estudios iniciales. Dicha mejora se podría atribuir a un mayor dominio de la técnica. Con la publicación de los resultados a 30 días y a 1 año del estudio FORWARD se demostró que el empleo de la nueva generación de prótesis autoexpandibles conseguía una disminución importante de regurgitación paravalvular moderada/severa, siendo su incidencia a 30 días del 1,9% y a 1 año del 1,2%. Además, esta nueva generación de prótesis permitía recapturar y reposicionar la prótesis en caso de ser necesario (ver *Figura 6*)^{25,45,46,47}.

Resultados muy similares se observaron con la utilización de la prótesis de última generación de Edwards, SAPIEN 3, objetivándose incluso la ausencia de insuficiencia severa a 30 días y 1 año en algunos estudios⁴⁸⁻⁵⁰. El ensayo clínico realizado con población de bajo riesgo, el PARTNER 3, continua en esta línea, mostrando una incidencia mínima de esta complicación (0,8%)⁵¹.

1.10.2. Eventos hemorrágicos

Los sangrados periprocedimiento son complicaciones relativamente frecuentes en el implante percutáneo de válvula aórtica. La incidencia de sangrados que supongan compromiso vital varían en la literatura entre un 5% y un 20%, mientras que los sangrados mayores presentan una incidencia que oscila entre el 2% y el 40%. Probablemente estas oscilaciones tan importantes en las incidencias descritas de esta complicación se deben a la falta inicial de una definición estandarizada de los sangrados asociados al implante de válvula aórtica por vía percutánea. Debido a esto se publicó en el año 2011 la definición estandarizada de sangrado de la VARC (Valve Academic Research Consortium), en la que se establecían diferentes categorías de sangrado en función de que se cumpliesen unos determinados criterios analíticos, clínicos o de intervención⁵². Un año después se publicó una actualización de dicha definición, conocida como VARC-2, en la cual se introducían equivalencias con la clasificación estandarizada de eventos hemorrágicos que recientemente había publicado la Bleeding Academic Research Consortium (BARC)⁵³⁻⁵⁵. Tras unos años de empleo de estas definiciones, en 2021 se publicó la última actualización de las mismas, motivada, según sus autores, por la existencia de un componente demasiado subjetivo en dichas definiciones, que podía sobre o infraestimar la relevancia de sangrados en determinadas situaciones. De esta manera, esta actualización generaba una definición más descriptiva, similar a la definición BARC⁵⁶. Estas definiciones, que son las empleadas actualmente, pueden ser consultadas en el apartado de *Anexos* de este trabajo.

La elevada incidencia descrita puede ser explicada en parte por el perfil de los pacientes que se someten a este tipo de procedimiento, ya que son pacientes con muchas comorbilidades, muchas de las cuales han demostrado ser predictores de eventos hemorrágicos en el periprocedimiento en diferentes estudios.

Por ejemplo, en el trabajo de Borz et al., se demostró que los pacientes con enfermedad arterial periférica o cirugía de revascularización coronaria previa presentaban, junto al acceso transapical, asociación significativa al desarrollo de sangrado con compromiso vital tras el implante de TAVI. Esta última asociación podría explicarse, al menos en parte, porque los pacientes en los que se realizó un acceso transapical presentaban un Euroscore mayor y al hecho de ser un procedimiento más invasivo, en el que se insertan vainas de mayor tamaño dentro de un ventrículo en movimiento que tiene una presión intracavitaria superior a la sistémica, lo cual facilita el sangrado. Además, la contención de un sangrado por acceso transapical es más difícil que en un acceso transfemoral por la limitación de técnicas aplicables en una zona tan reducida. La presencia de este tipo de sangrado se asoció con un aumento de la mortalidad tanto a 30 días (33,7% vs 3,7% (sin sangrado con compromiso vital); $p < 0,001$) como a un año (ver *Figura 10*)⁵⁷.

Tabla 19

Variables basales asociadas al desarrollo de sangrado que supusiese compromiso vital.

Variables	Total ptes (n=250)	Sin sangrado con C. Vital (n=217)	Sangrado con C. Vital (n=33)	Valor P
CABG previa	49 (19,7%)	37 (7,1%)	12 (37,5%)	0,009
Enf.Art.Perif	55 (22,1%)	42 (19,4%)	13 (40,6%)	0,01
Acceso TA	60 (24%)	44 (20,3%)	16 (48,5%)	<0,001

Adaptada de Borz et al. “Incidence, predictors and impact of bleeding after transcatheter aortic valve implantation using the balloon-expandable Edwards prosthesis”⁵⁷.

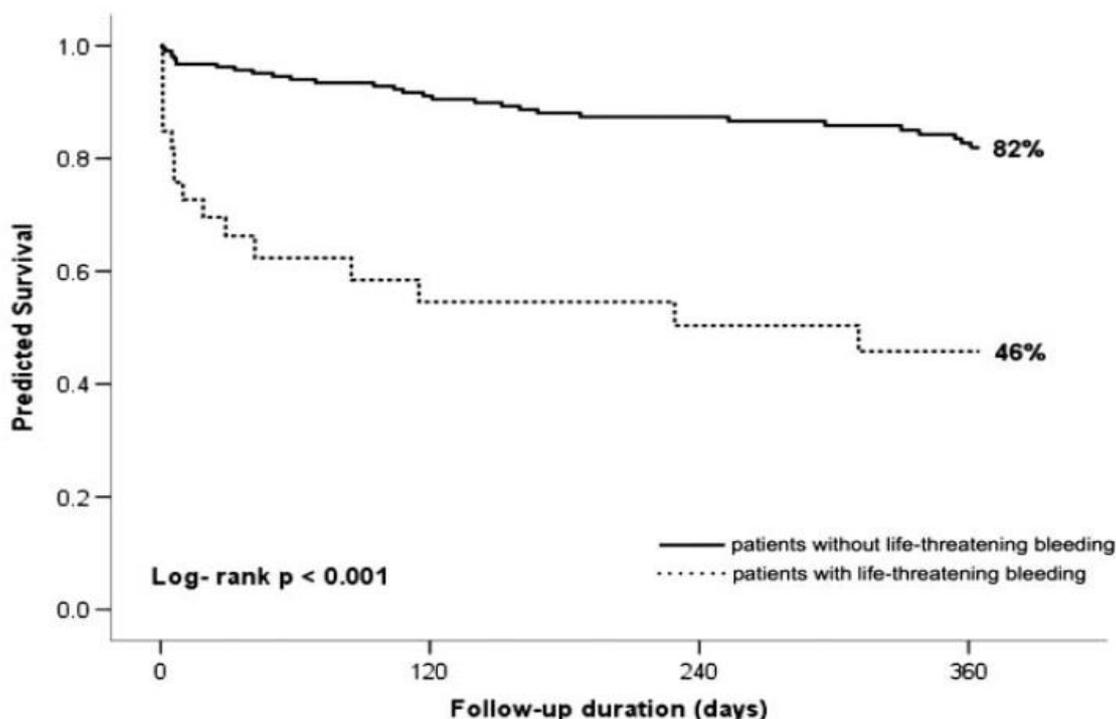


Figura 10. Adaptada del trabajo de Borz et al. “Incidence, predictors and impact of bleeding after transcatheter aortic valve implantation using the balloon-expandable Edwards prosthesis”⁵⁷. La figura muestra la curva de supervivencia a un año de los pacientes sin sangrado que supusiese compromiso vital y la de aquellos que sí lo presentasen.

En el metaanálisis publicado por Wang et al., se demostró que la presencia de FA previa al procedimiento se asociaba a un aumento de sangrados, de la misma manera que la anemia previa o la enfermedad vascular periférica, aunque los estudios que demostraban estas dos últimas asociaciones presentaban una heterogeneidad elevada, por lo que se recomendó la realización de estudios adicionales para confirmar dicha asociación. Además, se demostró que el sangrado tras el procedimiento se asociaba a un riesgo algo superior a 3 veces de mortalidad en los primeros 30 días. Al analizar por subgrupos, se demostró que en aquellos pacientes con sangrado mayor/que supusiese compromiso vital, la mortalidad a 30 días aumentaba hasta 4 veces en comparación con aquellos pacientes que no sufrían sangrado. Se demostró también que el acceso

transapical se asociaba a un 83% de aumento de riesgo de sangrado respecto al acceso transfemoral⁵⁸.

Otro aspecto importante a tener en cuenta son los sangrados mayores que tienen lugar fuera del período periprocedimiento, ya que estos eventos demostraron ser fuertes predictores independientes tanto de mortalidad global como de mortalidad de origen cardíaco, ictus severo y rehospitalización durante el primer año tras el procedimiento. Los sangrados más frecuentemente identificados fueron los gastrointestinales, seguidos de los neurológicos y los secundarios a traumatismos. Se identificaron como predictores independientes de sangrado la presencia de anemia basal previa al procedimiento, la presencia de fibrilación o flutter auricular basal o de inicio en los primeros 30 días tras el procedimiento, el desarrollo de insuficiencia perivalvular moderada/severa en los primeros 30 días tras el procedimiento, y una masa ventricular elevada. Al contrario de lo observado en los sangrados periprocedimiento, que dependían fundamentalmente de factores técnicos o anatómicos, los sangrados que ocurren fuera de dicho período se relacionan principalmente con susceptibilidad intrínseca de los pacientes al sangrado. La asociación entre sangrados mayores y la regurgitación perivalvular no había sido descrita previamente y quizá pueda ser explicada por la presencia de una tensión de cizallamiento elevada y de un flujo sanguíneo muy turbulento que produce la pérdida de proteínas proagregantes esenciales (como el factor Von Willebrand de alto peso molecular), aumentando la susceptibilidad al sangrado⁵⁹.

A pesar de todo lo anteriormente expuesto, el riesgo hemorrágico que presentan los pacientes sometidos a implante de TAVI es menor que el asociado a una sustitución valvular quirúrgica, tal y como se ha ido demostrando en sucesivos estudios publicados^{60,61}.

1.10.3. Complicaciones vasculares

Desde sus orígenes, las complicaciones vasculares suponen una de las principales causas de morbilidad en los pacientes que son sometidos a implante percutáneo de válvula aórtica, fundamentalmente cuando el acceso se realiza por vía transfemoral. De forma análoga a lo ocurrido con los criterios para definir las complicaciones hemorrágicas, la VARC estableció una definición estandarizada de los diferentes tipos de complicación vascular asociada al procedimiento de implante de TAVI, actualizada en dos ocasiones hasta los criterios VARC-3, que son los empleados en la actualidad y se pueden consultar en el apartado de *Anexos* de este trabajo^{52,53,56}.

En los primeros estudios, como las cohortes A y B del ensayo PARTNER^{12,13}, las complicaciones vasculares mayores rondaban el 17% de incidencia a 30 días, habiéndose conseguido disminuir esta incidencia hasta el 2,2% observado en el estudio PARTNER 3¹⁵. Esta importante reducción en la incidencia se debe en gran parte a la aparición de las prótesis de nueva generación y la reducción del tamaño de los catéteres, vainas y sistemas de entrega de la prótesis, así como a un aumento en la experiencia con la técnica. Por ejemplo, entre los estudios PARTNER, PARTNER 2 y PARTNER 3, además de un cambio en la prótesis utilizada, SAPIEN para el primero, SAPIEN XT para el segundo y SAPIEN 3 para el tercero, el sistema de entrega utilizado fue diferente y la vaina presentó una reducción de tamaño considerable, pasando de ser una vaina de 24F para la SAPIEN, de 18F para la XT y una vaina de 14F para la SAPIEN 3, siendo por tanto el tamaño mínimo del vaso requerido para el procedimiento de menor tamaño²¹.

Tabla 20

Comparación de la incidencia publicada de complicaciones vasculares mayores a 30 días y 1 año entre los estudios PARTNER¹²⁻¹⁵.

Complicaciones vasculares mayores	A 30 días	A 1 año
PARTNER A	17%	18%
PARTNER B	16,2%	16,8%
PARTNER 2	7,9%	8,4%
PARTNER 3	2,2%	2,8%

Tabla 21

Evolución de las características de los sistemas de entrega, del diámetro de la vaina y del tamaño del vaso requerido con las diferentes generaciones de prótesis de Edwards®.

Características	SAPIEN	SAPIEN XT	SAPIEN 3
Sistema de entrega	Retroflex3	Novaflex+	Commander
Diámetro interno de la vaina	24F	18F	14F
Tamaño del vaso	7mm	6,5mm	6mm

Adaptada de Binder et al. “Transcatheter Aortic Valve Replacement With the SAPIEN 3: A New Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valve”²¹.

Posteriormente se han ido publicando nuevos estudios que han aportado datos más fidedignos sobre la verdadera incidencia de estas complicaciones. En uno de ellos se incluyeron, además de las prótesis de Edwards, las prótesis autoexpandibles CoreValve, demostrando una incidencia de complicaciones vasculares mayores similares a la presentada en el estudio PARTNER 3. Además, en dicho estudio, el sexo femenino resultó ser predictor para el desarrollo de complicaciones vasculares mayores, así como la existencia de asociación entre la utilización del acceso femoral izquierdo

para la introducción de la vaina de mayor tamaño con el desarrollo de complicaciones vasculares menores en el período post-operatorio. El desarrollo de complicaciones peri-procedimiento se correlacionó, de manera débil pero significativa, con la mortalidad a 30 días. Las complicaciones vasculares que se encontraron con mayor frecuencia fueron la disección y el hematoma⁶².

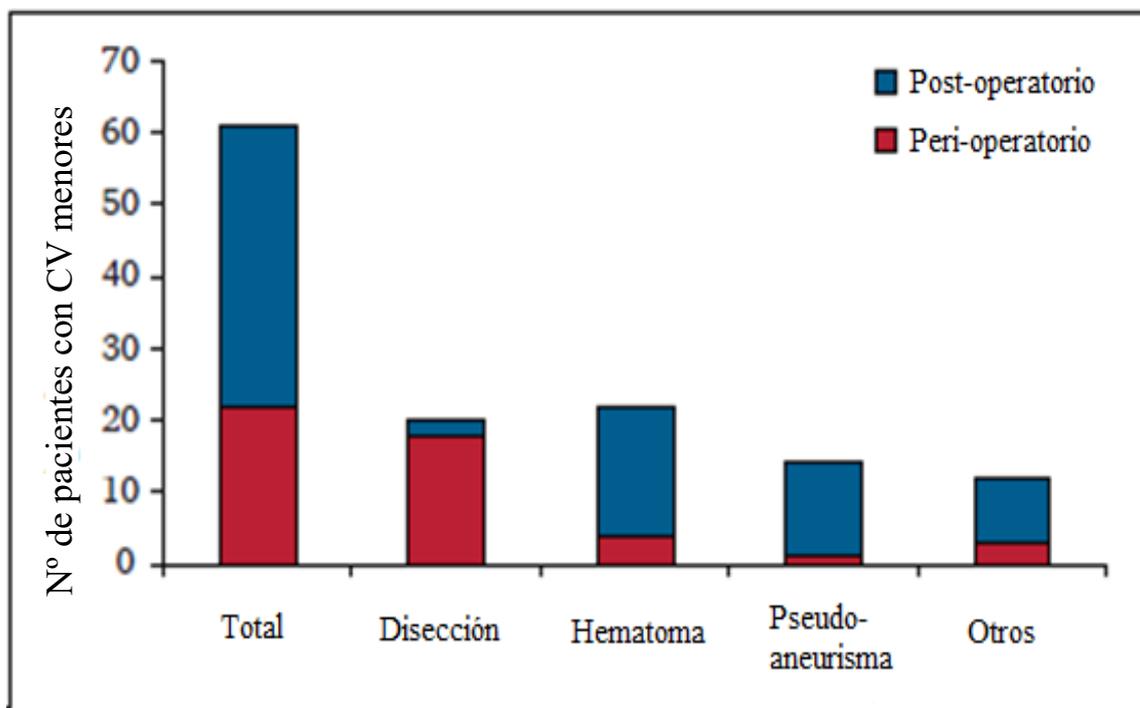


Figura 11. Adaptada de Raju et al. “Vascular Complications and Procedures Following Transcatheter Aortic Valve Implantation”⁶². La figura muestra las complicaciones vasculares menores peri y post-procedimiento tras implante de TAVI por vía femoral. La mayoría de las complicaciones menores fueron post-operatorias y se debían a hematomas y pseudoaneurismas. En cuanto a las peri-operatorias, la mayoría se debían a disecciones.

Otro estudio, en el que se analizaba de manera retrospectiva una muestra de 400 pacientes con implante de prótesis SAPIENS 3, demostró una incidencia de complicaciones mayores del 5,8%. En este estudio, la única variable predictora de complicaciones vasculares mayores fue el ratio tamaño de la vaina/diámetro ilio-femoral mínimo medido por TC (SIFAR). El desarrollo de complicaciones vasculares se

relacionó con una mayor incidencia de sangrados mayores/potencialmente letales y menores. Así mismo, la presencia de complicaciones vasculares mayores se asoció a un incremento de la mortalidad a 30 días⁶³.

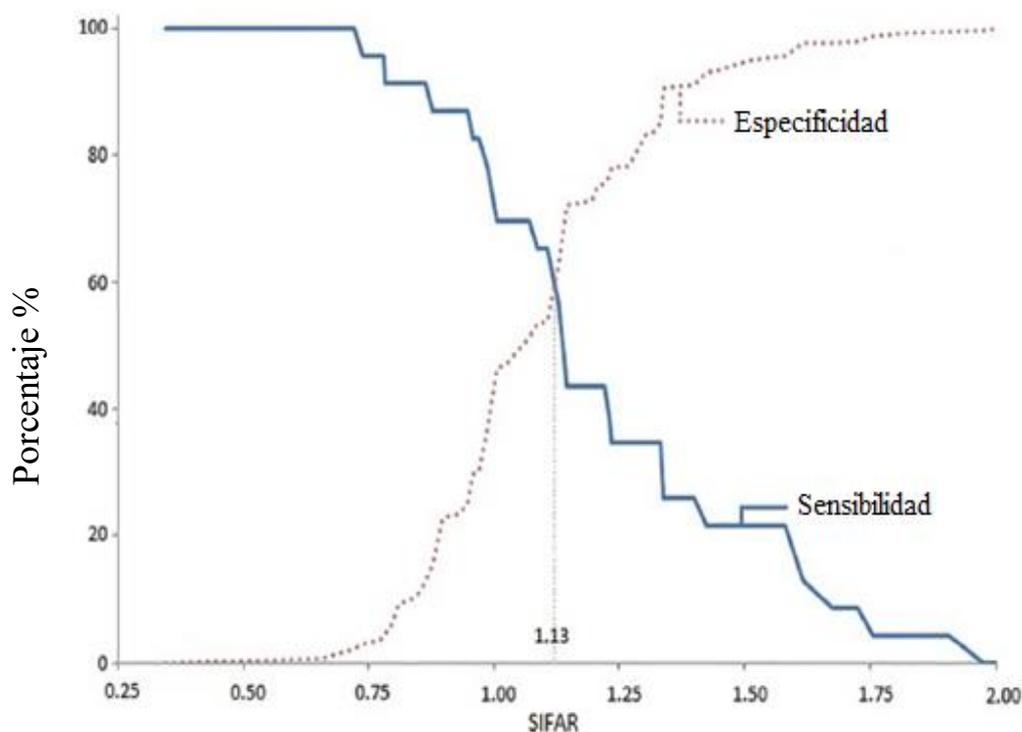


Figura 12. Adaptada de “Incidence, Predictors, and Impact of Vascular Complications After Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation With the SAPIEN 3 Prosthesis” de Van Kesteren et al⁶³. La figura muestra la curva de sensibilidad y especificidad para la predicción de complicaciones vasculares mayores por el índice SIFAR. El punto de corte para ambas curvas se encuentra en 1,13, marcado por líneas discontinuas, suponiendo un área bajo la curva del 63%.

Varios autores apuntan a que la frecuencia de las complicaciones vasculares, aunque menores en su mayoría, se deben en gran parte al empleo de un segundo acceso por vía femoral. De hecho, con el fin de reducir este tipo de complicaciones, en algunos centros se ha comenzado a utilizar como acceso secundario el acceso radial, de manera similar a como se ha venido realizando para la realización de coronariografías, sin presentar complicaciones vasculares asociadas al segundo acceso^{64,65}.

1.10.4. Ictus

El ictus es una de las complicaciones más desafortunadas y devastadoras que pueden suceder en el contexto del implante de una prótesis aórtica por vía percutánea. Para conseguir una definición normalizada de esta entidad y por tanto una notificación más homogeneizada de la incidencia en los diferentes estudios, la Valve Academic Research Consortium publicó, de manera similar a lo realizado con otras complicaciones, una serie de criterios diagnósticos estandarizados en la definición VARC, que fueron actualizados sucesivamente en las definiciones VARC-2 y VARC-3^{52,53,56}. Esta última actualización tuvo en cuenta las recomendaciones propuestas por la Neurologic Academic Research Consortium (NeuroARC) y, de manera similar a lo observado con las definiciones de eventos hemorrágicos, la VARC-3 trató de establecer equivalencias entre las recomendaciones NeuroARC y las definiciones VARC⁶⁶. Estas dos últimas pueden ser consultadas en el apartado de *Anexos* de este trabajo. Merece la pena comentar que, a pesar de estas actualizaciones, en las definiciones VARC-3 se incide en que la incapacidad generada por el ictus debe seguir siendo valorada según la escala Rankin modificada original (mRS), que es la clasificación preferida en la mayoría de ensayos clínicos. Este grado de incapacidad quedaría clasificado en:

- Ictus fatal: ictus que produce el fallecimiento del paciente.
- Ictus inhabilitante: *score* mRS ≥ 2 puntos a 90 días y el incremento en al menos alguna de las categorías mRS respecto al estado basal del individuo previo al ictus.
- Ictus no inhabilitante: *score* mRS < 2 puntos a 90 días o un *score* que no suponga un incremento en ninguna categoría mRS respecto al estado basal del individuo previo al ictus^{53,56}.

Se pueden consultar los ítems que conforman la escala mRS en el apartado de *Anexos* de este trabajo⁶⁷.

La incidencia del ictus se ha mantenido relativamente constante desde que se comenzaron a realizar implantes de TAVI. A 30 días, dicha incidencia oscila aproximadamente entre el 2 y el 6% en la mayoría de los estudios, valorándose en conjunto la presencia de accidentes isquémicos transitorios (AIT) y de ictus, tanto mayores como menores^{68,69}. El estudio PARTNER 3 mostró, no obstante, una incidencia de ictus a 30 días bastante inferior a lo publicado hasta ese momento.

Tabla 22

Comparación de la incidencia de ictus a 30 días, 1 y 2 años en los diferentes ensayos clínicos PARTNER¹²⁻¹⁵.

Incidencia ictus/AIT %	A 30 días	A 1 año	A 2 años
PARTNER A	5,5%	8,3%	
PARTNER B	6,7%	10,6%	
PARTNER 2	6,4%	10,1%	12,7%
PARTNER 3	0,6%	2,2%	

Por otro lado, comparando la incidencia con la de la técnica de referencia, la cirugía de sustitución valvular aórtica, se puede observar como esta ha ido disminuyendo con el paso de los años, muy probablemente en relación con una mejor selección de pacientes y de los cuidados de los mismos, así como con un mayor dominio de la técnica, de manera que la incidencia de ictus en el último gran ensayo clínico fue menor en el grupo de TAVI que en el de sustitución quirúrgica¹²⁻¹⁶.

Tabla 23

Comparación entre los diferentes estudios PARTNER y US Core Valve de la incidencia de ictus en función del procedimiento realizado: TAVI vs sustitución valvular quirúrgica¹³⁻¹⁶.

Incidencia ictus/AIT %	PARTNER A		Valor P
	-TAVI	Cirugía	
A 30 días	5,5%	2,4%	0,04
A 1 año	8,3%	4,3%	0,04
	US CoreValve		
A 30 días	4,9%	6,2%	0,46
A 1 año	8,8%	12,6%	0,1
	PARTNER 2		
	-TAVI	-Cirugía	
A 30 días	6,4%	6,5%	0,94
A 1 año	10,1%	9,7%	0,76
A 2 años	12,7%	11%	0,25
	PARTNER 3		
	-TAVI	-Cirugía	
A 30 días	0,6%	2,4%	0,02

Los ictus pueden aparecer durante el propio procedimiento o en las primeras horas inmediatas a la finalización del mismo (<24h) o pasado este período de tiempo (>24h). Cuando aparecen en las primeras 24h tras la finalización, se consideran directamente relacionados con el procedimiento y pueden ser achacados a la instrumentalización realizada y al empleo de guías y catéteres dentro de aortas calcificadas, que hayan podido liberar émbolos de calcio hacia el cerebro, así como a

episodios de hipoperfusión cerebral causados por situaciones mantenidas de hipotensión, como puede ser durante la sobreestimulación ventricular durante la valvuloplastia o el despliegue de la prótesis. Algo más de un tercio de los eventos ocurren en este rango de tiempo. Por este motivo se ha planteado que en los pacientes con calcificación importante se empleen dispositivos de protección cerebral para reducir los ictus relacionados con el procedimiento⁶⁹. Se han desarrollado estudios en los que se realizaba una resonancia magnética cerebral previa al implante de TAVI y otra posterior al mismo a los pacientes que se iban a someter a esta intervención, dividiéndolos en dos grupos. A uno de los grupos se les implantaba un sistema de protección cerebral y al otro no (grupo control). En estos estudios se observó la presencia de un importante número de lesiones isquémicas de nueva aparición en los pacientes en los que no se emplearon estos dispositivos de protección cerebral. No obstante, la repercusión clínica de estas lesiones isquémicas de nueva aparición está en discusión, aunque se ha conseguido demostrar la existencia de correlación entre el desarrollo de infartos cerebrales silentes y la aparición de deterioro cognitivo prematuro y demencia. Además, parece existir cierta predisposición a la aparición de un mayor número de nuevas lesiones cerebrales con el empleo de las prótesis autoexpandibles en comparación con las expandibles con balón⁷⁰⁻⁷⁴. Si bien todavía existe controversia sobre la utilidad real de estos dispositivos para la prevención de eventos cerebrales clínicamente relevantes, hay estudios que han conseguido demostrar un aumento de la supervivencia libre de ictus tras el implante de TAVI en el grupo de pacientes a los que se les implantó un dispositivo de protección cerebral o al menos la existencia de una tendencia en este sentido^{75,76}.

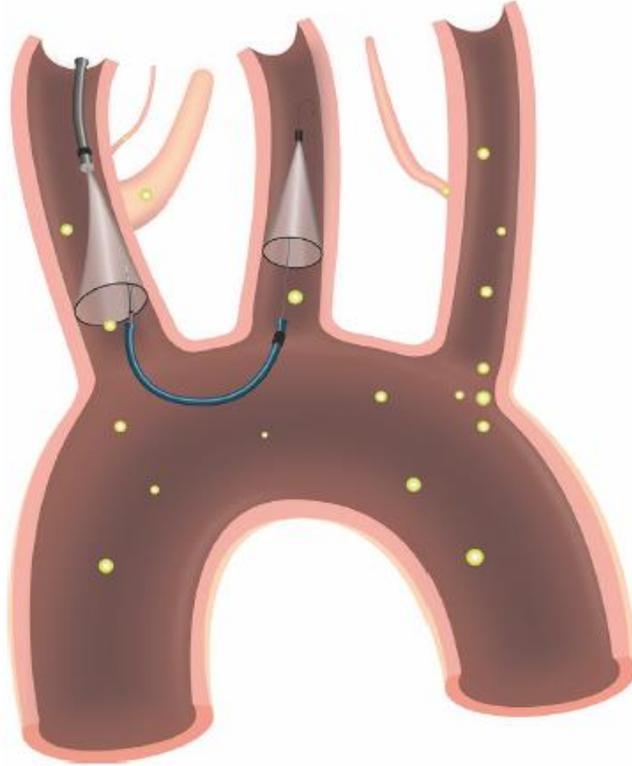


Figura 13. *Dispositivo de protección cerebral Sentinel®*, tomada del trabajo de Gasior *et al.* “Cerebral embolic protection systems for transcatheter aortic valve replacement”⁷⁴.

Los eventos que ocurren a partir de las 24 horas del procedimiento parecen no estar directamente relacionados con el mismo. En estos casos, los factores clínicos, más que los factores técnicos o de procedimiento, juegan un papel más importante en el desarrollo de ictus en el implante de TAVI, por lo que las medidas preventivas deberían enfocarse en mejorar los cuidados post-procedimiento. Del mismo modo, estos hallazgos sugieren que los dispositivos de protección cerebral usados durante el procedimiento, si fuesen seguros y efectivos, solamente podrían reducir, aproximadamente, el 50% de los ictus. Esto, además, se apoya en que aproximadamente el 30% de los ictus fueron lacunares, que han sido ampliamente relacionados con episodios de hipoperfusión cerebral en presencia aterosclerosis local. Por dicho motivo,

los esfuerzos deberían ir destinados a mantener una adecuada perfusión cerebral durante el procedimiento. En un estudio que analizaba la frecuencia y las causas del ictus en el implante de TAVI, se mostraba que los pacientes que presentaban ictus isquémicos desarrollaban FA de novo previo al evento y que, además, el 50% de los pacientes con infarto cortical, típicamente de origen trombótico, presentaban también FA de novo. No obstante, ningún paciente con infarto lacunar (típicamente no trombótico o embólico) presentó FA⁷⁷.

1.10.5. Insuficiencia renal aguda

La insuficiencia renal aguda (IRA) en el contexto del implante de TAVI presenta una prevalencia que oscila entre el 5 y el 57%. Este rango tan amplio se debe, al igual que ocurre con otras complicaciones asociadas al implante de TAVI, a la ausencia de una definición común y estandarizada desde el inicio del empleo de la técnica, de manera que, en función de los criterios adoptados por los autores de los diferentes estudios, las incidencias reportadas varían de manera significativa. Así pues, las tres principales definiciones empleadas por los diferentes autores fueron los criterios RIFLE, AKIN y KDIGO, que se pueden consultar en el apartado de *Anexos* de este trabajo^{78,79}.

Teniendo en cuenta esta variabilidad, la VARC decidió recomendar inicialmente, en un intento de homogeneizar las incidencias descritas, el empleo de una versión modificada de la definición RIFLE, aunque posteriormente, en la actualización de dichas recomendaciones (VARC 2), se pasó a recomendar el empleo del sistema AKIN, que consiste en una modificación del sistema RIFLE incluyendo parte de la iniciativa KDIGO^{52,53}. Finalmente, en la última actualización publicada (VARC 3) recomiendan el empleo de la definición KDIGO⁵⁶. Esta última se puede consultar en el apartado de *Anexos* de este trabajo.

Tabla 24

Comparación de la incidencia de insuficiencia renal aguda post implante de TAVI entre diferentes estudios, en función de la definición empleada.

ESTUDIO	INCIDENCIA	DEFINICIÓN IRA
PARTNER A ¹³ .	1,2%	Creatinina >3 mg/dl
PARTNER B ¹² .	0%	Creatinina >3 mg/dl
PARTNER 2 ¹⁴ .	1,3%	VARC2
Strauch et al ⁸⁰ .	57%	RIFLE
Barbash et al ⁸¹ .	14,6% // 11,5%	VARC // RIFLE
Khawaja et al ⁸² .	35,9%	VARC
Thongprayoon et al ⁸³ .	28%	KDIGO

El proceso fisiopatológico para el desarrollo de la insuficiencia renal aguda en el implante de TAVI presenta varios componentes, siendo la principal hipótesis etiológica una combinación de inestabilidad hemodinámica durante el procedimiento (por ejemplo, episodios de hipotensión asociados a la estimulación ventricular rápida) y el empleo de medios de contraste, los cuales son nefrotóxicos. Otros factores podrían influir, como la embolización de residuos de colesterol a los vasos renales durante la canulación, tal y como sugiere la presencia de eosinófilos en la orina. Existen factores de riesgo para el desarrollo de IRA, que podrían ser clasificados en función de su relación con el tiempo de la intervención⁸⁴:

- Preoperatorios: enfermedad renal crónica (ERC), hipertensión arterial (HTA), *score* de riesgo elevado (Euroscore o STS), diabetes mellitus (DM) y la presencia de enfermedad arterial periférica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

- Intraoperatorios: número de concentrados de sangre trasfundidos y el empleo de contraste nefrotóxico, aunque esto solamente ha sido demostrado en un único estudio. Se piensa que la hipotensión intraoperatoria, asociada habitualmente a la estimulación ventricular rápida que se precisa para el implante de las prótesis expandibles con balón, se asocia con el desarrollo de IRA y que este sería el motivo por el que los pacientes a los que se les implantan prótesis auto-expandibles presentan una menor incidencia de IRA, aunque son necesarios más estudios para confirmarlo⁸⁵. El lugar de acceso también parece influir en el desarrollo de la IRA, presentando los pacientes en los que se realizó un acceso transapical un riesgo de 4,7 a 9,3 veces mayor que aquellos en los que se realizó por vía transfemoral.
- Postoperatorios: anemia postoperatoria, mantenimiento del hábito tabáquico tras el implante de la prótesis y la disfunción ventricular.

La presencia de IRA se ha asociado de manera independiente con un incremento de la mortalidad tanto a corto como a largo plazo^{83,84,86,87}.

No se ha encontrado ninguna terapia o acción que sea efectiva para la prevención del desarrollo de esta entidad. Así pues se han realizado pequeños ensayos con diferentes sustancias (agonistas dopaminérgicos, péptidos natriuréticos, N-acetilcisteína) o maniobras terapéuticas como la alcalinización de la orina, sin obtener un claro beneficio de ellas. De acuerdo con lo anterior, actualmente se recomienda una optimización de la volemia previa al procedimiento, así como una optimización hemodinámica del paciente con el empleo incluso de inotrópicos en caso de ser necesario^{84,87}.

1.10.6. Trastornos de conducción

El desarrollo de trastornos de conducción secundarios al implante de TAVI supone en la actualidad la complicación más frecuente asociada a la técnica, no habiendo presentado una disminución significativa en su incidencia a pesar de la aparición de prótesis de nueva generación y de una mayor experiencia con la misma. De este modo, el desarrollo de un bloqueo aurículo-ventricular de alto grado con necesidad de implante de marcapasos definitivo y la aparición de bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRIHH) de novo constituyen las principales entidades dentro de este grupo de complicaciones. La razón que explica la alta incidencia de estos trastornos es anatómica. El nodo aurículo-ventricular (nodo AV) se encuentra en el triángulo de Koch, que queda delimitado por el tendón de Todaro, el ostium del seno coronario y el punto de inserción del velo septal de la válvula tricúspide. La convergencia del tendón de Todaro y la inserción septal del velo tricuspídeo en el segmento aurículo-ventricular del septo membranoso conforma el ápex del triángulo de Koch, siendo el ostium del seno coronario la base de dicho triángulo. El nodo AV se encuentra por debajo del ápex y se continúa con el haz de His, perforando el septo membranoso y continuando hacia la izquierda a través del cuerpo fibroso central. Hacia el lado izquierdo, el sistema de conducción sale justamente por debajo del septo membranoso y se posiciona superficialmente en la cresta del septo interventricular, dando lugar a la rama izquierda del haz de His. Esta rama está íntimamente relacionada con la base del triángulo que separa los velos no coronario y coronario derecho de la válvula aórtica. Esta disposición resulta fundamental para comprender cómo durante el implante de TAVI se producen estos trastornos de conducción debido a la generación de edema, hematoma o incluso isquemia por el daño mecánico producido durante el inflado e implante de la prótesis. Del mismo modo, la relación a nivel anteroposterior del nodo AV con el ápex del

triángulo de Koch así como la longitud de la porción no penetrante del haz de His (la parte más proximal que atraviesa el septo membranoso) tienen también implicaciones en el desarrollo de los trastornos de conducción. Se ha observado que los pacientes que presentan un nodo AV más lateralizado hacia la izquierda o que yace justo debajo del septo membranoso tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos de conducción de alto grado, sobre todo aquellos pacientes con un septo membranoso corto^{88,89}.

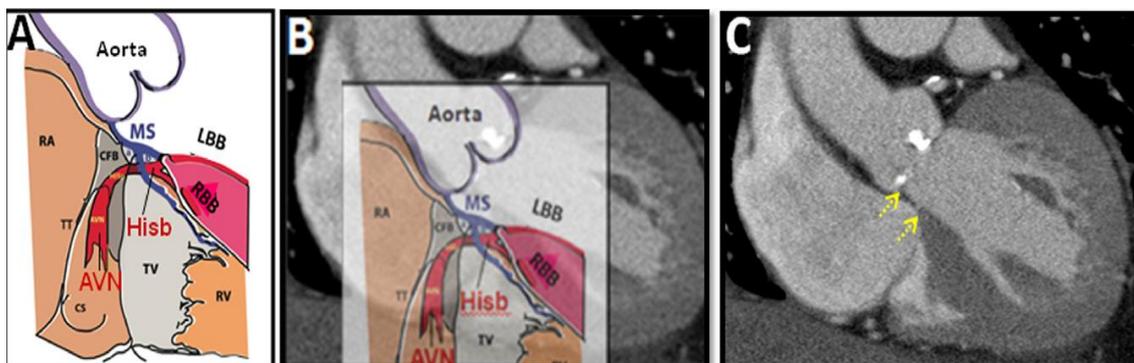


Figura 14. A) Ilustración de la anatomía topográfica del sistema de conducción. B) Corte coronal de TC con contraste con y C) sin superposición de la ilustración del sistema de conducción. Tomada de Hamdan et al. “Inverse Relationship Between Membranous Septal Length and the Risk of Atrioventricular Block in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation”⁸⁹.

La incidencia de BRIHH de nueva aparición tras el implante de TAVI es variable, oscilando entre un 4 y un 65% para las prótesis de primera generación, siendo esta incidencia mayor al emplearse la prótesis autoexpandible CoreValve. Los datos de incidencia con las prótesis de generaciones posteriores son todavía escasos, pero parecen ser algo superiores a las previas, con una incidencia entre el 12 y el 22% tras el implante de la prótesis SAPIEN 3 de Edwards. Este ligero aumento se podría explicar por la mayor longitud del stent de la prótesis SAPIEN 3, que se extendería con más profundidad hasta el tracto de salida del ventrículo izquierdo. De hecho, se demostró

que al subir la altura de implantación de la prótesis, principalmente quedando >70% de la estructura implantada a nivel aórtico, se conseguían disminuir estas cifras hasta números similares a los observados con las generaciones previas⁹⁰. Cifras similares se observaron para la prótesis autoexpandible Portico de la compañía Abbott y algo alejadas de estas cifras se encuentran las de algún estudio realizado con la prótesis expandible mecánicamente Lotus, de la compañía Boston^{91,92}. Los principales predictores observados de aparición de BRIHH de novo tras el implante de TAVI son el empleo de prótesis autoexpandibles, como las CoreValve, la profundidad de la implantación de la prótesis, la sobreexpansión del anillo aórtico y el empleo de prótesis de mayor tamaño.

Las tasas de implantes de marcapasos definitivos tras TAVI se han mantenido relativamente constantes en el tiempo e incluso han aumentado ligeramente respecto a los estudios con las prótesis de primera generación, oscilando en los estudios pivotaes entre un 6 y un 10% a 30 días y 1 año respectivamente para las prótesis expandibles con balón, y en torno al 20 y 22% para las autoexpandibles (*Tabla 25*). No obstante, otros estudios posteriores realizados con prótesis de tercera generación expandibles con balón han mostrado tasas de implantes de marcapasos definitivo situadas entre el 15 y el 20% aproximadamente^{93,94}.

Tabla 25

Comparación de la tasa de implante de marcapasos definitivos entre los diferentes estudios pivotaes tras implante de TAVI¹²⁻¹⁶.

Necesidad de marcapasos definitivo	PARTNER A		Valor P
	TAVI	Cirugía	
A 30 días	3,8%	3,6%	0,89
A 1 año	5,7%	5,0%	0,68
	US CoreValve		
A 30 días	19,8%	7,1%	<0,001
A 1 año	22,3%	11,3%	<0,001
	PARTNER 2		
	-TAVI	-Cirugía	
A 30 días	8,5%	6,9%	0,17
A 1 año	9,9%	8,9%	0,43
A 2 años	11,8%	10,3%	0,29
	PARTNER 3		
	-TAVI	-Cirugía	
A 30 días	6,6%	4,1%	>0,05
A 1 año	7,5%	5,5%	>0,05

Entre los factores de riesgo para precisar de implante de marcapasos definitivo tras TAVI destaca la presencia de bloqueo de rama derecha del haz de His (BRDHH) basal. Este hallazgo ha sido observado de manera consistente en múltiples estudios en los que se evaluaban diferentes modelos para predecir la necesidad de implante de marcapasos definitivo tras TAVI, implicando tanto a las prótesis de primera generación

como a las de última generación y tanto a las prótesis expandibles con balón como a las autoexpandibles⁹³⁻⁹⁶. Dicho trastorno se asoció con una mayor necesidad de implante de marcapasos y una mayor mortalidad a 30 días respecto a aquellos que no lo presentan. Además, se observó que la presencia de BRDHH a medio plazo se asociaba a un aumento de la mortalidad por cualquier causa y también a la de origen cardiovascular, así como al evento combinado de muerte súbita y necesidad de implante de marcapasos en aquellos sujetos en los que no se implantó durante el mismo ingreso en el cual se implantó la prótesis⁹⁷.

Otro factor frecuentemente encontrado como predictor de la necesidad de implante de marcapasos definitivo es la presencia de bloqueo aurículo-ventricular (BAV) de primer grado previo al procedimiento^{94,98,99}.

Se ha demostrado también la existencia de mayor riesgo de necesidad de marcapasos definitivos con el implante de las válvulas autoexpandibles CoreValve que con las expandibles con balón. En varios estudios realizados con esta prótesis autoexpandible se sitúa la incidencia de implante de marcapasos definitivo en torno al 25%, no habiendo mejorado dicha cifra con la aparición de prótesis de nueva generación. Este hecho parece estar en relación con la zona anatómica de implantación de la prótesis dentro del tracto de salida del ventrículo izquierdo, ya explicado previamente^{99,100}.

La actitud a seguir ante el desarrollo de trastornos de conducción tras el implante de la prótesis por vía percutánea ha generado muchas dudas desde el inicio de la aplicación de la técnica. No obstante, recientemente se publicaron documentos de consenso y nuevas guías de práctica clínica donde se daba luz a esta problemática. Así, las recomendaciones realizadas en estos documentos se resumen en lo siguiente:

- Tienen indicación de implante de marcapasos definitivo aquellos pacientes que desarrollen un bloqueo AV completo o de alto grado que perdure más de 24-48 horas tras el implante.
- Tienen indicación de implante de marcapasos definitivo aquellos pacientes que desarrollen un bloqueo alternante de rama tras el implante de TAVI.
- Se debería considerar el implante precoz de un marcapasos definitivo en aquellos pacientes que presentasen BRDHH basal y desarrollasen cualquier otro tipo de trastorno de conducción tras el implante de la prótesis.
- Se debería considerar la monitorización electrocardiográfica ambulatoria o la realización de un estudio electrofisiológico a aquellos pacientes que desarrollen un BRIHH con QRS>150ms o PR>240ms sin progresión más allá de 48 horas tras el implante.
- Se podría considerar la monitorización electrocardiográfica ambulatoria o la realización de un estudio electrofisiológico para aquellos pacientes que presenten un trastorno de conducción pre-existente y que prolonguen el QRS o el PR>20ms tras el implante^{101,102}.

1.11. Degeneración protésica: recambio quirúrgico vs TAVI

Hasta hace unos años, el implante de una prótesis valvular aórtica, mecánica o biológica, mediante cirugía cardíaca, era la única terapia resolutive para el tratamiento de la estenosis aórtica severa, ya que el tratamiento médico no dejaba de tener un enfoque sintomático sin conseguir impacto en la mejoría de la supervivencia. Tras la aparición de la técnica TAVI y su posterior generalización, esta se convirtió en la técnica de referencia para aquellos pacientes con elevado riesgo quirúrgico. Posteriormente, tras la publicación de los ensayos clínicos con pacientes de riesgo quirúrgico intermedio y bajo, esta técnica ha visto ampliado el número potencial de pacientes que se podrían beneficiar de la misma. Sin embargo, existen ciertas limitaciones a la hora de extender el implante de TAVI a esta población de pacientes. Una de ellas es que, por lo general, se tratan de pacientes más jóvenes que los de elevado riesgo quirúrgico y que por ende van a presentar una supervivencia posiblemente igual o superior al período libre de degeneración de la prótesis (conviene recordar que se tratan de prótesis biológicas). Hasta la fecha, con los estudios publicados, la información sobre la degeneración protésica a largo plazo es escasa, pues la mayor parte de los pacientes que inicialmente fueron subsidiarios y que, por tanto, serían los que presentarían un mayor tiempo con prótesis funcionantes ya han fallecido debido a la avanzada edad y a otras comorbilidades añadidas que ya presentaban cuando les fue implantada la prótesis. Otra dificultad añadida, independiente de la técnica o de las características de los pacientes, es la propia definición de degeneración protésica. A lo largo de los años se han empleado diferentes definiciones que, debido a la heterogeneidad en el uso de las mismas por los diferentes grupos impulsores de los estudios, aun contando con elementos comunes, dieron lugar una escasa reproducibilidad y comparabilidad de resultados entre dichos estudios^{53,103,104}.

Además, era frecuente considerar como valor subrogado de disfunción protésica la supervivencia sin necesidad de reintervenir o explantar la prótesis, no teniendo en cuenta por tanto aquellas degeneraciones subclínicas. Por este motivo, en 2017, la Sociedad Europea de Intervencionismo Cardiovascular Percutáneo (EAPCI) junto a la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Europea de Cirugía Cardio-Torácica (EACTS) publicaron una definición estandarizada de degeneración estructural y disfunción valvular para determinar la durabilidad a largo plazo de las prótesis biológicas, ya fueran implantadas de manera percutánea o mediante cirugía¹⁰⁵. De este modo se diferencian cuatro entidades causantes de disfunción valvular:

- Degeneración valvular estructural. Se trata de cambios intrínsecos permanentes en la prótesis (calcificación, fibrosis, desgarros...) que llevan a la degeneración de la misma y/o al deterioro hemodinámico. Se divide en dos subgrupos:
 - Degeneración hemodinámica, cuyo diagnóstico se basa en la determinación de cambios hemodinámicos permanentes en las mediciones ecocardiográficas, incluso sin evidencia de afectación morfológica. Distinguimos entre moderada y severa:
 - Moderada (cualquiera de los siguientes criterios):
 - Gradiente medio transprotésico $\geq 20\text{mmHg}$ y $< 40\text{mmHg}$.
 - Aumento del gradiente medio transprotésico $\geq 10\text{mmHg}$ y $< 20\text{mmHg}$ respecto al basal.
 - Regurgitación intraprotésica moderada de novo o empeoramiento en más de un grado de severidad sobre la basal.
 - Severa (cualquiera de los siguientes criterios):
 - Gradiente medio transprotésico $\geq 40\text{mmHg}$.

- Aumento del gradiente medio transprotésico ≥ 20 mmHg.
- Regurgitación intraprotésica severa de novo o empeoramiento en más de dos grados de severidad respecto a la basal.
 - Degeneración morfológica, cuyo diagnóstico se basa en la imagen, ya sea por ecocardiografía o cualquier otra técnica. Sus criterios diagnósticos son (cualquiera de ellos es suficiente):
 - Anormalidad en la integridad, estructura o función de los velos.
 - Anormalidad en los struts o frames.
- Degeneración valvular no estructural. Se trata de cualquier anomalía no intrínseca a la prótesis (insuficiencia intra o para protésica, malposición de la prótesis, mismatch paciente-prótesis...) que da lugar al deterioro y/o disfunción de la prótesis.
- Trombosis. Consiste en el desarrollo de trombo sobre cualquier estructura de la prótesis valvular, dando lugar a disfunción con o sin desarrollo de episodios embólicos.
- Endocarditis. Se trata de una infección que involucra cualquier estructura de la prótesis valvular y que puede conducir al desarrollo de abscesos perivalvulares, dehiscencias, pseudoaneurismas, fístulas...

Cualquiera de estas cuatro entidades mencionadas puede conducir a lo que se conoce como “fracaso” de la bioprótesis. Este quedaría definido por cualquiera de las siguientes condiciones:

- Presencia de disfunción valvular en la autopsia, muy probablemente relacionada con la causa de la muerte.
- Necesidad de reintervención sobre la válvula aórtica.

- Degeneración estructural valvular severa.

Además, este fracaso de la bioprótesis se podría calificar de definitivo si se confirma en autopsia, hubiera necesidad de reintervención o presencia de degeneración valvular severa; o de probable, como en el caso de muerte probablemente relacionada con disfunción protésica pero que no se ha podido confirmar en la autopsia. En función del momento de aparición se clasificará en fracaso precoz (en los primeros 30 días desde el implante de la prótesis) o tardío (a partir de los 30 días tras el implante de la prótesis)¹⁰⁶.

En 2021 vieron la luz las nuevas definiciones VARC-3. Estas eran muy similares a las mostradas en el documento de consenso previo, coincidiendo prácticamente en su totalidad en la categorización del fracaso de la bioprótesis y en la degeneración hemodinámica salvo por peculiaridades detalladas a continuación:

- Graduación del fracaso de la bioprótesis, estableciendo tres estadios:
 - Estadio 1: cualquier disfunción de la bioprótesis asociado con expresión clínica (síntomas de nueva aparición o empeoramiento de los previos, hipertrofia/dilatación o disfunción del VI o hipertensión pulmonar) o estadio 3 irreversible de deterioro hemodinámico de la válvula.
 - Estadio 2: necesidad de reoperación o reintervención sobre la válvula aórtica.
 - Estadio 3: muerte probablemente relacionada con disfunción de la bioprótesis.
- Estadios de la degeneración de la bioprótesis valvular:
 - Estadio 1: degeneración morfológica. Evidencia de degeneración estructural o disfunción no estructural (otros diferentes a regurgitación

paravalvular o mismatch prótesis-paciente), trombosis o endocarditis sin repercusión hemodinámica significativa.

- Estadio 2: degeneración hemodinámica moderada. Definido como un incremento de ≥ 10 mmHg en el gradiente medio transvalvular, dando lugar a un gradiente medio ≥ 20 mmHg con una reducción asociada del área del orificio efectivo $\geq 0,3$ cm² o $\geq 25\%$ y/o una reducción del índice de velocidad Doppler $\geq 0,1$ o $\geq 20\%$ comparado con el examen ecocardiográfico realizado 1-3 meses tras el implante o la aparición o incremento en ≥ 1 grado de regurgitación aórtica intraprotésica, dando lugar a un grado de insuficiencia \geq moderado.
- Estadio 3: degeneración hemodinámica severa. Definida como un incremento del gradiente medio transvalvular ≥ 20 mmHg, dando lugar a un gradiente medio ≥ 30 mmHg, con una reducción asociada del área del orificio efectivo $\geq 0,6$ cm² o $\geq 50\%$ y/o reducción del índice de velocidad Doppler $\geq 0,2$ o $\geq 40\%$ comparado con el examen ecocardiográfico realizado 1-3 meses tras el implante o la aparición o incremento de ≥ 2 grados de regurgitación aórtica intraprotésica, dando lugar a un grado severo de insuficiencia⁵⁶.

A partir de la introducción de esta estandarización en las definiciones, han ido apareciendo nuevas publicaciones en las que se hace evidente una tendencia a la homogeneización de los resultados obtenidos. No obstante, dado que la técnica cuenta con un tiempo de uso relativamente corto, existen muy pocos datos disponibles sobre la supervivencia de la prótesis a largo plazo. Sí se comienzan a tener datos sobre la supervivencia de la misma a 5-8 años, presentando tasas de degeneración muy bajas,

similares o inferiores incluso a las mostradas por las prótesis implantadas de manera quirúrgica^{104,107}.

Tabla 26

Incidencia global de degeneración estructural a largo plazo (y comparación con prótesis quirúrgicas si procediera).

Estudio	Seguimiento (años)	Incidencia global de degeneración estructural (SAVR vs TAVR)	P
Pibarot et al. ¹⁰⁴ (Sapien XT)	5	3,5% vs 9,5%	<0,001
Pibarot et al. ¹⁰⁴ (Sapien 3)	5	3,5% vs 3,9%	0,65
Gleason et al. ¹⁰⁷	5	26,6% vs 9,5%	<0,001
Blackman et al. ¹⁰⁸	6	9,1%	-

En esta misma línea aparecen otros estudios que muestran una incidencia muy baja de degeneración estructural de la prótesis y de fracaso de la bioprótesis a 8 años, con cifras de 3,3% y 2,4% respectivamente, siendo la mediana de tiempo transcurrida para la aparición de degeneración estructural severa en estos casos superior a los 5 años¹⁰⁹.

Algún estudio revela también diferencias en términos de degeneración protésica entre las prótesis autoexpandibles y las expandibles con balón, así como entre los diferentes tamaños protésicos. Es evidente, no obstante, que se requieren más estudios para conocer el comportamiento a largo plazo de la prótesis, principalmente por la implicación que puede tener esta a la hora de decidir su implante en pacientes más jóvenes o de bajo riesgo quirúrgico.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. Justificación

El empleo de la técnica TAVI se ha extendido de manera constante a lo largo de todo el mundo como una alternativa a la cirugía de sustitución valvular y, probablemente, como el tratamiento de referencia para la estenosis aórtica severa en pacientes de riesgo quirúrgico elevado e intermedio y también, disponiendo de evidencia suficiente para hacerlo, en pacientes de bajo riesgo quirúrgico. Por esta razón, en la actualidad, casi cualquier paciente con estenosis aórtica severa podría ser candidato a esta terapia. No obstante, existe la limitación de tener muy pocos datos todavía sobre la durabilidad protésica a largo plazo, principalmente por encima de los cinco años. Esto condiciona que esta técnica se pueda plantear a pacientes con esperanza de vida más larga, ya que no existen datos suficientes para garantizar que la prótesis no sufrirá deterioro o necesidad de reintervención a largo plazo. Además, se dispone también de escasa evidencia en cuanto a la supervivencia por encima de los ocho años de seguimiento de la población sometida al implante de la prótesis.

2.2. Objetivos.

Los objetivos principales de este trabajo son dos:

1. Evaluar la supervivencia libre de muerte por cualquier causa a largo plazo (por encima de los cinco años) de los pacientes sometidos a implante de TAVI de manera consecutiva en el Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz entre los años 2009 y 2022 y determinar los factores predictores de supervivencia/mortalidad.
2. Evaluar la incidencia acumulada de degeneración protésica a corto, medio y largo plazo (menos de tres años, hasta cinco años y por encima de los cinco años respectivamente) y determinar sus factores predictores.

Los objetivos secundarios de este trabajo son:

1. Evaluar la incidencia de trastornos de conducción tras el implante de TAVI y la necesidad de implante de marcapasos definitivo y determinar sus variables predictoras.
2. Evaluar la incidencia de ictus de cualquier causa tras el implante de TAVI y determinar aquellas variables predictoras para su aparición.
3. Evaluar la incidencia de complicaciones vasculares tras el implante de TAVI y determinar sus variables predictoras.
4. Evaluar la incidencia de complicaciones hemorrágicas tras el implante de TAVI y determinar sus variables predictoras.
5. Evaluar la incidencia de fracaso renal agudo tras el implante de TAVI y determinar sus variables predictoras.
6. Evaluar la incidencia de regurgitación paravalvular tras el implante de TAVI y determinar sus variables predictoras.

MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

3.1. Búsqueda bibliográfica.

Se realizó una revisión de la bibliografía existente hasta la fecha utilizando principalmente el buscador PubMed para el acceso a los artículos alojados en la base de datos de MedLine y la herramienta Google Scholar. La inmensa mayoría de los artículos revisados se encuentran en lengua inglesa, habiendo sido publicados en los últimos diez años, salvo excepciones, los más antiguos y en los últimos meses, los más recientes. Se debe precisar que, excepcionalmente, aquellos artículos que describen la técnica TAVI o hacen referencia a resultados de la cirugía de sustitución valvular pueden ser algo anteriores a lo referido previamente.

3.2. Muestra a estudio

En el presente estudio se incluyeron todos aquellos pacientes sometidos a implante percutáneo de válvula aórtica en el Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz entre Junio del año 2009 y Mayo de 2022. En total, 505 pacientes consecutivos sometidos a implante de TAVI fueron incluidos en la base de datos y fueron seguidos clínicamente desde el momento del implante hasta su fallecimiento o hasta el fin del período de seguimiento con el propósito de evaluar el objetivo principal de supervivencia y los objetivos secundarios de complicaciones asociadas al procedimiento. La evaluación del objetivo principal de aparición de degeneración protésica ha entrañado ciertas dificultades metodológicas debido a que el seguimiento de los pacientes se realizó en diferentes centros de nuestra Comunidad Autónoma, generando cierta falta de estandarización en los parámetros evaluados entre unos centros y otros, siendo el más constante en todos ellos la medición del gradiente pico transprotésico. Además, debido a la influencia de la pandemia por SARS-CoV2, hay pacientes que en la fecha de realización de este estudio no han efectuado su visita

de seguimiento ambulatoria ni han tenido controles ecocardiográficos posteriores al ecocardiograma del alta. Secundario a todos los motivos anteriormente expuestos, existe un cierto número de pacientes en los que no se ha podido evaluar convenientemente el comportamiento evolutivo de las prótesis implantadas, por lo que solamente 313 pacientes fueron incluidos en el análisis de la degeneración protésica.

3.3. Descripción del proceso

El proceso se inicia con la detección de sintomatología atribuible a la valvulopatía en una consulta clínica y con la confirmación de la misma mediante un ecocardiograma transtorácico del laboratorio de imagen. A los pacientes que son referidos desde otros hospitales de la región se les realiza de manera habitual un ecocardiograma confirmatorio en nuestro laboratorio de imagen. Una vez confirmada la severidad, se procede a la realización de angio-TC para la evaluación de los puntos de acceso vascular, así como a la evaluación de la anatomía aórtica y valvular para determinar el tamaño más adecuado de la prótesis. Para obtener imágenes de suficiente calidad, es necesario conseguir una buena sincronización electrocardiográfica, de manera que se obtengan períodos sistólicos y diastólicos estables, disminuyendo así los artefactos por movimiento de las estructuras cardíacas (principalmente a nivel de la raíz aórtica). Para ello se suele administrar dosis bajas de betabloqueantes vía oral los días previos al estudio y, si con ello no fuera suficiente, se puede administrar alguna dosis adicional por vía intravenosa. Una vez conseguida una sincronización adecuada, se realizan cortes que incluyan corazón, raíz aórtica, aorta ascendente, cayado, troncos supra-aórticos y sus ramas, aorta descendente y sus ramas, arterias ilíacas y arterias femorales con sus bifurcaciones. De manera habitual se realiza una reconstrucción 3D de las estructuras analizadas. Una vez obtenidas las imágenes, se miden los diámetros de los puntos de acceso femoral (el punto de menor diámetro por encima de la

bifurcación de la arteria femoral común en las ramas superficial y profunda), los diámetros, área y perímetro del anillo aórtico, el área valvular y la altura de salida de las arterias coronarias. Este proceso se lleva a cabo de manera habitual con el *software* de gestión de imágenes 3Mensio®, que además sugiere varias posiciones de trabajo óptimas en la angiografía para el implante de la prótesis.

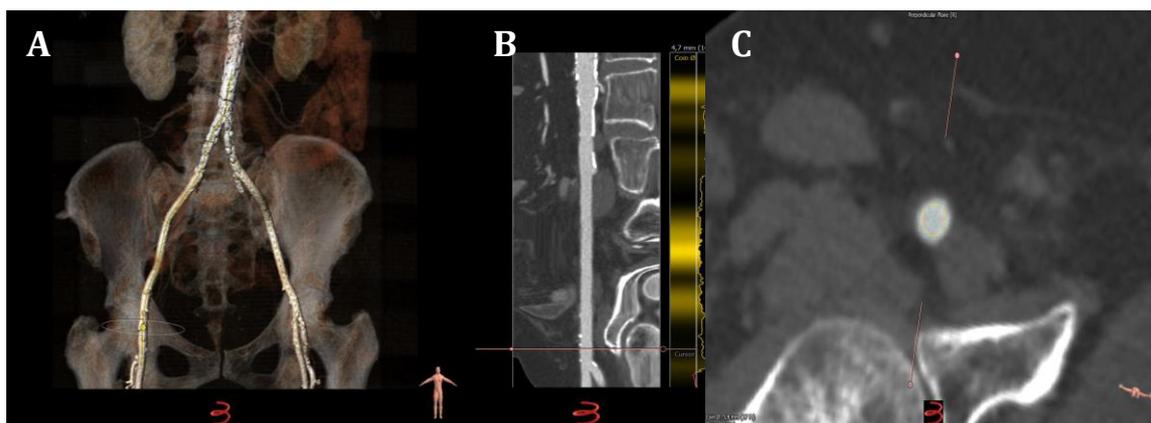


Figura 15. A) Reconstrucción 3D de angio-TC a nivel de Aorta abdominal con las ramas ilíacas, femorales y sus bifurcaciones. B) Corte longitudinal a nivel de la arteria femoral común con marcador para realizar la medición por encima de la bifurcación en sus ramas superficial y profunda. C) Corte transversal de arteria femoral común con medición de los diámetros mayor y menor. Realizado con el software de análisis de imágenes 3Mensio®.

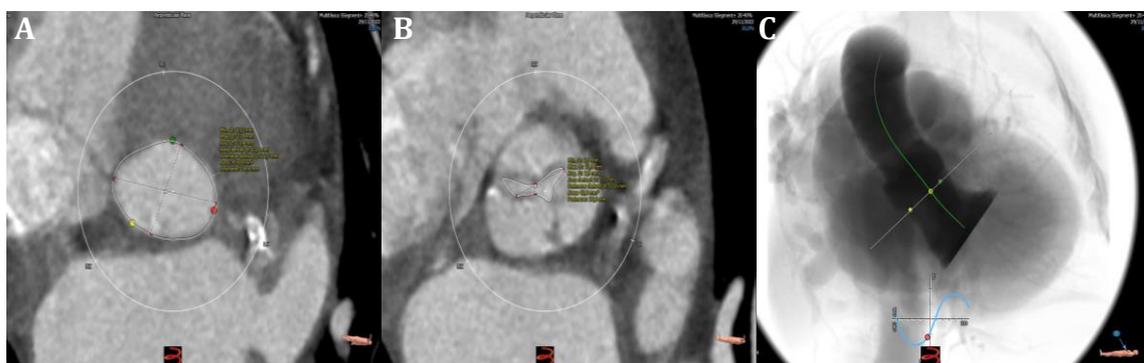


Figura 16. A) Cálculo de dimensiones a nivel del anillo aórtico. B) Cálculo del área valvular aórtica C) Estimación de posición de trabajo óptima en la angiografía. Realizado con el software de análisis de imágenes 3Mensio®.

Es preciso comentar que, durante los primeros años del programa TAVI, la medición del anillo aórtico se realizaba mediante ecocardiografía transesofágica, siendo el empleo de esta técnica residual para este fin en nuestro centro en el momento actual. En los pacientes en los que se pudieron obtener imágenes adecuadas de las arterias coronarias en el mismo angio-TC gracias a una buena sincronización con el electrocardiograma, estas imágenes fueron empleadas para descartar la existencia de enfermedad coronaria. En aquellos casos en los que esto no fuese posible, los pacientes fueron sometidos a una coronariografía invasiva para la evaluación de la anatomía coronaria.

Una vez completado el estudio y confirmada la ausencia de contraindicaciones para el implante de TAVI, aquellos pacientes con accesos femorales aptos para la punción (habitualmente, diámetros ≥ 6 mm, tortuosidad poco significativa y ausencia de calcificación severa del punto de acceso) fueron programados para su realización por vía transfemoral.

Los primeros implantes se llevaron a cabo con la colaboración del Servicio de Anestesia del Hospital Universitario de Badajoz para la realización del procedimiento bajo anestesia general con intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva. El acceso vascular también se efectuaba en colaboración con el Servicio de Cirugía Vascular del Hospital Universitario de Badajoz para realizar una disección por planos y exposición del vaso. El procedimiento se monitorizaba con ecocardiografía transesofágica.

A medida que se fue dominando la técnica, se fue ganando independencia a la hora de realizar el procedimiento, de manera que en los años sucesivos y hasta la actualidad se ha venido realizando de manera percutánea e íntegramente por el equipo de la Unidad de Hemodinámica, sin necesidad de exponer el vaso, y bajo sedación

superficial con dosis bajas de *Dexmedetomidina* (0,2-0,3 ug/kg/h) y *Remifentanilo* (0,01-0,05 ug/kg/min). También se consiguió eliminar la necesidad del control ecocardiográfico transesofágico durante el procedimiento, realizándose actualmente un control con ecocardiograma transtorácico al finalizar el mismo para confirmar el buen funcionamiento de la prótesis y la ausencia de leaks significativos así como para descartar la presencia de complicaciones.

Todos los pacientes sometidos al implante de TAVI son trasladados a la Unidad de Cuidados Agudos Cardiológicos para monitorización tras el procedimiento. El marcapasos transitorio se retira actualmente a las 24h del procedimiento siempre que no se haya producido ningún trastorno de conducción asociado al mismo. En caso de producirse, se actúa según las recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica. En ausencia de complicaciones, los pacientes son trasladados a la planta de Cardiología a las 24-48 horas del procedimiento. Previamente al alta domiciliaria se realiza un ecocardiograma de control en el laboratorio de imagen, que servirá como punto de referencia para sucesivos controles. El tratamiento antitrombótico queda a juicio del cardiólogo clínico de la planta, siendo el estándar actualmente la antiagregación simple o la anticoagulación en monoterapia en caso de presentar indicación para la misma.

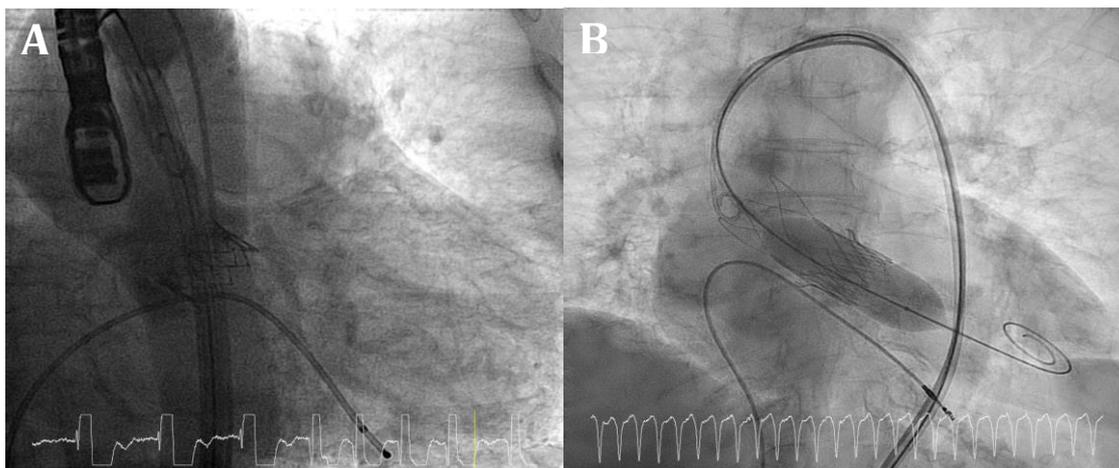


Figura 17. A) Prótesis implantada bajo control ecocardiográfico transesofágico. B) Momento del despliegue de la prótesis bajo estimulación ventricular rápida por marcapasos transitorio. Se observa como ya no se realiza el control transesofágico.

3.4. Selección de variables

Se recogieron variables clínicas, epidemiológicas, analíticas, radiológicas y ecocardiográficas basales y durante el seguimiento de estos pacientes así como variables relacionadas con el procedimiento, el ingreso hospitalario y la ocurrencia de eventos durante el seguimiento y la fecha en que se produjeron. Las definiciones empleadas para el estudio de estas variables y eventos fueron las especificadas en los documentos de estandarización publicados por la Valve Academic Research Council cuando fue pertinente su aplicación. En el caso del estudio de la degeneración protésica, se empleó la definición de degeneración estructural hemodinámica para este propósito.

3.5. Recogida de datos

Para la recogida de datos se utilizó una base de datos diseñada específicamente para este estudio en Microsoft Access 2013®, la cual fue actualizada en varias ocasiones, según ha sido preciso, debido a la aparición de nueva evidencia científica que requería la inclusión de nuevas variables.

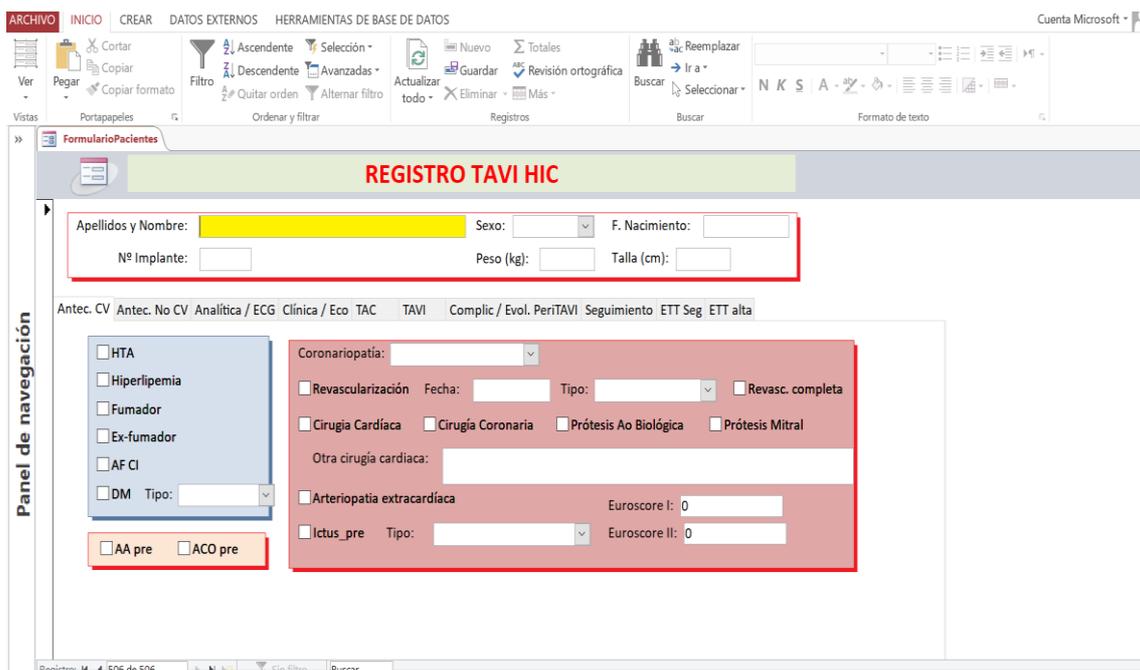


Figura 18. Captura de pantalla de la página inicial del formulario de la base de datos de Microsoft Access 2013® empleada para la recogida de los datos del estudio.

3.6. Diseño del estudio

Se trata de un estudio unicéntrico, observacional y retrospectivo con sentido hacia delante de carácter descriptivo e inferencial en el que se analiza la supervivencia de la población sometida a implante de TAVI en el período de seguimiento comprendido entre junio de 2009 y mayo de 2022 así como la incidencia acumulada de degeneración protésica hemodinámica, de acuerdo a la definición estandarizada de la misma, valorada mediante ecocardiografía.

3.7. Análisis estadístico

Se evaluó la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas mediante el método de Saphiro-Wilk. Las variables cuantitativas continuas que siguieron una distribución normal o que no presentaron una asimetría excesiva fueron expresadas en forma de media y desviación estándar. Aquellas variables cuantitativas continuas que presentaron asimetría marcada o las cuantitativas discretas se expresaron

en forma de mediana y rango intercuartílico. Las variables categóricas se expresaron en forma de frecuencia absoluta y porcentaje.

La presencia de asociación entre variables cuantitativas y cualitativas se evaluó mediante la comparación de medias empleando la prueba T de Student o el análisis de la varianza y, en caso de ser preciso empleo de pruebas no paramétricas, la prueba U de Mann-Whitney y el test de Kruskal-Wallis. Las variables categóricas se compararon mediante el test de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fischer. Para evaluar los cambios en las variables cuantitativas antes y después del procedimiento, se empleó la prueba T de Student para muestras pareadas.

Se evaluó la supervivencia libre de eventos adversos mediante las curvas de Kaplan-Meier. La comparación de tasas de eventos se realizó mediante la prueba de Mantel-Cox (Log-rank test) y el análisis de regresión de Cox.

Mediante análisis de regresión logística simple y regresión de Cox univariante se analizaron las variables con asociación independiente a los diferentes eventos de interés. Aquellas variables que presentaron un valor $p < 0,1$ fueron incluidas en el modelo de regresión logística o de Cox multivariable (según correspondiese) para determinar los predictores independientes de dichos eventos mediante el método *backstep* ($p < 0,05$) (muerte, implante de marcapasos, ictus, complicaciones vasculares, eventos hemorrágicos, insuficiencia renal aguda e insuficiencia periprotésica).

Se evaluó la incidencia acumulada de degeneración protésica mediante la función de incidencia acumulada ajustada por riesgos competitivos con el evento “*muerte*”. Se estudió la asociación y los factores predictores independientes de degeneración protésica mediante el análisis de regresión de Fine-Gray con el método *backstep* y la diferencia de incidencias entre grupos mediante el test de Pepe y Mori.

Todo valor $p < 0,05$ ($< 0,1$ para inclusión en los modelos de regresión multivariantes) fueron considerados estadísticamente significativos. El análisis estadístico fue realizado con el paquete *Stata v15.1* (*StataCorp, TX, USA*).

3.8. Materiales

Los materiales empleados para la realización de esta tesis doctoral han sido la base de datos del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Badajoz, el sistema de gestión de pacientes *JARA*, un ordenador portátil HP 14-d2000 con sistema operativo *Microsoft Windows 10*® y paquete *Office* de *Microsoft*®, y el paquete *Stata 15.1*® para el análisis estadístico.

3.9. Consideraciones éticas

Todos los pacientes sometidos al procedimiento fueron informados de manera adecuada de las opciones terapéuticas existentes, de los posibles riesgos y beneficios asociados al procedimiento, siendo tomada la decisión final del implante por consenso entre el cardiólogo clínico que indicó el procedimiento, el equipo de *Hemodinámica* que realizaría el implante y el paciente y sus familiares. Todos los pacientes (o sus representantes legales) firmaron el consentimiento informado específico para la realización de la intervención y para todas las pruebas diagnósticas realizadas en el contexto del estudio asociado al procedimiento. Todos los procesos diagnósticos y terapéuticos se ajustaron a la práctica clínica estandarizada.

3.10. Declaración de originalidad

El autor de esta Tesis Doctoral manifiesta que el contenido de la misma es original y no ha sido publicado ni referido para publicación previamente.

Varias personas han contribuido al diseño y creación de la base de datos inicial y en la inclusión de datos en la misma. No obstante, el autor ha sido el principal responsable de la recogida de datos, revisión y depuración de los mismos, confirmando la veracidad de los mismos. El autor ha realizado íntegramente el análisis estadístico bajo supervisión de los directores. La redacción de esta Tesis Doctoral ha sido realizada de manera íntegra por el autor, siendo revisada y corregida por los directores.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Características clínicas

En el período de tiempo comprendido entre junio de 2009 y mayo de 2022 se llevaron a cabo 505 procedimientos de implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI). En 495 de los casos (98,02%) la intervención se indicó por la presencia de estenosis aórtica severa, incluyendo cualquier etiología. En los 10 procedimientos restantes (1,98%), la principal indicación fue insuficiencia aórtica severa (protésica) en 8 de ellos y estenosis aórtica moderada sintomática en los otros dos. De los 505 procedimientos, 19 (3,76%) fueron “valve in valve”. De estos, 8 (1,58%) se indicaron por insuficiencia protésica severa, 3 (0,6%), por estenosis e insuficiencias severas y los 8 restantes (1,58%), por estenosis protésica severa. De dichos 19 procedimientos “valve in valve”, 18 (3,6%) se realizaron sobre prótesis biológicas que habían sido implantadas de manera quirúrgica, y 1(0,2%), sobre una prótesis aórtica implantada previamente de manera percutánea.

La edad media de los pacientes fue de $80,85 \pm 5,35$ años. El paciente de menor edad sometido al procedimiento tenía 60,53 años y el paciente más anciano tenía 94,69 años. La mediana de edad fue 81,6 años y el rango intercuartílico de [77,82-84,55]. Con objeto de poder realizar análisis por subgrupos de edad, se dividieron a los pacientes en tres terciles de edad (T1: <75 años (n=69); T2: 75-85 años (n=333); T3: >85 años (n=103)), realizándose con mayor frecuencia el procedimiento a pacientes situados en los terciles 2 y 3 (T2 y T3).

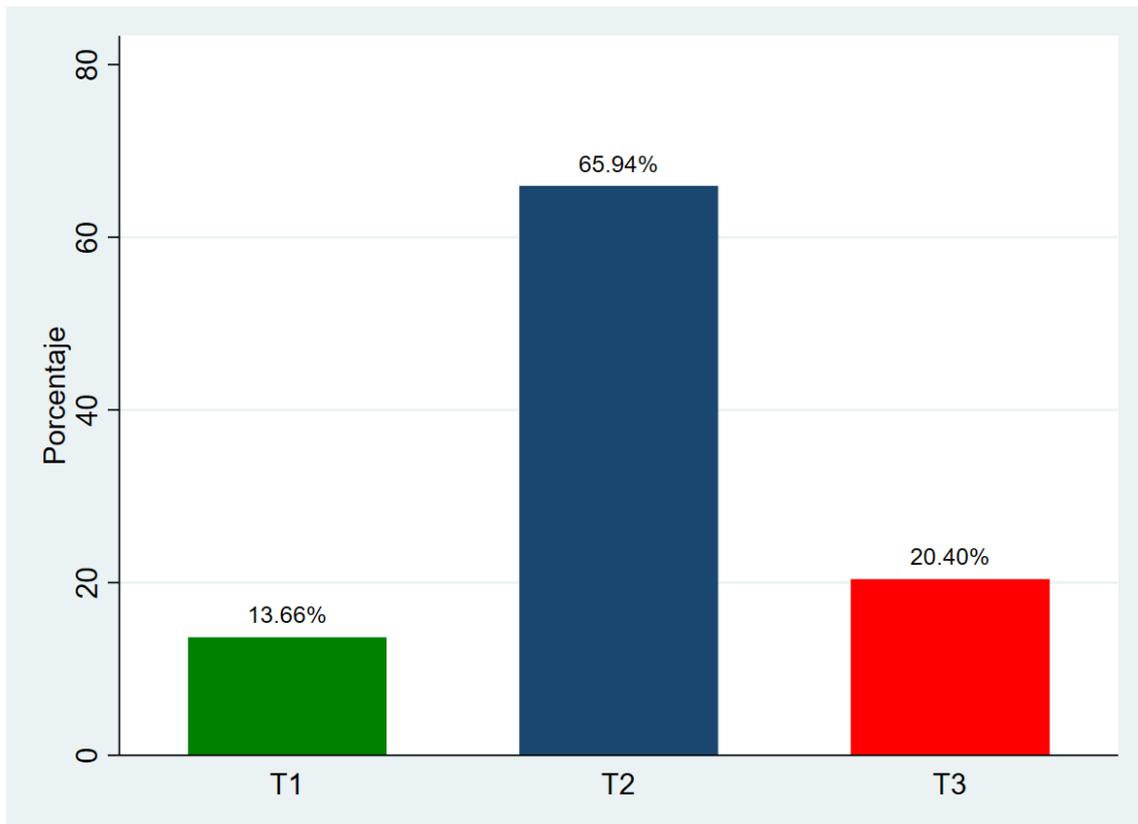


Figura 19. Distribución de los pacientes por terciles de edad.

Por sexos, un 55,64% de los implantes se realizaron en mujeres. Se observó que los pacientes varones eran 1,73 años más jóvenes de media a la hora de someterse al procedimiento ($p < 0.001$), siendo la edad media en las mujeres de 81,61 años y la de los hombres de 79,89 años.

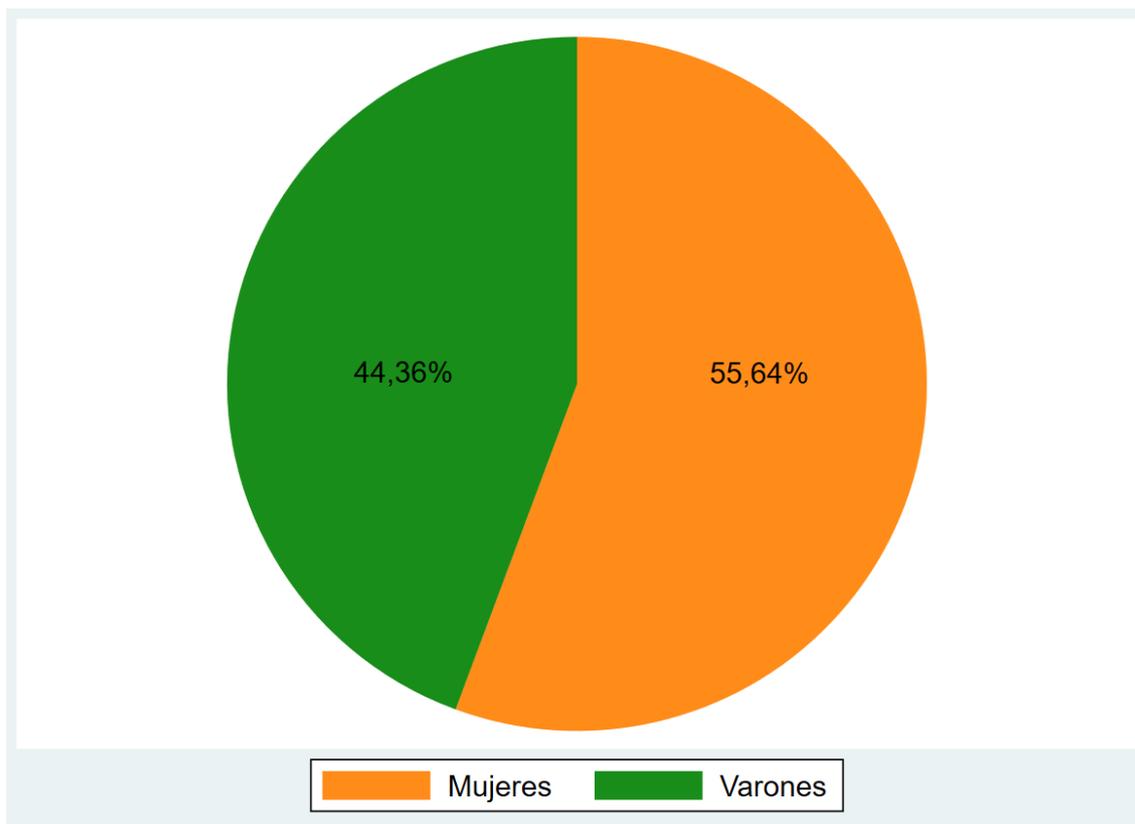


Figura 20. Distribución de los pacientes por sexo.

La mayoría de los pacientes sometidos al procedimiento presentaban sobrepeso, siendo su media de Índice de Masa Corporal (IMC) $29,11 \pm 5,00 \text{ kg/m}^2$, encontrando en su extremo inferior un paciente con un IMC de $18,97 \text{ kg/m}^2$ y en su extremo superior un paciente con un IMC de $46,88 \text{ kg/m}^2$. Además, se objetivó la presencia de diferencias estadísticamente significativas en el IMC entre los terciles de edad ($31,4$ vs $29,06$ vs $27,76 \text{ kg/m}^2$; $p < 0,001$).

En cuanto a la presencia de factores de riesgo cardiovascular, la mayoría de los pacientes presentaban hipertensión arterial (HTA) y dislipemia (DLP). Una escasa proporción de los pacientes conservaba un hábito tabáquico activo y otra pequeña parte, inferior al 15%, habían sido fumadores en el pasado, siendo más prevalentes los varones en este último grupo ($11,9$ vs $0,99\%$; $p < 0,001$). No obstante, la mayoría de los pacientes no había presentado tabaquismo activo. Aproximadamente un tercio de los pacientes

eran diabéticos, predominando claramente el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo II, en concreto, los que se encontraban en tratamiento con antidiabéticos orales (ADO).

Las características clínicas previamente comentadas y el resto de las no mencionadas aparecen descritas a continuación en la *Tabla 27*.

Tabla 27

Características clínicas basales de los pacientes sometidos a implante de TAVI.

Característica clínica	%/Media	n/DE (±)	H (n=224)	M (n=281)	Valor P
Edad	80,85	± 5.35 años	79,88	81,61	<0,001
Sexo femenino	55,64	281	-	-	-
IMC	29,11	± 5,00	28,79	29,36	0,216
HTA	80,4	406	76,79	83,27	0,068
DLP	66,14	334	63,83	67,97	0,331
Tabaquismo					
Activo	2,77	14	4,02	1,78	0,129
Ex-fumador	12,87	65	26,79	1,78	<0,001
No	97,23	491	-	-	-
Diabetes mellitus	35,84	181	34,38	37,01	0,54
Tipo I	1,39	7	0,4	2,13	0,107
Tipo II con ADO	24,36	123	24,1	24,6	0,908
Tipo II con Insulina	10,10	51	9,82	10,32	0,85
EPOC	9,70	49	17,41	3,56	<0,001
Arteriopatía periférica	1,19	6	2,23	0,35	0,053
Ictus previo	9,50	48	11,61	7,83	0,151

AIT	1,58	8	2,23	1,07	0,299
Isquémico	4,55	23	5,8	3,56	0,23
Hemorrágico	0,4	2	0,89	0	0,113
IAM reciente	1,19	6	1,34	1,07	0,78
Cardiopatía isquémica crónica	32,67	165	17,23	15,45	0,008
Revascularización	24,36	123	30,8	19,22	0,003
Percutánea	20,4	103	24,11	17,44	0,065
Quirúrgica	2,18	11	3,57	1,07	0,056
Mixta	1,78	9	3,13	0,71	0,042
Completa	12,08	61	15,18	9,61	0,057
Cirugía cardíaca previa	7,52	38	8,93	6,41	0,287
Prótesis aórtica previa	3,76	19	2,68	4,63	0,254
Quirúrgica	3,56	18	-	-	-
TAVI	0,2	1	-	-	-
Antiagregación previa	29,11	147	31,25	27,4	0,35
Anticoagulación previa	36,63	185	36,61	36,65	0,99
Asintomáticos	0,79	4	1,78	0	0,025
Situación crítica al ingreso	3,96	20	5,8	2,49	0,058
Angina previa	25,94	133	29,91	23,49	0,103
Inestable	3,76	19	3,57	3,91	0,84
Grado I	0,4	2	0,45	0,36	0,87
Grado II	11,88	60	16,52	8,19	0,004

Grado III	8,91	45	8,04	9,61	0,54
Grado IV	1,58	8	1,34	1,78	0,69
Disnea previa	88,32	446	82,6	92,9	<0,001
NYHA I	0,4	2	0	0,71	0,21
NYHA II	18,81	95	20,98	17,1	0,27
NYHA III	57,23	289	50,89	62,28	0,01
NYHA IV	11,29	57	10,27	12,1	0,52
Ingreso por IC en 2 semanas previas	13,07	66	13,39	12,81	0,85
Shock cardiogénico en 24h previas	0,99	5	1,79	0,36	0,11
VM en 24h previas	0,59	3	0,45	0,71	0,7
Síncope	8,12	41	9,82	6,76	0,21

Merece la pena comentar que los pacientes varones presentaban con más frecuencia la EPOC como comorbilidad asociada (7,72 vs 1,98%; $p < 0,001$) y que la presencia de disnea fue más frecuentemente observada entre las mujeres (51,49 vs 36,23%; $p < 0,001$).

4.2. Características analíticas

La presencia de insuficiencia renal previa se objetivó en el 40% de los pacientes, observándose un valor medio de la creatinina de $1,03 \pm 0,42$ mg/dl y una diferencia estadísticamente significativa entre los valores hallados en varones y mujeres (1,15 vs 0,93mg/dl; $p < 0,001$). El valor medio de las proteínas totales fue de $6,55 \pm 0,74$ g/dl y el de la albúmina de $3,79 \pm 0,50$ g/dl. Se detectó la presencia de hipoproteinemia (proteínas totales < 6 g/dl) en el 19,6% de los pacientes, estando la hipoalbuniemia (albúmina $< 3,4$ g/dl) presente en el 17,43%. No se apreciaron diferencias significativas entre sexos en estas variables. Se observó que, de forma general, la mayoría de los pacientes presentaban anemia leve previa al procedimiento, siendo el valor medio de la hemoglobina de 12,06g/dl, siendo menores las cifras en el sexo femenino (11,69 vs 12,52 g/dl; $p < 0,001$). Los niveles medios de colesterol total y colesterol LDL fueron, respectivamente, de 143,76 y 77,10 mg/dl, siendo los niveles de colesterol total más elevado en las mujeres ($p < 0,001$) y no habiendo diferencias significativas entre sexos en los niveles de LDL.

Tabla 28

Características analíticas de los pacientes sometidos a implante de TAVI.

Características analíticas	%/Media	n/DE (\pm)	T1-T3 P	H	M	Valor P
Creatinina (mg/dl)	1,03	$\pm 0,42$	0,57	1,15	0,93	$< 0,001$
Proteínas totales (g/dl)	6,55	$\pm 0,74$	0,73	6,6	6,51	0,19
Albúmina (g/dl)	3,79	$\pm 0,50$	0,39	3,78	3,79	0,98
Hemoglobina (g/dl)	12,06	$\pm 1,78$	0,52	12,52	11,69	$< 0,001$
Colesterol total	143,76	36,72	0,19	136,41	149,56	$< 0,001$
Colesterol LDL	77,10	28,93	0,34	74,85	78,85	0,20

4.3. Características electrocardiográficas

El 40,6% de los pacientes presentaba fibrilación auricular como su ritmo de base previo al procedimiento. En el 63,9% de estos pacientes la fibrilación auricular era permanente, siendo paroxística en el 36,1% restante, no existiendo diferencias significativas entre sexos en su distribución.

El 7,13% de los pacientes eran portadores de marcapasos previo al procedimiento.

La presencia de BRDHH se observó en el 7,7% de nuestra población a estudio, mientras que el BRIHH estuvo presente en el 9,9% de la misma. La presencia de BRDHH fue más frecuente entre los hombres (4,27% vs 12,05%; $p=0,001$), mientras que el BRIHH mostraba tendencia a aparecer con mayor frecuencia en las mujeres (12,09 vs 7,14%; $p=0,06$).

El hemibloqueo anterior izquierdo (HBAIHH) se encontró en el 8,9% de nuestros pacientes. El 3,6% de los pacientes tenía bloqueo bifascicular y el 1,4%, bloqueo trifascicular.

En cuanto a los trastornos de conducción aurículo-ventriculares, el BAV de 1º se observó en el 4,4% de los pacientes, no objetivándose BAV de 2º ni de 3º que no hubiesen sido corregidos previamente con la implantación de un marcapasos.

4.4. Características ecocardiográficas basales y al alta

La fracción de eyección media de nuestra población fue preservada con un valor medio próximo al 59%. El valor medio del gradiente pico se situó en torno a los 83mmHg, mientras que el valor medio del gradiente medio se aproximó a los 52mmHg. El valor medio del área valvular fue de 0,73cm². Aproximadamente un 28% de los pacientes presentaba hipertrofia severa del ventrículo izquierdo. Casi el 42% de los mismos tenían hipertrofia ventricular en grado moderado y un 18%, en grado ligero. En cuanto a la presencia de valvulopatías, aproximadamente el 50% de los pacientes presentaba insuficiencia mitral en grado ligero, casi el 29%, en grado moderado y solamente el 1%, en grado severo. Desde el punto de vista de la insuficiencia aórtica, en torno al 46% de los pacientes presentaban insuficiencia aórtica ligera, un 22%, moderada y aproximadamente el 3%, severa.

Tabla 29

Parámetros ecocardiográficos basales de los pacientes sometidos a implante de TAVI y diferencias en los parámetros cuantitativos según los terciles de edad.

Parámetros ecocardiográficos	%/Media	n/DE (±)	T1	T2	T3	Valor P
FEVI (%)	58,94	±11,42	57,58	58,82	60,24	0,31
Gradiente pico (mmHg)	83,04	±19,74	80,04	83,97	81,98	0,29
Gradiente medio (mmHg)	51,70	±13,23	50,70	52,13	50,92	0,59
Área valvular (cm ²)	0,73	±0,16	0,78	0,73	0,70	0,03
Hipertrofia ventricular izda.						
Ligera	18,02	91	-	-	-	-
Moderada	41,78	211	-	-	-	-
Severa	28,12	142	-	-	-	-
Insuficiencia aórtica						
Ligera	46,14	233	-	-	-	-
Moderada	22,38	113	-	-	-	-
Severa	3,17	16	-	-	-	-
Insuficiencia mitral						
Ligera	50,10	253	-	-	-	-
Moderada	28,91	146	-	-	-	-
Severa	0,99	5	-	-	-	-
Presión sistólica arteria pulmonar						
<30mmHg	46,54	235	-	-	-	-
31-55mmHg	39,21	198	-	-	-	-
>55mmHg	14,26	72	-	-	-	-

Se observó que la FEVI era ligeramente superior en el sexo femenino (60,1 vs 57,5%; $p=0,01$), de igual manera que el gradiente pico y el gradiente medio (84,96 vs 80,59 y 53,16 vs 49,85 mmHg, respectivamente, con $p<0,05$ para ambos), objetivándose un área valvular aórtica menor también en dicho grupo (0,7 vs 0,77cm²; $p<0,001$).

Tabla 30

Parámetros ecocardiográficos basales de los pacientes sometidos a implante de TAVI y diferencias en los parámetros cuantitativos según el sexo.

Parámetros ecocardiográficos	%/Media	n/DE (\pm)	H	M	Valor P
FEVI (%)	58,94	$\pm 11,42$	57,49	60,1	0,011
Gradiente pico (mmHg)	83,04	$\pm 19,74$	80,59	84,96	0,016
Gradiente medio (mmHg)	51,70	$\pm 13,23$	49,85	53,16	0,007
Área valvular (cm ²)	0,73	$\pm 0,16$	0,77	0,70	$<0,001$

Se detectó la presencia de válvula aórtica bicúspide en 13 pacientes (2,57%).

En los ecocardiogramas de alta y de seguimiento, el control ecocardiográfico de la prótesis se realizó principalmente mediante la monitorización de los gradientes transprotésicos, quedando relegado el área valvular a un segundo plano.

En el ecocardiograma de control realizado post-procedimiento y previo al alta se observó una reducción significativa de los gradientes pico y medio así como de la severidad de la regurgitación aórtica (todos $p<0,001$). La función sistólica no presentó cambios significativos entre el pre y el post-procedimiento.

Tabla 31

Evolución de los parámetros ecocardiográficos tras la implantación de la prótesis (TAVI).

Parámetros ecocardiográficos	Basal	Alta	Valor P
FEVI	58,85	58,63	0,67
Gradiente Pico	83,42	18,03	<0,001
Gradiente Medio	50,72	10,64	<0,001
Regurgitación			
Leve	46,14%	22,38%	<0,001
Moderada	22,38%	6,93%	<0,001
Severa	3,17%	0,4%	<0,001

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la evolución de estos parámetros ecocardiográficos según los terciles de edad ($p > 0,05$ en todos ellos). Se exploró también si existieron diferencias en dicha evolución en función del sexo, descartándose dicha posibilidad ($p > 0,05$ para todos).

En cuanto a la presencia de leak paravalvular, la mayoría de los pacientes permanecieron libres de esta entidad (78,81%). No obstante, el 14,06% de los pacientes presentó un leak paravalvular de grado I, el 3,37% de grado II y el 3,76% de grado III.

4.5. Características de tomografía computarizada

El valor medio del diámetro máximo del anillo medido por TC fue de 26,2mm, siendo el valor más bajo objetivado de 18,8 y el más elevado de 37,9mm. El valor medio del diámetro mínimo del anillo fue de 21,2mm, siendo el menor valor obtenido de 15 y el máximo de 32,9mm. El valor medio del diámetro medio fue 23,7mm, con un valor mínimo de 18,1 y un valor máximo de 33,4mm.

El valor medio del área del anillo fue de 437,5mm², con un valor mínimo de 250 y un valor máximo de 846mm². El valor medio del diámetro derivado del área fue de 23,5mm, siendo el valor mínimo de 18 y el máximo de 32,8mm.

En cuanto al perímetro del anillo, su valor medio fue de 75mm, encontrando un valor mínimo de 53mm y un valor máximo de 105mm. El diámetro derivado del perímetro presentó un valor medio de 23,9mm, observándose un valor mínimo de 18 y un valor máximo de 33,4mm.

Las medianas del diámetro medio, del diámetro derivado del área y del diámetro derivado del perímetro fueron 23,5mm para los dos primeros y 23,7mm para el último.

Tabla 32

Parámetros tomográficos obtenidos en el estudio por TC para el procedimiento.

Parámetros tomográficos	Media	DE	Mediana	Rango IC	T1-T3 P	H	M	Valor P
Diámetro máximo del anillo (mm)	26,2	2,94	25,9	24,1-27,9	0,13	28,00	24,65	<0,001
Diámetro mínimo del anillo (mm)	21,2	2,49	21	19,5-22,8	0,35	22,61	20,06	<0,001
Diámetro medio del anillo (mm)	23,7	2,39	23,5	21,9-25,4	0,23	25,32	22,33	<0,001
Área del anillo (mm ²)	437,5	86,34	433,4	372,6-495,5	0,78	497,6	385,3	<0,001
Diámetro derivado del área (mm)	23,5	2,33	23,5	21,8-25,1	0,8	25,2	22,09	<0,001
Perímetro del anillo (mm)	75	7,57	74,7	69,1-80	0,96	80,4	70,42	<0,001
Diámetro derivado del perímetro (mm)	23,9	2,36	23,7	22-25,6	0,78	25,55	22,46	<0,001

Como se puede observar en la tabla previa, los pacientes varones presentaron de manera consistente valores mayores en los diferentes parámetros medidos por TC.

4.6. Descripción de los procedimientos. Tipos de prótesis empleados. Duración del ingreso.

Todos los procedimientos fueron realizados a través de acceso femoral. De acuerdo con la definición de éxito en el procedimiento aportada por las guías VARC-3 (supervivencia del paciente al procedimiento inmediato, acceso, implantación y retirada del sistema de implantación exitoso, colocación de la prótesis en la posición adecuada, y ausencia de necesidad de cirugía o intervencionismo relacionados con el dispositivo o con los accesos vasculares o de complicaciones cardíacas estructurales), el 91,68% de los pacientes tuvieron una intervención exitosa.

Por el contrario, 42 procedimientos (8,32%) no fueron exitosos, cursando 14 de ellos (33,3%) con el fallecimiento del paciente. Uno de ellos fue debido a implantación alta de la prótesis con oclusión del TCI, precisando de cirugía cardíaca y falleciendo en el quirófano. 4 pacientes presentaron rotura del anillo aórtico tras el implante de la prótesis. Una paciente presentó oclusión del ostium de CD, implantándose un stent que estaba preparado para ello y objetivándose posteriormente oclusión del TCI, siendo imposible cateterizarlo. Una paciente presentó migración de la prótesis hasta aorta ascendente, falleciendo en quirófano de cirugía cardíaca. En el resto de los pacientes fallecidos no se llegó a objetivar la causa de la defunción, descartándose complicaciones mecánicas cardíacas asociadas al procedimiento.

Los primeros procedimientos realizados se llevaron a cabo bajo anestesia general practicada por miembros del servicio de Anestesia del Hospital Universitario de Badajoz y el acceso vascular mediante exposición quirúrgica de los vasos realizado por cirujanos vasculares del servicio de Cirugía Vascular del mismo hospital. Posteriormente se fue ganando en autonomía, comenzándose a realizar los procedimientos íntegramente con punción percutánea por el equipo de Hemodinámica y

bajo sedación superficial conseguida mediante la combinación de Dexmedetomidina y Remifentanilo.

En cuanto al tipo de prótesis empleadas, las utilizadas más frecuentemente fueron las prótesis expandibles con balón, correspondientes a los modelos Sapien 3® y XT® de Edwards. El resto de modelos empleados fueron prótesis autoexpandibles.

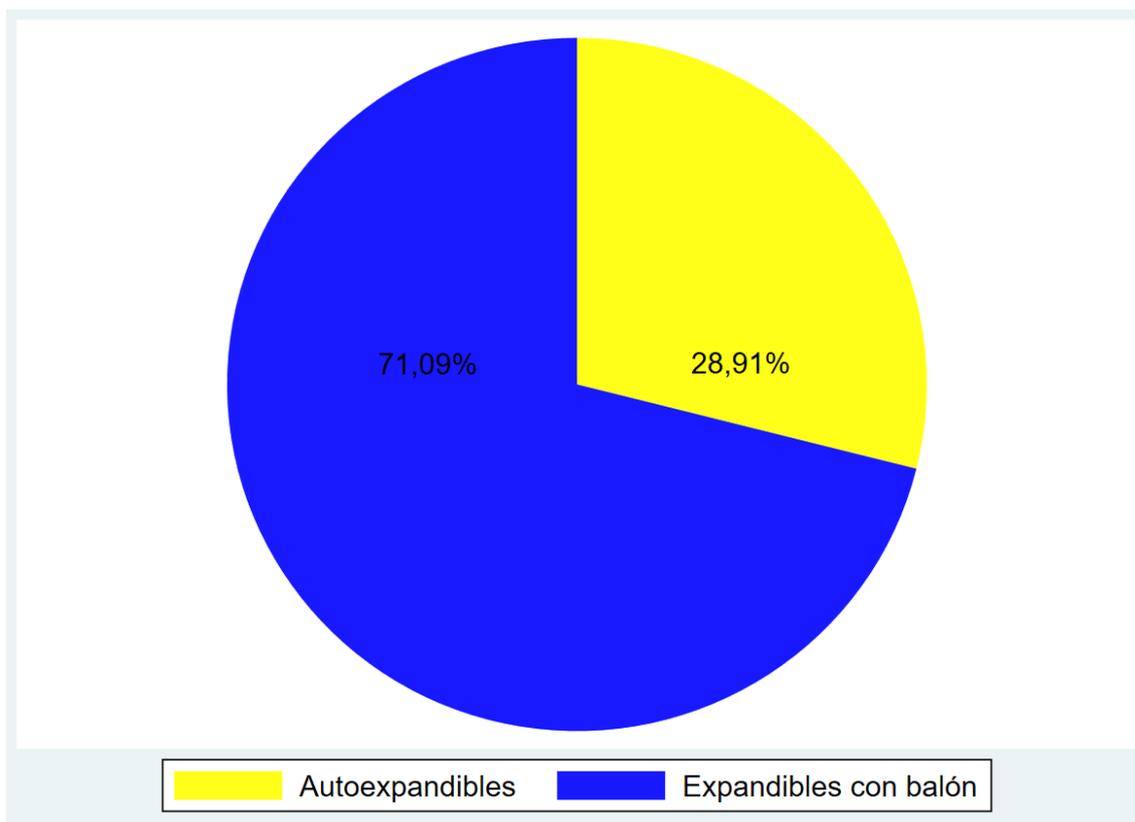


Figura 21. Frecuencia del empleo de los diferentes tipos de prótesis.

Dentro de las diferentes prótesis disponibles a nivel comercial, la más empleada fue la prótesis Sapien 3® de Edwards, seguida de la Portico® de Abbot y de la Sapien XT® de Edwards, versión previa de la Sapiens 3®.

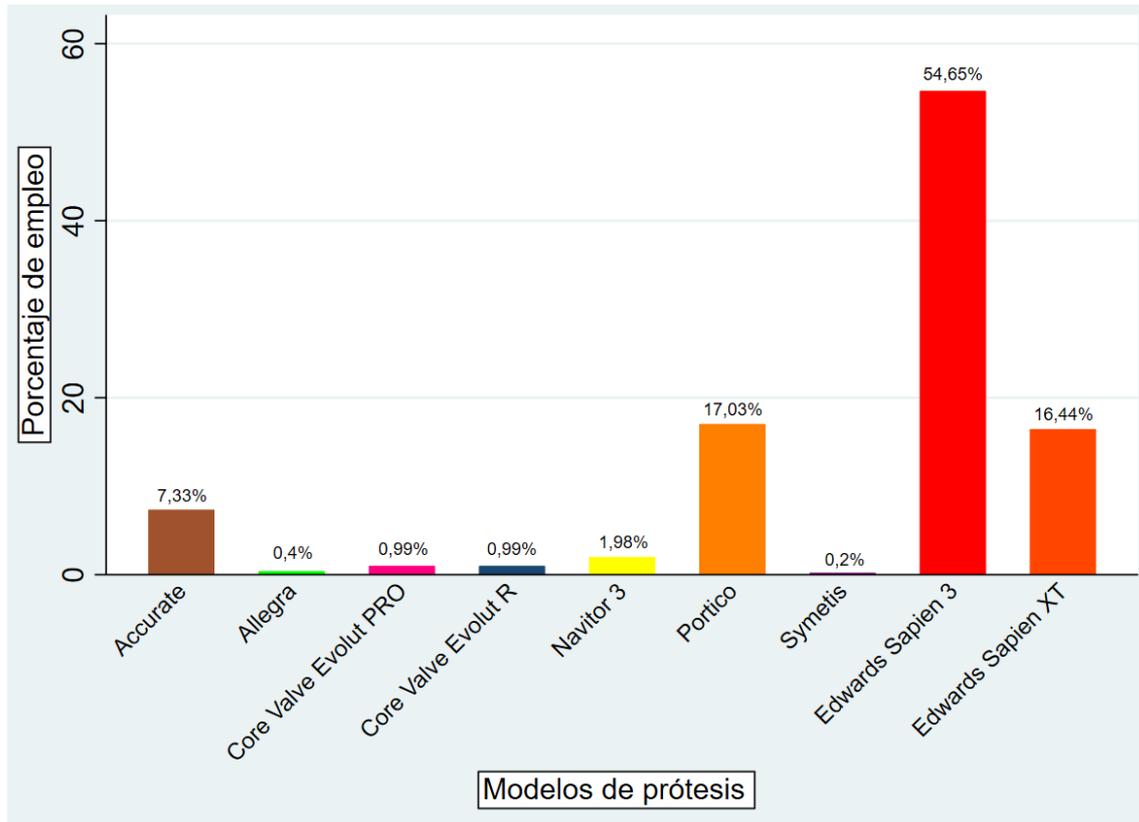


Figura 22. Frecuencia de uso de diferentes modelos de prótesis empleados.

En cuanto al tamaño, aproximadamente el 75% de los procedimientos se realizaron con prótesis de tamaño pequeño o mediano (tamaño protésico \leq n°26). El 25% restante de los procedimientos se realizaron con los modelos de tamaño superior.

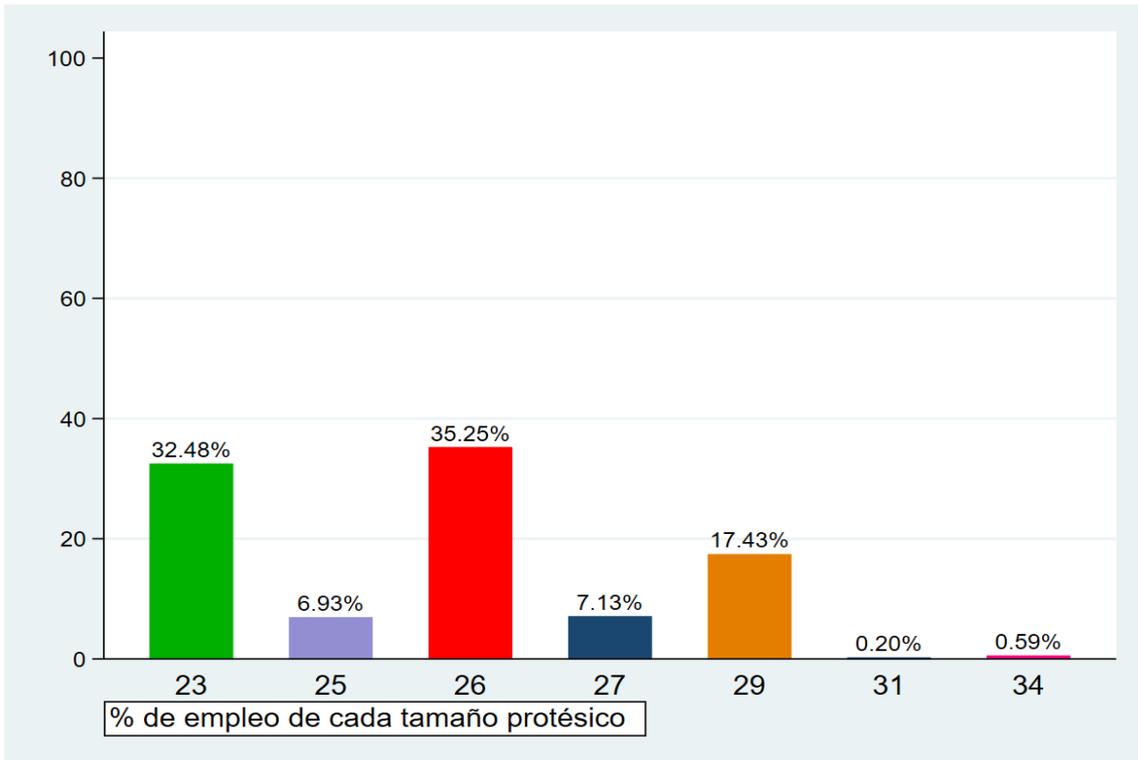


Figura 23. Frecuencia de empleo de los diferentes tamaños protésicos.

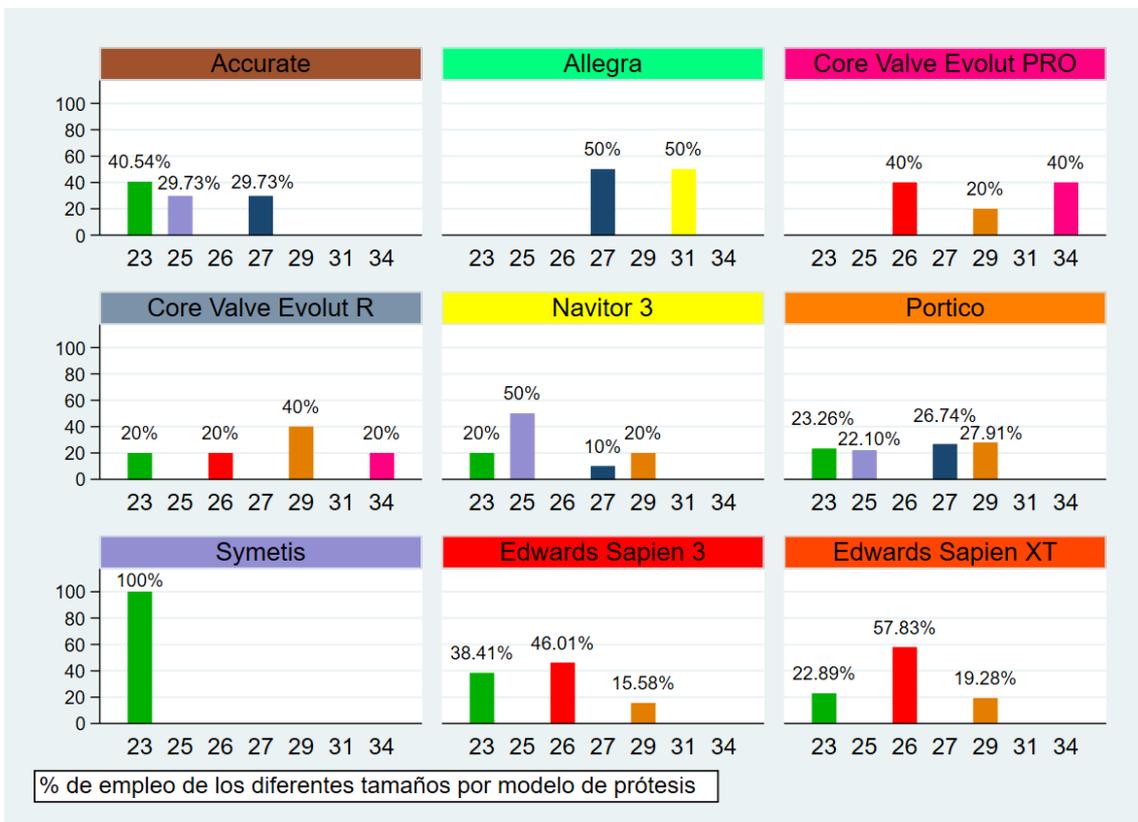


Figura 24. Frecuencia de empleo de los diferentes tamaños protésicos según el modelo de prótesis.

La duración media del ingreso tras el procedimiento fue de $8,15 \pm 6,7$ días, siendo la mediana de 6 días [5-9 días]. Se observó una tendencia a presentar una estancia hospitalaria menor entre los pacientes sometidos a implante de una válvula autoexpandible (7,24 vs 8,53 días; $p= 0,057$). Además, se observó una disminución de la duración de la estancia hospitalaria tras el implante conforme pasaron los años, muy probablemente influenciado por un mejor dominio de la técnica, lo cual ha influido en la disminución de las complicaciones, así como en la protocolización y optimización de los cuidados proporcionados tras el procedimiento. De esta manera, se observa una disminución de 0,65 días de estancia por cada año transcurrido entre 2009 y 2022 ($p<0,001$).

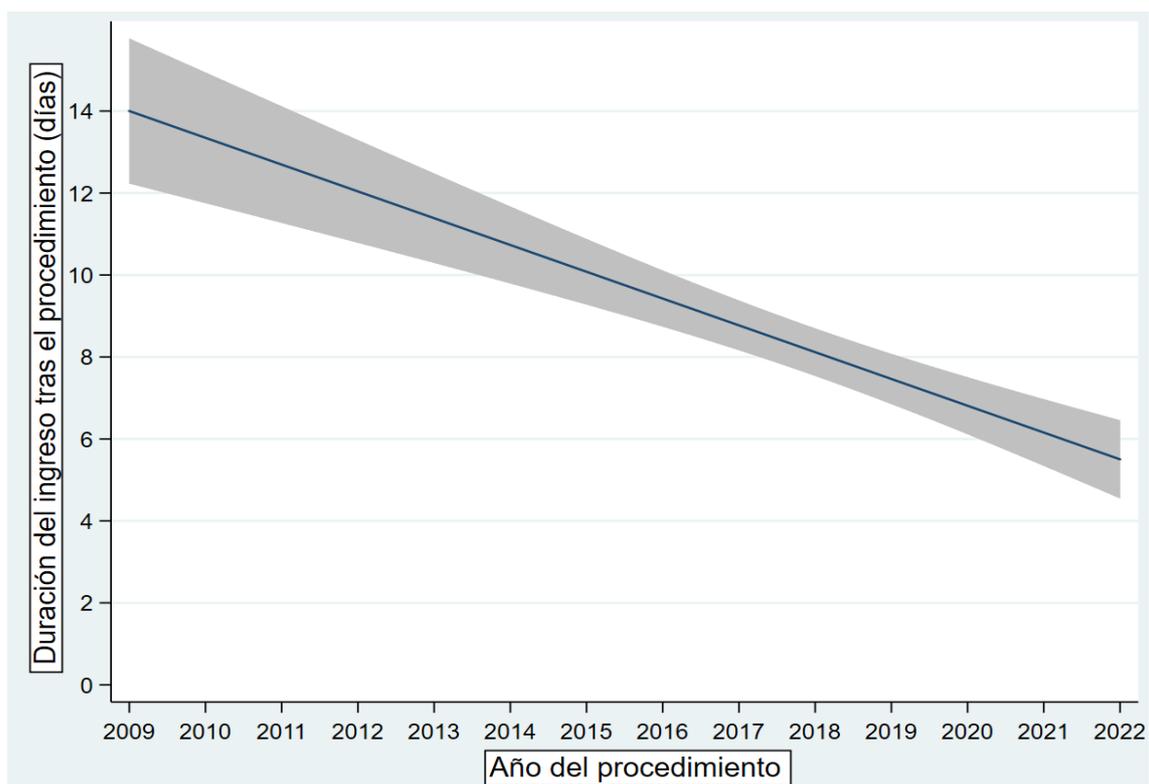


Figura 25. Duración del ingreso hospitalario tras el procedimiento en función del año en el que se realizó el mismo.

Igualmente se observó como a partir de la introducción de las prótesis de nueva generación (a partir de enero de 2015, momento en el que se comenzó a implantar en nuestro centro la prótesis Sapien 3® de Edwards) una disminución muy significativa de la duración media de la estancia hospitalaria (7,33 vs 12,77 días; $p < 0,001$).

La tasa de reingresos por cualquier causa de nuestra población fue del 5,04% a 30 días y de 33,93% a 1 año. Los reingresos por insuficiencia cardíaca constituyeron el 32,1% de los mismos, siendo la principal causa de reingreso.

4.7. Objetivo principal: evaluación supervivencia de los pacientes sometidos a implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) y del desarrollo de degeneración protésica a corto, medio y largo plazo. Predictores de supervivencia y de degeneración protésica.

Análisis de supervivencia

El objetivo principal del estudio fue evaluar la supervivencia de los pacientes sometidos al procedimiento durante el seguimiento y el desarrollo de degeneración protésica a corto (<3 años), medio (3-5 años) y largo plazo (>5 años).

Para ese propósito fueron seguidos 505 pacientes, perdiéndose el seguimiento de 2 de ellos tras la realización de la intervención.

La media de seguimiento fue de $931,16 \pm 874,17$ días ($31,04 \pm 29,14$ meses o $2,59 \pm 2,43$ años), siendo el tiempo mínimo de seguimiento de 0 días en aquellos pacientes que fallecieron inmediatamente tras el procedimiento y de 3899 días (129,97 meses o 10,83 años) en el paciente que presentó un seguimiento más largo.

La mediana de la supervivencia fue de 2210 días [1008-3235], equivalente en meses a 73,67 [33,6-107,83] y en años a 6,14 [2,8-8,99].

La curva de supervivencia de Kaplan-Meier para nuestra población a estudio se puede observar en la *Figura 26*.

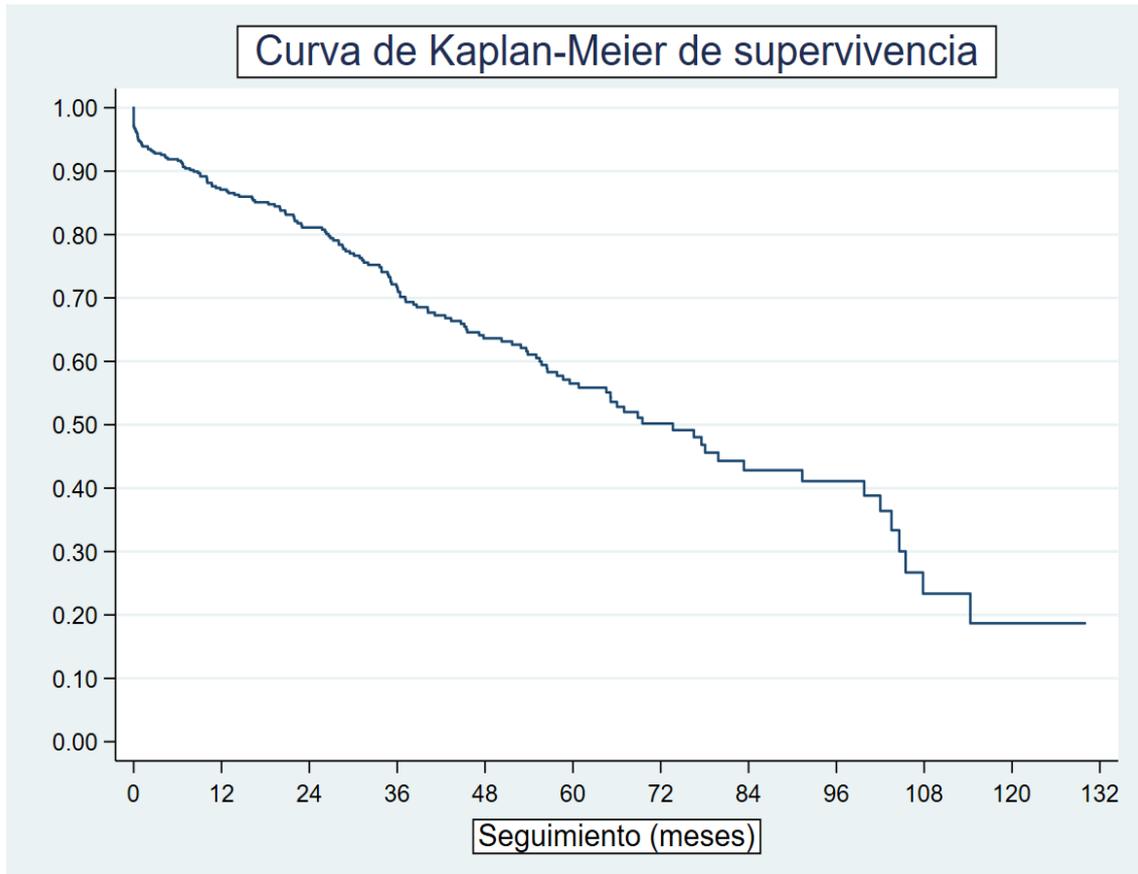


Figura 26. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia a lo largo del seguimiento.

La supervivencia acumulada al final del primer año de seguimiento fue del 86,94%, del 81,3% al final del segundo año, del 71,84% al final del tercero, del 63,67% al final del cuarto, del 56,65% al final del quinto, del 50,49% al final del sexto, del 43,46% al final del séptimo, del 41,46% al final del octavo, del 26,96% al final del noveno y del 21,56% al final del décimo y undécimo año de seguimiento.

Tabla 33

Datos de supervivencia ajustados por intervalos de 12 meses.

Intervalo (meses)	Vivos al inicio del intervalo	Muertes	Pérdidas	Supervivencia	Error estándar	IC 95%
0-12	503	58	118	86,94%	1,6%	83,43-89,74%
12-24	327	19	68	81,30%	1,95%	77,12-84,79%
24-36	240	26	33	71,84%	2,45%	66,71-76,33%
36-48	181	19	28	63,67%	2,8%	57,9-68,86%
48-60	134	13	32	56,65%	3,09%	50,36-62,46%
60-72	89	8	31	50,49%	3,44%	43,56-57,00%
72-84	50	6	15	43,36%	4,00%	35,43-51,02%
84-96	29	1	7	41,66%	4,19%	33,40-49,70%
96-108	21	6	8	26,96%	5,54%	16,83-38,13%
108-120	7	1	4	21,56%	6,55%	10,42-35,32%
120-132	2	0	2	21,56%	6,55%	10,42-35,32%

La mortalidad global fue del 31,21% (n=157 individuos), estando el 2,58% de las muertes relacionadas con el procedimiento (n=13) y ocurriendo el 28,63% restante (n=144) durante el seguimiento.

En cuanto a la distribución temporal de los fallecimientos, aproximadamente el 50% de los mismos se produjo entre el primer y el quinto año de seguimiento. Cerca del 20% de los fallecimientos ocurrió en el período de tiempo comprendido entre 1 mes y 1 año tras el implante de la prótesis.

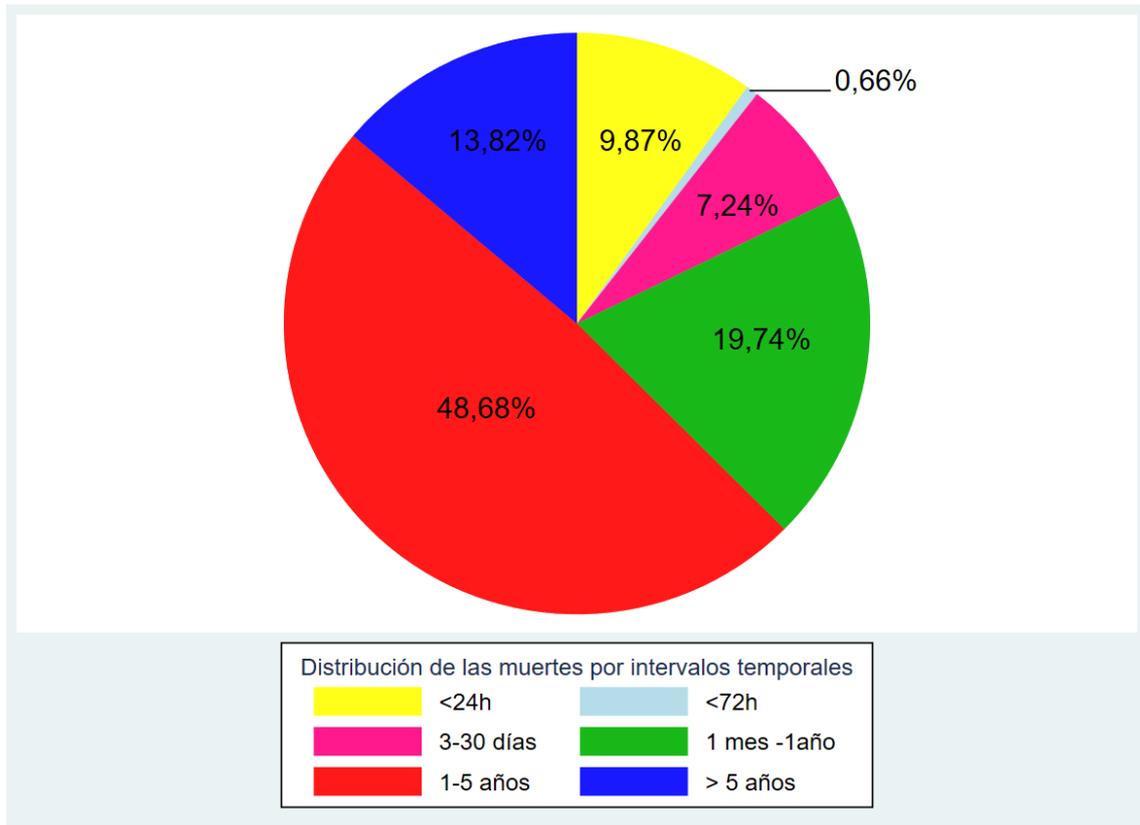


Figura 27. Distribución de los fallecimientos por intervalos temporales.

Valorando la influencia del tipo de prótesis empleado, no se hallaron diferencias significativas en la mortalidad entre el grupo con prótesis autoexpandibles y el grupo con prótesis expandibles con balón.

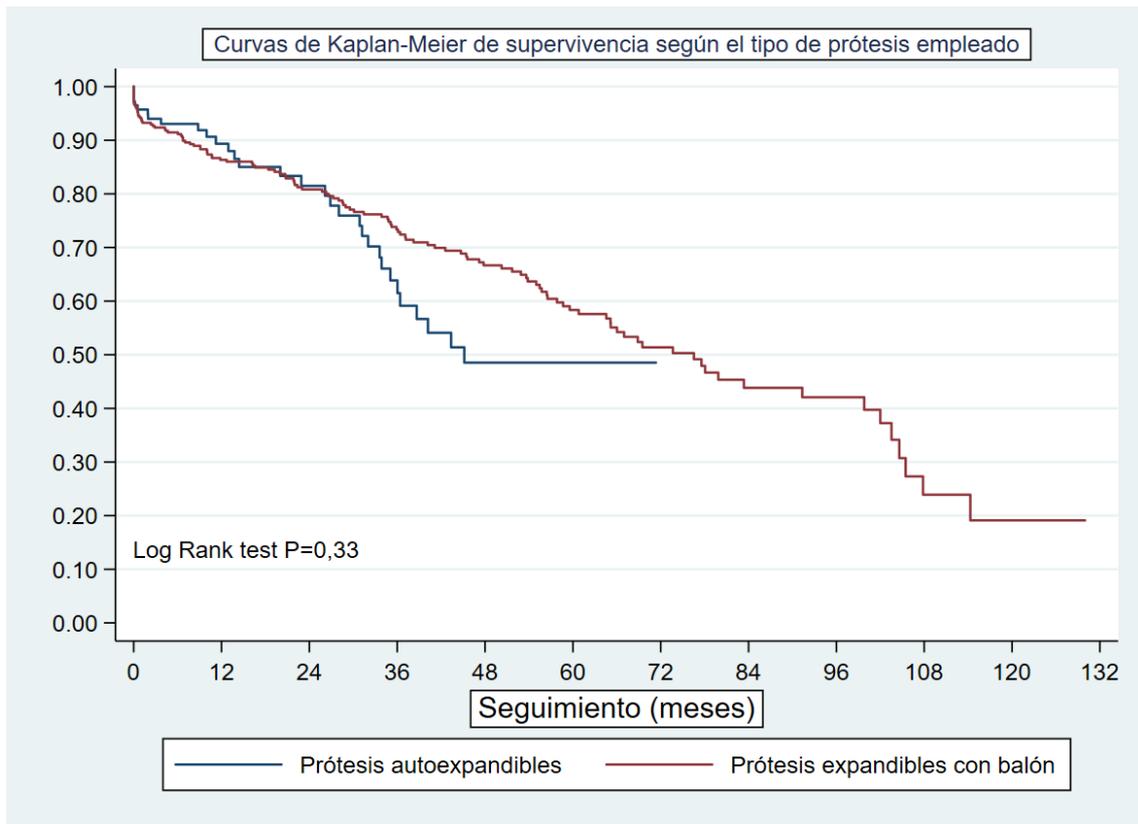


Figura 28. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia según el tipo de prótesis empleada.

Por grupos de edad, el segundo tercil, que era el grupo más numeroso, fue el que presentó un mayor número de decesos (34,23% de sus integrantes), mientras que la mortalidad en el primer tercil fue del 24,64% y en el tercero del 25,24%, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos etarios ($p=0,90$).

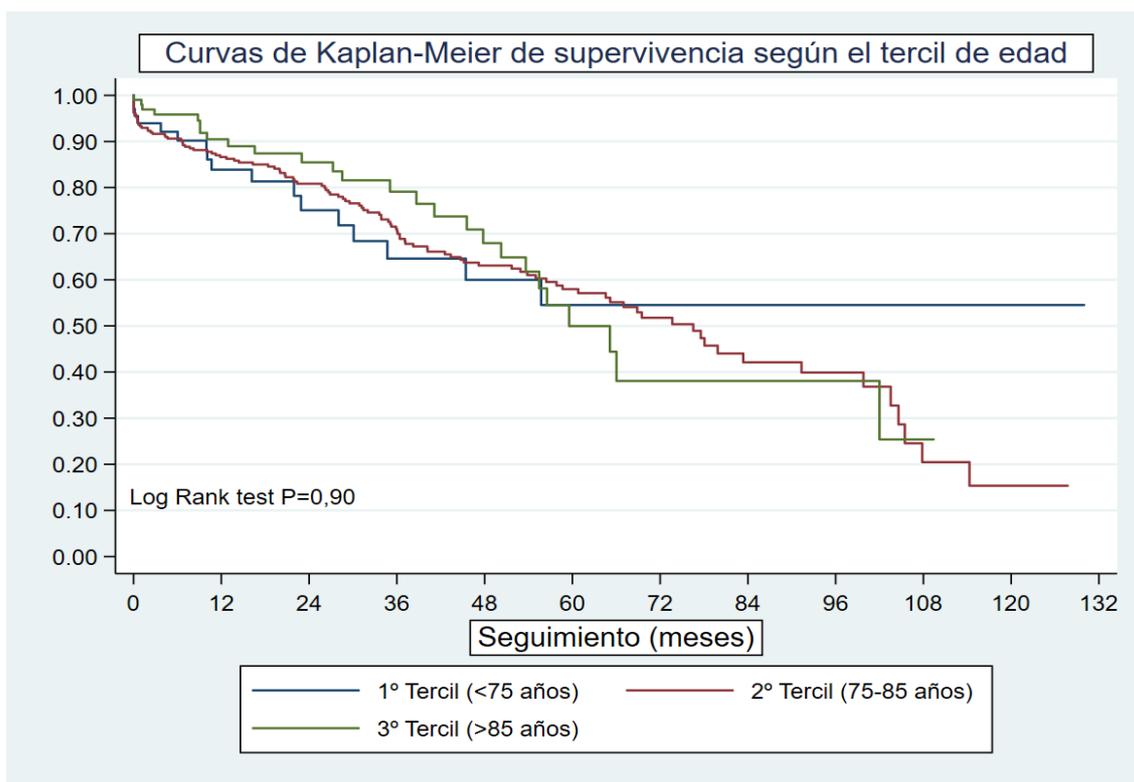


Figura 29. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia según el tercil de edad.

Para completar el análisis de la supervivencia, se evaluó mediante un modelo de regresión de Cox univariante qué variables presentaban asociación estadísticamente significativa o tendencia a la asociación con la mortalidad($p < 0,1$). Estas fueron introducidas posteriormente en un modelo de regresión de Cox múltiple para determinar los predictores independientes de mortalidad. El antecedente de diabetes, EPOC, de BRDHH y BRIHH, la insuficiencia renal aguda tras el implante, el sufrimiento de un ictus periprocedimiento y los reingresos demostraron ser predictores independientes de mortalidad. La angina como síntoma previo, el éxito en el implante, el empleo de antiagregación crónica previo al implante, el uso de Clopidogrel al alta y una clase funcional NYHA I o II tras el alta resultaron ser factores protectores frente al evento de muerte.

Tabla 34

Análisis de regresión de Cox uni y multivariante mostrando los predictores de mortalidad.

Variable	Univariable			Multivariable		
	HR	IC (95%)	Valor P	HR	IC (95%)	Valor P
Diabetes mellitus	1,54	1,11-2,12	0,009	1,52	1,03-2,23	0,033
EPOC	2,58	1,74-3,83	<0,001	2,46	1,52-3,96	<0,001
BRDHH previo	1,72	1,08-2,76	0,023	1,91	1,08-3,40	0,027
BRIHH previo	1,83	1,17-2,86	0,008	2,38	1,45-3,91	0,001
FA previa	1,58	1,15-2,17	0,004	-	-	-
Insuficiencia renal tras TAVI	1,99	1,35-2,94	0,001	1,76	1,10-2,83	0,019
Anticoagulación previa	1,41	1,02-1,94	0,04	-	-	-
Antiagregación previa	0,74	0,51-1,05	0,095	0,63	0,41-0,97	0,036
Tabaquismo	2,11	0,93-4,77	0,074	-	-	-
Colesterol total	1,003	1,00-1,005	0,012	-	-	-
Creatinina	1,40	1,006-1,94	0,046	-	-	-
Angina	0,71	0,49-1,02	0,067	0,62	0,40-0,94	0,025
Éxito implante	0,011	0,005-0,023	<0,001	0,03	0,01-0,09	<0,001
Malaposición	3,72	1,18-11,76	0,025	-	-	-
Euroscore II	1,06	1,018-1,11	0,006	-	-	-
Hematoma raíz aórtica en Eco	45,54	10,1-205-48	<0,001	-	-	-
Pericardiocentesis peri-procedimiento	3,04	1,42-6,51	0,004	-	-	-
FV peri-procedimiento	14,88	4,52-49,02	<0,001	-	-	-
Ictus peri-procedimiento	2,83	1,16-6,93	0,023	4,08	1,42-11,75	0,009
IAM peri-procedimiento	8,81	2,79-27,88	<0,001	-	-	-
AAS al alta	0,54	0,40-0,75	<0,001	-	-	-
Clopidogrel al alta	0,44	0,31-0,61	<0,001	0,64	0,43-0,95	0,026
NYHA I-II al seguimiento	0,26	0,19-0,36	<0,001	0,30	0,20-0,45	<0,001
Reingresos	1,43	1,04-1,97	0,027	1,60	1,11-2,31	0,011

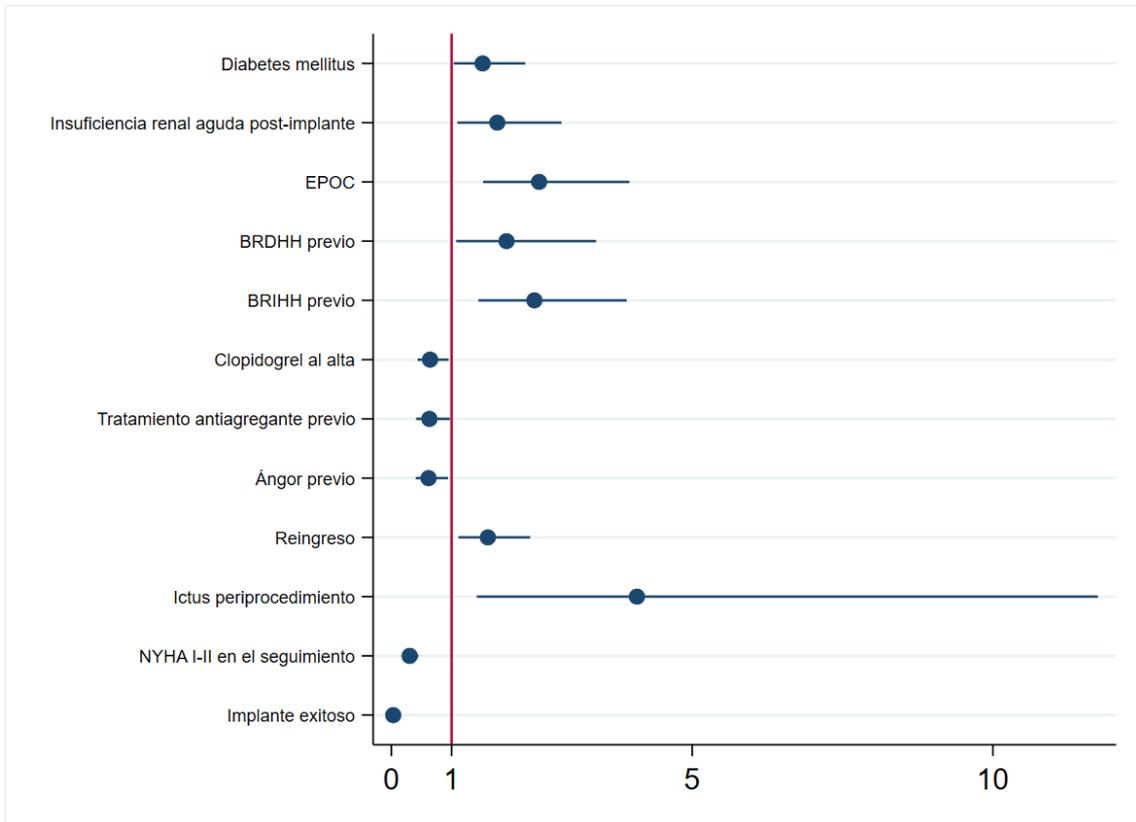


Figura 30. Forest plot mostrando los predictores independientes de mortalidad .

Evaluación de la degeneración protésica

Debido a las dificultades metodológicas explicadas en el apartado de *Material y métodos*, solamente 313 pacientes presentaron un seguimiento ecocardiográfico adecuado. El tiempo medio que transcurrió entre el ecocardiograma al alta (o en su defecto en los primeros 1-3 meses tras el procedimiento) y el último ecocardiograma de seguimiento fue de $948,6 \pm 758,15$ días ($31,62 \pm 25,27$ meses).

En este tiempo se observó la presencia de un aumento medio de escasa cuantía, pero estadísticamente significativo, tanto del gradiente pico como del gradiente medio (2,4 mmHg; $p < 0,001$ y 0,92mmHg; $p = 0,026$ respectivamente). Además, observamos que las prótesis autoexpandibles no presentaron un aumento medio significativo de los gradientes pico a lo largo de este período de seguimiento (-0,14mmHg; $p = 0,89$) mientras que las prótesis expandibles con balón sí presentaron un aumento muy leve, pero significativo, del gradiente pico durante el seguimiento (3.03 mmHg; $p < 0,001$). No hubo diferencias significativas entre ambos tipos de prótesis en cuanto a la evolución del gradiente medio (0,94 y 0,91 mmHg para prótesis autoexpandibles y expandibles con balón respectivamente; $p > 0,05$ para ambas).

Atendiendo a la definición VARC de degeneración protésica estructural hemodinámica, solamente 24 de los pacientes con seguimiento ecocardiográfico adecuado cumplieron los criterios hemodinámicos de esta entidad (7,67%).

La incidencia acumulada de degeneración protésica ajustada por riesgo competitivo con el evento de muerte al final del primer año de seguimiento ecocardiográfico fue del 2,8%, siendo del 4,1% y el 6,7% al final del segundo y tercer año respectivamente. La incidencia acumulada al final del cuarto año fue del 7,4%, de 8,3% al final del quinto año y del 14,5% a finales del sexto, séptimo y octavo año de

seguimiento. Al final del noveno año seguimiento la incidencia acumulada fue del 18,03%. No hubo eventos adicionales a partir de este momento.

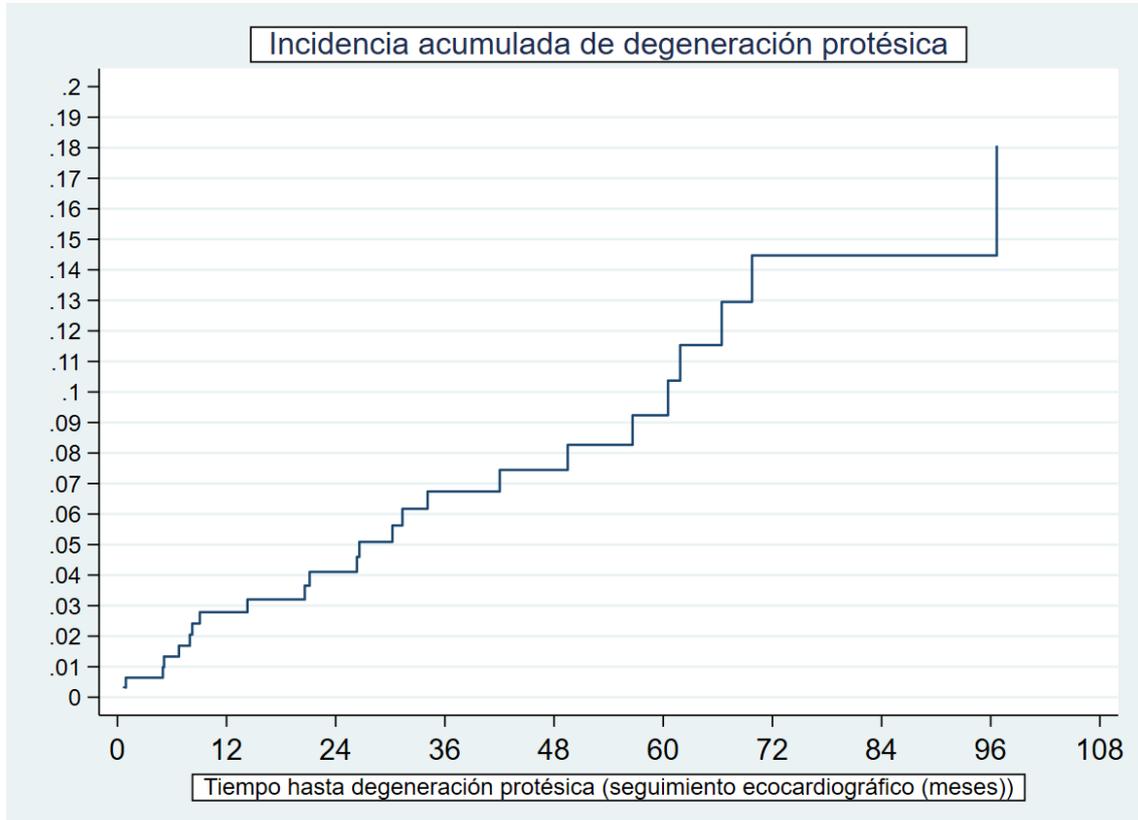


Figura 31. Función de incidencia acumulada para eventos de degeneración protésica según el análisis de riesgos competitivos incluyendo el riesgo de muerte.

La mayor parte de las degeneraciones protésicas tuvieron lugar durante los primeros tres años de seguimiento ecocardiográfico (66,67% de ellas) y a partir del quinto año (20,83%). Solamente el 12,5% de los eventos tuvieron lugar entre el tercer y el quinto año.

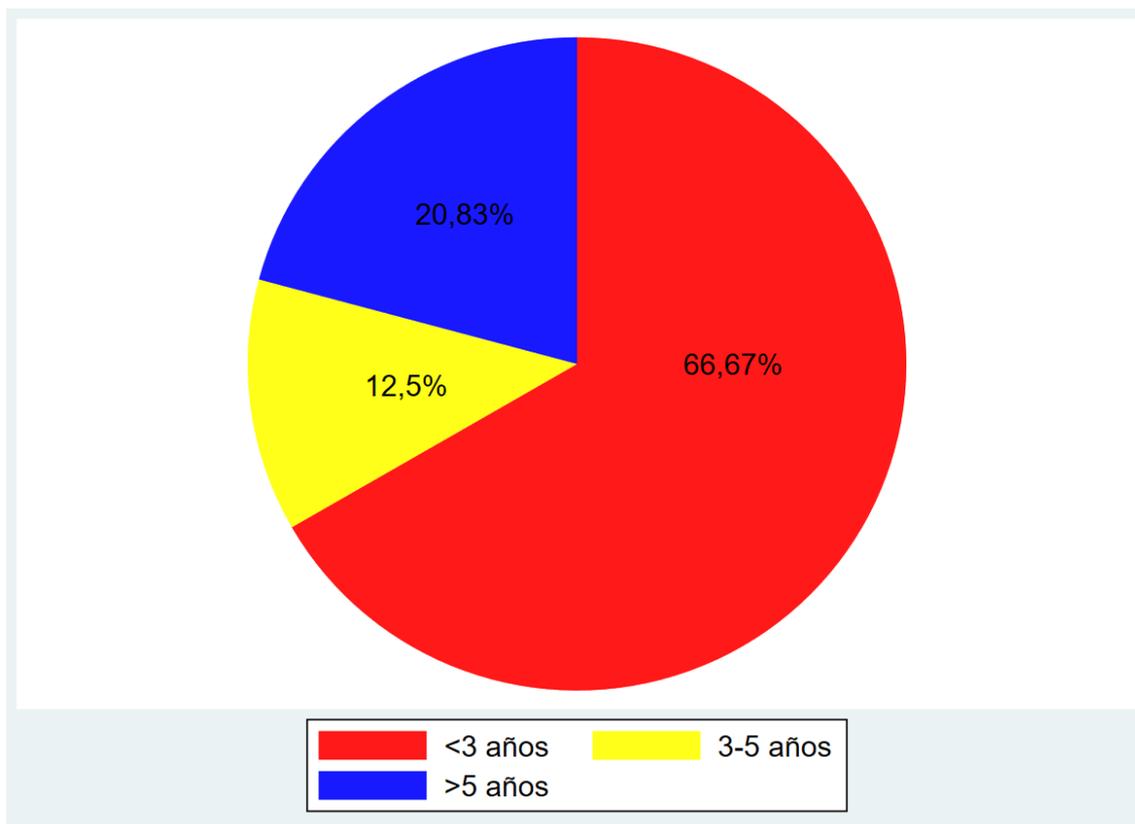


Figura 32. Distribución de los eventos de degeneración protésica según los criterios VARC por intervalos de seguimiento ecocardiográfico.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia acumulada de degeneración protésica entre los diferentes tipos de prótesis empleados (Test de Pepe y Mori, $p=0,20$).

Se diferenció además entre eventos de degeneración protésica hemodinámica moderada ($n=20$) y severa ($n=4$).

La incidencia acumulada de degeneración moderada fue de 2,8% al final del primer año, 3,6% al final del segundo, 6,3% al final del tercero, 6,97% al final del cuarto, 8,8% al final del quinto y 11,4% al final del sexto año de seguimiento ecocardiográfico. El último evento ocurrido en este subgrupo tuvo lugar a los 66,43 meses de seguimiento ecocardiográfico.

La incidencia acumulada de degeneración severa fue del 0% al final del primer y

segundo año. Al final del tercer, cuarto y quinto año la incidencia acumulada se mantuvo en el 0,5%. A finales del sexto año esta había subido hasta el 3,4%, manteniéndose durante el séptimo y el octavo año. Al final del noveno año la incidencia acumulada fue del 7,3%, teniendo lugar el último evento dentro de este subgrupo a los 96,66 meses de seguimiento ecocardiográfico.

Finalmente, se evaluó qué variables presentaban asociación estadísticamente significativa con la aparición de degeneración protésica mediante un análisis de regresión para riesgos competitivos de Fine-Gray univariante. Aquellas variables que presentaron asociación o tendencia a la asociación ($p < 0,1$) fueron introducidas en un modelo de regresión para riesgos competitivos de Fine-Gray múltiple para determinar los predictores independientes de esta entidad. Se obtuvieron como predictores de degeneración protésica la presencia previa de una prótesis biológica en posición aórtica (*valve in valve*) y la mala posición de la TAVI. Por otro lado, la ausencia de leak periprotésico y el tamaño de la TAVI se comportaron como factores protectores frente a la degeneración protésica. El empleo de Clopidogrel al alta mostró un papel protector muy cercano a la significación estadística.

Tabla 35

Análisis de regresión para riesgos competitivos de Fine-Gray uni y multivariante mostrando los predictores de degeneración protésica.

Variable	Univariable			Multivariable		
	SHR	IC (95%)	Valor P	SHR	IC (95%)	Valor P
Valve in valve	11,33	4,20-30,60	<0,001	9,41	3,40-26,02	<0,001
Clopidogrel al alta	0,51	0,23-1,12	0,095	0,44	0,20-1,01	0,053
Tamaño TAVI	0,77	0,63-0,94	0,01	0,76	0,59-0,99	0,040
Mala posición	14,62	1,00-212,5	0,049	24,74	1,36-448,83	0,030
Reinflados	2,50	0,94-6,63	0,065	-	-	-
Ausencia de leak periprotésico	0,43	0,19-0,98	0,044	0,32	0,13-0,76	0,010
HTP severa	2,57	1,08-6,12	0,033	-	-	-

Mediante un análisis de supervivencia con una variable combinada de muerte y degeneración protésica y una estratificación posterior en función de la ocurrencia del evento muerte pudieron obtenerse curvas de Kaplan-Meier en las que se observa la incidencia de degeneración protésica entre los pacientes vivos y aquellos que fallecieron antes de desarrollarla.

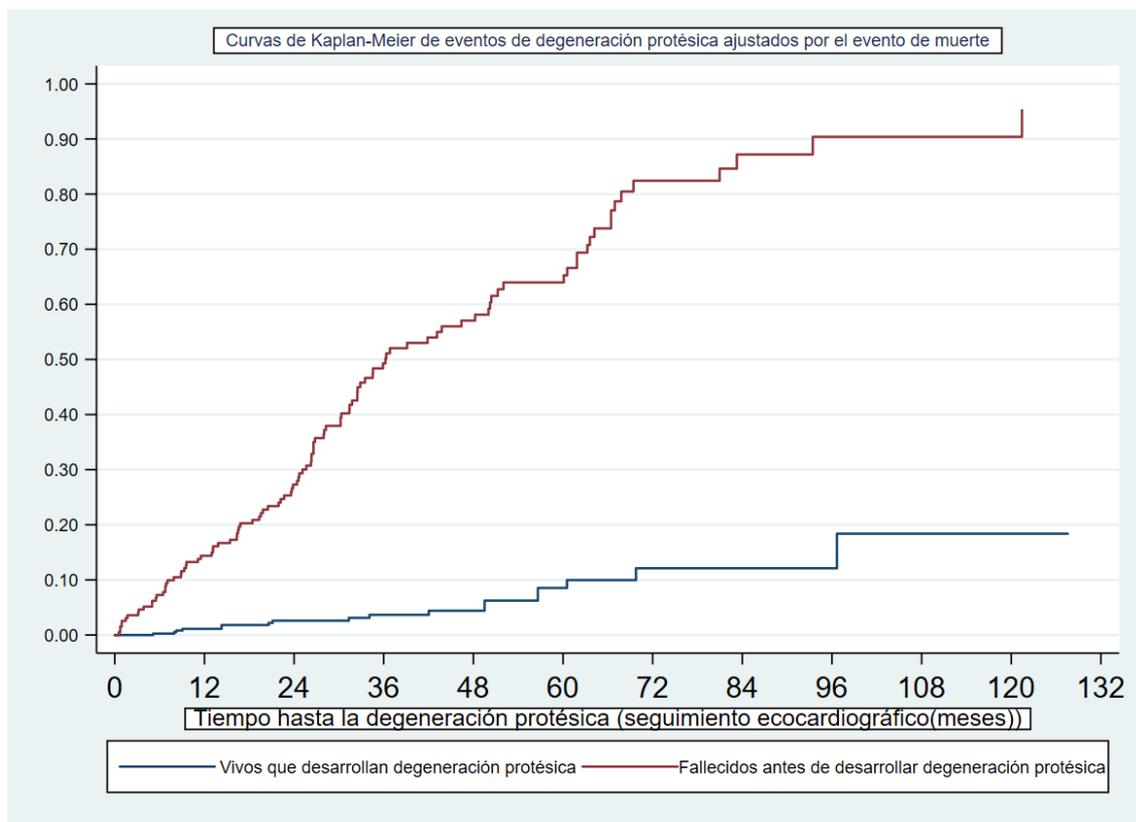


Figura 33. *Estimación de la aparición de eventos de degeneración protésica ajustada por la mortalidad.*

4.8. Objetivos secundarios

4.8.1. Incidencia de trastornos de conducción y necesidad de implante de marcapasos definitivo. Predictores de necesidad de marcapasos definitivo.

El desarrollo de alguna anomalía en la conducción cardíaca tras el implante de TAVI fue frecuente. Algo más del 46% de los pacientes presentaron alguna de estas anomalías tras el procedimiento, siendo la más frecuente la aparición de BRIHH, observada en, aproximadamente el 31% de los pacientes, seguida del bloqueo AV completo, con una incidencia cercana al 15%.

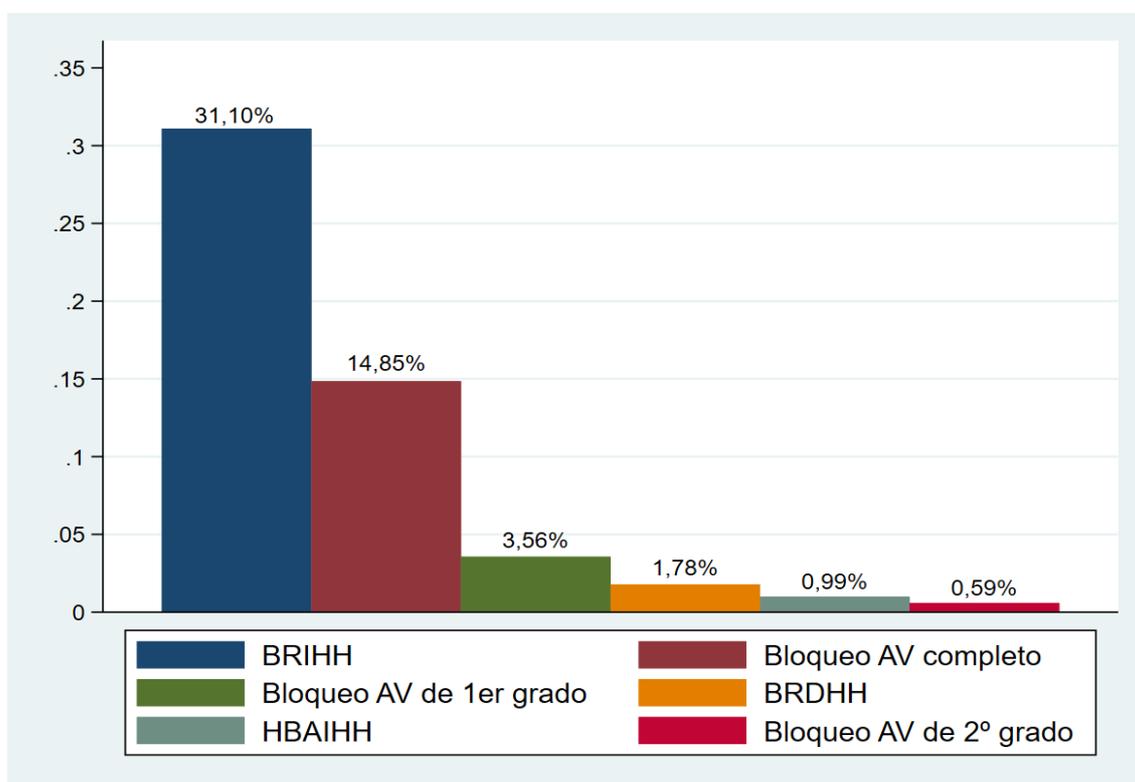


Figura 34. Incidencia de trastornos de conducción tras el implante de TAVI.

Un total de 73 pacientes (14,46%) precisaron de implante de marcapasos definitivo tras el procedimiento. De estos, la mayoría fueron implantados en las dos primeras semanas tras el procedimiento, teniendo lugar la mayoría de ellos en la primera semana tras el mismo. No se produjo ningún implante de marcapasos en el período comprendido entre la segunda y la cuarta semana post-implante.

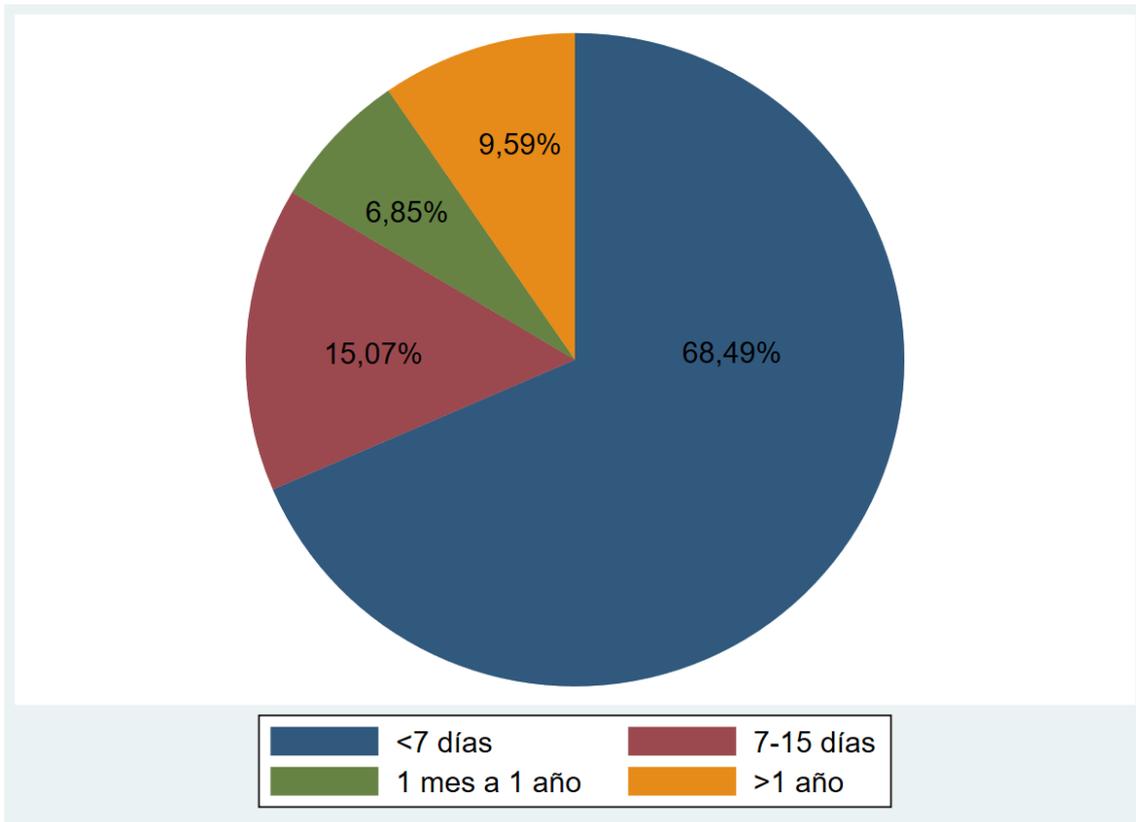


Figura 35. Momento en el que se implanta el marcapulsos definitivo tras el procedimiento.

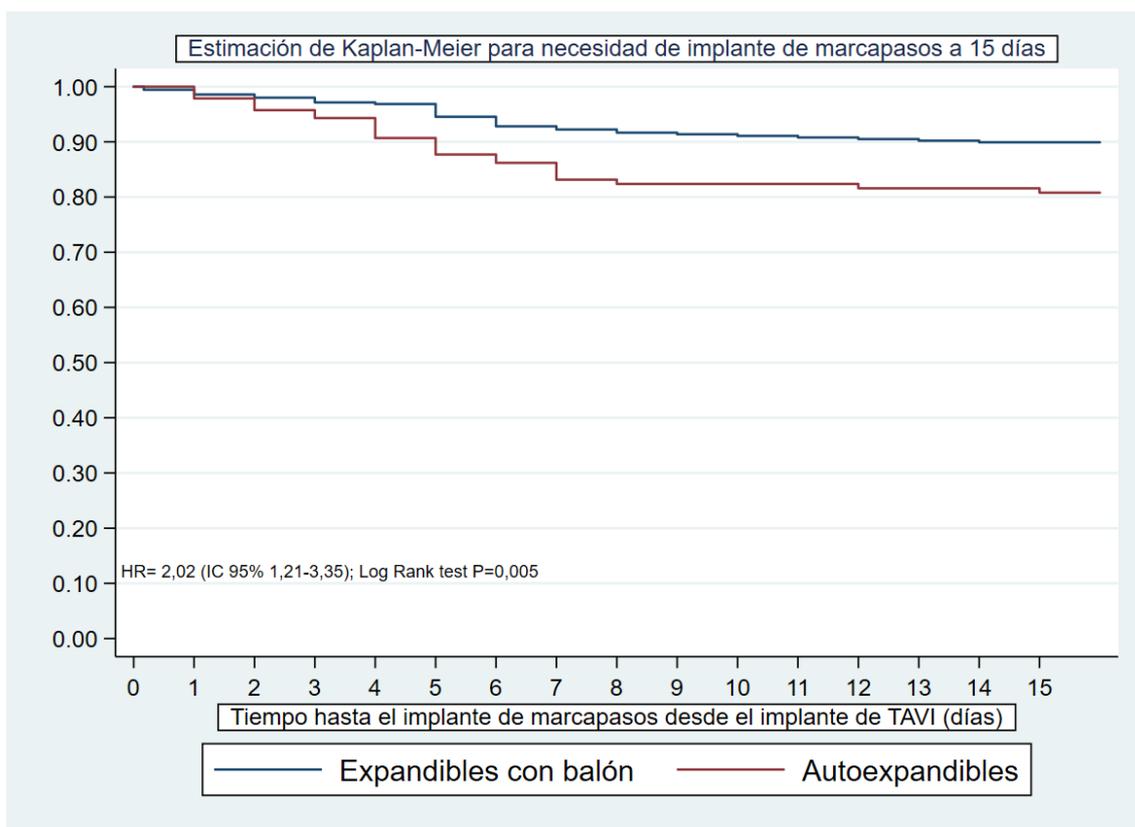


Figura 36. Necesidad de implante de marcapasos durante los primeros 15 días tras implante de TAVI en función del tipo de prótesis empleada.

Se analizaron aquellas variables que presentaban asociación estadísticamente significativa con la necesidad de implante de marcapasos (diámetro máximo del anillo medido por TC, BRDHH previo, bloqueo bifascicular previo, el tamaño de la prótesis, el tipo de prótesis, y la necesidad de reinflados durante el procedimiento) y se las incluyó en un modelo de regresión de Cox multivariante para determinar los predictores de esta necesidad, obteniéndose la presencia de BRDHH previo, el empleo de prótesis autoexpandibles y el diámetro máximo del anillo medido por TC como predictores de la misma ($p=0,002$, $p < 0.001$ y $p=0,002$ respectivamente).

Tabla 36

Modelo 1 de regresión de Cox con los predictores de necesidad de marcapasos definitivo.

Variable	Univariable			Multivariable		
	HR	IC (95%)	Valor P	HR	IC (95%)	Valor P
Prótesis autoexpandibles	1,76	1,09-2,85	0,021	2,26	1,29-3,95	0,004
BRDHH previo	4,32	2,51-7,44	<0,001	3,68	1,88-7,20	<0,001
Diámetro máximo del anillo en TC	1,14	1,04-1,25	0,007	1,15	1,05-1,26	0,004
Bloqueo bifascicular previo	4,46	2,22 -8,97	<0,001	-	-	-
Tamaño TAVI	1,15	1,05-1,30	0,005	-	-	-
Necesidad de reinflados	1,70	0,91-3,16	0,095	-	-	-

Además, en un segundo modelo, se introdujo como variable adicional, con asociación estadísticamente significativa, el desarrollo de BAV de alto grado tras el procedimiento. En este segundo modelo, los predictores obtenidos fueron esta última variable mencionada ($p < 0,001$), el empleo de prótesis autoexpandibles ($p = 0,025$) y el diámetro máximo del anillo medido por TC ($p = 0,004$).

Tabla 37

Modelo 2 de regresión de Cox con los predictores de necesidad de marcapasos definitivo.

Variable	Univariable			Multivariable		
	HR	IC (95%)	Valor P	HR	IC (95%)	Valor P
BAV alto grado post implante	25,94	15,22-44,20	<0,001	20,69	11,17-38,34	<0,001
Prótesis autoexpandibles	1,76	1,09-2,85	0,021	2,04	1,13-3,68	0,018
Diámetro máximo del anillo en TC	1,14	1,04-1,25	0,007	1,16	1,05-1,28	0,004
BRDHH previo	4,31	2,51-7,44	<0,001			
Bloqueo bifascicular previo	4,46	2,22 -8,97	<0,001	-	-	-
Tamaño TAVI	1,18	1,06-1,30	0,002	-	-	-
Necesidad de reinflados	1,70	0,91-3,16	0,095	-	-	-

4.8.2. Incidencia de ictus. Predictores de desarrollo de ictus

Entre los pacientes sometidos al procedimiento, 30 (5,94%) desarrollaron un ictus en algún momento del seguimiento. El 16,67% de los ictus fueron hemorrágicos (n=5) y el 83,33% restante (n=25) fueron isquémicos. De estos, solo 1 fue considerado como AIT. El 36,67% de estos eventos tuvieron lugar en las primeras 24 horas desde el procedimiento, por lo que se los consideró como estrechamente relacionados con el mismo. La incidencia a 30 días fue del 2,39% y del 3,18% a 1 año.

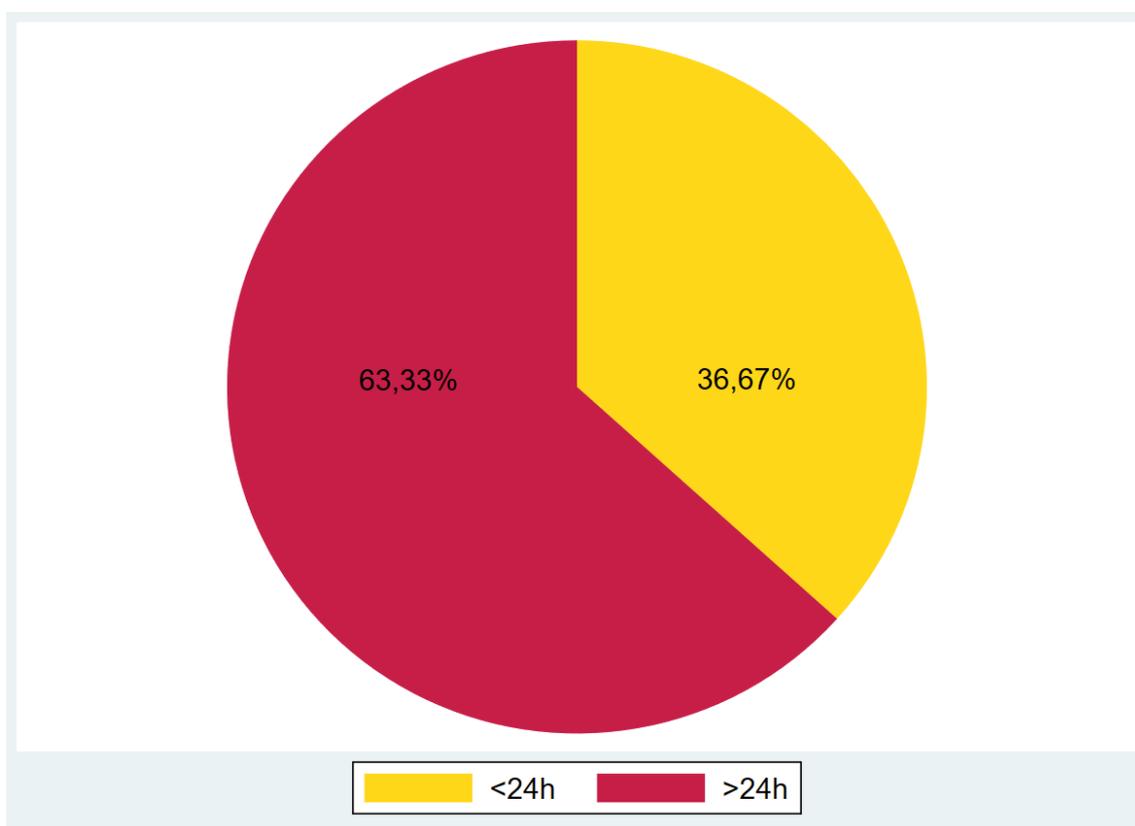


Figura 37. Momento de aparición del ictus respecto al implante de TAVI.

Además se evaluaron aquellas variables que presentaban asociación con la aparición de ictus. En el análisis de regresión de Cox univariante, el antecedente de ictus previo, la necesidad de ventilación mecánica en las 24 horas previas, la situación de shock cardiogénico y la malaposición de la prótesis presentaron asociación

estadísticamente significativa con el desarrollo de ictus, mientras que el sexo femenino tuvo un efecto protector. La realización del procedimiento entre los años 2009 y 2015 presentó tendencia a la significación (p=0,09).

Estas variables fueron introducidas en un modelo de regresión de Cox multivariante, manteniéndose todas ellas, salvo la realización del procedimiento en el período indicado, como predictores independientes de la aparición de ictus y el sexo femenino como factor protector.

Tabla 38

Modelo de regresión de Cox con los predictores de ictus.

Variable	Univariable			Multivariable		
	HR	IC (95%)	Valor P	HR	IC (95%)	Valor P
Ictus previo	3,01	1,29-7,01	0,011	3,06	1,29-7,29	0,012
Malposición de la prótesis	8,47	1,99-36,03	0,004	10,74	2,48-46,50	0,002
Ventilación mecánica en las 24h previas	12,74	1,68-96,72	0,014	17,01	2,21-130,99	0,007
Sexo femenino	0,65	0,45-0,95	0,025	0,68	0,47-0,99	0,043
Procedimiento realizado 2009-2015	2,00	0,90-4,45	0,091	-	-	-
Shock cardiogénico en las 24h previas	8,83	1,17-66,57	0,045	-	-	-

4.8.3. Incidencia de complicaciones vasculares. Predictores de aparición de complicaciones vasculares

La incidencia de complicaciones vasculares complejas que precisaron de intervención mediante cirugía vascular para su corrección fue del 4,75% (n=24), resolviéndose en cinco de estos casos la complicación mediante un procedimiento percutáneo.

El perímetro del anillo aórtico medido por TC, el diámetro del anillo derivado del perímetro medido por TC, el área del anillo aórtico y la realización del procedimiento antes de 2015 presentaron asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de complicaciones que requirieron cirugía vascular. Estas variables se introdujeron en un modelo de regresión logística multivariante, obteniéndose como único predictor el área del anillo aórtico por TC (p=0,032).

Tabla 39

Modelo de regresión logística simple y multivariable con los predictores cirugía vascular.

Variable	Univariable			Multivariable		
	HR	IC (95%)	Valor P	HR	IC (95%)	Valor P
Área anillo aórtico	1,01	1,00-1,02	0,038	1,01	1,00-1,02	0,032
Perímetro anillo aórtico	1,12	1,00-1,26	0,047	-	-	-
Diámetro derivado del perímetro	1,37	1,01-1,87	0,046	-	-	-
Procedimiento realizado 2009-2015	2,89	1,19-7,00	0,019	-	-	-

En el 8,12% (n=41) de los pacientes se precisó algún tipo de intervención vascular percutánea, siendo lo más habitual la presencia de alguna estenosis residual tras la utilización de un dispositivo de cierre vascular percutáneo. Se identificaron 18 complicaciones mayores, de las cuales el hematoma y la disección femoral o aórtica fueron las más frecuentes, con un 44,44% y 27,78% respectivamente, seguidas por la aparición de un pseudoaneurisma (16,67%) y de una oclusión arterial aguda o rotural

del vaso (5,56% ambas). No se encontraron variables que presentasen asociación estadísticamente significativa con la necesidad de realización de intervencionismo vascular percutáneo.

4.8.4. Incidencia de complicaciones hemorrágicas. Predictores de aparición de eventos hemorrágicos

La incidencia de complicaciones hemorrágicas, una vez descontados los ictus de origen hemorrágicos (ya tenidos en cuenta en el análisis de apartados previos), fue poco relevante en nuestro grupo de pacientes sometidos al implante de TAVI. Solamente 8 pacientes (1,58%) presentaron complicaciones de este tipo, de las cuales 4 fueron de origen digestivo, 1 se debió a un cuadro de epistaxis y otra a una hematuria significativa. Solamente dos de estas complicaciones aparecieron en las primeras horas tras el implante de prótesis, ocurriendo el resto durante el seguimiento a largo plazo. Únicamente dos variables se asociaron de manera significativa a un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas: el haber presentado algún episodio hemorrágico previo y que el haberse realizado el procedimiento antes del año 2015. El empleo de Clopidogrel al alta mostró tendencia a un mayor riesgo de sangrados sin alcanzar la significación.

Tabla 40

Modelo de regresión logística simple y multivariable con los predictores de complicaciones hemorrágicas.

Variable	Univariable			Multivariable		
	OR	IC (95%)	Valor P	OR	IC (95%)	Valor P
Hemorragia previa	23,33	3,99-136,39	<0,001	59,29	7,28-482,93	<0,001
Procedimiento realizado antes de 2015	5,63	1,38-22,99	0,016	11,07	1,99-61,5	0,006
Clopidogrel al alta	4,42	0,88-22,11	0,071	-	-	-
Ausencia de leak periprotésico	0,26	0,06-1,06	0,061	-	-	-

4.8.5. Incidencia de insuficiencia renal aguda tras el implante. Predictores para su desarrollo

La incidencia de insuficiencia renal aguda tras el implante de TAVI en nuestros pacientes fue del 10,3%. La mayoría de los pacientes desarrollaron un grado leve de insuficiencia renal aguda (estadio 1 de la clasificación VARC-3), situándose los casos de gravedad moderada y severa en torno al 15% en su conjunto.

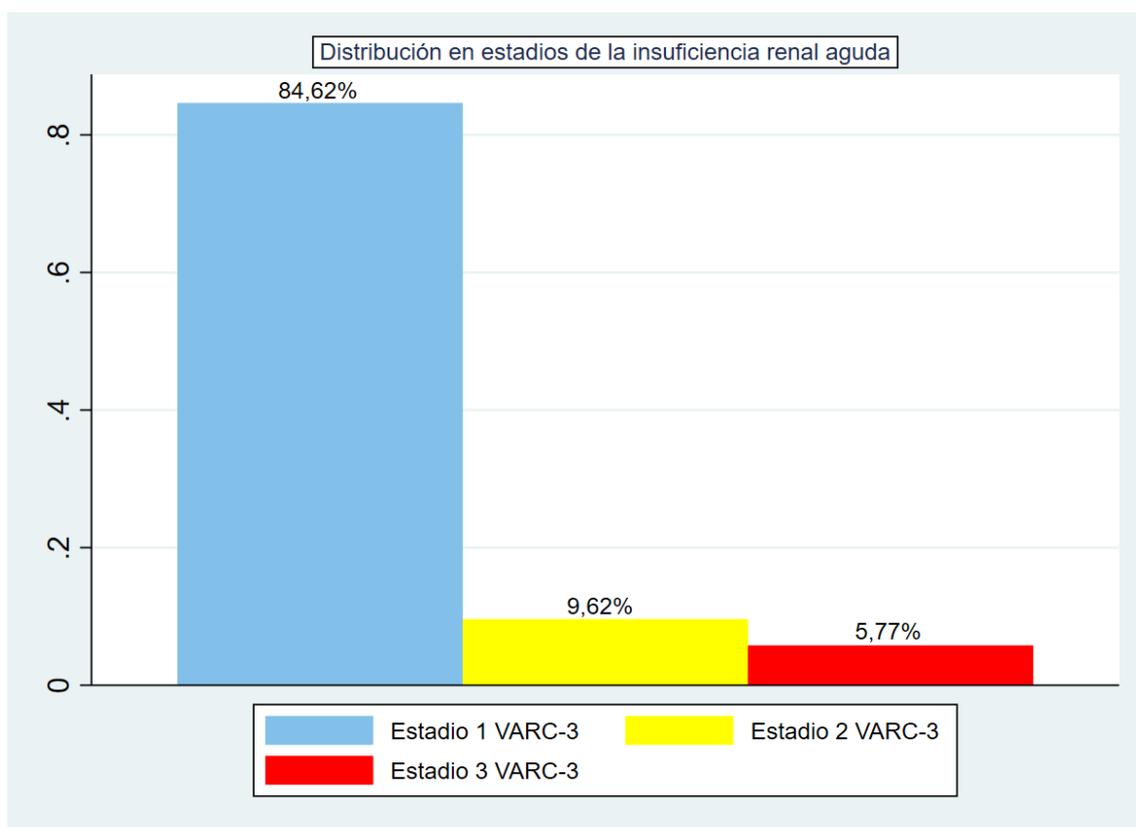


Figura 38. *Distribución de la severidad de la insuficiencia renal aguda.*

La incidencia de insuficiencia renal aguda fue disminuyendo con el paso de los años, pasando de un 75% de incidencia en los procedimientos del año 2009 a una incidencia inferior al 5% en el año 2022.

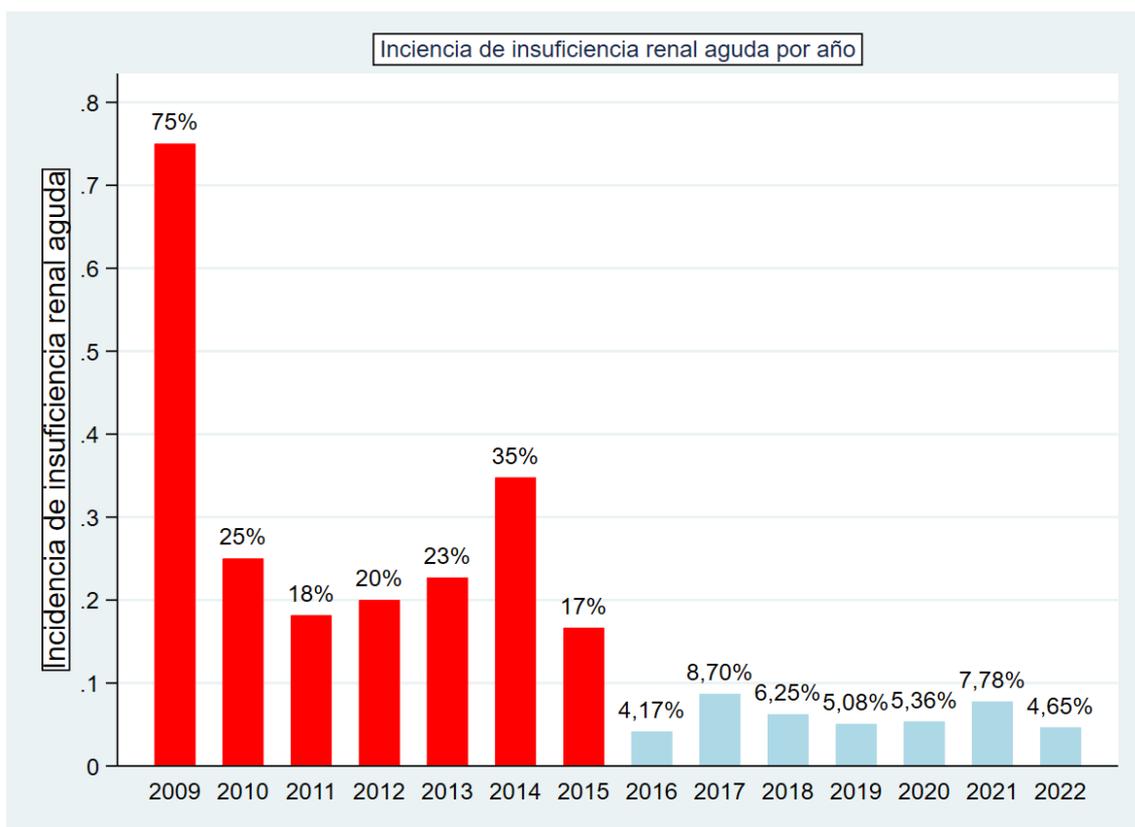


Figura 39. Incidencia de insuficiencia renal aguda según el año en que se realizó la intervención. Se puede observar una clara disminución de la misma conforme pasan los años.

Se observó que los pacientes con diabetes y aquellos en los que persistió un leak periprotésico residual tras el implante presentaron una asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de insuficiencia renal aguda en el análisis de regresión logística univariante. Los pacientes intervenidos antes del año 2015 asociaron mayor riesgo de desarrollo de insuficiencia renal aguda. Así mismo, el IMC también fue un factor asociado al desarrollo de esta entidad. Otras variables que mostraron una asociación cercana a la significación fueron la EPOC, el haber padecido un IAM reciente y la mala posición de la prótesis. En el análisis de regresión logística multivariante resultaron como predictores de la insuficiencia renal aguda la presencia de diabetes, de leak periprotésico, el procedimiento realizado antes de 2015 y el IMC.

Tabla 41

Modelo de regresión logística simple y multivariable con los predictores de desarrollo de insuficiencia renal aguda.

Variable	Univariable			Multivariable		
	OR	IC (95%)	Valor P	OR	IC (95%)	Valor P
Diabetes	2,10	1,18-3,74	0,012	2,04	1,09-3,79	0,025
EPOC	2,16	0,98-4,75	0,055	-	-	-
IAM reciente	4,49	0,80-25,13	0,087	-	-	-
Mala posición	4,49	0,80-25,13	0,087	-	-	-
Leak periprotésico	2,89	1,58-5,28	0,001	2,19	1,09-4,41	0,028
IMC	1,06	1,01-1,13	0,021	1,07	1,004-1,13	0,035
Procedimiento realizado antes de 2015	5,09	2,75-9,44	<0,001	4,37	2,17-8,80	<0,001

4.8.6. Incidencia de insuficiencia periprotésica. Predictores de aparición de insuficiencia periprotésica

La incidencia global de insuficiencia periprotésica fue del 21,19%, teniendo una severidad de grado moderado o grave en 36 pacientes (7,13%).

Se evaluó mediante análisis de regresión logística aquellas variables que pudieran presentar asociación con la aparición de insuficiencia periprotésica de grado moderado o superior. El análisis univariante arrojó que la presencia de BRDHH previo, la disfunción ventricular al menos moderada ($FEVI \leq 40\%$), el gradiente pico y medio por ecocardiograma antes del implante, el diámetro del anillo derivado del perímetro $>26\text{mm}$ medido por TC, la necesidad de reinflados durante el implante, la presencia de complicaciones hemorrágicas, el empleo de Clopidogrel al alta y la realización del procedimiento antes del año 2015 se asociaron de manera estadísticamente significativa a la presencia de insuficiencia periprotésica de dicha severidad. Estas variables fueron introducidas en un modelo de regresión logística multivariable, obteniéndose como predictores de desarrollo de insuficiencia periprotésica la presencia de disfunción ventricular al menos moderada, el gradiente medio previo al implante, un diámetro del anillo superior a 26mm, la necesidad de reinflados durante el procedimiento y el haberlo realizado antes de 2015.

Tabla 42

Modelo de regresión logística simple y multivariable con los predictores de insuficiencia periprotésica.

Variable	Univariable			Multivariable		
	OR	IC (95%)	Valor P	OR	IC (95%)	Valor P
BRDHH previo	2,64	1,03-6,8	0,044	-	-	-
Ecocardiograma						
• FEVI previa ≤40%	3,22	1,42-7,28	0,005	2,93	1,08-7,98	0,035
• Gradiente pico previo	1,02	1,002-1,04	0,026	-	-	-
• Gradiente medio previo	1,03	1,006-1,06	0,013	1,03	1,01-1,06	0,017
Diámetro del anillo >26mm en TC	11,99	2,85-50,51	0,001	7,88	1,69-36,80	0,009
Clopidogrel al alta	2,13	1,07-4,24	0,031	-	-	-
Procedimiento previo a 2015	7,62	3,75-15,47	<0,001	2,98	1,32-6,72	0,009
Reinflados	2,39	1,04-5,54	0,041	3,44	1,17-10,08	0,024
Complicaciones hemorrágicas	8,44	1,93-36,85	0,005	-	-	-

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

En este trabajo se han analizado los resultados obtenidos de la cohorte de 505 pacientes sometidos a implante percutáneo de válvula aórtica entre el año 2009 y el año 2022 por el Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Los objetivos principales de este estudio fueron evaluar la supervivencia a largo plazo de los pacientes sometidos este procedimiento y el desarrollo de degeneración protésica durante el seguimiento ecocardiográfico. Los períodos máximos de seguimiento clínico y ecocardiográfico superaron los 10 años. Además, se analizaron las complicaciones asociadas al procedimiento así como los predictores pronósticos y de aparición de dichas complicaciones.

5.1. Diseño y población de estudio. Selección de variables. Volumen del centro.

El estudio fue diseñado como un registro prospectivo de pacientes consecutivos para un posterior análisis retrospectivo de los datos. Esta metodología ha sido empleada previamente en nuestro país por otros centros hospitalarios y es el método seguido además por la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología para aunar los datos de todos los pacientes sometidos a TAVI en el territorio español¹¹⁰. En los últimos datos publicados por esta sección, referentes al año 2021, la tasa media de implantes se situó en España en 120 por millón de habitantes, situándose en Extremadura en 85,9 por millón. No obstante, el número de implantes en nuestra Comunidad Autónoma (y por ende en nuestro Hospital, que es el único centro donde se realiza este procedimiento por un servicio de cardiología) experimentó un crecimiento muy significativo respecto al año 2020, cuando presentaba una tasa de 52,63 implantes por millón¹¹¹.

Debido a la idiosincrasia de la población a la que fue dirigida este tipo de terapia desde el comienzo de su empleo, la población de nuestro estudio era añosa (edad media de 80,85 años) y con múltiples comorbilidades asociadas: algo más del 80% eran hipertensos, en torno al 66% padecían de dislipemia, casi un 36% eran diabéticos y alrededor del 33% presentaban cardiopatía isquémica previa. El 40% de ellos presentaba fibrilación auricular como ritmo de base en el momento del implante, siendo permanente en más del 60% de los casos. Casi el 10% de los pacientes eran EPOC y habían padecido algún ictus previo. Sin embargo, el perfil de riesgo de nuestros pacientes de acuerdo con los *scores* EuroScore I y II fue bajo, ya que muchos de estos factores de riesgo no entraban en consideración dentro de dichas escalas de puntuación. Ejemplo de ello es que el tratamiento anticoagulante, antiagregante, la hipertensión o la fibrilación auricular no se contemplaban en ninguno de ellos y, sin embargo, son factores clínicos tenidos en cuenta a la hora de decidir la mejor opción terapéutica para cada paciente.

Las variables incluidas en el registro fueron inicialmente seleccionadas por la Unidad de Hemodinámica del Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, de acuerdo con variables previamente incluidas en las primeras publicaciones sobre este procedimiento, añadiéndose posteriormente aquellas que se consideraron relevantes desde el punto de vista clínico o para la investigación, de acuerdo con la aparición de nuevos datos conforme el empleo de la técnica se iba extendiendo en el tiempo y en usuarios.

En cuanto a la selección de los pacientes, esta se realizó siguiendo los criterios establecidos en las diferentes guías de práctica clínica y documentos de consenso vigentes en los diferentes momentos del seguimiento. Al ser el único centro de Extremadura con posibilidad para la realización de este tipo de procedimiento, un gran

número de pacientes procedía de otros hospitales de la región. En concreto, se recogió el hospital de procedencia en 394 pacientes, de los cuales 259 (65,73%) procedían de otros centros. El seguimiento de estos pacientes se realizó, una vez dados de alta tras el procedimiento, en sus respectivos hospitales de referencia, quedando a discreción de su médico la indicación de la frecuencia de revisiones y controles ecocardiográficos.

5.2. Objetivo principal

5.2.1. Supervivencia de los pacientes sometidos a implante de TAVI

Con una media de seguimiento de 31,08 meses (2,6 años) se observó una mediana de supervivencia de 73,67 meses (6,14 años).

A pesar de la existencia de numerosos trabajos que analizan la supervivencia a corto y medio plazo de los pacientes sometidos a implante de TAVI, los estudios que publican resultados de supervivencia más allá de los cinco años son escasos, y todavía menos por encima de los siete u ocho años.

Como se menciona en el apartado de “*Resultados*”, la supervivencia acumulada al final del primer año de seguimiento fue del 86,95%, del 81,3% al final del segundo año, del 71,84% al final del tercero, del 63,67% al final del cuarto, del 56,65% al final del quinto, del 50,49% al final del sexto, del 43,46% al final del séptimo, del 41,46% al final del octavo, del 26,96% al final del noveno y del 21,56% al final del décimo y undécimo año de seguimiento.

Como se puede comprobar en la *Tabla 43*, la supervivencia observada en nuestro estudio durante los primeros 5 años del seguimiento es bastante similar a la presentada por otros estudios, como el de Avanzas et al.¹¹², que presenta cifras incluso a 6 años muy parecidas a las de nuestro trabajo (50,49 vs 52,2%).

Llaman especialmente la atención dos de los estudios recogidos. El primero es el de Carrabba et al., por ser el único que presenta datos de supervivencia a muy largo plazo (11 años), arrojando un 39% de supervivencia, que prácticamente dobla la presentada en nuestra serie. Es llamativo, además, porque las cifras de mortalidad a 1 año no difieren en exceso de las de otras series ni de la nuestra y porque no muestra la secuencia temporal de supervivencia, solamente proporcionando los datos del primer

año y del último año de seguimiento, encontrándose en ese punto temporal solamente 1 sujeto en riesgo¹¹³.

El segundo trabajo que presenta datos llamativos es el de Toggweiler et al., que muestra una caída bastante marcada de la supervivencia a partir del tercer año de seguimiento, manteniéndose con cifras bastante bajas hasta el quinto año en comparación con el resto de estudios. Este estudio ofrece la serie temporal más antigua, por lo que los procedimientos fueron realizados con las prótesis de primera generación. Esto, añadido a que la media de edad era de 83 años, probablemente pueda explicar, al menos en parte, esa brusca disminución de la supervivencia respecto a los otros estudios¹¹⁴.

En cuanto a la baja supervivencia mostrada por los ensayos PARTNER A y B, esta tal vez puede ser explicada por un perfil de mayor riesgo de los pacientes incluidos en ambos estudios, ya que los datos mostrados por el PARTNER 2 (riesgo intermedio) muestra valores a 1,2 y 5 años muy similares a los de otros trabajos y a los de nuestro centro.

Tabla 43

Supervivencia a largo plazo de nuestro estudio y de los principales trabajos publicados hasta la fecha con el máximo seguimiento posible.

Trabajo	N	Años	Supervivencia (%) por años tras el procedimiento.										
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
C.H.U. Badajoz	503	2009-2022	86,95	81,3	71,84	63,67	56,65	50,49	43,46	41,46	26,96	21,56	21,56
D'Onofrio et al. ¹¹⁵	338	2007-2013	85,5	-	69,9	-	61,0	-	-	-	-	-	-
Avanzas et al. ¹¹²	108	2007-2009	84,3	77,8	72,2	66,7	58,3	52,2	-	-	-	-	-
Ichibori et al. ¹¹⁶	114	2009-2013	88,6	-	72,8	-	58,8	-	45,3	-	-	-	-
Codner et al. ¹¹⁷	360	2008-2015	89,9	-	71,6	-	56,4	-	-	-	-	-	-
Haussig et al. ¹¹⁸	795	2006-2011	74,6	-	-	-	41,0	35,4d	32,1	30,8	-	-	-
Stathogiannis et al. ¹¹⁹	273	2012-2015	89,0	-	-	-	61,1	-	-	56,0	-	-	-
Carrabba et al. ¹¹³	182	2009-2017	84,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	39,0
Toggweiler et al. ¹¹⁴	88	2005-2007	83,0	74,0	53,0	42,0	35,0	-	-	-	-	-	-
Pravda et al. ¹²⁰	998	2008-2009	-	-	-	-	56,6	-	-	-	-	-	-
Ensayos clínicos													
Partner A (brazo TAVI) ^{13,121,122}	348	2007-2009	75,8	66,1	-	-	32,2	-	-	-	-	-	-
Partner B (brazo TAVI) ^{12,123-125}	179	2007-2009	69,3	56,7	45,9	-	28,2	-	-	-	-	-	-
Partner 2 (brazo TAVI) ^{14,126}	1011	2011-2013	87,7	83,3	-	-	52,1	-	-	-	-	-	-
CoreValve U.S. trial (brazo TAVI) ^{24,127,128}	391	2011-2012	85,8	77,8	62,7	-	44,7	-	-	-	-	-	-

Factores predictores de mortalidad

Los predictores independientes de mortalidad durante el seguimiento obtenidos a partir del análisis multivariable de todas aquellas variables que mostraron asociación significativa o cercana a la significación fueron la presencia de diabetes mellitus (HR= 1,52), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (HR= 2,46), la existencia de BRDHH y BRIHH previos al procedimiento (HR 1,91 y 2,38, respectivamente), la aparición de insuficiencia renal aguda tras el implante (HR= 1,76), el desarrollo de ictus periprocedimiento (HR= 4,08) y la necesidad de reingresos (HR= 1,60). El éxito en el implante, el empleo de antiagregación crónica previo al implante, el uso de Clopidogrel al alta, una clase funcional NYHA I-II durante el seguimiento y la angina como síntoma previo al implante actuaron como factores protectores (HR= 0,03, 0,63, 0,64, 0,30 y 0,62 respectivamente).

Todos ellos, salvo el BRIHH pre-existente y la angina como factor protector, ya habían sido contemplados en estudios anteriores como predictores independientes de mortalidad. De este modo, el BRDHH pre-existente, además de ser un predictor de necesidad de marcapasos definitivo tras el implante, resultó, junto a otras variables, ser un predictor independiente de mortalidad en varios estudios^{129,130}. Es de destacar que en el trabajo de Auffret et al., además del BRDHH pre-existente, el EPOC y el ictus periprocedimiento fueron igualmente predictores independientes de mortalidad, de manera similar a lo observado en nuestro estudio¹²⁹.

El papel del EPOC como predictor independiente de mortalidad fue evaluado hace ya años por Mok et al. en un estudio muy interesante donde se demostraba que el aumento de mortalidad asociado a EPOC se debía a complicaciones respiratorias. Este trabajo llega a estudiar el papel que jugaba el grado de obstrucción de la vía aérea en el desarrollo de complicaciones pulmonares, arrojando como predictor independiente de

las mismas el FEV1 y obteniéndose un FEV1<60% como el mejor punto de corte para detectar complicaciones respiratorias después del implante de TAVI¹³¹.

El ictus periprocedimiento es otro de los predictores independientes de mortalidad que ha sido previamente descrito en otros estudios. Uno de ellos, la serie de Thirumala et al., que cuenta con una amplia muestra 7.566 pacientes sometidos a TAVI entre 2012 y 2013, muestra una incidencia de ictus periprocedimiento del 2,76%, similar a la que presentamos en nuestro trabajo (2,18%). En dicho trabajo, el ictus periprocedimiento (OR 3,182) junto al desarrollo de infecciones, taponamiento cardíaco y otras variables resultaron como predictores independientes de mortalidad¹³². El trabajo de Escárcega et al. muestra una incidencia de ictus periprocedimiento más elevada que las comentadas previamente, situándose en torno al 5%, no habiendo diferencias en el abordaje (transfemoral vs transapical). Aquí se obtiene que el ictus periprocedimiento (HR 2,35), junto a la presencia de complicaciones vasculares VARC-2, insuficiencia aórtica más que ligera y la presencia de FA fueron predictores independientes de mortalidad¹³³.

Existen datos contradictorios en la literatura científica sobre la influencia de la diabetes mellitus en la supervivencia de los pacientes sometidos a implante de TAVI. En el estudio publicado por Conrotto et al., se observa como la presencia de diabetes insulín-dependiente actuaba como predictor independiente de mortalidad, mientras que la diabetes tratada con antidiabéticos orales no se asociaba a mayor riesgo de mortalidad¹³⁴. Además, en este estudio se observó también como la diabetes dependiente de insulina actuó como predictor de infarto agudo de miocardio a medio plazo tras el implante de TAVI. En el estudio publicado por Abramovitz et al. se llega a la misma conclusión que en el estudio previo. En este trabajo se analizó el papel de la diabetes como predictor de mortalidad en diferentes modelos de regresión, comparando

en primer lugar la dicotomía diabetes vs no diabetes y, en un segundo modelo, la ausencia de diabetes vs diabetes tratada con antidiabéticos orales vs diabetes tratada con insulina. En el primer modelo se observó que la diabetes era un predictor independiente de mortalidad, a expensas principalmente del grupo dependiente de insulina. Esto se confirmó en el segundo modelo, donde la diabetes con dependencia de insulina se mostró como predictor independiente de mortalidad global¹³⁵. Por otro lado, en el estudio publicado por Tokarek et al. no se halló influencia significativa de la diabetes en la supervivencia a corto ni a largo plazo, aunque la muestra de dicho estudio fue pequeña (n=148, de los cuales, 48 eran diabéticos) y no se pudieron valorar otros parámetros de interés, como la hemoglobina glicosilada (HbA1C), que podrían presentar incluso mayor influencia en la supervivencia que el tipo de tratamiento antidiabético recibido¹³⁶. Resultados similares se observaron en el trabajo publicado por Van Nieuwkerk et al., un registro multicéntrico con más de 12.000 pacientes en los que no se observó diferencia en la mortalidad a corto y medio plazo entre los pacientes con y sin diabetes, ni antes ni después de aplicar un *propensity score matching*, aunque sí que se observó una tendencia a presentar una mayor mortalidad en el grupo de pacientes diabéticos tratados con insulina en comparación con los que no requerían insulina¹³⁷.

La insuficiencia renal aguda tras el implante de TAVI es uno de los predictores independientes más frecuentemente descritos en la literatura, encontrando evidencia de ello tanto en trabajos publicados al inicio de la técnica como actuales. Su influencia sobre la mortalidad abarca todo el espectro de seguimiento, existiendo datos sobre su influencia a corto plazo, como en el trabajo de Thongprayoon et al., que mostró un aumento de la mortalidad intrahospitalaria y a 6 meses en el grupo de pacientes con insuficiencia renal aguda⁸³. El trabajo de Julien et al. describe un claro incremento de la mortalidad a 1 año en los pacientes que desarrollan IRA, aumentando conforme se

incrementa la severidad de la insuficiencia¹³⁸; y el trabajo de Nunes Filho et al. demostró un aumento de la mortalidad total y de la mortalidad cardiovascular a 1 año¹³⁹. A medio plazo, existen datos que revelan la influencia de la IRA sobre la mortalidad, como en el artículo publicado por Adachi et al., que muestra un incremento de dos veces el riesgo de muerte a 4 años¹⁴⁰. A largo plazo, el trabajo de Ben-Bassat et al. describe la insuficiencia renal aguda como un potente predictor de mortalidad a 7 años, con un incremento del *Hazard Ratio* cercano a los dos puntos¹⁴¹.

No existe demasiada evidencia en cuanto al impacto de los reingresos hospitalarios en la supervivencia tras el implante de TAVI. No obstante, y extrapolando lo observado en otras múltiples patologías, los datos existentes sugieren un impacto negativo de los reingresos en el pronóstico de estos pacientes. Ejemplo de ello es el trabajo de Guedeney et al., que presenta los reingresos por insuficiencia cardíaca como un predictor independiente de la mortalidad, entre otros (como la EPOC ya mencionada). En este estudio, además, se facilitan datos sobre la tasa de reingresos por cualquier causa en los primeros 30 días, situada entre el 3,9 y el 27%, y a 1 año, entre el 12 y el 53,2%, encontrándose la tasa de reingresos por cualquier causa de nuestra población dentro de dichas orquillas (5,04% a 30 días y 33,93% a 1 año)¹⁴². En el trabajo de Zahid et al. se estudian la incidencia, predictores y consecuencias de los reingresos por insuficiencia cardíaca a 30 días tras el implante de TAVI. La insuficiencia cardíaca fue la causa del reingreso en el 31,4% de los casos, muy similar a la tasa de reingresos por dicha causa encontrada en nuestra población (32,1%), aunque, en nuestro caso, esta fue la tasa a lo largo de todo el seguimiento. Aunque no se analizó el papel de los reingresos como predictor de mortalidad en este estudio, se observó que los pacientes que reingresaron por insuficiencia cardíaca presentaron una mayor mortalidad que los que reingresaron por otras causas¹⁴³.

En cuanto al empleo de tratamiento antitrombótico en los pacientes sometidos a TAVI, no existe suficiente evidencia de peso para su empleo, ya que las recomendaciones se basan principalmente en resultados obtenidos de estudios observacionales. Esta situación es extrapolable a la hora de valorar la influencia de alguna de las terapias específicas sobre la supervivencia. En el caso de Clopidogrel, encontramos únicamente el registro OCEAN-TAVI donde se comparan AAS y Clopidogrel en monoterapia en pacientes con y sin necesidad de anticoagulación oral. En dicho trabajo se observa como los pacientes tratados con Clopidogrel presentaron una menor mortalidad cardiovascular que los tratados con AAS¹⁴⁴. No existen más estudios donde se compare el beneficio del empleo de uno u otro tratamiento antiagregante. No obstante, sí se comparó el empleo de terapia antiplaquetaria simple respecto a la doble (AAS vs Clopidogrel+AAS), principalmente en términos de seguridad. En primer lugar, en el ensayo ARTE, se observó una tendencia a presentar menos eventos combinados en el grupo tratado con terapia antiplaquetaria simple debido a una reducción significativa de los eventos hemorrágicos. Posteriormente, en el ensayo POPULAR-TAVI, se demostró que el empleo de antiagregación simple con AAS reducía los eventos hemorrágicos importantes de manera significativa y los eventos combinados de muerte cardiovascular, sangrados no relacionados con el procedimiento, ictus isquémico e infarto de miocardio, debido principalmente a la reducción de los eventos hemorrágicos. No se observaron diferencias en el evento combinado de mortalidad cardiovascular, ictus isquémico e infarto de miocardio entre ambas terapias en ausencia de la variable de sangrados^{145,146}. Este estudio generó suficiente evidencia para cambiar, en las guías de práctica clínica, la indicación de doble antiagregación a tratamiento antiplaquetario simple.

La clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) es un marcador pronóstico fundamental en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Su influencia sobre el pronóstico se extiende en muchas ocasiones a otras patologías del ámbito cardiovascular. En el caso de los pacientes sometidos a implante de TAVI, del mismo modo que en los pacientes con estenosis aórtica antes de su tratamiento, grados más avanzados de clase funcional o la ausencia de mejoría en la clase funcional tras el procedimiento se asociaron a peor pronóstico. Esto se pudo comprobar en el trabajo de Van Mourik et al., en el que la presencia de disfunción residual tras el procedimiento (ausencia de mejoría en la clase funcional o NYHA>I) se asoció de manera significativa a una mayor mortalidad a medio plazo¹⁴⁷. El estudio publicado por Abdelghani et al., a partir de datos del registro brasileño de TAVI, presentaba datos muy similares, donde se observaba como la presencia de disfunción residual se asociaba de manera independiente tanto a la mortalidad global como a la mortalidad cardiovascular. De hecho, en este trabajo se puede observar incluso como la presencia de una clase funcional NYHA II tras el procedimiento presenta un incremento de la mortalidad respecto a aquellos pacientes que recuperan completamente la capacidad funcional¹⁴⁸.

No existen reportes anteriores sobre un posible papel protector de la angina como síntoma previo al implante. Este aparente beneficio podría deberse a que, en nuestra población, los pacientes que presentaron angina de pecho como síntoma tenían antecedentes de cardiopatía isquémica con mayor frecuencia (35,75 vs 21,54%; $p=0,002$) y, por tanto, recibieron también tratamiento antiagregante previo con más frecuencia (38,1 vs 21,5%; $p<0,001$), del mismo modo que presentaban una mayor frecuencia de tratamiento con Clopidogrel al alta (34,78 vs 20,47%; $p<0,001$). Además, estos pacientes se encontraban con menor frecuencia en clases funcionales avanzadas (NYHA III o IV) (22,84 vs 31,02%; $p=0,04$) y tenían una menor tendencia a presentar

una situación crítica previa al implante ($p=0,09$). Todo ello nos permite hipotetizar sobre la influencia de estos posibles factores modificadores a la hora de otorgar un papel protector a la presencia de ágor.

En cuanto al papel protector del éxito en el implante, este ha sido reportado previamente en dos ocasiones. Una primera vez, en el trabajo publicado por Di Mario et al., en 2013, se exponía que el fracaso en el despliegue de la prótesis actuaba como predictor independiente de la mortalidad, junto a otros tres parámetros (EuroScore, la edad y un grado de insuficiencia mitral previo al procedimiento ≥ 2), suponiendo un *Odds ratio* de 7,3 puntos para la mortalidad intra-hospitalaria¹⁴⁹. Y una segunda vez en la tesis doctoral del Dr. Sanguino, en la cual el éxito en el implante proporcionaba un papel protector frente a la mortalidad por cualquier causa, reportando un *Hazard ratio* de 0,31. Los otros dos predictores de mortalidad presentes en dicho trabajo fueron el *score* de riesgo EuroScore II y el desarrollo de taponamiento cardíaco periprocedimiento (HR de 1,13 y 7,50 respectivamente)¹⁵⁰.

5.2.2. Degeneración protésica

Con una media de seguimiento ecocardiográfico de 31,61 meses (2,63 años), dos tercios de los eventos de degeneración protésica ocurrieron dentro de los tres primeros años de seguimiento tras el implante de la prótesis. La incidencia global de degeneración protésica fue del 7,67%, cifras ligeramente mejores que las descritas en los trabajos de Pibarot et al. con el modelo Sapien XT, de Gleason et al. con la CoreValve o el de Blackman et al., que se situaron en torno al 9%^{104,107,108}. Es preciso incidir en algo ya comentado en el apartado de *Introducción*: la falta de homogeneización de las definiciones de degeneración protésica empleadas antes de la estandarización de las mismas por diferentes sociedades científicas europeas y, posteriormente, por las definiciones VARC-3, lo que hace que las cifras publicadas previamente a dicho momento sean difícilmente comparables entre sí y con otros trabajos posteriores. Esta estandarización en las definiciones no solo afectó a la manera de categorizar la degeneración protésica, sino también a la manera de analizarla desde el punto de vista estadístico, ya que en muchas ocasiones se analizaba mediante el método de Kaplan-Meier el tiempo transcurrido libre de degeneración protésica, sin tener en cuenta riesgos competitivos como la muerte. A partir de la publicación de estas estandarizaciones se recomienda describir, tal y como se ha realizado en nuestro trabajo, la incidencia acumulada según el análisis de riesgos competitivos, siendo la muerte el evento de competencia^{56,106}.

Tabla 44

Incidencia acumulada de degeneración protésica estructural de nuestro trabajo y de los principales trabajos publicados hasta la fecha.

Trabajo	N	Años	Incidencia acumulada de degeneración protésica por año de seguimiento ecocardiográfico(%)									
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
C.H.U. Badajoz	313	2009-2022	2,8	4,1	6,7	7,4	8,3	14,5	14,5	14,5	18,0	18,0
Moderada			2,8	3,6	6,3	7,0	8,8	11,4	11,4	11,4	11,4	11,4
Severa			0	0	0,5	0,5	0,5	3,4	3,4	3,4	7,3	7,3
Sathananthan et al. ¹⁵¹	235	2005-2009	0	0	0	0,4	1,3	1,7	3,4	4,7	5,1	6,5
NOTION trial ^{152,153}	139/145	2010-2013	-	-	-	-	-	4,8	-	13,9	-	-
Registro FRANCE-2 ¹⁵⁴	647	2010-2012	-	-	-	-	13,3	-	-	-	-	-
Moderada			-	-	-	-	10,8	-	-	-	-	-
Severa			-	-	-	-	2,5	-	-	-	-	-
Durand et al. ¹⁵⁵	589	2002-2011	-	-	-	-	-	-	10,8	-	-	-
Moderada			-	-	-	-	-	-	7,0	-	-	-
Severa			-	-	-	-	-	-	4,2	-	-	-
Deutsch et al. ¹⁵⁶	300	2007-2009	8,9	-	12,3	-	13,3	-	14,9	-	-	-
Barbanti et al. ¹⁵⁷	123	2007-2012										
Moderada			-	-	-	-	-	-	-	5,9	-	-
Severa			0	0,4	0,7	1,05	1,4	1,4	1,4	2,4	-	-
Testa et al. ¹⁵⁸	476	2007-2011										
Moderada			0,6	0,7	0,9	1,22	1,7	2,02	2,6	3,00	-	-
Severa			0	0	0	0,22	0,6	0,7	0,8	1,6	-	-
Eltchaninoff et al. ¹⁵⁹	378	2002-2012	-	-	-	-	-	-	-	3,2	-	-

La incidencia acumulada de degeneración protésica en nuestro centro se encuentra en cifras intermedias entre lo descrito en los trabajos con las incidencias más favorables y aquellos con unas menos halagüeñas. Así pues, tal y como se puede comprobar en la *Tabla 44*, podemos observar la existencia de dos grupos de

publicaciones: unas con unas cifras de incidencia acumulada bastante similares a las de nuestro centro, y otras con incidencias mucho menores. Si comparamos nuestros resultados con los de los trabajos del primer grupo, podemos observar que la incidencia acumulada a 5 años en nuestro trabajo es ligeramente inferior a la descrita en el registro FRANCE-2 y en el trabajo de Deutsch et al., aunque muy similares a las que presenta este último a 7 años^{154,156}. Otro trabajo con cifras similares a las del nuestro es el de Durand et al., que describe una incidencia acumulada a 7 años del 10,8%, ligeramente inferior a las cifras de nuestro trabajo¹⁵⁵. Un caso llamativo es el del ensayo NOTION, que presentaba una incidencia acumulada a 6 años del 4,8%, bastante mejor que la de nuestro trabajo y que las de los otros previamente mencionados; y a 8 años del 13,9%, muy próximo al 14,5% de nuestro trabajo^{152,153}. Por el contrario, entre los trabajos con cifras de degeneración estructural bajas, destacan los publicados por Sathananthan et al., Eltchaninoff et al. y Testa et al., que presentan cifras a 5 años inferiores al 3% y a 8 años, inferiores al 5%^{151,158,159}.

Factores predictores de degeneración protésica

En cuanto a los predictores de aparición de degeneración protésica, los descritos en nuestro trabajo son coherentes con los previamente hallados en la literatura existente. Es conocido que el empleo de prótesis de menor tamaño se asocia de manera independiente con el desarrollo de degeneración protésica, actuando el empleo de prótesis de mayor tamaño como factor protector, tal y como se observa en nuestro trabajo. Estos datos se pueden comprobar, por ejemplo, en los estudios de Rheude et al., de Del Trigo et al. o de Durand et al., en los cuales el empleo de prótesis de tamaño menor a 26mm se describe como factor predictor independiente para el desarrollo de degeneración protésica^{155,160,161}. Otro trabajo en el que se observa el papel protector del tamaño de la prótesis es el publicado por Stathogiannis et al., ya mencionado anteriormente, donde el tamaño de la prótesis fue el único predictor encontrado tras la realización del análisis multivariante¹¹⁹.

El uso de una antiagregación adecuada en los pacientes sometidos a TAVI se ha asociado de manera constante con un efecto protector frente al desarrollo de degeneración protésica. En este caso, el empleo de Clopidogrel y no el de ácido acetil salicílico o la doble terapia antiagregante jugó un factor protector muy cercano a la significación estadística. Tampoco se observó que el empleo de anticoagulación al alta tuviese un papel en la prevención del desarrollo de esta entidad. No existen trabajos previos en los que se haya demostrado un papel protector de Clopidogrel empleado de forma aislada, salvo el ya mencionado registro OCEAN¹⁴⁴, aunque sí se ha podido comprobar que el empleo de tratamiento antiagregante en monoterapia es, al menos, igual de efectivo y más seguro que el de la doble terapia. El empleo de doble antiagregación tras TAVI se basaba en los regímenes propuestos de manera empírica en los diferentes ensayos pivotaes, que fueron mostrando una reducción progresiva en los

tiempos requeridos de doble antiagregación¹²⁻¹⁵. Desde casi el mismo momento del inicio de la técnica comenzaron a realizarse pequeños ensayos clínicos para intentar demostrar la no inferioridad de la antiagregación simple (realizada en la mayoría de los casos con ácido acetil salicílico) frente a la doble terapia antiplaquetaria o incluso su beneficio frente al riesgo de sangrado. Entre estos destacan el trabajo publicado por Ussia et al. en 2011 o el ensayo ARTE publicado en 2017, ya mencionado, que exponían estos resultados^{145,162}. Posteriormente se publicó el ensayo POPULAR-TAVI, comentado con más profundidad en el apartado anterior, donde se demostró que el empleo en monoterapia de ácido acetil salicílico disminuía el riesgo de sangrados sin aumentar el riesgo trombótico¹⁴⁶. Existe interés en determinar la terapia antitrombótica más adecuada para los pacientes sometidos a TAVI, ya que se ha observado la presencia de hipoatenuación y engrosamiento de los velos de la prótesis (HALT por sus siglas en inglés) que produce trombosis subclínicas y, en ocasiones, clínicas que pueden conducir a la degeneración protésica, además de a eventos embólicos. Parece que el empleo de tratamiento anticoagulante con fármacos anti-vitamina K en pacientes con indicación para anticoagulación disminuye la incidencia de esta entidad, al igual que el empleo de los anticoagulantes de acción directa (ACOD)¹⁶³⁻¹⁶⁸. Al ser comparados directamente frente a la terapia antiplaquetaria estándar en pacientes sin indicación previa para anticoagulación, se observó una menor incidencia de estos eventos a expensas de un aumento de la mortalidad no cardiovascular o de eventos hemorrágicos, principalmente gastro-intestinales. Es por este motivo que, por el momento, se recomienda mantener la terapia antiplaquetaria simple como tratamiento anti-trombótico estándar tras TAVI¹⁶⁹⁻¹⁷¹.

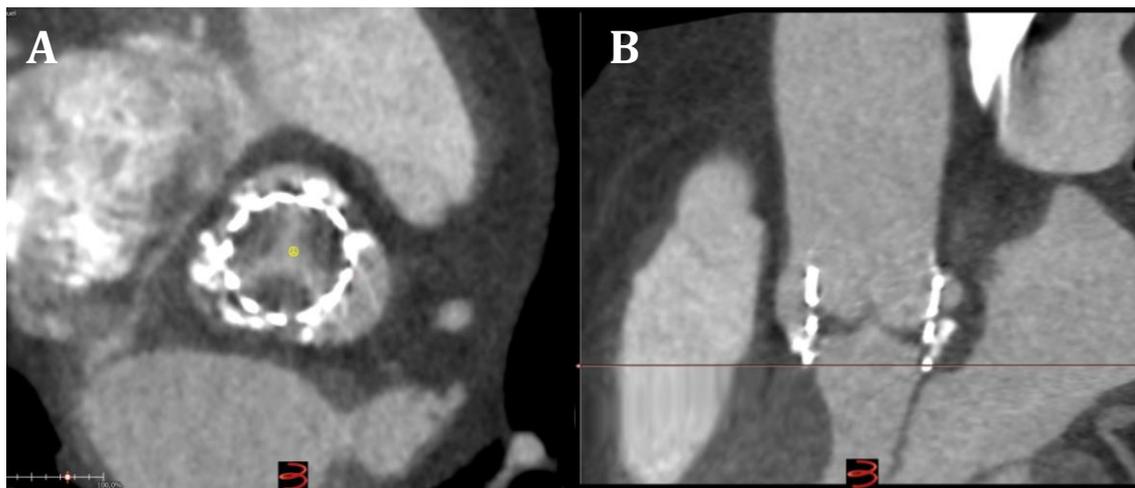


Figura 40. Cortes axial (A) y coronal (B) a nivel de raíz aórtica. Se observa la presencia de hipoatenuación y engrosamiento (HALT) de los velos de la prótesis.

El empleo de TAVI en pacientes con prótesis biológicas implantadas previamente de manera quirúrgica que sufren degeneración de la misma constituye una opción terapéutica muy atractiva para estos pacientes (*valve in valve*). Trabajos como el de Eggerbrecht et al. o el de Paradis et al. describen los pormenores de la técnica y la plausibilidad para llevarla a cabo, así como características ecocardiográficas propias de estos pacientes a tener en cuenta, como la presencia de gradientes trans-protésicos más elevados que en pacientes en los que se hubiera realizado el implante sobre la válvula nativa^{172,173}. No obstante, existen varios trabajos en los que se ha descrito que la realización de *valve-in-valve* predispone al desarrollo de degeneración protésica, que en ocasiones puede ser difícil de diferenciar de un *mismatch* paciente-prótesis. Dos de ellos, comentados anteriormente, y que comparten otros predictores con nuestro trabajo son el de Del Trigo et al. y el de Rheude et al., donde el empleo de esta técnica resultó ser un predictor independiente de degeneración protésica^{160,161}.

Aunque el leak paravalvular no fue incluido dentro de las causas degeneración estructural en las definiciones estandarizadas recientemente (fue incluido como causa de

degeneración no estructural), existen datos sugestivos de que su presencia podría favorecer el desarrollo de la misma, tal y como se comenta en el trabajo de Dvir et al¹⁷⁴. Conclusiones similares se obtienen de la revisión sistemática y meta-análisis realizados por Let et al., en la que se compara el desarrollo de degeneración estructural en pacientes sometidos a TAVI frente a los sometidos a recambio quirúrgico, observándose una mayor susceptibilidad a la misma en el grupo de TAVI, coincidiendo con un mayor riesgo de leak paravalvular en este grupo¹⁷⁵. La ausencia de leak paravalvular en nuestro trabajo como factor protector frente a la aparición de degeneración protésica continúa esta misma línea de evidencia.

Finalmente, y de manera similar a lo que ocurre con el leak paravalvular, la presencia de un mal posicionamiento inicial de la prótesis, considerada como causa de degeneración protésica no estructural, ha sido descrita de manera puntual en la literatura como un posible factor de riesgo para el desarrollo de degeneración estructural. En el trabajo de Durand et al., ya comentado, el malposicionamiento inicial de la prótesis presentó asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de degeneración estructural en el análisis univariante, aunque no resultó ser factor predictor independiente en el multivariante¹⁵⁵. Otros trabajos, como el de Sawaya et al., comentan que la presencia de factores de riesgo para el desarrollo de degeneración no estructural podría jugar también un papel en el desarrollo precoz de degeneración estructural¹⁷⁶. No obstante, la evidencia es escasa al respecto todavía.

5.3. Objetivos secundarios

5.3.1. Trastornos de conducción y necesidad de marcapasos definitivo

El BRIHH de nueva aparición tras el implante de TAVI es el trastorno de conducción más frecuentemente desarrollado en estos pacientes. La incidencia reportada oscila de manera acusada entre diferentes estudios, llegando a presentar cifras extremas entre el 5 y el 65%¹⁷⁷. La incidencia de BRIHH de novo en nuestro trabajo fue del 31,10%, que se sitúa dentro del rango de incidencia más frecuentemente descrito hasta la fecha. Así, en el estudio publicado por Houthuizen et al. en 2012, se reportaba una incidencia de BRIHH de novo del 34,3%¹⁷⁸. El trabajo publicado por Unzué et al. en 2019 presentaba unas cifras del 39%, incluyendo BRIHH persistente y transitorio, de los cuales, aproximadamente, la mitad terminaba resolviendo, quedando un 20% de los pacientes con BRIHH persistente¹⁷⁹. Otros trabajos, como el de Chamandi et al., muestran incidencias algo inferiores, en torno al 20%, observándose una mayor predisposición al desarrollo de este trastorno de conducción en el grupo de pacientes en los que se empleó una prótesis autoexpandible¹⁸⁰. Dicha predisposición no se observó en nuestro trabajo (desarrollo de BRIHH post implante en el grupo en el que se implantaron prótesis expandibles con balón: 29,5% vs 34,9% en el grupo en el que se implantaron prótesis autoexpandibles; $p=0,23$). Además, en el trabajo de Chamandi et al. se observó que la aparición de BRIHH no parecía asociarse a peor pronóstico clínico de los pacientes, pero sí a un mayor riesgo de implante de marcapasos definitivo, así como de deterioro de la fracción de eyección. A pesar de esto, el impacto clínico del desarrollo de BRIHH post-implante no está todavía esclarecido, ya que existen otros trabajos, como el de Urena et al. del año 2015, donde el desarrollo de BRIHH post-implante, junto a una FEVI<40%, resultaron ser predictores independientes de muerte súbita durante el seguimiento. En nuestro caso, el BRIHH no se asoció a una mayor

mortalidad ni a una mayor necesidad de implante de marcapasos ni a corto ni a largo plazo¹⁸¹.

De similar manera a lo observado con la aparición de BRIHH de novo, la incidencia de bloqueo AV completo tras el implante de TAVI oscila de manera significativa en los diferentes estudios publicados. Así pues, el trabajo publicado por Myung-Jin Cha et al. reporta una incidencia de bloqueo AV completo del 12,6% (26 pacientes de 206), siendo transitorio en el 53,8% de estos casos¹⁸². El trabajo de Al-Ogaili et al., que contaba con una muestra muy amplia de pacientes obtenida de la base de datos nacional de pacientes de Estados Unidos con 35.500 pacientes sometidos a implante de TAVI entre 2012 y 2014, mostraba una incidencia de bloqueo AV completo del 10,4%, observándose un incremento de la incidencia con el paso de los años¹⁸³. Además, en este estudio se observó que los pacientes que desarrollaban bloqueo AV completo presentaban una mayor mortalidad intrahospitalaria y una duración del ingreso también mayor. Las cifras aportadas por nuestro estudio no difieren en exceso de las comentadas previamente, siendo la incidencia observada en nuestra población del 14,85% (75 pacientes). En un 32% de los casos el bloqueo fue transitorio. Además, aunque de manera no significativa, en nuestro trabajo también se aprecia una tendencia a un aumento de la incidencia con el paso de los años (10,12% vs 15,25% antes y después del año 2015, respectivamente, con $p=0,23$).

La tasa de implante de marcapasos definitivos en nuestro estudio fue del 14,46%, bastante similar a las tasas descritas en trabajos previos. En la revisión sistemática realizada por Ullah et al., que incluía 78 estudios y una muestra total de 31.261 pacientes, se presentaba una tasa media de implante de marcapasos del 18,9% por estudio incluido¹⁸⁴. Además, en este trabajo se analizaron las variables predictoras de necesidad de marcapasos definitivo, encontrándose entre ellas la presencia previa de

BRDHH, siendo este un hallazgo similar al encontrado en el nuestro. En el artículo publicado por Al-Ogaili et al., previamente comentado, la tasa de implante de marcapasos definitivo fue del 12%, siendo implantados en un 75% de los pacientes que desarrollaron bloqueo AV completo tras el implante de la prótesis. Estas cifras son muy similares a las aportadas por nuestro estudio, donde un 68% de los pacientes que desarrollaron AV completo terminaron necesitando la implantación de un marcapasos definitivo¹⁸³. En otro artículo publicado por Urena et al. en 2014, se observa que la tasa de implante de marcapasos definitivos a 30 días tras el procedimiento fue del 15,4%¹⁸⁵. Estas cifras son ligeramente más elevadas que las presentadas en nuestro trabajo en ese espacio de tiempo, siendo estas del 12,1%. Además, en dicho trabajo se observó una disminución en la tasa de muerte no esperada (desconocida o súbita) en el grupo de pacientes a los que se les había implantado un marcapasos.

Como se puede observar, las tasas de implante de marcapasos post-TAVI se mantienen relativamente constantes entre los diferentes estudios y estas son significativamente superiores a las presentadas en los estudios pivotaes, como ya se comentó en el apartado de *Introducción*.

Los predictores independientes de implante de marcapasos definitivo hallados en nuestro estudio son similares a los reportados en trabajos previos y, por tanto, constituyen un refuerzo a la evidencia ya existente. Existe vasta evidencia sobre el rol del BRDHH previo y el empleo de prótesis autoexpandibles como factores predictores, que ya han sido comentados en el apartado de *Introducción*. El estudio publicado por Becker et al. muestra exactamente las tres mismas variables predictoras de la necesidad de marcapasos definitivo que presenta nuestro estudio: la presencia de BRDHH previo, el empleo de prótesis autoexpandibles (CoreValve en el estudio de Becker et al.) y diámetros del anillo elevados, medidos por eco en el caso del estudio de Becker, y por

TC en el nuestro¹⁸⁶. Otros trabajos, como el de Abu Rmilah et al. o el de Piayda et al. muestran la asociación existente entre un mayor diámetro del anillo aórtico y la necesidad de implantar un marcapasos definitivo tras el procedimiento^{187,188}. De hecho, el artículo de Abu Rmilah et al. presenta un nuevo *score* para estratificar el riesgo de necesitar un marcapasos definitivo tras el procedimiento, actuando el diámetro del anillo aórtico como factor modificador en las diferentes categorías de riesgo. Aunque reportado con menos constancia que los otros dos predictores hallados en nuestro estudio, los resultados de estos trabajos coinciden con el nuestro en resaltar el papel que juega el diámetro del anillo a la hora de prever la posibilidad de tener que implantar un marcapasos definitivo tras TAVI.

En resumen, tanto la incidencia de los trastornos de conducción más frecuentemente presentados como la tasa de implantación de marcapasos definitivos, así como los predictores de la misma, son coherentes con los datos previamente existentes en la literatura.

5.3.2. Incidencia de ictus y factores predictores de su desarrollo

De acuerdo con la literatura previa, sin tener en cuenta los ensayos pivotaes que presentaban cifras bastante más elevadas (salvo el PARTNER 3), la incidencia acumulada de ictus a 30 días tras el implante de TAVI se encuentra entre el 2 y el 4%¹⁸⁹⁻¹⁹². Estas cifras están en concordancia con las mostradas por nuestro trabajo, siendo estas del 2,43%. Por otra parte, la incidencia acumulada a 1 año ronda el 5% según los datos descritos en estudios previos, siendo estas cifras más elevadas que las mostradas por nuestro trabajo, con una incidencia acumulada a 1 año del 3,7% y a 2 años del 5,4%^{191,193,194}. La tasa global de ictus en nuestra población fue del 5,94%.

Tabla 45

Incidencia acumulada de ictus de nuestro estudio y de otros trabajos previos a 30 días, 1 y 2 años.

Trabajo	Incidencia ictus/AIT %		
	A 30 días	A 1 año	A 2 años
C.H.U. Badajoz	2,4%	3,7%	5,4%
Shah et al. ¹⁸⁹	2,7%	5,0%	-
Huded et al. ¹⁹⁰	2,3%	-	-
Bosmans et al. ¹⁹¹	3%	-	5,6%
Mack et al. ¹⁹²	2,8%	-	-
Thomas et al. (registro SOURCE) ¹⁹³	2,5%	4,5%	-
Mohr et al. ¹⁹⁴	-	4,8%	-
Estudios pivotaes			
PARTNER A	5,5%	8,3%	
PARTNER B	6,7%	10,6%	
US CoreValve	4,9%	8,8%	
PARTNER 2	6,4%	10,1%	12,7%
PARTNER 3	0,6%	2,2%	

Merece la pena hacer un breve comentario de los predictores independientes de aparición de ictus encontrados en nuestro trabajo. Aunque la evidencia previa es dispar, sí parece haber cierta consistencia entre los predictores descritos en la literatura. Uno de ellos, la historia de eventos cerebrovasculares previos, ha sido descrito con relativa frecuencia entre los factores predictores para el desarrollo de ictus tras el implante de TAVI^{69,195-197}. Este mismo factor fue hallado como predictor en nuestro estudio, apoyando los resultados previamente observados.

El papel protector del sexo femenino frente al desarrollo de ictus no había sido descrito hasta la fecha. De hecho, la mayoría de los trabajos que analizan las diferencias en los resultados del implante de TAVI entre sexos no muestran diferencias significativas entre ellos, y en caso de haberlas, se describe una mayor tasa de eventos en el sexo femenino respecto al masculino¹⁹⁸⁻²⁰². Este hallazgo podría verse influido por la presencia de una mayor tasa de ictus previos (no estadísticamente significativa) en el grupo de varones respecto al de mujeres.

El papel predictor del mal posicionamiento de la prótesis se podría explicar porque el dispositivo quedase localizado en una posición demasiado alta que limitase el flujo a los troncos supra-aórticos o produjera una embolización hacia dicho territorio, del mismo modo que implicaría una mayor manipulación a nivel de la válvula nativa y de la arteria aorta que podría incrementar el riesgo de ictus. Aunque esta variable no ha sido descrita previamente como predictor, otras variables que podrían ser equivalentes, como los intentos repetidos de despliegue del sistema, que pueden conllevar malos posicionamientos iniciales, sí lo han sido, como se muestra por ejemplo en el trabajo de Stortecky et al., donde los intentos repetidos de despliegue se asociaron a un incremento de ocho veces el riesgo de ictus periprocedimiento, o en el de Kleiman et al., donde la

necesidad de reposicionar la prótesis actúo como predictor asociado al procedimiento para el desarrollo de ictus^{195,203}.

La necesidad de ventilación mecánica en las 24 horas previas no había sido descrita previamente como factor predictor. Su rol podría explicarse por estar asociado a una situación clínica adversa previa al procedimiento, en el que la oxigenación y la hemodinamia del paciente pudieran estar en riesgo ya de manera basal, favoreciendo la aparición de eventos cerebrovasculares de origen hemodinámico. No obstante, sería preciso mayor evidencia al respecto para poder conjeturar sobre este posible rol.

Otros factores predictores descritos con cierta frecuencia en otros trabajos pero que no han alcanzado la significación en el nuestro son la presencia de fibrilación auricular previa y la insuficiencia renal aguda, tal y como se observan en los trabajos de Bosmans et al. o Vlastra et al., ya referidos anteriormente^{69,191}.

En resumen, podemos concluir que nuestro grupo presentó unas cifras de ictus ligeramente mejores que las esperadas a tenor de lo expuesto en la literatura previa y que los predictores descritos son consecuentes con lo ya conocido o que existe al menos una explicación razonable para los mismos.

5.3.3. Incidencia de complicaciones vasculares y sus predictores

La incidencia de complicaciones vasculares mayores durante los primeros años de aplicación de la terapia fue a la de los últimos años. De hecho, la incidencia entre el año 2009 y el 2015 fue del 10,13% frente a un 3,76% entre 2015 y 2022 ($p=0,015$). La tasa global de complicaciones vasculares mayores fue del 4,75%. Las cifras presentadas en nuestro estudio son un reflejo de las reportadas previamente en la literatura, con una incidencia superior durante los primeros años en los que se emplearon los primeros modelos de prótesis con vainas y dispositivos de despliegue de mayor tamaño en comparación a la presentada con el empleo de los modelos de nueva generación y vainas y dispositivos de despliegue de menor tamaño. De esta manera podemos observar como, además de las cifras publicadas en los ensayos pivotaes mencionados anteriormente en la *Introducción*, por lo general más altas que las descritas en estudios posteriores, la incidencia de complicaciones vasculares mayores con las prótesis de primera generación se situaban entre el 10 y el 15%, aproximadamente, incidencia que se ha ido reduciendo hasta situarse entre el 3 y el 7% con las prótesis de nueva generación²⁰⁴⁻²⁰⁹. Estos mismos trabajos muestran cierta constancia en describir como factores predictores del desarrollo de complicaciones vasculares mayores la presencia de tortuosidad femoral significativa, la relación entre el diámetro externo de la vaina y el diámetro mínimo ilio-femoral y el sexo femenino. En nuestro trabajo, el sexo no presentó asociación significativa con la aparición de complicaciones vasculares mayores y las variables relacionadas con los vasos femorales no fueron recogidas en este estudio. Entre las variables recogidas, solamente el área del anillo aórtico actuó como predictor independiente de esta entidad. Aunque esta variable no ha sido recogida previamente como factor predictor, sí es cierto que existe algún estudio, como el de Piayda et al., donde se observa que los anillos aórticos de mayor tamaño (en este caso, diámetro) se

asociaban a un mayor riesgo de complicaciones vasculares mayores²¹⁰. Una posible explicación podría radicar en que el empleo de dispositivos de mayor tamaño reduce la maniobrabilidad y, por ende, favorece los traumatismos vasculares que podrían derivar en estas complicaciones.

5.3.4. Incidencia de complicaciones hemorrágicas y sus predictores

La incidencia de sangrados mayores o que supusieran una amenaza vital en nuestra población fue muy reducida en comparación con las cifras descritas en estudios previos. Menos del 2% de nuestros pacientes presentaron eventos de este tipo tras el implante de la prótesis, siendo en la mitad de los casos de origen digestivo. Estas cifras, que se encuentran muy lejos de las descritas en los primeros estudios publicados, las cuales superan el 5% de incidencia y llegan, en algunos casos, a superar el 20%, son muy similares a las publicadas en los trabajos realizados con pacientes de bajo riesgo^{57,206,211,212}. En el trabajo publicado por Popma et al., donde se analizan los resultados del empleo de las prótesis autoexpandibles Evolut en población de bajo riesgo, la incidencia de sangrados mayores o que supongan amenaza para la vida fue del 2,4%. Cifras por debajo del 4% se encontraron también en el ensayo PARNTER 3, ya mencionado, y en el trabajo de Kolte et al^{15,51,213}. Es coherente encontrar estas cifras en nuestra población, ya que, de acuerdo con los diferentes *scores* de riesgo, esta sería una población de bajo riesgo.

El único predictor independiente de eventos hemorrágicos descrito tras el implante de la prótesis para nuestra población fue la presencia de eventos hemorrágicos previos. Ninguno de los predictores que habían sido descritos previamente alcanzó la significación en nuestro trabajo, aunque sí merece la pena señalar que la ausencia de leak periprotésico presentó una tendencia protectora en el análisis univariante. Este hallazgo guarda relación con los defectos en los multímeros de alto peso molecular del factor Von Willebrand encontrados en pacientes con regurgitación periprotésica en estudios previos, siendo esta la principal hipótesis que justificaría la presencia de esta entidad como predictor independiente de eventos hemorrágicos^{59,214,215}.

5.3.5. Incidencia de insuficiencia renal aguda y sus predictores

La incidencia de insuficiencia renal aguda descrita en nuestro trabajo se sitúa en el 10,3%, empleando los criterios propuestos por las guías VARC-3. Estas cifras son más bajas que las reportadas en otros trabajos contemporáneos que usaron la misma definición (o en su defecto las VARC-2, que emplea los mismos criterios para establecer la severidad de la insuficiencia renal), como se puede observar, por ejemplo, en el trabajo de Ben-Bassat et al., en el que se describe una incidencia del 18,5% para pacientes sometidos a implante de TAVI entre 2009 y 2017. De manera análoga a lo observado en nuestro trabajo, la incidencia en este grupo fue disminuyendo progresivamente con el transcurso de los años¹⁴¹. Otro trabajo que presenta una incidencia superior al nuestro es el de Nunes Filho et al., que muestra unas cifras del 18% en una población de estudio de 794 pacientes sometidos a implante de TAVI en varios hospitales de Brasil entre los años 2008 y 2015¹³⁸. El trabajo de Konigstein et al., algo anterior a los dos previamente mencionados, recoge una incidencia del 16,7%²¹⁶. Valores extremadamente altos, en comparación, se pueden encontrar en algunos trabajos como el de Crowhurst et al., en el que se describe una incidencia del 39%²¹⁷. El artículo publicado por Adachi et al., por el contrario, muestra unas cifras muy similares a las de nuestro estudio, siendo la incidencia descrita en dicho trabajo del 9,7%¹⁴⁰.

Tabla 46

Incidencia de insuficiencia renal aguda en diferentes trabajos contemporáneos empleando los criterios VARC-2 o VARC3.

Trabajo	Incidencia de IRA	Criterios empleados
C.H.U. Badajoz	10,3%	VARC-3
Ben-Bassat et al. ¹⁴¹	18,5%	VARC-2
Nunes Filho et al. ¹³⁸	18%	VARC-2
Konigstein et al. ²¹⁶	16,7%	VARC-2
Crowhurst et al. ²¹⁷	39%	VARC-2
Adachi et al. ¹⁴⁰	9,7%	VARC-2

La diabetes como predictor del desarrollo de insuficiencia renal aguda tras TAVI ha sido descrita de manera consistente en la literatura, tanto en los primeros trabajos publicados como en los más recientes. Esta afirmación se puede comprobar en los resultados obtenidos en trabajos como el de Khawaja et al. o el de Alassar et al. entre los publicados antes del año 2015 o en los obtenidos en los trabajos de Nunes Filho et al. o de Adachi et al. y en el meta-análisis de Wang et al. entre los trabajos más recientes^{82,138,140,218,219}.

No se ha descrito como predictor independiente para el desarrollo de insuficiencia renal aguda el haber realizado el procedimiento antes de una determinada fecha, pero sí existe algún trabajo, como ya se ha comentado anteriormente, en el que se observa una reducción significativa de la incidencia a medida que pasan los años. Este es el caso del trabajo de Ben-Bassat et al., ya mencionado¹⁴¹. Esta asociación podría estar influenciada por la mayor experiencia en el uso de la técnica con el transcurso de los años que conllevaría una menor manipulación arterial a nivel de los vasos renales, así como un menor consumo de contraste iodado y una mejor optimización hemodinámica de los pacientes antes, durante y después del procedimiento.

El rol del IMC como predictor de insuficiencia renal aguda ha sido también descrito previamente. Este hallazgo fue descrito tanto en el trabajo de Schnabel et al. como en la revisión sistemática realizada por Gupta et al., señalándose en ambos la existencia de la “paradoja del IMC”, consistente en una mayor supervivencia de los pacientes con mayor IMC respecto a los que tenían normopeso, presentando un mayor riesgo de desarrollo de insuficiencia renal aguda tras el procedimiento^{220,221}. Los resultados del trabajo de Koifman et al. muestran también una tendencia de los pacientes obesos a desarrollar una mayor incidencia de insuficiencia renal aguda²²².

Existe algún trabajo que indica una posible relación entre la presencia de insuficiencia periprotésica y el desarrollo de insuficiencia renal aguda, fundamentalmente cuando la insuficiencia es al menos moderada, y proponen un mecanismo similar al que ocurre en la insuficiencia aórtica no periprotésica, en la que se produce un aumento del índice de resistencia renal por una disminución de la presión diastólica sistémica y un aumento de la presión diferencial en las arterias renales^{223,224}. No obstante, no existe evidencia suficiente, por el momento, que apoye una relación entre la presencia de leak periprotésico y la insuficiencia renal aguda.

A modo de síntesis, podemos concluir que la incidencia de insuficiencia renal aguda es ligeramente inferior a la descrita en la mayoría de los estudios contemporáneos publicados con definiciones estandarizadas y que los predictores independientes encontrados concuerdan en su mayoría con lo descrito previamente en la literatura.

5.3.6. Incidencia de insuficiencia periprotésica y sus predictores

La incidencia global de insuficiencia periprotésica en nuestro trabajo se situó ligeramente por encima del 20% de los pacientes intervenidos (21,13%), presentando una incidencia de insuficiencia de grado moderado/severo menor que la reportada por los trabajos iniciales, pero superior a la mostrada por los más recientes. De hecho, los pacientes que se sometieron al implante de prótesis antes del año 2015 desarrollaron insuficiencia periprotésica moderada/severa con más frecuencia que los que se realizaron el implante posteriormente a este momento (24,05 vs 3,99%; $p < 0,001$) y esta fue además una variable predictora para el desarrollo de esta complicación. Esto podría explicarse teniendo en cuenta varios factores. En primer lugar, un mejor dominio de la técnica y de la capacidad de optimizar los resultados conforme los operadores fueron adquiriendo más experiencia. En segundo lugar, una mejor determinación de los diámetros anulares y optimización del tamaño de la prótesis a implantar con la introducción del TC como herramienta principal y el empleo de software y herramientas específicamente diseñadas para ello. Y en tercer lugar por la introducción de las prótesis de nueva generación, que permitieron en algunos casos la recolocación de la prótesis en caso de posicionamiento incorrecto y facilitaron el despliegue de las mismas. Además, la introducción de faldillas (*skirts*) de mayor longitud en estas prótesis de nueva generación ayudó a disminuir la incidencia de leak paravalvular al acoplarse al espacio entre el anillo aórtico nativo y el de la prótesis.

Otra de las variables predictoras descritas en nuestro trabajo ha sido el tamaño del anillo aórtico, en concreto, un diámetro superior a los 26mm. Variables similares han sido descritas a lo largo de los años en diferentes estudios, siendo este uno de los principales determinantes del desarrollo del leak paravalvular, teniendo una fuerte relación con la infraestimación del tamaño de la prótesis a emplear y de la relación

existente entre el tamaño de la prótesis y del anillo^{36,225,226}. De esta manera, existen estudios como el de Sakrana et al. que demuestran, de manera similar a lo descrito en el trabajo de Wilson et al., comentado en la *Introducción*, que un mayor cociente entre el tamaño de la prótesis y el tamaño de anillo (es decir, un sobredimensionamiento de la prótesis) se asociaba a una menor incidencia de insuficiencia paravalvular^{40,227}. Otro trabajo con similares hallazgos fue el publicado por Kaneko et al., donde se comprueba que un bajo porcentaje de sobredimensionamiento de la prótesis se asoció a una mayor incidencia de regurgitación paravalvular²²⁸.

El papel de la disfunción ventricular como factor predictor de la insuficiencia paravalvular no ha sido descrito previamente, aunque sí existen algunos estudios donde se describe que su presencia es más frecuente entre los pacientes que desarrollan esta complicación, como en el estudio de Chrysohoou et al. o en el registro alemán publicado en 2011 por Abdel-Wahab et al. Así mismo, la existencia de disfunción ventricular se asoció a un peor pronóstico entre los pacientes que la presentaban²²⁹⁻²³¹.

Los gradientes transvalvulares elevados han sido descritos muy puntualmente como predictores de la insuficiencia paravalvular de grado moderado-severo²³². Esto podría ser explicado razonablemente por el hecho de que los gradientes elevados se asocian de manera muy significativa con la severidad de la estenosis y esta, habitualmente, conlleva una calcificación muy marcada de la válvula. Uno de los factores conocidos de la aparición de regurgitación perivalvular tras el procedimiento es la presencia de calcificación importante y, sobre todo, su distribución asimétrica. De aquí se podría extraer que los gradientes transvalvulares elevados pueden ser un marcador subrogado de la calcificación valvular y ello justificaría el papel predictor descrito por el gradiente medio transvalvular previo al implante en nuestro estudio.

La necesidad de reinflados o post-dilataciones como factor predictor de la regurgitación perivalvular es algo lógico, ya que solamente se realiza esta técnica en caso de objetivar infraexpansión de la prótesis y ante la presencia de una regurgitación significativa tras el implante de la misma, por lo que podría considerarse, incluso, un subrogado de la regurgitación perivalvular²³³. Con el empleo de esta técnica se consigue una disminución de la severidad de la regurgitación paravalvular, tal y como se demostró en el estudio publicado por Nombela-Franco et al. en 2012, donde se objetivó una reducción de la misma en, al menos, un grado en un 71% de los pacientes y que la severidad fuese inferior a un grado 2 en un 51% de los pacientes²³⁴. Resultados positivos con el empleo de esta técnica se mostraron también en el trabajo de Daneault et al., donde se demuestra una reducción significativa del área de regurgitación tras el empleo de la post-dilatación con balón, así como en el de trabajo de Takagi et al., donde se observó una reducción del grado de severidad de la regurgitación en aproximadamente el 80% de los pacientes que la presentaban^{235,236}.

En resumen, podemos concluir que tanto la incidencia de esta complicación como las variables predictoras descritas se encuentran en consonancia con la evidencia científica previa existente en este campo.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

6.1. Objetivos principales

1. La mediana de supervivencia libre de muerte por cualquier causa en nuestra población de estudio fue de 73,67 meses (6,14 años) tras un período de seguimiento que alcanzó un tiempo máximo de 129,97 meses (10,83 años) y 31,04 meses (2,59 años) de promedio.

2. La supervivencia libre de eventos al final del primer año fue del 86,94%. La supervivencia al final del tercer año de seguimiento fue del 71,84%; del 56,65% al final del quinto año y del 50,49%, 43,46%, 41,46%, 26,96% y 21,56% a finales del sexto, séptimo, octavo, noveno y décimo y undécimo año de seguimiento, respectivamente.

3. La diabetes mellitus, la EPOC, los bloqueos de rama derecha e izquierda previos, el ictus periprocedimiento y los reingresos tras el alta fueron predictores independientes de mortalidad. La angina como síntoma previo al implante, el empleo de Clopidogrel al alta y la clase funcional NYHA I o II tras el alta resultaron ser factores protectores.

4. La incidencia acumulada de degeneración protésica ajustada por riesgo competitivo con la variable “muerte” fue del 2,8% al final del primer año de seguimiento ecocardiográfico; del 6,7% al final del tercer año y del 8,3% al final del quinto año. La incidencia acumulada al final del sexto, séptimo y octavo año fue del 14,5% y del 18,03% al final del noveno año de seguimiento ecocardiográfico. El tiempo promedio de seguimiento ecocardiográfico fue de 31,62 meses (2,64 años).

5. La realización del implante sobre una prótesis biológica previamente implantada (*valve in valve*) y un mal posicionamiento inicial de la prótesis resultaron ser predictores independientes de degeneración protésica. Por el contrario, la ausencia de leak periprotésico y el tamaño de la prótesis demostraron ser factores protectores frente a la aparición de degeneración.

6.2. Objetivos secundarios.

1. El trastorno de conducción más frecuentemente desarrollado tras el implante de TAVI fue el bloqueo de rama izquierda seguido por el bloqueo AV completo. Aproximadamente el 15% de los pacientes precisaron de implante de marcapasos definitivo, siendo este implantado en casi el 70% de los casos en las dos primeras semanas tras el procedimiento. Los predictores de necesidad de implante de marcapasos definitivo fueron la presencia de bloqueo de rama derecha previo al procedimiento, el diámetro máximo del anillo aórtico medido por TC y el empleo de prótesis autoexpandibles.

2. En torno al 6% de los pacientes sufrieron un ictus tras el procedimiento. De estos, algo más de un tercio ocurrió en las primeras 24 horas tras el implante, por lo que se consideran íntimamente relacionados con el procedimiento. Los predictores de ictus fueron el haber presentado algún evento previo en el pasado, el mal posicionamiento inicial del dispositivo y la necesidad de emplear ventilación mecánica en las 24 horas previas al procedimiento. El sexo femenino resultó protector en nuestro estudio.

3. Aproximadamente el 5% de los pacientes presentó una complicación vascular compleja que precisó de cirugía vascular. Solamente el área del anillo aórtico fue identificada como predictor de complicaciones vasculares. En torno a un 8% de los pacientes precisó de intervencionismo vascular percutáneo, siendo las causas más frecuentes el desarrollo de estenosis tras el empleo de dispositivos de cierre arterial.

4. Solamente un 1,6% de los pacientes sufrieron complicaciones hemorrágicas, identificándose como predictores el haber tenido algún evento hemorrágico previamente o el haberse realizado el procedimiento antes del año 2015.

5. La incidencia de insuficiencia renal aguda tras el implante de TAVI fue del 10,3%. La realización del procedimiento antes del año 2015, el antecedente de diabetes,

el IMC y la presencia de leak paravalvular resultaron ser predictores independientes del desarrollo de insuficiencia renal aguda.

6. La incidencia de insuficiencia periprotésica fue del 21,19%, siendo del 7,13% para los casos de grado moderado o severo. La presencia de disfunción ventricular al menos moderada ($FEVI \leq 40\%$), el gradiente medio previo al implante, un diámetro del anillo medido por TC $>26\text{mm}$, la necesidad de reinflados y la realización del procedimiento antes del año 2015 resultaron ser predictores del desarrollo de insuficiencia periprotésica.

LIMITACIONES

7. LIMITACIONES

Este trabajo presenta ciertas limitaciones que han de ser tenidas en cuenta. En primer lugar, se trata de un estudio observacional, por lo que las conclusiones extraídas del mismo han de ser interpretadas con cautela, ya que los resultados obtenidos no se pueden explicar estableciendo relaciones de causalidad. No obstante, nuestras observaciones son consistentes con lo descrito en trabajos previos y permiten establecer diferentes hipótesis de trabajo y futuras líneas de investigación.

Por otro lado, la falta de centralización del seguimiento de los pacientes en un único hospital de referencia, así como las restricciones sanitarias impuestas durante la pandemia por COVID-19, dificultaron el seguimiento ecocardiográfico de los pacientes, existiendo una proporción no despreciable de pacientes a los que no se les realizó ecocardiograma de control en los meses y años posteriores al implante de la prótesis.

Además, existen variables relacionadas con las complicaciones vasculares (por ejemplo, la tortuosidad significativa de los vasos, el diámetro del eje ilio-femoral, etc.) y con la aparición de insuficiencia periprotésica (como la presencia de calcificación nodular en el anillo aórtico), que han demostrado ser predictores independientes de las mismas en estudios previos y que no han sido recogidas en nuestro trabajo, por lo que los predictores obtenidos para dichas variables han de ser interpretados con cautela.

.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Putz R, Pabst R, editors. Sobotta: Atlas de Anatomía Humana. 22ª. Editorial Médica Panamericana S.A.; 2006. Volumen II, p77.
2. Hinton RB, Yutzey KE. Heart valve structure and function in development and disease. *Annu Rev Physiol.* 2011;73:29–46.
3. 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.
4. Stefano Nistri, MD, PhD, Pompilio Faggiano, MD, Iacopo Olivotto, MD, Barbara Papesso M, Tania Bordonali, MD, Giorgio Vescovo, MD, Livio Dei Cas, MD, Franco Cecchi, MD and, Robert O. Bonow M. Hemodynamic Progression and Outcome of Asymptomatic Aortic Stenosis in Primary Care. *Am J Cardiol.* 2011;109(5):718–23.
5. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2022 Feb 12;43(7):561–632.
6. 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. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009 Nov;2(6):533–9.
7. ROSS J, BRAUNWALD E. Aortic Stenosis. *Circulation.* 1968 Jul;38(1s5).

8. Otto CM, Bonow RO. Cardiopatía valvular. In: Braunwald EM, Bonow ROM, Libby PM, Zipes DPM, Mann DLM, editors. Braunwald Tratado de Cardiología Texto de Medicina Cardiovascular Décima Edición. Décima. Elsevier; 2016:1451–2.
9. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1343–56.
10. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J, ASTRONOMER Investigators. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation*. 2010 Jan 19;121(2):306–14.
11. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, Bonis M De, Hamm C, Holm PJ, et al. Guía ESC/EACTS 2017 sobre el tratamiento de las valvulopatías. *Rev Española Cardiol*. 2018 Feb 1;71(2):110.e1-110.e47.
12. 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.
13. 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.
14. 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 Apr 28;374(17):1609–20.
15. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in

- Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019 May 2;380(18):1695–705.
16. 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 May 8;370(19):1790–8.
 17. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis. *Circulation*. 2002 Dec 10;106(24):3006–8.
 18. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI, et al. Percutaneous Aortic Valve Implantation Retrograde From the Femoral Artery. *Circulation*. 2006 Feb 14;113(6):842–50.
 19. Rotman OM, Bianchi M, Ghosh RP, Kovarovic B, Bluestein D. Principles of TAVR Valve Design, Modelling, and Testing. *Expert Rev Med Devices*. 2018;15(11):771.
 20. Webb JG, Altwegg L, Masson J-B, Al Bugami S, Al Ali A, Boone RA. A New Transcatheter Aortic Valve and Percutaneous Valve Delivery System. *J Am Coll Cardiol*. 2009 May 19;53(20):1855–8.
 21. Binder RK, Rodés-Cabau J, Wood DA, Mok M, Leipsic J, De Larocheilière R, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement With the SAPIEN 3: A New Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valve. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013 Mar 1;6(3):293–300.
 22. Webb JG, Doshi D, Mack MJ, Makkar R, Smith CR, Pichard AD, et al. A Randomized Evaluation of the SAPIEN XT Transcatheter Heart Valve System in Patients With Aortic Stenosis Who Are Not Candidates for Surgery. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Dec 21;8(14):1797–806.
 23. Arai T, Lefèvre T, Hovasse T, Morice M-C, Garot P, Benamer H, et al.

- Comparison of Edwards SAPIEN 3 versus SAPIEN XT in transfemoral transcatheter aortic valve implantation: Difference of valve selection in the real world. *J Cardiol*. 2017 Mar;69(3):565–9.
24. Barker CM, Reardon MJ. The CoreValve US Pivotal Trial. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;26(3):179–86.
 25. Sinning J-M, Werner N, Nickenig G, Grube E. Medtronic CoreValve Evolut R with EnVeo R. *EuroIntervention*. 2013 Sep;9(S):S95–6.
 26. Manoharan G, Grube E, Van Mieghem NM, Brecker S, Fiorina C, Kornowski R, et al. Thirty-day clinical outcomes of the Evolut PRO self-expanding transcatheter aortic valve: The international FORWARD PRO study. *EuroIntervention*. 2020 Nov 1;16(10):850–7.
 27. Okuyama K, Jilaihawi H, Kashif M, Takahashi N, Chakravarty T, Pokhrel H, et al. Transfemoral Access Assessment for Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;8(1).
 28. Blanke P, Weir-McCall JR, Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Jilaihawi H, et al. Computed Tomography Imaging in the Context of Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)/Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR): An Expert Consensus Document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Jan 1;12(1):1–24.
 29. Faroux L, Guimaraes L, Wintzer-Wehekind J, Junquera L, Ferreira-Neto AN, del Val D, et al. Coronary Artery Disease and Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jul 23;74(3):362–72.
 30. Lateef N, Khan MS, Deo S V, Yamani N, Riaz H, Virk HUH, et al. Meta-Analysis Comparing Outcomes in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation With Versus Without Percutaneous Coronary Intervention.

- Am J Cardiol. 2019 Dec 1;124(11):1757–64.
31. D’Ascenzo F, Verardi R, Visconti M, Conrotto F, Scacciatella P, Dziewierz A, et al. Independent impact of extent of coronary artery disease and percutaneous revascularisation on 30-day and one-year mortality after TAVI: a meta-analysis of adjusted observational results. *EuroIntervention*. 2018 Dec;14(11):e1169–77.
 32. Kotronias RA, Kwok CS, George S, Capodanno D, Ludman PF, Townend JN, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation With or Without Percutaneous Coronary Artery Revascularization Strategy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jun 27;6(6).
 33. Annoni AD, Andreini D, Pontone G, Mancini ME, Formenti A, Mushtaq S, et al. CT angiography prior to TAVI procedure using third-generation scanner with wide volume coverage: feasibility, renal safety and diagnostic accuracy for coronary tree. *Br J Radiol*. 2018 Oct;91(1090):20180196.
 34. Grube E, Sinning J-M. The “Big Five” Complications After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019 Feb;12(4):370–2.
 35. Arnold S V., Zhang Y, Baron SJ, McAndrew TC, Alu MC, Kodali SK, et al. Impact of Short-Term Complications on Mortality and Quality of Life After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019 Feb;12(4):362–9.
 36. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, Svensson LG, Lemos PA, Fraccaro C, et al. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Apr 16;61(15):1585–95.
 37. Moat NE, Ludman P, De Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, et al. Long-Term Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation in

- High-Risk Patients With Severe Aortic Stenosis: The U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Nov 8;58(20):2130–8.
38. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, et al. Incidence and Predictors of Early and Late Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation in 663 Patients With Severe Aortic Stenosis. *Circulation.* 2011 Jan 25;123(3):299–308.
39. Sinning J-M, Hammerstingl C, Vasa-Nicotera M, Adenauer V, Lema Cachiguango SJ, Scheer A-C, et al. Aortic Regurgitation Index Defines Severity of Peri-Prosthetic Regurgitation and Predicts Outcome in Patients After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Mar 27;59(13):1134–41.
40. Willson AB, Webb JG, Labounty TM, Achenbach S, Moss R, Wheeler M, et al. 3-Dimensional Aortic Annular Assessment by Multidetector Computed Tomography Predicts Moderate or Severe Paravalvular Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Multicenter Retrospective Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Apr 3;59(14):1287–94.
41. Watanabe Y, Lefèvre T, Arai T, Hayashida K, Bouvier E, Hovasse T, et al. Can we predict postprocedural paravalvular leak after Edwards SAPIEN transcatheter aortic valve implantation? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015 Jul 1;86(1):144–51.
42. Hagar A, Li Y, Wei X, Peng Y, Xu Y, Ou Y, et al. Incidence, Predictors, and Outcome of Paravalvular Leak after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Interv Cardiol.* 2020 May 22; 2020.
43. Wiktorowicz A, Wit A, Malinowski KP, Dziewierz A, Rzeszutko L, Dudek D, et al. Paravalvular leak prediction after transcatheter aortic valve replacement with

- self-expandable prosthesis based on quantitative aortic calcification analysis. *Quant Imaging Med Surg*. 2021 Feb 1;11(2):652.
44. 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.
45. Manoharan G, Van Mieghem NM, Windecker S, Bosmans J, Bleiziffer S, Modine T, et al. 1-Year Outcomes With the Evolut R Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve: From the International FORWARD Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018 Nov 26;11(22):2326–34.
46. Manoharan G, Walton AS, Brecker SJ, Pasupati S, Blackman DJ, Qiao H, et al. Treatment of Symptomatic Severe Aortic Stenosis With a Novel Resheathable Supra-Annular Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve System. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Aug 24;8(10):1359–67.
47. Grube E, Van Mieghem NM, Bleiziffer S, Modine T, Bosmans J, Manoharan G, et al. Clinical Outcomes With a Repositionable Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Prosthesis. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Aug;70(7):845–53.
48. Webb J, Gerosa G, Lefèvre T, Leipsic J, Spence M, Thomas M, et al. Multicenter Evaluation of a Next-Generation Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Valve. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 2;64(21):2235–43.
49. Wendler O, Schymik G, Treede H, Baumgartner H, Dumonteil N, Neumann F-J, et al. SOURCE 3: 1-year outcomes post-transcatheter aortic valve implantation using the latest generation of the balloon-expandable transcatheter heart valve. *Eur Heart J*. 2017 Sep 21;38(36):2717–26.
50. Herrmann HC, Thourani VH, Kodali SK, Makkar RR, Szeto WY, Anwaruddin S, et al. One-Year Clinical Outcomes With SAPIEN 3 Transcatheter Aortic Valve

- Replacement in High-Risk and Inoperable Patients With Severe Aortic Stenosis. *Circulation*. 2016 Jul 12;134(2):130–40.
51. Kolte D, Vlahakes GJ, Palacios IF, Sakhuja R, Passeri JJ, Inglessis I, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep 24;74(12):1532–40.
52. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J*. 2011 Jan;32(2):205–17.
53. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, 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†. *Eur Heart J*. 2012 Oct 1;33(19):2403–18.
54. Mehran R, Rao S V., Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. *Circulation* . 2011 Jun 14;123(23):2736–47.
55. Raposeiras Roubín S, Ariza Solé A. Novedades en la evaluación del riesgo hemorrágico del paciente con cardiopatía isquémica. *Rev Española Cardiol Supl*. 2017 Feb 1;17:16–23.
56. Généreux P, Piazza N, Alu MC, Nazif T, Hahn RT, Pibarot P, et al. Valve Academic Research Consortium 3: Updated Endpoint Definitions for Aortic Valve Clinical Research. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jun 1;77(21):2717–46.
57. Borz B, Durand E, Godin M, Tron C, Canville A, Litzler P-Y, et al. Incidence, predictors and impact of bleeding after transcatheter aortic valve implantation using the balloon-expandable Edwards prosthesis. *Heart*. 2013 Jun

- 15;99(12):860–5.
58. Wang J, Yu W, Jin Q, Li Y, Liu N, Hou X, et al. Risk Factors for Post-TAVI Bleeding According to the VARC-2 Bleeding Definition and Effect of the Bleeding on Short-Term Mortality: A Meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2017 Apr 1;33(4):525–34.
 59. Généreux P, Cohen DJ, Mack M, Rodes-Cabau J, Yadav M, Xu K, et al. Incidence, Predictors, and Prognostic Impact of Late Bleeding Complications After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Dec 23;64(24):2605–15.
 60. Généreux P, Cohen DJ, Williams MR, Mack M, Kodali SK, Svensson LG, et al. Bleeding Complications After Surgical Aortic Valve Replacement Compared With Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Mar;63(11):1100–9.
 61. Conte J V., Hermiller J, Resar JR, Deeb GM, Gleason TG, Adams DH, et al. Complications After Self-expanding Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Feb 3;29(3):321–30.
 62. Raju S, Eisenberg N, Montbriand J, Cusimano RJ, Feindel C, Ouzounian M, et al. Vascular Complications and Procedures Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019 Sep 1;58(3):437–44.
 63. Van Kesteren F, Van Mourik MS, Vendrik J, Wiegerinck MA, Henriques JPS, Koch KT, et al. Incidence, Predictors, and Impact of Vascular Complications After Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation With the SAPIEN 3 Prosthesis. *Am J Cardiol.* 2018;121:1231–8.
 64. Wynne DG, Rampat R, Trivedi U, De Belder A, Hill A, Hutchinson N, et al. Transradial Secondary Arterial Access for Transcatheter Aortic Valve

- Implantation: Experience and Limitations. 2015 Jul; 24(7): 682-5
65. Jackson MWP, Muir DF. Transradial Secondary Access to Guide Valve Implantation and Manage Peripheral Vascular Complications During Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Heart Lung Circ*. 2019 Apr; 28(4): 637-646.
66. Lansky AJ, Messé SR, Brickman AM, Dwyer M, Bart Van Der Worp H, Lazar RM, et al. Proposed Standardized Neurological Endpoints for Cardiovascular Clinical Trials An Academic Research Consortium Initiative. *Eur Heart J*. 2018 May 14;39(19):1687–97.
67. Werner N, Zeymer U, Schneider S, Bauer T, Gerckens U, Linke A, et al. Incidence and Clinical Impact of Stroke Complicating Transcatheter Aortic Valve Implantation: Results From the German TAVI Registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016 Oct 1;88(4):644–53.
68. Testa L, Pero G, Bollati M, Casenghi M, Popolo Rubbio A, Cuman M, et al. Epidemiologia e prevenzione dell'ictus in pazienti sottoposti ad impianto transcaterere di valvola aortica. Vol. 20, *Giornale italiano di cardiologia* (2006). NLM (Medline); 2019. p. 17S-22S.
69. Vlastra W, Jimenez-Quevedo P, Tchétché D, Chandrasekhar J, De Brito FS, Barbanti M, et al. Predictors, incidence, and outcomes of patients undergoing transfemoral transcatheter aortic valve implantation complicated by stroke from the center-collaboration. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019 Mar;12(3).
70. Kapadia SR, Kodali S, Makkar R, Mehran R, Lazar RM, Zivadinov R, et al. Protection Against Cerebral Embolism During Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jan 31;69(4):367–77.
71. Naber CK, Ghanem A, Abizaid AA, Wolf A, Sinning JM, Werner N, et al. First-

- in-man use of a novel embolic protection device for patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2012 May;8(1):43–50.
72. Van Mieghem NM, Van Gils L, Ahmad H, Van Kesteren F, Van Der Werf HW, Brueren G, et al. Filter-based cerebral embolic protection with transcatheter aortic valve implantation: The randomised MISTRAL-C trial. *EuroIntervention*. 2016 Jul 1;12(4):499–507.
73. Haussig S, Mangner N, Dwyer MG, Lehmkuhl L, Lücke C, Woitek F, et al. Effect of a cerebral protection device on brain lesions following transcatheter aortic valve implantation in patients with severe aortic stenosis: The CLEAN-TAVI randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016 Aug 9;316(6):592–601.
74. Gasior T, Mangner N, Bijoch J, Wojakowski W. Cerebral embolic protection systems for transcatheter aortic valve replacement. *J Interv Cardiol*. 2018 Dec 1;31(6):891–8.
75. Giustino G, Sorrentino S, Mehran R, Faggioni M, Dangas G. Cerebral Embolic Protection During TAVR: A Clinical Event Meta-Analysis. *V J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 465–6.
76. Seeger J, Gonska B, Otto M, Rottbauer W, Wöhrle J. Cerebral Embolic Protection During Transcatheter Aortic Valve Replacement Significantly Reduces Death and Stroke Compared With Unprotected Procedures. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017 Nov 27;10(22):2297–303.
77. Nuis RJ, Van Mieghem NM, Schultz CJ, Moelker A, Van Der Boon RM, Van Geuns RJ, et al. Frequency and causes of stroke during or after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2012 Jun 1;109(11):1637–43.
78. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury:

- a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J.* 2013 Feb 1;6(1):8–14.
79. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012 Oct;120(4).
80. Strauch JT, Scherner MP, Haldenwang PL, Pfister R, Kuhn EW, Madershahian N, et al. Minimally Invasive Transapical Aortic Valve Implantation and the Risk of Acute Kidney Injury. *Ann Thorac Surg.* 2010 Feb;89(2):465–70.
81. Barbash IM, Ben-Dor I, Dvir D, Maluenda G, Xue Z, Torguson R, et al. Incidence and predictors of acute kidney injury after transcatheter aortic valve replacement. *Am Heart J.* 2012 Jun 1;163(6):1031–6.
82. Khawaja MZ, Thomas M, Joshi A, Asress KN, Wilson K, Bolter K, et al. The effects of VARC-defined acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) using the Edwards bioprosthesis. *EuroIntervention.* 2012 Sep;8(5):563–70.
83. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Srivali N, Kittanamongkolchai W, Greason KL, Kashani KB. Incidence and risk factors of acute kidney injury following transcatheter aortic valve replacement. *Nephrology.* 2016 Dec 1;21(12):1041–6.
84. Najjar M, Salna M, George I. Acute kidney injury after aortic valve replacement: Incidence, risk factors and outcomes. *Expert Review of Cardiovascular Therapy.* Expert Reviews Ltd.; 2015;13: 301–16..
85. Yamamoto M, Hayashida K, Mouillet G, Chevalier B, Meguro K, Watanabe Y, et al. Renal function-based contrast dosing predicts acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013 May 1;6(5):479–86.
86. Moriyama N, Laakso T, Raivio P, Dahlbacka S, Kinnunen EM, Juvonen T, et al.

- Acute Kidney Injury Following Aortic Valve Replacement in Patients Without Chronic Kidney Disease. *Can J Cardiol.* 2021 Jan 1;37(1):37–46.
87. Ram P, Mezue K, Pressman G, Rangaswami J. Acute kidney injury post-transcatheter aortic valve replacement. *Clin Cardiol.* 2017 Dec 1;40(12):1357–62.
88. Auffret V, Puri R, Urena M, Chamandi C, Rodriguez-Gabella T, Philippon F, et al. Conduction disturbances after transcatheter aortic valve replacement: Current status and future perspectives. *Circulation.* Lippincott Williams and Wilkins; 2017; 136: 1049–69.
89. Hamdan A, Guetta V, Klempfner R, Konen E, Raanani E, Glikson M, et al. Inverse Relationship Between Membranous Septal Length and the Risk of Atrioventricular Block in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015 Aug 17;8(9):1218–28.
90. De Torres-Alba F, Kaleschke G, Diller GP, Vormbrock J, Orwat S, Radke R, et al. Changes in the Pacemaker Rate After Transition From Edwards SAPIEN XT to SAPIEN 3 Transcatheter Aortic Valve Implantation: The Critical Role of Valve Implantation Height. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016 Apr 25;9(8):805–13.
91. Seeger J, Gonska B, Rottbauer W, Wöhrle J. Outcome With the Repositionable and Retrievable Boston Scientific Lotus Valve Compared With the Balloon-Expandable Edwards Sapien 3 Valve in Patients Undergoing Transfemoral Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017 Jun 1;10(6).
92. Zaman S, McCormick L, Gooley R, Rashid H, Ramkumar S, Jackson D, et al. Incidence and predictors of permanent pacemaker implantation following treatment with the repositionable Lotus™ transcatheter aortic valve. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017 Jul 1;90(1):147–54. A
93. Maeno Y, Abramowitz Y, Kawamori H, Kazuno Y, Kubo S, Takahashi N, et al.

- A Highly Predictive Risk Model for Pacemaker Implantation After TAVR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Oct 1 ;10(10 Pt A):1139–47.
94. Gonska B, Seeger J, Keßler M, von Keil A, Rottbauer W, Wöhrle J. Predictors for permanent pacemaker implantation in patients undergoing transfemoral aortic valve implantation with the Edwards Sapien 3 valve. *Clin Res Cardiol*. 2017 Aug 1;106(8):590–7.
95. Nazif TM, Dizon JM, Hahn RT, Xu K, Babaliaros V, Douglas PS, et al. Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) trial and registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Jan 1;8(1 Pt A):60–9.
96. López-Aguilera J, Segura Saint-Gerons JM, Mazuelos Bellido F, Suárez de Lezo J, Ojeda Pineda S, Pan Álvarez-Ossorio M, et al. Atrioventricular Conduction Changes After CoreValve Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016 Jan;69(1):28–36.
97. Auffret V, Webb JG, Eltchaninoff H, Muñoz-García AJ, Himbert D, Tamburino C, et al. Clinical Impact of Baseline Right Bundle Branch Block in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017 Aug 14;10(15):1564–74.
98. Akin I, Kische S, Paranskaya L, Schneider H, Rehders TC, Trautwein U, et al. Predictive factors for pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012 Oct 4;12:87.
99. De Carlo M, Giannini C, Bedogni F, Klugmann S, Brambilla N, De Marco F, et al. Safety of a conservative strategy of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic CoreValve implantation. *Am Heart J*. 2012 Mar

- 1;163(3):492–9.
100. Fadahunsi OO, Olowoyeye A, Ukaigwe A, Li Z, Vora AN, Vemulapalli S, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes of Permanent Pacemaker Implantation Following Transcatheter Aortic Valve Replacement: Analysis From the U.S. Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology TVT Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016 Nov 14;9(21):2189–99.
 101. Rodés-Cabau J, Ellenbogen KA, Krahn AD, Latib A, Mack M, Mittal S, et al. Management of Conduction Disturbances Associated With Transcatheter Aortic Valve Replacement: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Aug 27;74(8):1086–106.
 102. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J.* 2021 Sep 14;42(35):3427–520.
 103. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, et al. Recommendations for Evaluation of Prosthetic Valves With Echocardiography and Doppler Ultrasound: A Report From the American Society of Echocardiography’s Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, Developed in Conjunction With the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009 Sep 1;22(9):975–1014.

104. Pibarot P, Ternacle J, Jaber WA, Salaun E, Dahou A, Asch FM, et al. Structural Deterioration of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Bioprostheses in the PARTNER-2 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Oct 20;76(16):1830–43.
105. Sawaya F, Jørgensen TH, Søndergaard L, Backer O De. Transcatheter Bioprosthetic Aortic Valve Dysfunction: What We Know So Far. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6.
106. Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, Eltchaninoff H, Vahanian A, Modine T, et al. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2017 Sep 1;52(3):408–17.
107. Gleason TG, Reardon MJ, Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Lee JS, et al. 5-Year Outcomes of Self-Expanding Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Dec;72(22):2687–96.
108. Blackman DJ, Saraf S, MacCarthy PA, Myat A, Anderson SG, Malkin CJ, et al. Long-Term Durability of Transcatheter Aortic Valve Prostheses. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(5):537–45.
109. Haussig S, Pleissner C, Mangner N, Woitek F, Zimmer M, Kiefer P, et al. Long-term Follow-up After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *CJC Open*. 2021 Jul 1;3(7):845–53.
110. Jiménez-Quevedo P, Muñoz-García A, Trillo-Nouche R, Del Valle R, María De La Torre Hernández J, Salido L, et al. Evolución temporal en el tratamiento

- transcatéter de la estenosis aórtica: análisis del registro español de TAVI. *REC Interv Cardiol.* 2020;2(2):98–105.
111. Freixa X, Jurado-Román A, Cid B, Cruz-González I. Registro español de hemodinámica y cardiología intervencionista. XXXI Informe oficial de la Asociación de Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2021). *Rev Española Cardiol.* 2022 Dec; 75(12).
112. Avanzas P, Pascual I, Muñoz-García AJ, Segura J, Alonso-Briales JH, Suárez de Lezo J, et al. Seguimiento a largo plazo de pacientes con estenosis aórtica grave tratados con prótesis autoexpandible. *Rev Española Cardiol.* 2017 Apr 1;70(4):247–53.
113. Carrabba N, Migliorini A, Fumagalli C, Taborchi G, Vannini M, Marchionni N, et al. Long-Term Durability of Transcatheter Aortic Valve Implantation With Self-Expandable Valve System (from a Real-World Registry). *Am J Cardiol.* 2021;143(39):104–10.
114. Toggweiler S, Humphries KH, Lee M, Binder RK, Moss RR, Freeman M, et al. 5-Year Outcome After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jan 29;61(4):413–9.
115. D’Onofrio A, Facchin M, Besola L, Manzan E, Tessari C, Bizzotto E, et al. Intermediate Clinical and Hemodynamic Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Ann Thorac Surg.* 2016 Mar 1;101(3):881–8.
116. Ichibori Y, Mizote I, Tsuda M, Mukai T, Maeda K, Onishi T, et al. Long-Term Outcomes of High-Risk or Inoperable Patients Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2019 Aug 15;124(4):573–9.
117. Codner P, Orvin K, Assali A, Sharony R, Vaknin-Assa H, Shapira Y, et al. Long-Term Outcomes for Patients With Severe Symptomatic Aortic Stenosis Treated

- With Transcatheter Aortic Valve Implantation. 2015 Nov 1;116(9):1391-8
118. Haussig S, Pleissner C, Mangner N, Woitek F, Zimmer M, Kiefer P, et al. Long-term Follow-up After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *CJC Open*. 2021 Jul 1;3(7):845–53.
 119. Stathogiannis K, Synetos A, Latsios G, Karanasos A, Trantalis G, Toskas P, et al. Long-Term Outcomes and Valve Performance in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2021 May 15 ;147:80–7.
 120. Schamroth Pravda N, Codner P, Vaknin Assa H, Witberg G, Assali A, Orvin K, et al. Long Term Outcomes of Patients Treated With Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2021 Feb 15;141:72–8.
 121. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, 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 Jun 20;385(9986):2477–84.
 122. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-Year Outcomes after Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2012 May 3;366(18):1686–95.
 123. Kapadia SR, Tuzcu EM, Makkar RR, Svensson LG, Agarwal S, Kodali S, et al. Long-term outcomes of inoperable patients with aortic stenosis randomly assigned to transcatheter aortic valve replacement or standard therapy. *Circulation*. 2014;130(17):1483–92.
 124. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement for Inoperable Severe Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 2012 May 3;366(18):1696–704.
 125. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, et al. 5-

- year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jun;385(9986):2485–91.
126. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, et al. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2020 Feb 27;382(9):799–809.
127. Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. 2-Year Outcomes in Patients Undergoing Surgical or Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jul 14;66(2):113–21.
128. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, Patel HJ, Grossman PM, Yakubov SJ, et al. 3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jun 7;67(22):2565–74.
129. Auffret V, Webb JG, Eltchaninoff H, Muñoz-García AJ, Himbert D, Tamburino C, et al. Clinical Impact of Baseline Right Bundle Branch Block in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017 Aug 14;10(15):1564–74.
130. Watanabe Y, Kozuma K, Hioki H, Kawashima H, Nara Y, Kataoka A, et al. Pre-Existing Right Bundle Branch Block Increases Risk for Death After Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Balloon-Expandable Valve. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Nov 14;9(21):2210–6.
131. Mok M, Nombela-Franco L, Dumont E, Urena M, Delarochelière R, Doyle D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: Insights on clinical outcomes, prognostic markers, and

- functional status changes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013 Oct;6(10):1072–84.
132. Thirumala PD, Nguyen FD, Mehta A, Schindler J, Mulukutla S, Jeevanantham V, et al. Perioperative Stroke, In-Hospital Mortality, and Postoperative Morbidity Following Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Nationwide Study. *J Clin Neurol.* 2017 Oct 1;13(4):351.
133. Escárcega RO, Lipinski MJ, Baker NC, Magalhaes MA, Minha S, Torguson R, et al. Analysis of Long-Term Survival Following Transcatheter Aortic Valve Implantation from a Single High-Volume Center. *Am J Cardiol.* 2015 Jul 15;116(2):256–63.
134. Conrotto F, D’Ascenzo F, Giordana F, Salizzoni S, Tamburino C, Tarantini G, et al. Impact of diabetes mellitus on early and midterm outcomes after transcatheter aortic valve implantation (from a multicenter registry). *Am J Cardiol.* 2014 Feb 1;113(3):529–34.
135. Abramowitz Y, Jilaihawi H, Chakravarty T, Mangat G, Maeno Y, Kazuno Y, et al. Impact of diabetes mellitus on outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2016 May 15;117(10):1636–42.
136. Tokarek T, Dziewierz A, Wiktorowicz A, Bagiński M, Rzeszutko L, Sorysz D, et al. Effect of diabetes mellitus on clinical outcomes and quality of life after transcatheter aortic valve implantation for severe aortic valve stenosis. *Hell J Cardiol.* 2018 Mar 1;59(2):100–7.
137. Van Nieuwkerk AC, Santos RB, Mata RB, Tchétché D, de Brito FS, Barbanti M, et al. Diabetes mellitus in transfemoral transcatheter aortic valve implantation: a propensity matched analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2022 Dec 1;21(1):1–10.
138. Nunes Filho ACB, Katz M, Campos CM, Carvalho LA, Siqueira DA, Tumelero RT, et al. Impacto del daño renal agudo en el seguimiento a corto y a largo plazo

- tras el implante percutáneo de válvula aórtica. *Rev Española Cardiol.* 2019 Jan 1;72(1):21–9.
139. Julien HM, Stebbins A, Vemulapalli S, Nathan AS, Eneanya ND, Groeneveld P, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes of Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights From the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry-Transcatheter Valve Therapy Registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2021 Apr 1;14(4):E010032.
140. Adachi Y, Yamamoto M, Shimura T, Yamaguchi R, Kagase A, Tokuda T, et al. Late Adverse Cardiorenal Events of Catheter Procedure-Related Acute Kidney Injury After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2020 Oct 15;133:89–97.
141. Kliuk-Ben Bassat O, Finkelstein A, Bazan S, Halkin A, Herz I, Salzer Gotler D, et al. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation and mortality risk—long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 2020 Mar 1 ;35(3):433–8.
142. Guedeney P, Huchet F, Manigold T, Rouanet S, Balagny P, Leprince P, et al. Incidence of, risk factors for and impact of readmission for heart failure after successful transcatheter aortic valve implantation. *Arch Cardiovasc Dis.* 2019 Dec 1;112(12):765–72.
143. Zahid S, Din MTU, Khan MZ, Rai D, Ullah W, Sanchez-Nadales A, et al. Trends, Predictors, and Outcomes of 30-Day Readmission With Heart Failure After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights From the US Nationwide Readmission Database. *J Am Heart Assoc.* 2022 Aug 16;11(16):24890.
144. Kobari Y, Inohara T, Saito T, Yoshijima N, Tanaka M, Tsuruta H, et al. Aspirin

- Versus Clopidogrel as Single Antithrombotic Therapy After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insight From the OCEAN-TAVI Registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2021 May 1;14(5):E010097.
145. Rodés-Cabau J, Masson JB, Welsh RC, Garcia del Blanco B, Pelletier M, Webb JG, et al. Aspirin Versus Aspirin Plus Clopidogrel as Antithrombotic Treatment Following Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Balloon-Expandable Valve: The ARTE (Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) Randomized Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017 Jul 10;10(13):1357–65.
146. Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, Hermanides RS, Holvoet W, Dubois CLF, et al. Aspirin with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med* . 2020 Oct 8;383(15):1447–57.
147. Van Mourik MS, Vendrik J, Abdelghani M, Van Kesteren F, Henriques JPS, Driessen AHG, et al. Guideline-defined futility or patient-reported outcomes to assess treatment success after TAVI: what to use? Results from a prospective cohort study with long-term follow-up. *Open Hear.* 2018 Sep 1;5(2):e000879.
148. Abdelghani M, Cavalcante R, Miyazaki Y, de Winter RJ, Sarmiento-Leite R, Mangione JA, et al. Prevalence, predictors, and prognostic implications of residual impairment of functional capacity after transcatheter aortic valve implantation. *Clin Res Cardiol.* 2017 Sep 1;106(9):752–9.
149. Di Mario C, Eltchaninoff H, Moat N, Goicolea J, Ussia GP, Kala P, et al. The 2011-12 pilot European Sentinel Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation: In-hospital results in 4,571 patients. *EuroIntervention.* 2013;8(12):1362–71.
150. Sanguino Salinas P. Implante percutáneo de válvula aórtica en pacientes con

- estenosis aórtica severa y alto riesgo quirúrgico: selección de pacientes, resultados de la intervención y supervivencia a largo plazo con seguimiento de hasta 5 años [Tesis doctoral]. Universidad Autónoma de Madrid. Universidad Autónoma de Madrid; 2014.
151. Sathananthan J, Lauck S, Polderman J, Yu M, Stephenson A, Sathananthan G, et al. Ten year follow-up of high-risk patients treated during the early experience with transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021 Feb 15;97(3):E431–7.
 152. Søndergaard L, Ihlemann N, Capodanno D, Jørgensen TH, Nissen H, Kjeldsen BJ, et al. Durability of Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Aortic Valves in Patients at Lower Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(5):546–53.
 153. Jørgensen TH, Thyregod HGH, Ihlemann N, Nissen H, Petursson P, Kjeldsen BJ, et al. Eight-year outcomes for patients with aortic valve stenosis at low surgical risk randomized to transcatheter vs. surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J.* 2021 Aug 7;42(30):2912–9.
 154. Didier R, Eltchaninoff H, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, Leprince P, et al. Five-Year Clinical Outcome and Valve Durability After Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients. *Circulation.* 2018;138(23):2597–607.
 155. Durand E, Sokoloff A, Urena-Alcazar M, Chevalier B, Chassaing S, Didier R, et al. Assessment of long-term structural deterioration of transcatheter aortic bioprosthetic valves using the new European definition a multicenter French study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019 Apr 1;12(4).
 156. Deutsch MA, Erlebach M, Burri M, Hapfelmeier A, Witt OG, Ziegelmueller JA, et al. Beyond the five-year horizon: Long-term outcome of high-risk and

- inoperable patients undergoing TAVR with first-generation devices. *EuroIntervention*. 2018 May 1;14(1):41–9.
157. Barbanti M, Giuliano Costa J, Zappulla P, Todaro D, Picci A, Rapisarda G, et al. Incidence of Long-Term Structural Valve Dysfunction and Bioprosthetic Valve Failure After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Heart Assoc*. 2018 Aug 7;7(15):e008440.
158. Testa L, Latib A, Brambilla N, De Marco F, Fiorina C, Adamo M, et al. Long-term clinical outcome and performance of transcatheter aortic valve replacement with a self-expandable bioprosthesis. *Eur Heart J*. 2020 May 21;41(20):1876–86.
159. Eltchaninoff H, Durand E, Avinée G, Tron C, Litzler PY, Bauer F, et al. Assessment of structural valve deterioration of transcatheter aortic bioprosthetic balloon-expandable valves using the new European consensus definition. *EuroIntervention*. 2018 Jun 1;14(3):e264–71.
160. Rheude T, Pellegrini C, Cassese S, Wiebe J, Wagner S, Trenkwalder T, et al. Predictors of haemodynamic structural valve deterioration following transcatheter aortic valve implantation with latest-generation balloon-expandable valves. *EuroIntervention*. 2020 Feb 1;15(14):1233–9.
161. Del Trigo M, Muñoz-García AJ, Wijeyesundera HC, Nombela-Franco L, Cheema AN, Gutiérrez E, et al. Incidence, Timing, and Predictors of Valve Hemodynamic Deterioration After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Multicenter Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Feb 16;67(6):644–55.
162. Ussia GP, Scarabelli M, Mul M, Barbanti M, Sarkar K, Cammalleri V, et al. Dual antiplatelet therapy versus aspirin alone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2011 Dec 15;108(12):1772–6.
163. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, Chakravarty T, Kofoed KF, De Backer O,

- et al. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *N Engl J Med*. 2015 Nov 19;373(21):2015–24.
164. Bogyi M, Scherthaner RE, Loewe C, Gager GM, Dizdarevic AM, Kronberger C, et al. Subclinical Leaflet Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021 Dec 27;14(24):2643–56.
165. Kalogerias K, Jabbour RJ, Ruparelia N, Watson S, Kabir T, Naganuma T, et al. Comparison of warfarin versus DOACs in patients with concomitant indication for oral anticoagulation undergoing TAVI; results from the ATLAS registry. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Jul 1;50(1):82–9.
166. Didier R, Lhermusier T, Auffret V, Eltchaninoff H, Le Breton H, Cayla G, et al. TAVR Patients Requiring Anticoagulation: Direct Oral Anticoagulant or Vitamin K Antagonist? *JACC Cardiovasc Interv*. 2021 Aug 9;14(15):1704–13.
167. Van Mieghem NM, Unverdorben M, Hengstenberg C, Möllmann H, Mehran R, López-Otero D, et al. Edoxaban versus Vitamin K Antagonist for Atrial Fibrillation after TAVR. *N Engl J Med*. 2021 Dec 2;385(23):2150–60.
168. Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, De Backer O, Berman D, Kofoed KF, et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet*. 2017 Jun 17;389(10087):2383–92.
169. Park DW, Ahn JM, Kang DY, Kim KW, Koo HJ, Yang DH, et al. Edoxaban Versus Dual Antiplatelet Therapy for Leaflet Thrombosis and Cerebral Thromboembolism After TAVR: The ADAPT-TAVR Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2022 Aug 9;146(6):466–79.
170. Collet JP, Van Belle E, Thiele H, Berti S, Lhermusier T, Manigold T, et al.

- Apixaban vs. standard of care after transcatheter aortic valve implantation: the ATLANTIS trial. *Eur Heart J*. 2022 Aug 1;43(29):2783–97.
171. Dangas GD, Tijssen JGP, Wöhrle J, Søndergaard L, Gilard M, Möllmann H, et al. A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2020 Jan 9;382(2):120–9.
172. Eggebrecht H, Schfer U, Treede H, Boekstegers P, Babin-Ebell J, Ferrari M, et al. Valve-in-Valve Transcatheter Aortic Valve Implantation for Degenerated Bioprosthetic Heart Valves. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011 Nov 1;4(11):1218–27.
173. Paradis JM, Del Trigo M, Puri R, Rodés-Cabau J. Transcatheter Valve-in-Valve and Valve-in-Ring for Treating Aortic and Mitral Surgical Prosthetic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Nov 3;66(18):2019–37.
174. Dvir D, Bourguignon T, Otto CM, Hahn RT, Rosenhek R, Webb JG, et al. Standardized Definition of Structural Valve Degeneration for Surgical and Transcatheter Bioprosthetic Aortic Valves. *Circulation*. 2018 Jan 23;137(4):388–99.
175. Ler A, Ler A, Ying YJ, Ying YJ, Sazzad F, Sazzad F, et al. Structural durability of early-generation Transcatheter aortic valve replacement valves compared with surgical aortic valve replacement valves in heart valve surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2020 Jun 8;15(1):1–13.
176. Sawaya F, Jørgensen TH, Søndergaard L, De Backer O. Transcatheter Bioprosthetic Aortic Valve Dysfunction: What We Know So Far. *Front Cardiovasc Med*. 2019 Oct 4;6:145.
177. Waksman R, Khan JM. Left Bundle Branch Block After TAVR: Bubble or Trouble? *JACC Cardiovasc Interv*. 2019 Jun 24;12(12):1185–7.

178. Houthuizen P, Van Garsse LAFM, Poels TT, De Jaegere P, Van Der Boon RMA, Swinkels BM, et al. Left Bundle-Branch Block Induced by Transcatheter Aortic Valve Implantation Increases Risk of Death. *Circulation*. 2012 Aug 7;126(6):720–8.
179. Unzué L, García E, Díaz-Antón B, Rodríguez-Rodrigo FJ, Rodríguez del Río M, Teijeiro R, et al. Left Bundle Branch Block after Transcatheter Aortic Valve Implantation with Edwards Sapien 3 Valve: Influence of the Valve Depth Implantation. *Cardiovasc Revascularization Med*. 2019 Nov 1;20(11):949–55.
180. Chamandi C, Barbanti M, Munoz-Garcia A, Latib A, Nombela-Franco L, Gutiérrez-Ibanez E, et al. Long-Term Outcomes in Patients With New-Onset Persistent Left Bundle Branch Block Following TAVR. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019 Jun 24;12(12):1175–84.
181. Urena M, Webb JG, Eltchaninoff H, Muñoz-García AJ, Bouleti C, Tamburino C, et al. Late cardiac death in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: Incidence and predictors of advanced heart failure and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Feb 10;65(5):437–48.
182. Cha MJ, Oh GC, Ki YJ, Chang M, Kang J, Han JK, et al. Time Course and Risk Factors of New-Onset Complete Atrioventricular Block After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Int Heart J*. 2021;62(5):988–96.
183. Al-Ogaili A, Fugar S, Okoh A, Kolkailah AA, Al Hashemi N, Ayoub A, et al. Trends in complete heart block after transcatheter aortic valve replacement: A population based analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019 Nov 15;94(6):773–80.
184. Ullah W, Zahid S, Zaidi SR, Sarvepalli D, Haq S, Roomi S, et al. Predictors of Permanent Pacemaker Implantation in Patients Undergoing Transcatheter Aortic

- Valve Replacement - A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2021 Jul 20;10(14):20906.
185. Urena M, Webb JG, Tamburino C, Muñoz-García AJ, Cheema A, Dager AE, et al. Permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation impact on late clinical outcomes and left ventricular function. *Circulation.* 2014;129(11):1233–43.
186. Becker M, Blangy H, Folliguet T, Villemin T, Freysz L, Luc A, et al. Incidence, indications and predicting factors of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation: A retrospective study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017 Oct 1;110(10):508–16.
187. Piayda K, Bauer T, Beckmann A, Bekeredjian R, Bleiziffer S, Ensminger S, et al. Procedural Results of Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation With Aortic Annuli Diameter ≥ 26 mm: insights from the German Aortic Valve Registry. *Am J Cardiol.* 2022 Feb 1;164:111–7.
188. Abu Rmilah AA, Al-Zu'bi H, Haq IU, Yagmour AH, Jaber SA, Alkurashi AK, et al. Predicting permanent pacemaker implantation following transcatheter aortic valve replacement: A contemporary meta-analysis of 981,168 patients. *Hear Rhythm O2.* 2022 Aug 1;3(4):385–92.
189. Shah K, Chaker Z, Busu T, Badhwar V, Alqahtani F, Alvi M, et al. Meta-Analysis Comparing the Frequency of Stroke After Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol.* 2018 Oct 1;122(7):1215–21.
190. Huded CP, Tuzcu EM, Krishnaswamy A, Mick SL, Kleiman NS, Svensson LG, et al. Association Between Transcatheter Aortic Valve Replacement and Early Postprocedural Stroke. *JAMA.* 2019 Jun 18;321(23):2306–15.
191. Bosmans J, Bleiziffer S, Gerckens U, Wenaweser P, Brecker S, Tamburino C, et

- al. The Incidence and Predictors of Early- and Mid-Term Clinically Relevant Neurological Events after Transcatheter Aortic Valve Replacement in Real-World Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jul 21;66(3):209–17.
192. Mack MJ, Brennan JM, Brindis R, Carroll J, Edwards F, Grover F, et al. Outcomes Following Transcatheter Aortic Valve Replacement in the United States. *JAMA*. 2013 Nov 20;310(19):2069–77.
193. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefèvre T, Treede H, et al. One-Year Outcomes of Cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry. *Circulation*. 2011 Jul 26;124(4):425–33.
194. Mohr FW, Board for the GE, Holzhey D, Board for the GE, Möllmann H, Board for the GE, et al. The German Aortic Valve Registry: 1-year results from 13 680 patients with aortic valve disease. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2014 Nov 1;46(5):808–16.
195. Kleiman NS, Maini BJ, Reardon MJ, Conte J, Katz S, Rajagopal V, et al. Neurological Events Following Transcatheter Aortic Valve Replacement and Their Predictors: A Report from the CoreValve Trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016 Sep 1;9(9).
196. Hatfield SA, Nores MA, James TM, Rothenberg M, Kapila A, Cubeddu RJ, et al. Predictors and outcomes of stroke after transcatheter aortic valve replacement. *J Card Surg*. 2020 Jan 1;35(1):21–7.
197. Tay ELW, Gurvitch R, Wijesinghe N, Nielispach F, Wood D, Cheung A, et al. A high-risk period for cerebrovascular events exists after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011 Dec;4(12):1290–7.
198. Saad M, Nairooz R, Pothineni NVK, Almomani A, Kovelamudi S, Sardar P, et

- al. Long-Term Outcomes With Transcatheter Aortic Valve Replacement in Women Compared With Men: Evidence From a Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018 Jan 8;11(1):24–35.
199. Kodali S, Williams MR, Doshi D, Hahn RT, Humphries KH, Nkomo VT, et al. Sex-Specific Differences at Presentation and Outcomes Among Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2016 Mar 15;164(6):377–84.
200. Vlastra W, Chandrasekhar J, García Del Blanco B, Tchétché D, de Brito FS, Barbanti M, et al. Sex Differences in Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Dec 3;74(22):2758–67.
201. Chiam PTL, Hayashida K, Watanabe Y, Yin WH, Kao HL, Lee MKY, et al. Sex differences in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement in Asia. *Open Heart.* 2021 Jan 1;8(1):e001541.
202. Vlastra W, Chandrasekhar J, García Del Blanco B, Tchétché D, de Brito FS, Barbanti M, et al. Sex Differences in Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Dec 3;74(22):2758–67.
203. Stortecky S, Windecker S, Pilgrim T, Heg D, Buellesfeld L, Khattab AA, et al. Cerebrovascular accidents complicating transcatheter aortic valve implantation: Frequency, timing and impact on outcomes. *EuroIntervention.* 2012 May;8(1):62–70.
204. Langouet Q, Martinez R, Saint-Etienne C, Behlaj Soulami R, Harmouche M, Aupart M, et al. Incidence, predictors, impact, and treatment of vascular complications after transcatheter aortic valve implantation in a modern prospective cohort under real conditions. *J Vasc Surg.* 2020 Dec 1;72(6):2120-2129.e2.

205. Batchelor W, Patel K, Hurt J, Totten J, Burroughs P, Smith G, et al. Incidence, Prognosis and Predictors of Major Vascular Complications and Percutaneous Closure Device Failure Following Contemporary Percutaneous Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Cardiovasc Revasc Med*. 2020 Sep 1;21(9):1065–73.
206. Sherwood MW, Xiang K, Matsouaka R, Li Z, Vemulapalli S, Vora AN, et al. Incidence, Temporal Trends, and Associated Outcomes of Vascular and Bleeding Complications in Patients Undergoing Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights from the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapies Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020;
207. Généreux P, Webb JG, Svensson LG, Kodali SK, Satler LF, Fearon WF, et al. Vascular Complications After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights From the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Sep 18;60(12):1043–52.
208. Fonseca P, Almeida J, Bettencourt N, Ferreira N, Carvalho M, Ferreira W, et al. Incidence and predictors of vascular access site complications following transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Rev Port Cardiol (English Ed)*. 2017 Oct 1;36(10):747–53.
209. Ullery BW, Jin R, Kirker EB, Hayes G, Siwek L, Brevig J, et al. Trends in vascular complications and associated treatment strategies following transfemoral transcatheter aortic valve replacement. *J Vasc Surg*. 2020 Oct 1;72(4):1313-1324.e5.
210. Piayda K, Bauer T, Beckmann A, Bekeredjian R, Bleiziffer S, Ensminger S, et al. Procedural Results of Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve

- Implantation With Aortic Annuli Diameter ≥ 26 mm: insights from the German Aortic Valve Registry. *Am J Cardiol.* 2022 Feb 1 ;164:111–7.
211. Albabtain MA, Arafat AA, Alonazi Z, Aluhaydan H, Alkharji M, Alsaleh R, et al. Risk of Bleeding after Transcatheter Aortic Valve Replacement: impact of Preoperative Antithrombotic Regimens. *Brazilian J Cardiovasc Surg.* 2022;37(6):836–42.
212. Moretti C, D’Amico M, D’Ascenzo F, Colaci C, Salizzoni S, Tamburino C, et al. Impact on prognosis of periprocedural bleeding after TAVI: Mid-term follow-up of a multicenter prospective study. *J Interv Cardiol.* 2014;27(3):293–9.
213. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O’Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019 May 2;380(18):1706–15.
214. Van Belle E, Rauch A, Vincent F, Robin E, Kibler M, Labreuche J, et al. Von Willebrand Factor Multimers during Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med.* 2016 Jul 28;375(4):335–44.
215. Kibler M, Marchandot B, Messas N, Labreuche J, Vincent F, Grunebaum L, et al. Primary Hemostatic Disorders and Late Major Bleeding After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Oct 30;72(18):2139–48.
216. Konigstein M, Ben-Assa E, Abramowitz Y, Steinvil A, Leshem Rubinow E, Havakuk O, et al. Usefulness of updated valve academic research consortium-2 criteria for acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2013 Dec 1;112(11):1807–11.
217. Crowhurst JA, Savage M, Subban V, Incani A, Raffel OC, Poon K, et al. Factors Contributing to Acute Kidney Injury and the Impact on Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Hear Lung Circ.* 2016 Mar

- 1;25(3):282–9.
218. Alassar A, Roy D, Abdulkareem N, Valencia O, Brecker S, Jahangiri M. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: incidence, risk factors, and prognostic effects. *Innovations (Phila)*. 2012 Nov;7(6):389–93.
219. Wang J, Yu W, Zhou Y, Yang Y, Li C, Liu N, et al. Independent Risk Factors Contributing to Acute Kidney Injury According to Updated Valve Academic Research Consortium-2 Criteria After Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Meta-analysis and Meta-regression of 13 Studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017 Jun 1;31(3):816–26.
220. Schnabel RB, Seiffert M, Wilde S, Schirmer J, Koschyk DH, Conradi L, et al. Kidney injury and mortality after transcatheter aortic valve implantation in a routine clinical cohort. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015 Feb 15;85(3):440–7.
221. Gupta R, Mahmoudi E, Behnoush AH, Khalaji A, Malik AH, Sood A, et al. Effect of BMI on patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: A systematic review and meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023 Jan 16;
222. Koifman E, Kiramijyan S, Negi SI, Didier R, Escarcega RO, Minha S, et al. Body mass index association with survival in severe aortic stenosis patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016 Jul 1;88(1):118–24.
223. Zaleska-Kociecka M, Dabrowski M, Stepinska J. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve replacement in the elderly: outcomes and risk management. *Clin Interv Aging*. 2019;14:195.
224. Ferro CJ, Law JP, Doshi SN, de Belder M, Moat N, Mamas M, et al. Dialysis Following Transcatheter Aortic Valve Replacement: Risk Factors and Outcomes: An Analysis From the UK TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation)

- Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017 Oct 23;10(20):2040–7.
225. Hagar A, Li Y, Wei X, Peng Y, Xu Y, Ou Y, et al. Incidence, Predictors, and Outcome of Paravalvular Leak after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Interv Cardiol.* 2020;2020.
226. Van Belle E, Juthier F, Susen S, Vincentelli A, Iung B, Dallongeville J, et al. Postprocedural aortic regurgitation in balloon-expandable and self-expandable transcatheter aortic valve replacement procedures: analysis of predictors and impact on long-term mortality: insights from the FRANCE2 Registry. *Circulation.* 2014 Apr 1;129(13):1415–27.
227. Sakrana AA, Nasr MM, Ashamallah GA, Abuelatta RA, Naeim HA, El Tahlawi MA. Paravalvular leak after transcatheter aortic valve implantation: is it anatomically predictable or procedurally determined? MDCT study. *Clin Radiol.* 2016 Nov 1;71(11):1095–103.
228. Kaneko H, Hoelschermann F, Tambor G, Yoon SH, Neuss M, Butter C. Predictors of Paravalvular Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis Using New-Generation Balloon-Expandable SAPIEN 3. *Am J Cardiol.* 2017 Feb 15;119(4):618–22.
229. Abdel-Wahab M, Zahn R, Horack M, Gerckens U, Schuler G, Sievert H, et al. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: Incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Heart.* 2011 Jun;97(11):899–906.
230. Chrysohoou C, Hayek SS, Spiliadis N, Lerakis S. Echocardiographic and clinical factors related to paravalvular leak incidence in low-gradient severe aortic stenosis patients post-transcatheter aortic valve implantation. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging.* 2015 May 1;16(5):558–63.

231. Miyazaki S, Agricola E, Panoulas VF, Slavich M, Giustino G, Miyazaki T, et al. Influence of baseline ejection fraction on the prognostic value of paravalvular leak after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol.* 2015 Jul 1;190(1):277–81.
232. Dworakowski R, Wendler O, Halliday B, Ludman P, DeBelder M, Ray S, et al. Device-dependent association between paravalvar aortic regurgitation and outcome after TAVI. *Heart.* 2014 Dec 1;100(24):1939–45.
233. Khalique OK, Hahn RT, Gada H, Nazif TM, Vahl TP, George I, et al. Quantity and Location of Aortic Valve Complex Calcification Predicts Severity and Location of Paravalvular Regurgitation and Frequency of Post-Dilation After Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014 Aug 1;7(8):885–94.
234. Nombela-Franco L, Rodés-Cabau J, Delarochellière R, Larose E, Doyle D, Villeneuve J, et al. Predictive factors, efficacy, and safety of balloon post-dilation after transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012 May;5(5):499–512.
235. Daneault B, Koss E, Hahn RT, Kodali S, Williams MR, Généreux P, et al. Efficacy and safety of postdilatation to reduce paravalvular regurgitation during balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013 Feb;6(1):85–91.
236. Takagi K, Latib A, Al-Lamee R, Mussardo M, Montorfano M, Maisano F, et al. Predictors of moderate-to-severe paravalvular aortic regurgitation immediately after corevalve implantation and the impact of postdilatation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011 Sep 1;78(3):432–43.

ANEXOS

9. ANEXOS

A. Abreviaturas más frecuentemente empleadas.

BAV: bloqueo aurículo-ventricular

BRIHH (BRI): bloqueo de rama izquierda del haz de His.

BRDHH (BRD): bloqueo de rama derecha del haz de His.

CI: cardiopatía isquémica.

DLP: dislipemia.

DM: diabetes mellitus.

ETE: ecocardiograma trans-esofágico.

ETT: ecocardiograma trans-torácico.

FA: fibrilación auricular.

FG: filtrado glomerular

HBAIHH: hemibloqueo anterior izquierdo del haz de His.

HTA: hipertensión arterial.

IAM: infarto agudo de miocardio.

IMC: índice de masa corporal.

IRA: insuficiencia renal aguda.

MP: marcapasos

SAVR: sustitución valvular aórtica quirúrgica.

TAVI: implante de válvula aórtica transcáteter.

B. Definiciones estandarizadas

a. Complicaciones hemorrágicas

Definición BARC:

- Tipo 0: ausencia de sangrado
- Tipo 1: sangrado no significativo que no requiere de estudios o consulta de servicio médico, hospitalización o manejo por un profesional de la salud. Puede incluir la suspensión voluntaria de la medicación antitrombótica por parte del paciente.
- Tipo 2: cualquier signo de hemorragia (cualquier sangrado que sea mayor de lo esperado, incluyendo sangrado que solamente sea identificado por estudio de imagen), que no cumpla criterios para tipo 3, 4 o 5 pero que requiera al menos de uno de los siguientes puntos:
 - Intervención médica no quirúrgica por parte de un profesional de la salud.
 - Hospitalización o aumento del nivel de cuidado.
 - Evaluación precoz.
- Tipo 3
 - Tipo 3a:
 - Sangrado con pérdida de 3 a 5g/dl de hemoglobina (relacionado con el sangrado)
 - Necesidad de transfusión por sangrado evidente.
 - Tipo 3b:
 - Descenso de al menos 5g/dl de hemoglobina (relacionado con el sangrado)
 - Taponamiento cardíaco

- Sangrado que requiera de intervención quirúrgica para su control (excluyendo nasal, dental, piel o hemorroides).
- Sangrado que requiera el empleo de agentes vasoactivos.
- Tipo 3c:
 - Hemorragia intracraneal (no incluye microhemorragias o transformación hemorrágica. Sí incluye sangrado intraespinal).
 - Subcategorías confirmadas por autopsias o imágenes o punción lumbar.
 - Sangrado intraocular que afecta a la visión.
- Tipo 4: sangrado asociado a revascularización miocárdica
 - Sangrado intracraneal perioperatorio en <48h.
 - Reoperación tras el cierre de la esternotomía con el objetivo de controlar el sangrado.
 - Trasfusión de al menos 5 concentrados de hematíes en menos de 48h.
 - Débito en el tubo de tórax de al menos 2 litros en 24 horas.
- Tipo 5: sangrado fatal
 - Tipo 5a:
 - Probable sangrado fatal; sin confirmación por autopsia o imágenes pero con sospecha clínica.
 - Tipo 5b:
 - Sangrado fatal definitivo; punto de sangrado activo o confirmación por imágenes o en autopsia.

Definición VARC-3:

- Tipo 1:
 - a. Sangrado abierto que no requiere de cirugía ni de intervencionismo percutáneo pero sí de intervención médica por profesional sanitario derivando en ingreso hospitalario, un aumento del nivel de atención o evaluación médica (BARC 2).
 - b. Sangrado abierto que requiera la transfusión de 1 unidad de sangre completa o de 1 concentrado de hematíes (BARC 3a).
- Tipo 2:
 - a. Sangrado abierto que requiera la transfusión de 2-4 unidades de sangre completa o de concentrados de hematíes (BARC 3a).
 - b. Sangrado abierto asociado a un descenso de la hemoglobina $>3\text{g/dl}$ e $<5\text{g/dl}$ (BARC 3a).
- Tipo 3:
 - a. Sangrado abierto en un órgano crítico, como sangrado intracraneal, intraespinal, intraocular, pericárdico (asociado con compromiso hemodinámico/ taponamiento y necesidad de intervención) o intramuscular con síndrome compartimental (BARC 3b, 3c).
 - b. Sangrado abierto que causa shock hipovolémico o hipotensión grave (TAS $<90\text{mmHg}$ durante >30 minutos y que no responde a la expansión de volumen) o que precisa de vasopresores o cirugía (BARC 3b).
 - c. Sangrado abierto que requiera reoperación, exploración quirúrgica o reintervención para controlar el sangrado (BARC 3b, 4).
 - d. Débito por tubo torácico post-toracotomía $>2\text{L}$ en 24h (BARC 4).

- e. Sangrado abierto que requiera transfusión de ≥ 5 unidades de sangre completa o concentrados de hematíes (BARC 3a).
 - f. Sangrado abierto con descenso de hemoglobina ≥ 5 g/dl (BARC 3b).
- Tipo 4:
 - a. Sangrado abierto que conduzca a la muerte. Se debería clasificar como:
 - Probable: sospecha clínica (BARC 5a).
 - Definitivo: confirmado por autopsia o imagen (BARC 5b).
 - b. Complicaciones vasculares y relacionadas con los accesos**

Definición VARC-3:

- Complicaciones vasculares:
 - Mayores: cualquiera de las siguientes:
 - Disección aórtica o rotura aórtica.
 - Lesión vascular (aórtica o venosa) (perforación, rotura, disección, estenosis, isquemia, trombosis arterial o venosa incluyendo embolismo pulmonar, fístula arteriovenosa, pseudoaneurisma, hematoma, hematoma retroperitoneal, infección) o síndrome compartimental que conduzca a la muerte, sangrado VARC tipo ≥ 2 , isquemia visceral o de miembros o daño neurológico irreversible.
 - Embolización distal (no cerebral) de origen vascular que conduzca a la muerte, amputación, isquemia de miembros o visceral o daño irreversible de órganos diana.

- Intervención endovascular o quirúrgica no planeada que conduzca a la muerte, sangrado VARC tipo ≥ 2 , isquemia de miembros o visceral, o daño neurológico irreversible.
- Fallo del dispositivo de cierre vascular que conlleve la muerte, sangrado VARC tipo ≥ 2 , isquemia de miembros o visceral, o daño neurológico irreversible.
- Menores: cualquiera de las siguientes:
 - Lesión vascular (aórtica o venosa) (perforación, rotura, disección, estenosis, isquemia, trombosis arterial o venosa incluyendo embolismo pulmonar, fístula arteriovenosa, pseudoaneurisma, hematoma, hematoma retroperitoneal, infección) o síndrome compartimental que *no* conduzca a la muerte, sangrado VARC tipo ≥ 2 , isquemia visceral o de miembros o daño neurológico irreversible.
 - Embolización distal tratada con embolectomía y/o trombectomía que no conduzca a la muerte, amputación, isquemia de miembros o visceral o daño irreversible de órganos diana.
 - Cualquier intervención endovascular o quirúrgica no planeada, compresión guiada por ultrasonidos, o inyección de trombina, que *no* conlleve la muerte, sangrado VARC tipo ≥ 2 , isquemia de miembros o visceral, o daño neurológico irreversible.
 - Fallo del dispositivo de cierre vascular que *no* conlleve la muerte, sangrado VARC tipo ≥ 2 , isquemia de miembros o visceral, o daño neurológico irreversible.

- Complicaciones no vasculares relacionadas con el acceso:
 - Mayores: cualquiera de las siguientes:
 - Lesión, perforación o infección de estructura no vascular ni cardíaca que conduzca a la muerte, sangrado VARC tipo ≥ 2 , lesión nerviosa irreversible o necesidad de cirugía o intervención percutánea no planeada.
 - Lesión, perforación o infección de punto de acceso no vascular (p.ej: acceso trans-apical en ventrículo izquierdo) que conduzca a la muerte, sangrado VARC tipo ≥ 2 , lesión nerviosa irreversible o necesidad de cirugía o intervención percutánea no planeada.
 - Menores: cualquiera de las siguientes:
 - Lesión, perforación o infección de estructura no vascular ni cardíaca que *no* conduzca a la muerte, sangrado VARC tipo ≥ 2 , lesión nerviosa irreversible o necesidad de cirugía o intervención percutánea no planeada.
 - Lesión, perforación o infección de punto de acceso no vascular (p.ej: acceso trans-apical en ventrículo izquierdo) que *no* conduzca a la muerte, sangrado VARC tipo ≥ 2 , lesión nerviosa irreversible o necesidad de cirugía o intervención percutánea no planeada.

c. Ictus

Definición NeuroARC:

- Tipo 1: lesión de sistema nervioso central (SNC) manifiesta.
 - Ictus isquémico:
 - Signos o síntomas neurológicos de inicio súbito que corresponden a un territorio vascular focal o multifocal en cerebro, médula espinal o retina que:
 1. Persiste ≥ 24 h o hasta el fallecimiento, con evidencia patológica o de neuroimagen que demuestre:
 - Infarto a nivel de SNC en el territorio vascular correspondiente (con o sin hemorragia); o
 - Ausencia de otras causas aparentes incluso cuando no se detecte isquemia aguda en el territorio vascular correspondiente.
 2. O alternativamente, síntomas que persisten < 24 h, con confirmación patológica o de neuroimagen de infarto de SNC en el territorio vascular correspondiente.
 - Los signos y síntomas concordantes con un ictus típicamente incluyen el inicio súbito de uno de los siguientes: debilidad focal o pérdida de sensibilidad, afasia motora o sensitiva, hemianopsia homónima o cuadrantanopsia, diplopía, ceguera monocular altitudinal, negligencia hemiespacial, disartria, vértigo o ataxia.

- a.H. Ictus isquémico con transformación hemorrágica:
 - Se debería clasificar como clase A o B cuando el ictus isquémico es la causa primaria y hay confirmación patológica o por neuroimagen de transformación hemorrágica:
 - Clase A: hemorragia petequiral, sin efecto ocupante de espacio.
 - Clase B: hemorragia confluyente con efecto ocupante de espacio.
- Hemorragia intracerebral sintomática:
 - Desarrollo rápido de signos o síntomas neurológicos (focales o globales) causados por sangrados intraparenquimatosos, intraventriculares, medulares o en la retina, sin causa traumática.
- Hemorragia subaracnoidea sintomática:
 - Desarrollo rápido de signos o síntomas neurológicos (focales o globales) y/o cefalea originado por un sangrado al espacio subaracnoideo, sin causa traumática.
- Ictus, inespecífico:
 - Un episodio de focalidad neurológica aguda y/o cefalea al que se le atribuye su origen en un sangrado o isquemia a nivel de SNC, que persiste ≥ 24 h o hasta el fallecimiento, sin suficiencia evidencia para ser clasificado.
- Lesión hipóxico-isquémica sintomática:
 - Signos y síntomas neurológicos no focales (globales) debido a daño difuso a nivel cerebral, medular, o de la retina (con

confirmación patológica o de neuroimagen) sin distribución vascular, atribuible a hipotensión y/o hipoxia.

- Tipo 2: lesión de SNC silente: lesiones asintomáticas detectadas por neuroimagen.
 - Infarto de SNC silente:
 - Muerte celular a nivel cerebral, espinal o de la retina atribuible a isquemia focal o multifocal, apoyado por la existencia de evidencia patológica o de neuroimagen de infarto de SNC, sin historia de clínica neurológica aguda consistentes con la localización de la lesión.
 - a.H. Infarto silente con transformación hemorrágica:
 - Se debería clasificar como clase A o B cuando el ictus isquémico es la causa primaria y hay confirmación patológica o por neuroimagen de transformación hemorrágica:
 - Clase A: hemorragia petequiral, sin efecto ocupante de espacio.
 - Clase B: hemorragia confluyente con efecto ocupante de espacio
 - Hemorragia silente de SNC:
 - Evidencia patológica o de neuroimagen de hemorragia a nivel de SNC en parénquima cerebral, espacio subaracnoideo, sistema ventricular, médula espinal, o de la retina no causada por un traumatismo, sin historia de síntomas neurológicos agudos consistentes con la localización del sangrado.

- Tipo 3: disfunción neurológica sin lesión en SNC.
 - Accidente isquémico transitorio (AIT):
 - Signos o síntomas focales transitorios (<24h de duración) cuyo origen se presume en isquemia focal a nivel cerebral, de médula espinal o de la retina sin evidencia patológica de infarto agudo o en la neuroimagen.
 - Delirium sin lesión de SNC:
 - Signos y síntomas neurológicos globales de duración variable sin evidencia de muerte celular patológica ni por neuroimagen.

Definición VARC-3

- Lesión de sistema nervioso central manifiesta (NeuroARC tipo 1).
- Ictus:
 - Ictus isquémico: inicio agudo de signos o síntomas neurológicos correspondientes a un territorio vascular multifocal del cerebro, médula espinal o retina (NeuroARC tipo 1a o 1aH) y que cumpla uno de los siguientes criterios:
 - Duración de los signos/síntomas ≥ 24 h o hasta la muerte, con evidencia patológica o de neuroimagen de infarto a nivel de SNC, o ausencia de otras causas aparentes.
 - Duración de los signos/síntomas <24h, con confirmación patológica o por neuroimagen de infarto a nivel de SNC en el territorio vascular correspondiente.
 - Ictus hemorrágico: inicio agudo de signos o síntomas neurológicos debidos a sangrado intracraneal a nivel intracerebral o subaracnoideo de origen no traumático (NeuroARC tipos 1b o 1c).

- Ictus no especificado: inicio agudo de signos o síntomas neurológicos que persisten ≥ 24 h o hasta el fallecimiento sin evidencia patológica o de neuroimagen suficiente para ser clasificado (NeuroARC tipo 1d).
- Lesión hipóxico-isquémica sintomática:
 - Signos o síntomas neurológicos globales con muerte celular difusa a nivel cerebral, medular o de la retina, con confirmación patológica o por neuroimagen y atribuible a hipotensión o hipoxia (NeuroARC tipo 1e).
- Daño silente del SNC (NeuroARC tipo 2):
 - Infarto o hemorragia silente de SNC:
 - Evidencia patológica o por neuroimagen de isquemia focal o multifocal del SNC (NeuroARC tipo 2a o 2aH) o de hemorragia (NeuroARC 2b) sin síntomas agudos consistentes con la lesión o la localización del sangrado.
- Disfunción neurológica sin daño en SNC (NeuroARC tipo 3):
 - AIT: Signos o síntomas focales transitorios (<24h de duración) cuyo origen se presume en isquemia focal a nivel cerebral, de médula espinal o de la retina sin evidencia patológica de infarto agudo o en la neuroimagen, o si no se realizó neuroimagen (NeuroARC tipos 3a o 3aH).
 - Delirium sin daño en SNC: Signos y síntomas neurológicos no focales de duración variable sin evidencia patológica ni por neuroimagen de infarto, o si no se realizó neuroimagen (NeuroARC tipo 3b).

Escala Rankin modificada (mRS):

0. Sin síntomas
1. Sin incapacidad significativa a pesar de los síntomas; es capaz de llevar a cabo las tareas cotidianas y habituales.
2. Incapacidad leve; no es capaz de realizar las actividades previas pero sí puede cuidar de sí mismo sin necesidad de asistencia.
3. Incapacidad moderada; requiere algo de ayuda pero es capaz de caminar sin asistencia.
4. Incapacidad moderada-severa; incapaz de andar sin asistencia e incapaz de atenderse a sí mismo sin ayuda.
5. Incapacidad severa; encamado e incontinente, con necesidad de cuidados constantes de enfermería.
6. Muerte.

d. Insuficiencia renal aguda

Criterios RIFLE:

- Risk (riesgo): incremento en $\geq 1,5$ veces de la creatinina sérica respecto a la basal o un descenso $> 25\%$ del filtrado glomerular (FG) respecto al basal o un débito urinario inferior a $0,5\text{ml/kg/h}$ durante 6h.
- Injury (lesión): incremento en ≥ 2 veces de la creatinina sérica respecto a la basal o un descenso del FG $> 50\%$ respecto al basal o un débito urinario inferior a $0,5\text{ml/kg/h}$ durante 12h.
- Failure (insuficiencia): incremento en ≥ 3 veces de la creatinina sérica respecto a la basal o un descenso del FG $> 75\%$ respecto al basal o unos niveles de creatinina sérica $> 4\text{mg/dl}$ con un incremento agudo $\geq 0,5\text{mg/dl}$ o la presencia de anuria por más de 12h.

Criterios AKIN:

- Estadío I: Incremento de la creatinina sérica en $\geq 0,3$ mg/dl o un incremento de 1,5-2 veces respecto el valor basal o un débito urinario $< 0,5$ ml/kg/h durante 6 horas.
- Estadío II: Incremento de la creatinina sérica entre 2 y 3 veces los valores basales o un débito urinario $< 0,5$ ml/kg/h durante 12h.
- Estadío III: Incremento de la creatinina sérica > 3 veces los valores basales o la presencia de una creatinina sérica ≥ 4 mg/dl con un incremento agudo $\geq 0,5$ mg/dl o necesidad de terapia de reemplazo renal.

Criterios KDIGO:

- Estadío I: Incremento de la creatinina sérica de 1,5 a 1,9 veces los valores basales y que se sabe o se intuye que ha ocurrido en los 7 días previos o un débito diurético $< 0,5$ ml/kg/h durante 6 horas.
- Estadío II: Incremento de la creatinina sérica entre 2 y 2,9 veces los valores basales o un débito urinario $< 0,5$ ml/kg/h durante 12h.
- Estadío III: Incremento de la creatinina sérica de 3 veces los valores basales o un incremento de la creatinina sérica por encima de los 4mg/dl o el inicio de la terapia de reemplazo renal o la presencia de anuria durante 12 horas.

Definición VARC-3

- Estadío I: incremento en la creatinina sérica del 150 al 200% (incremento de 1,5 a 2 veces) del valor basal en un período de 7 días o un incremento $\geq 0,3$ mg/dl en un período de 48 horas tras el procedimiento.
- Estadío II: incremento en la creatinina sérica en un 200 a 300% (incremento de 2 a 3 veces) del valor basal en un período de 7 días.

- Estadío III: incremento de la creatinina sérica $\geq 300\%$ (incremento superior a 3 veces) del valor basal en un período de 7 días o la presencia de una creatinina sérica $\geq 4\text{mg/dl}$ con un incremento agudo de al menos 0,5 mg.

