



**PREVALENCIA DEL “MISMATCH”
PRÓTESIS-PACIENTE TRAS IMPLANTE
PERCUTÁNEO DE PRÓTESIS AÓRTICA,
E IMPACTO PRONÓSTICO A MEDIO
PLAZO**

Tesis Doctoral en Medicina



María del Carmen León del Pino
UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

28 de JUNIO de 2017

TITULO: *Prevalencia del "mismatch" prótesis-paciente tras implante percutáneo de prótesis aórtica, e impacto pronóstico a medio plazo*

AUTOR: *María [^]Á Carmen León del Pino*

© Edita: UCOPress. 2017
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es



TÍTULO DE LA TESIS: PREVALENCIA DEL "MISMATCH" PRÓTESIS-PACIENTE TRAS IMPLANTE PERCUTÁNEO DE PRÓTESIS AÓRTICA, E IMPACTO PRONÓSTICO A MEDIO PLAZO

DOCTORANDO/A: MARÍA DEL CARMEN LEÓN DEL PINO

INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS

(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

El trabajo realizado por la doctoranda es de interés con objetivos claros y bien definidos y una adecuada metodología. Los resultados son novedosos e interesantes y aportan información que puede ser relevante. Las conclusiones están en concordancia con los resultados. Durante la realización de esta tesis la doctoranda ha realizado una publicación en la Revista Española de Cardiología, basada en la misma serie de pacientes, titulada "Evolución precoz de fugas en prótesis aórtica percutánea CoreValve: valoración ecocardiográfica" y se encuentra bajo valoración editorial de la misma revista el artículo "Mismatch prótesis-paciente tras implante percutáneo de prótesis aórtica: prevalencia e impacto pronóstico a medio plazo".

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 28 de JUNIO de 2017

Firma del/de los director/es

Fdo.: Dolores Mesa Rubio

Manuel Pan Álvarez-Ossorio

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
1. LA VÁLVULA AÓRTICA. EPIDEMIOLOGÍA, FISIOPATOLOGÍA Y CLÍNICA DE LA ESTENOSIS AÓRTICA VALVULAR.	5
2. DIAGNÓSTICO DE LA ESTENOSIS AÓRTICA	8
3. TRATAMIENTO DE LA ESTENOSIS AÓRTICA.....	12
4. PROTOCOLOS PARA TAVI: DISPOSITIVO COREVALVE®	22
5. MISMATCH	40
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	47
MÉTODOS	48
1. DISEÑO Y POBLACIÓN	48
2. DEFINICIONES	48
3. ESTUDIO ECOCARDIOGRÁFICO	49
4. ELECCIÓN DEL TAMAÑO DE LA PRÓTESIS Y PROCEDIMIENTO DE IMPLANTE	51
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	56
RESULTADOS	58
1. RESULTADOS GENERALES	58
2. PREDICTORES DE MISMATCH.....	59
3. SEGUIMIENTO CLÍNICO.....	62
4. SEGUIMIENTO ECOCARDIOGRÁFICO	64
DISCUSIÓN	66
2. PREDICTORES DE LA APARICIÓN DE MISMATCH	66
3. VALOR PRONÓSTICO DEL MISMATCH.....	72
4. SEGUIMIENTO ECOCARDIOGRÁFICO	74
5. LIMITACIONES	75
CONCLUSIONES	78
PRINCIPALES	78

SECUNDARIAS.....	78
BIBLIOGRAFÍA.....	79
ANEXOS.....	102

INTRODUCCIÓN

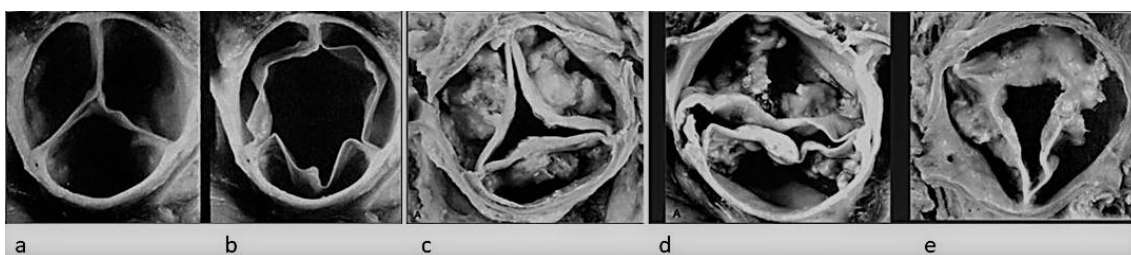
1. LA VÁLVULA AÓRTICA. EPIDEMIOLOGÍA, FISIOPATOLOGÍA Y CLÍNICA DE LA ESTENOSIS AÓRTICA VALVULAR.

La válvula aórtica normal está formada por tres velos semilunares dispuestos entre el tracto de salida ventricular izquierdo y los senos de salida de las arterias coronarias en la raíz aórtica. Al abrirse, en sístole, muestra un orificio o área valvular aórtica (AVAo) de 3-4 cm² en condiciones normales. Actualmente, la válvula aórtica se considera más bien como parte de un complejo anatómico-funcional, la raíz aórtica, compuesto por: las valvas semilunares, los senos de Valsalva, las comisuras y los triángulos intervalvares, quedando delimitada por debajo por el tracto de salida ventricular izquierdo (TSVI) y por encima por la unión sinotubular (UST) aórtica.

La reducción significativa del AVAo se conoce como estenosis aórtica (EAo) valvular. Su presencia supone, en diferentes grados en función de la severidad, una obstrucción a la eyección del ventrículo izquierdo (VI) y, por tanto, un aumento de la poscarga ventricular; lo cual provoca una hipertrofia secundaria de las paredes de dicho ventrículo, según la Ley de Laplace. La hipertrofia ventricular mantenida a lo largo del tiempo supone una elevación de la presión telediastólica ventricular izquierda, y contribuye a la aparición de isquemia miocárdica (por aumento de las demandas de oxígeno, aparición de disfunción diastólica, acortamiento del tiempo diastólico y alteración de la reserva coronaria). A su vez, el aumento de la poscarga ventricular puede originar reducción del volumen sistólico, a pesar de que la contractilidad esté conservada. Si esta situación se prolonga, el agotamiento de los mecanismos de adaptación puede llevar a reducción de la fracción de eyección y/o dilatación del ventrículo izquierdo y, por tanto, a una caída

significativa del gasto cardiaco así como a aumento de las presiones pulmonares de forma retrógrada.

La estenosis aórtica valvular es, actualmente, la valvulopatía más prevalente en el mundo occidental. Sus posibles etiologías son: reumática, degenerativa y congénita. La valvulopatía reumática se debe a un mecanismo inflamatorio crónico que se inicia en algunos pacientes afectados de fiebre reumática, y se caracteriza anatómicamente por engrosamiento de velos con retracción y rigidez de su borde libre, así como fusión comisural. La EAO congénita se presenta en las primeras décadas de la vida por deformidades anatómicas valvulares desde el nacimiento (por ejemplo válvula unicúspide). La estenosis que suele desarrollar una válvula aórtica bicúspide tiene un doble mecanismo, congénito y degenerativo precoz, y se suele presentar entre la quinta y sexta décadas de la vida¹. La EAO degenerativa se caracteriza por la calcificación, fibrosis y deformación progresivas de la válvula aórtica a lo largo del tiempo, como manifestación de un fenómeno sistémico arteriopático consistente en inflamación local y acumulación de lípidos y calcio.



Válvula aórtica sana en diástole (a) y en sístole (b), en comparación con válvulas estenóticas de origen degenerativo (c), bicúspide (d) y reumático (e). Adaptado de Lung B et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. European Heart Journal 2003; 24:1234-43.

La degenerativa es la causa de EAO valvular más frecuente en la actualidad debido al envejecimiento de las curvas de población, así como al mejor tratamiento de la fiebre reumática en fase aguda, suponiendo más del 80% de los casos de EAO². Ya en la década

de los 60, Edwards reportó el incremento de la etiología no reumática en la estenosis aórtica³, fenómeno que ha ido en aumento desde entonces.

La incidencia de la estenosis aórtica degenerativa tiene un incremento exponencial con la edad, manifestándose predominantemente a partir de la sexta o séptima décadas de la vida. La incidencia a partir de los 80 años de edad se sitúa en torno al 9.8%². Los factores de riesgo para su aparición, además de la edad, incluyen hipercolesterolemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial y tabaquismo. Enfermedades sistémicas como la enfermedad de Paget y la nefropatía avanzada también se han relacionado con la aparición de estenosis aórtica calcificada.

El conocimiento de la historia natural de la EAO, junto con el desarrollo progresivo de las técnicas de imagen, ha permitido el diagnóstico en fases más tempranas de la enfermedad y así poder iniciar un tratamiento antes de que aparezcan complicaciones. El periodo asintomático es largo, y durante el mismo no existe una tasa de mortalidad superior al resto de la población. Según lo estudiado⁴, en los pacientes con EAO degenerativa el área valvular aórtica disminuye un promedio de 0.12 cm² al año y el gradiente transaórtico (GTAo) medio aumenta un promedio de 0.7 mmHg anual. Los síntomas no se suelen presentar hasta que hasta que el área valvular aórtica llega a ser de 1 cm² o menos. Cuando aparecen, habitualmente entre la séptima y novena décadas de edad, la triada típica es angina de pecho, síncope (predominantemente al esfuerzo) y disnea por insuficiencia cardiaca izquierda.

Una vez que aparece algún síntoma, el pronóstico empeora drásticamente si no se lleva a cabo intervención terapéutica eficaz; así, la supervivencia media tras la aparición de angina es del 50% a los 5 años, tras la presencia de síncope la supervivencia media baja al 50% a los 3 años, y se reduce a 2 años de pronóstico vital medio en aquellos pacientes

con EAo severa e insuficiencia cardiaca. La muerte súbita por EAo severa puede producirse, pero es rara en pacientes asintomáticos (< 1% anual).

2. DIAGNÓSTICO DE LA ESTENOSIS AÓRTICA

La primera sospecha diagnóstica se basa en la exploración física, en base a un soplo mesosistólico creciente en foco aórtico, irradiado a carótidas, aunque puede irradiarse al ápex por el fenómeno de Gallavardin. En los casos más severos puede palparse frémito en foco aórtico. La intensidad del componente aórtico del segundo ruido está disminuida, tanto más cuanto mayor es la severidad de la EAo. El pulso periférico se torna *parvus et tardus*. En fases avanzadas de la enfermedad llega a haber reducción de la presión sistólica y de la presión de pulso.

La confirmación diagnóstica se basa en los hallazgos en pruebas complementarias:

- Radiografía de tórax: muestra alteraciones secundarias a la hipertrofia ventricular izquierda, con signos de hipertensión pulmonar venosa. En la etiología degenerativa se suele observar calcificación, más o menos intensa, a nivel de plano valvular y raíz aórticos. Es típica la dilatación (postestenótica) de aorta ascendente. Más rara es la aparición de cardiomegalia, debida a dilatación auricular y/o de VI.
- Electrocardiograma: Es frecuente observar signos de crecimiento y sobrecarga ventricular izquierdos. Ocasionalmente aparece un patrón de “pseudoinfarto” anterior por una onda R escasamente desarrollada en las derivaciones precordiales. En los casos con intensa calcificación valvular, esta puede

extenderse al sistema de conducción produciendo diferentes grados de bloqueo cardiaco.

- Ecocardiograma: Fundamentalmente el ecocardiograma transtorácico (ETT), conjugando modo-M, 2D, doppler continuo, doppler pulsado y doppler color. Es la prueba con la que obtenemos el diagnóstico de confirmación de la EAo, así como la determinación de su severidad, ya que nos permite estimar el AVAo. Las determinaciones actuales se basan en las Guías Europeas de cuantificación de cámaras cardiacas⁵. El GTAo máximo se determina alineando el haz de ultrasonidos del doppler continuo con el chorro de eyección aórtico y aplicando la ecuación simplificada de Bernouilli:

$$\langle \text{gradiente de presión máximo (mmHg)} = 4 \times \text{velocidad máxima (m/s)}^2 \rangle$$

El GTAo medio es la suma de los distintos gradientes instantáneos que ocurren a lo largo de la eyección. El AVAo se calcula mediante la ecuación de continuidad:

$$\langle \text{AVAo (cm}^2\text{)} = (\text{IVT}_{\text{TSVI}} \times \text{A}_{\text{TSVI}}) \div \text{IVT}_{\text{Ao}} \rangle$$

donde IVT_{TSVI} es la integral velocidad tiempo del flujo a nivel del tracto de salida VI medido por doppler pulsado en plano apical a 1-2 mm debajo del anillo aórtico, IVT_{Ao} es la integral velocidad tiempo del flujo a nivel de la válvula aórtica medido por doppler continuo, y A_{TSVI} es el área del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) determinada a partir de su diámetro asumiendo su circularidad

$$\langle \text{A}_{\text{TSVI}} = \pi (d/2)^2 \rangle$$

El diámetro del TSVI debe ser medido en mesosístole en el plano paraesternal eje largo, desde el borde inferior del endocardio septal al borde superior de la válvula mitral, paralelamente al plano valvular aórtico, a nivel de la base de las cúspides de la válvula aórtica o 1 a 5 mm por debajo del anillo aórtico (idealmente en el

mismo punto donde se colocó el cursor del doppler pulsado para la determinación de IVT_{TSVI}), recomendándose el uso de zoom.

La interpretación exacta de los datos ecocardiográficos requiere conocer la presión arterial sistólica (nivel óptimo <140 mm Hg), y el diámetro de la aorta ascendente para evitar sobreestimar la severidad de la estenosis debido al fenómeno de recuperación de presión en aortas menores de 30 mm.

Se considera EAo leve aquella en que la velocidad pico eyectiva transvalvular es mayor de 2.5 m/s pero menor de 3 m/s, el gradiente transvalvular aórtico medio menor de 25mmHg y el área valvular aórtica es mayor de 1.5 cm² y menor de 2 cm². En la EAo moderada la velocidad máxima del chorro es 3-4 m/s, el GTAo medio 25-40mmHg y el AVAo tiene valores entre 1 y 1.5 cm². Hablamos de EAo severa si la velocidad máxima es mayor de 4 m/s, el GTAo medio mayor de 40mmHg y/o el AVAo menor de 1 cm².

Además, mediante ETT se puede valorar razonablemente la anatomía de la válvula (número de velos, grado de engrosamiento y de movilidad de los mismos, calcificaciones, etc.) y si presenta regurgitación simultánea. Podemos medir el grado de hipertrofia VI, la FEVI, la presencia o no de dilatación ventricular, y la presencia y grado de dilatación de la aorta ascendente o auricular izquierda, así como anomalías acompañantes de otras válvulas y estimación de presiones pulmonares.

El ecocardiograma transesofágico (ETE) nos permite, además, la medición directa del AVAo mediante planimetría en un corte trasversal de eje corto medioesofágico en torno a los 45°.

Modalidades más novedosas como la ecocardiografía tridimensional o la ecocardiografía speckle tracking pueden aportar medidas más precisas y datos en

cuanto a la existencia de remodelado ventricular izquierdo y su progresión. Sin embargo, ambos suelen requerir post-procesamiento, en una estación de trabajo específica, con el software y la capacitación apropiados, lo cual disminuye su disponibilidad y uso generalizado.

- Estudio hemodinámico invasivo. Permite la medición directa del gradiente de presión transvalvular aórtico y el cálculo del AVAo mediante determinación de presiones intracavitarias por catéteres. Para obtener la evaluación más precisa del gradiente el cateterismo debe ser realizado con dos catéteres simultáneos, uno colocado en el VI y el otro en la aorta proximal, para obtener medidas de presión simultáneas. La fórmula de Gorlin permite calcular el AVAo:

$$\langle AVAo (cm^2) = (Volumen latido \div Tiempo de eyección sistólica) \div (44.3 \times raíz cuadrada del gradiente de presión) \rangle$$

El procedimiento requiere un acceso arterial y la introducción de una guía recta a través de la válvula aórtica hasta el ventrículo izquierdo. Esto, junto a la sobrecarga de volumen si se llevan a cabo angiografías, aumenta el riesgo de complicaciones. Por ello, a día de hoy, esta técnica queda reservada para casos dudosos y para valoración coronaria previa a la intervención sobre la válvula aórtica.

- Otras técnicas de imagen como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) pueden aportar datos complementarios.

La RM permite la valoración de la dimensión, el volumen y la masa VI no dependientes del operador ni de la ventana ecocardiográfica⁶, la valoración de la fibrosis miocárdica y la determinación “gold standard” de la FEVI. Otras medidas de función valvular pueden obtenerse también con RM de forma similar al

ecocardiograma, como son la velocidad máxima de eyección, el gradiente transaórtico y el AVAo efectiva⁷. Las velocidades y los gradientes valvulares son a menudo infraestimados por RM en comparación con la ecocardiografía Doppler. La TC nos permite realizar una valoración no invasiva de las arterias coronarias, determinar el grado de calcificación y la anatomía valvular aórticas⁸, y completar el estudio anatómico de la raíz aórtica y de la aorta ascendente mediante planos transversales más precisos que la ecocardiografía. El área valvular aórtica determinada mediante TC suele ser 0.1-0.2 cm² mayor que mediante ecocardiograma, sin haber mostrado mejor correlación con la supervivencia y los gradientes transvalvulares frente a dicha técnica, por lo que no es elección para valorar la severidad de la EAo; no obstante sí parece ofrecer mejores resultados que el ecocardiograma en cuanto a la valoración de la morfología y tamaño del anillo aórtico⁹.

3. TRATAMIENTO DE LA ESTENOSIS AÓRTICA

3.1- Tratamiento médico

No hay ningún tratamiento farmacológico ni higiénico-dietético que haya demostrado eficacia frente a placebo para la reducción de la mortalidad en la estenosis aórtica. Sí es útil tratar adecuadamente las enfermedades concomitantes para mejorar la calidad de vida y el estado basal del paciente de cara a otro tipo de tratamiento de la EAo. Los pacientes con EAo degenerativa presentan mayor incidencia de diabetes, hipertensión, dislipemia, arritmias como la fibrilación auricular, neumopatías e insuficiencias renal y/o hepática. Con la misma finalidad paliativa, o incluso de forma de forma concomitante al

tratamiento definitivo de la EAO, se debe tratar la insuficiencia cardiaca cuando esta aparezca, siguiendo las recomendaciones de consenso actuales¹⁰.

Considerando la utilidad de las estatinas en la ateromatosis coronaria, con un mecanismo etiopatogénico común con la EAO, se propuso su posible utilidad en el tratamiento y/o prevención de esta última. Varios estudios intentaron determinar, sin éxito, si la administración de estatinas y el control estricto de niveles de colesterol, comparadas con placebo, pueden detener la progresión o incluso revertir la degeneración de la válvula aórtica^{11,12}. Los resultados de estos estudios sí evidenciaron reducción en los eventos cardiovasculares adversos no relacionados con la estenosis aórtica.

En los pacientes con estenosis aórtica se ha demostrado un incremento en la expresión de la enzima convertidora de angiotensina, por lo que se consideró que el empleo de IECAs podría tener un efecto beneficioso en este grupo de pacientes. Los estudios realizados en este sentido tampoco consiguieron demostrar su hipótesis¹³.

Estudios observacionales de pequeño tamaño han sugerido que el uso de bifosfonatos puede retrasar la progresión de la calcificación aórtica¹⁴; sin embargo, hay poca información de estudios clínicos controlados. Tampoco mostraron beneficio los estudios llevados a cabo con Eplerenona¹⁵.

3.2- Tratamientos intervencionistas

En la actualidad, el único tratamiento que aumenta la supervivencia de los pacientes con estenosis aórtica severa es el reemplazo valvular aórtico.

La primera cuestión que se plantea es decidir el momento en el cual la intervención sobre la válvula aórtica tiene un coste riesgo/beneficio adecuado. La recomendación general es

esperar hasta que el paciente presente síntomas asociados a la estenosis valvular¹⁶. Con un grado de recomendación nivel II, es apropiado intervenir a pacientes con EAo severa asintomática pero con FEVI menor o igual al 50%¹⁶. Algunos grupos sugieren indicar la intervención al establecer el diagnóstico de severidad de la EAo sin esperar a la manifestación de síntomas¹⁷, basándose el riesgo de daño miocárdico irreversible o de muerte súbita, y sugiriendo algunos marcadores de mal pronóstico en la historia natural de la enfermedad del paciente con estenosis aórtica severa asintomática; si bien no hay estudios prospectivos aleatorizados al respecto y por lo tanto el nivel de evidencia para recomendar cirugía en estas situaciones es bajo. Algunos de estos marcadores son: grado de calcificación valvular, velocidad de progresión del gradiente transvalvular (considerando de mal pronóstico el incremento de ≥ 0.3 m/seg anual en la velocidad pico transaórtica), deterioro progresivo de la función sistólica VI y/o respuesta hipotensora al esfuerzo¹⁸. Una reciente publicación ha sugerido que aquellos pacientes con estenosis aórtica severa asintomática, que muestran un área valvular por ecocardiografía doppler ≤ 0.6 cm², tienen peor pronóstico y podrían ser un grupo de valoración de sustitución valvular en futuras recomendaciones¹⁹. También se ha propuesto, para la identificación de un mayor riesgo de muerte súbita mediante un sistema de imagen multimodal, una combinación de alto puntaje de calcio en TC, bajo strain longitudinal global mediante ecocardiografía speckle-tracking y/o fibrosis miocárdica extensa por resonancia magnética cardíaca²⁰.

La segunda cuestión a plantear, es el tipo de tratamiento a emplear en cada paciente. Los tratamientos intervencionistas disponibles son tanto quirúrgicos como percutáneos.

3.2a- Tratamiento quirúrgico

Consiste en reseccionar la válvula aórtica nativa estenótica y suturar una válvula protésica en su lugar a nivel del anillo, accediendo generalmente mediante esternotomía.

Existen diferentes tipos de prótesis valvulares aórticas, tanto mecánicas (uni o bidisco) como biológicas. La prótesis ideal debe combinar una baja trombogenicidad con una vida media prolongada y una alta resistencia a la infección.

Las bioprótesis tienen un perfil trombogénico más bajo, por lo que no requieren anticoagulación prolongada, sin embargo su durabilidad es significativamente menor, mostrando tasas de fallo tisular primario entre el 30% y el 60% a los 15 años en pacientes jóvenes, y en menos del 10% a los 10 años en mayores de 65 años²¹. Nuevos diseños de injertos biológicos tales como la válvula St Jude Trifecta han sido diseñados con una tecnología de anticalcificación, basada en etanol, con el objetivo de crear una bioprótesis que sea duradera para 20-25 años. La prótesis biológica estándar se conforma con un injerto porcino montado sobre un anillo de anclaje de material sintético. Los xenoinjertos de pericardio porcino sin soporte fueron posteriormente diseñados para ofrecer un mejor perfil hemodinámico en los pacientes con mayor riesgo de mismatch prótesis-paciente o estenosis funcional de la prótesis. Actualmente existen tres bioprótesis sin soporte disponibles en el mercado: 3f Enable (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, EE.UU.), Perceval (Sorin Group, Saluggia, Italia) e Intuity (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, EE.UU.). De forma similar, los homoinjertos de cadáver tampoco requieren de soporte por lo que su perfil hemodinámico es favorable, pero su disponibilidad es menor que la de los xenoinjertos y el resto de bioprótesis montadas.

Las prótesis biológicas son más recomendadas en pacientes ancianos, por su menor tasa de fallo tisular en este grupo de pacientes y por una esperanza de vida del sujeto previsiblemente inferior a la durabilidad de la prótesis; también tienen una clara indicación en pacientes con contraindicaciones formales para la anticoagulación crónica.

Por contra, en todo paciente que requiera anticoagulación crónica por otro motivo (ej. fibrilación auricular) la recomendación se inclina hacia la prótesis mecánica¹⁶.

Las tasas de mortalidad perioperatoria de la sustitución valvular aórtica (SVAo) se sitúan entre el 2-6%²², documentándose las más altas, en torno al 6.1%, en pacientes ancianos²³. La mortalidad media a los 30 días y al año post-SVAo es del 3.4% y 2.6% respectivamente²⁴.

Los beneficios de la SVAo son muy evidentes y consisten en desaparición de los síntomas, aumento de la supervivencia, y mejoría/recuperación de los parámetros hemodinámicos y de remodelado ventricular: reducción de los gradientes transaórticos, aumento del área valvular, regresión de la hipertrofia ventricular, etc.^{25,23}.

Además de las complicaciones inherentes al procedimiento quirúrgico, las comorbilidades del paciente y la estancia en una unidad de cuidados intensivos postoperatorios, la SVAo puede presentar complicaciones, a corto y largo plazo, más relacionadas directamente con la prótesis. Entre ellas cabe destacar:

- Leaks o regurgitaciones protésicas no fisiológicas. Suelen ser periprotésicas en relación con la sutura al anillo aórtico nativo, y pueden provocar anemia hemolítica y/o insuficiencia cardiaca en función de su número, tamaño y severidad.
- Endocarditis protésica, precoz o tardía.
- Disfunción valvular. Principalmente causada por trombosis o “pannus”. Es más frecuente en las prótesis mecánicas por su perfil hemodinámico más trombogénico.
- Dehiscencias. Pueden provocar regurgitaciones perivalvulares o incluso embolización del dispositivo en los casos más graves.

- Hemólisis, principalmente en prótesis mecánicas y/o en relación con leaks de pequeño tamaño.
- Mismatch prótesis-paciente o discordancia de tamaño de la prótesis con la superficie corporal del paciente, resultando funcionalmente estenótica.

3.2b- Tratamiento percutáneo

Como alternativa a la sustitución valvular aórtica mediante cirugía se han ido desarrollando, durante los últimos 15 años, procedimientos de implante percutáneo de prótesis aórticas transcáteter (TAVI = *Transcatheter aortic valve implantation*). Dicho desarrollo se debe a la idiosincrasia de gran parte de los pacientes con estenosis aórtica severa degenerativa: como ya se ha señalado dichos pacientes son ancianos predominantemente, lo cual supone que presentan un incremento del riesgo quirúrgico debido tanto a su estado biológico senil como a la mayor presencia de comorbilidades. En muchas ocasiones este riesgo es inasumible, por lo que durante décadas ha existido un grupo de pacientes con estenosis aórtica severa sintomática rechazados para cirugía convencional a los que se les dejó seguir la evolución natural de la enfermedad, siendo candidatos tan solo a tratamientos paliativos.

Previamente a la TAVI la única intervención percutánea disponible, para pacientes de alto riesgo quirúrgico y estenosis aórtica severa sintomática, era la valvuloplastia aórtica con balón. Este procedimiento consiste en la rotura de nódulos cálcicos, separación de comisuras fusionadas y dilatación del anillo valvular mediante el inflado de balones situados intravalvularmente a través de un catéter introducido por una arteria periférica de adecuado calibre. No obstante, su utilidad ha mostrado ser meramente paliativa, al no conseguir aumentar la supervivencia ni ofrecer una mejoría prolongada; así, la tasa de reestenosis valvular es del 50% a los 6 meses, y de reaparición de síntomas del 30% en el

mismo periodo^{26,27}. La mortalidad tras valvuloplastia aórtica con balón se encuentra en torno al 17%, y sus principales causas son muerte súbita, shock cardiogénico (a menudo debido a la regurgitación aórtica subsecuente) y fenómenos embólicos cálcicos²⁸. En la actualidad, este procedimiento se utiliza rara y exclusivamente como puente a la sustitución valvular en pacientes graves con inestabilidad hemodinámica y/o alto riesgo quirúrgico, en aras de mejorar sus condiciones generales previo al procedimiento definitivo¹⁶. En aquellos pacientes con estenosis aórtica severa sintomática que presentan un riesgo quirúrgico inasumible y, además, contraindicación formal para prótesis percutáneas, la valvuloplastia con balón puede aportar beneficios clínicos de hasta 6 meses de forma paliativa, como mostró un subanálisis del estudio PARTNER²⁹.

A partir de 2002 se comenzaron a publicar casos y series de pacientes con estenosis aórtica severa sintomática y alto riesgo quirúrgico a los que se les implantó con éxito una prótesis aórtica de tipo biológico adaptada a un mecanismo metálico tipo “stent”, expandible con balón, que hacía posible su colocación plegada sobre un catéter. El dispositivo se podía implantar de forma transapical (desde el ápex de VI por minitoracotomía) o, lo que es más habitual, a través de un acceso arterial periférico.

Los primeros datos publicados acerca de TAVI fueron del grupo de Cribier y colaboradores, en la Universidad de Rouen en Francia, y consistían en una primera experiencia³⁰ seguida de una serie de 27 pacientes tratados con la prótesis Edwards-Sapien³¹. Este dispositivo, el primero desarrollado, consiste en una válvula trivalva de pericardio bovino montada sobre un “stent” de acero inoxidable expandible con balón.

Posteriormente MedtronicTM desarrolló un nuevo modelo de prótesis aórtica percutánea llamado CoreValve, implantándose de forma exitosa por primera vez en 2006³². Este dispositivo está constituido por una válvula trivalva de pericardio porcino cosida a un armazón de nitinol asimétrico y autoexpandible por sus propiedades mecánicas

temperatura-dependientes. Las principales ventajas que se consiguieron con la prótesis CoreValve frente a la Edwards fueron la posibilidad de utilizar accesos femorales de menor calibre (18F), de poder recolocar de la prótesis durante su implante para un mejor posicionamiento final y una reducción de la aparición de leaks. Esto último es debido probablemente a su capacidad de autoexpansión progresiva, y a un mejor posicionamiento y ajuste al anillo aórtico-TSVI-raíz aórtica por tener más puntos de anclaje. Desde sus inicios, varios grupos han ido mostrando ya buenos resultados iniciales y a medio-largo plazo con este dispositivo^{33,34,35,36}.

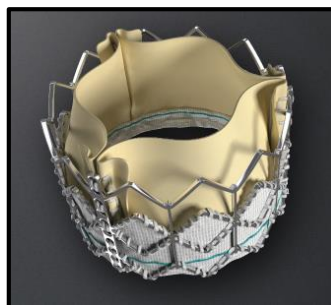
Todas las experiencias iniciales demostraron que la TAVI es una buena alternativa a la cirugía para los pacientes con estenosis aórtica severa y elevado riesgo quirúrgico, habiéndose obtenido tasas de éxito iniciales del 75-88% (entendiendo como tal el implante exitoso de la válvula y fin del procedimiento sin éxitus ni regurgitación aórtica severa)³⁷, mejoría significativa de los síntomas y de todos los parámetros hemodinámicos asociados a la EAo (reducción del gradiente medio transaórtico desde 37-46 mmHg hasta 9 mmHg, aumento del área valvular aórtica, mejoría de la hipertrofia ventricular, etc.) tanto inicialmente^{38,39,40} como en el seguimiento a medio-largo plazo^{31,41,42} sin observar variaciones clínicamente significativas en el área aórtica efectiva ni en los gradientes transvalvulares. En un estudio monocéntrico con seguimiento medio de 4 años con prótesis Edwards se reporta una tasa de 15,3% de disfunción protésica según los criterios VARC-2⁴³. En cuanto a objetivos de reducción de mortalidad se ha conseguido demostrar un aumento de la supervivencia similar a las prótesis quirúrgicas en estudios multicéntricos^{44,45}.

El estudio PARTNER fue el primer ensayo controlado y aleatorizado sobre TAVI³⁴. Fue diseñado para evaluar en primer lugar la viabilidad de la TAVI con prótesis Edwards en comparación con tratamiento médico o valvuloplastia en pacientes de alto riesgo

quirúrgico con estenosis aórtica severa sintomática (Cohorte B), mostrando una reducción del 20% en la mortalidad por cualquier causa a 1 año del procedimiento (mortalidad del 50,7% en el brazo de tratamiento médico/valvuloplastia frente a mortalidad del 30,7% en el brazo de TAVI, $p=0,001$) y una reducción del 30% en la rehospitalización a los 2 años de seguimiento ($p=0,001$). Además los pacientes mostraban mejoría sintomática significativa en cuanto a grado funcional de la New York Heart Association (NYHA). Estos resultados se mantuvieron en el tiempo de seguimiento de esta cohorte a 3 y 5 años⁴⁶. La cohorte A del estudio PARTNER⁴⁷ fue diseñada para evaluar la no inferioridad de la TAVI en comparación con SVAo quirúrgica, demostrando no inferioridad en términos de supervivencia al año para cirugía versus TAVI (mortalidad global del 26,8% versus 24,2% respectivamente, $p = 0,62$); no hubo diferencias en el grado funcional de la NYHA entre los dos grupos, sin embargo la regurgitación paravalvular fue significativamente mayor en la cohorte de TAVI. Los resultados de esta segunda cohorte se mantuvieron tras un seguimiento de al menos dos años^{48,49}.

Actualmente existen varios modelos de prótesis TAVI disponibles:

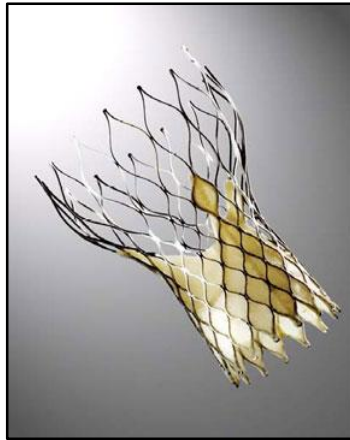
- Edwards-SAPIEN: Edwards-SAPIEN 3 (23mm, 26mm y 29mm) y Edwards-SAPIEN XT (23mm, 26mm y 29mm).



Prótesis Edwards 3

- Medtronic-CoreValve: CoreValve Classic (26mm, 29mm y 31mm) y CoreValve Evolut R (23mm). Engager para inserción transapical exclusivamente.

Inicialmente, entre los años 2006 y 2014, solo se disponía de la prótesis CoreValve Classic en los tamaños 26 y 29mm.



Prótesis CoreValve Classic

- Boston Scientific-Lotus: Lotus Edge (23mm, 25mm y 27mm).
- DirectFlow Medical®Inc
- Portico™ St Jude Medical.
- Acurate TA de Symetis, solo disponible para inserción transapical.
- El dispositivo JenaValve se encuentra aún en fase experimental y no disponible para la venta. Su diseño está especialmente dirigido a reducir las regurgitaciones paravalvulares, y es el único aprobado para tratar la regurgitación aórtica aislada.

Los sucesivos diseños han ido dirigidos a mejorar el perfil hemodinámico de las TAVI, poniendo especial atención en la reducción de la incidencia de leaks. Ya se han publicado algunos estudios de seguimiento clínico y hemodinámico con los nuevos dispositivos como es el REPRISE II⁵⁰ para la prótesis Lotus a 12 meses de seguimiento, con resultados similares a los pioneros de Edwards en cuanto a pronóstico y mejoría clínica, obteniendo además menor tasa de regurgitación paravalvular (86.4% de los pacientes no tenían regurgitación al año), en gran parte debido a que se trata un diseño completamente

reposicionable. Se encuentra en desarrollo el estudio REPRISE III, un ensayo aleatorizado que establece comparativa entre TAVI con dispositivo Lotus frente a dispositivo CoreValve. La moderna prótesis de Edwards XT ha mostrado resultados favorables, con una menor incidencia de leaks y de complicaciones vasculares, e incluso menor mortalidad periprocedimiento que su predecesora^{51,52}. Del mismo modo, el estudio SAPIEN 3 evidencia, respecto al estudio PARTNER, menor mortalidad a 30 días, menores tasas de accidente cerebrovascular y de rehospitalización, menos complicaciones periprocedimiento, menor tasa de regurgitación protésica significativa y menor estancia hospitalaria, pero mayor tasa de implante de marcapasos permanentes que la previamente observada⁵³.

Un reciente estudio multicéntrico⁵⁴ ha realizado una comparativa entre las prótesis de Edwards y las de Medtronic obteniendo escasas diferencias entre ambas respecto a los resultados VARC-2 con un seguimiento de un año, destacando únicamente una mayor necesidad de marcapasos en los pacientes con CoreValve.

4. PROTOCOLOS PARA TAVI: DISPOSITIVO COREVALVE®.

4.1- Selección de candidatos: Riesgo quirúrgico

Hasta un tercio de los pacientes con estenosis aórtica severa sintomática, que podrían beneficiarse de un recambio valvular aórtico por vía quirúrgica, tienen un riesgo quirúrgico que sobrepasa los beneficios de la cirugía. Este es el grupo de pacientes que, por el momento, tiene indicación de TAVI¹⁶.

Recommendations	COR	LOE
Surgical AVR is recommended in patients who meet an indication for AVR with low or intermediate surgical risk	I	A
For patients in whom TAVR or high-risk surgical AVR is being considered, members of a Heart Valve Team should collaborate to provide optimal patient care	I	C
TAVR is recommended in patients who meet an indication for AVR for AS who have a prohibitive surgical risk and a predicted post-TAVR survival >12 months	I	B
TAVR is a reasonable alternative to surgical AVR in patients who meet an indication for AVR and who have high surgical risk	IIa	B
Percutaneous aortic balloon dilation may be considered as a bridge to surgical or transcatheter AVR in severely symptomatic patients with severe AS	IIb	C
TAVR is not recommended in patients in whom existing comorbidities would preclude the expected benefit from correction of AS	III (No benefit)	B

Adaptado de: “Nishimura R, Otto C, Bonow R, Carabello B, Erwin J, Guyton R, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary. Vol. 63, J Am Coll Cardiol. 2014. 1-169”. AS: aortic stenosis; AVR: aortic valve replacement; COR: Class of Recommendation; LOE: Level of Evidence; TAVR: transcatheter aortic valve replacement.

La valoración del riesgo quirúrgico se suele basar en la aplicación de scores quirúrgicos existentes para calcular la mortalidad precoz prevista en otros tipos de cirugía cardiaca y torácica, como son el “European System for Cardiac Operative Risk Evaluation” (EuroSCORE)⁵⁵ o el “Society of Thoracic Surgeons’ score” (STS Score)⁵⁶. Consideramos alto riesgo quirúrgico la presencia de un EuroSCORE logístico ≥ 15 -20%, o un STS $\geq 10\%$.

Estos modelos de riesgo eran tajantemente aplicados para la selección de pacientes en los primeros casos realizados en cada centro. En los casos sucesivos, debido a los buenos resultados iniciales, el desarrollo de destreza, y las limitaciones ampliamente conocidas de estos scores⁵⁷, las decisiones de consenso del “Heart Team” han ido ganando peso e importancia en la selección de candidatos a TAVI, y es el método recomendado actualmente por los Criterios de consenso VARC-2³⁷. El “Heart Team” está constituido por al menos un Cardiólogo clínico, un Cardiólogo intervencionista, un especialista en

imagen cardiaca y un Cirujano Cardiaco; pueden ser recomendables otras figuras como un Anestesiista o una enfermera especializada.

El paciente estándar con estenosis aórtica severa degenerativa suele tener, además, características que podrían favorecer decidir TAVI frente a cirugía, como son cirugía cardiaca previa, radiación torácica previa, aorta de porcelana, cirrosis hepática, hipertensión pulmonar, disfunción ventricular derecha o debilidad marcada del paciente conocida como “frailty”, y que no son tan tenidos en cuenta en los modelos de riesgo tradicionales. La presencia de “frailty” se puede evaluar mediante escalas cualitativas del estado cognitivo, la existencia de bajo peso, bajo nivel de actividad física y la dependencia para las actividades de la vida diaria⁵⁸.

Algún estudio monocéntrico no randomizado ha mostrado resultados desfavorables para TAVI en pacientes de menor riesgo quirúrgico⁵⁹, sin embargo muchos otros⁶⁰ incluyendo subanálisis de las series de los estudios SAPIEN 3⁶¹, con prótesis Edwards, y ADVANCE, con prótesis CoreValve⁶², no han mostrado inferioridad de TAVI en este grupo de pacientes, sin establecer comparación directa frente a cirugía. Pero los resultados más consistentes a este respecto son los publicados este año del estudio aleatorizado SURTAVI⁶³ que compara TAVI con prótesis autoexpandible frente a prótesis aórtica quirúrgica en pacientes con estenosis aórtica severa sintomática y riesgo quirúrgico intermedio (puntuación STS entre el 4 y el 8% y/o EuroSCORE 10-15%), mostrando no inferioridad de CoreValve frente a cirugía en este grupo de pacientes. Resultados similares arrojó el estudio aleatorizado PARTNER 2⁶⁴ con prótesis expandible con balón frente a cirugía, también en pacientes con riesgo quirúrgico intermedio.

Los resultados del estudio SURTAVI han motivado un cambio en el nivel de recomendación de TAVI en pacientes con estenosis aórtica severa sintomática y riesgo quirúrgico intermedio pasando a nivel IIa⁶⁵.

Las contraindicaciones generales para TAVI⁶⁶ se enumeran a continuación:

1. Evidencia de infarto agudo de miocardio 1 mes antes del implante.
2. Válvula aórtica congénita unicúspide, o congénita bicúspide (contraindicación relativa a día de hoy) o no está calcificada.
3. Estenosis aórtica combinada con regurgitación aórtica, predominando la segunda. No obstante, ya existen estudios con buenos resultados sobre casos seleccionados con IAo severa e implante de TAVI⁶⁷.
4. Inestabilidad hemodinámica o respiratoria que requiera soporte inotrópico, ventilación mecánica o asistencia ventricular dentro de los 30 días previos al implante.
5. Necesidad de cirugía emergente por otros motivos.
6. Miocardiopatía hipertrófica con o sin obstrucción en TSVI.
7. Disfunción ventricular izquierda muy severa (FEVI < 20%).
8. Hipertensión pulmonar severa con disfunción sistólica del ventrículo derecho.
9. Evidencia ecocardiográfica de masa intracardiaca, trombo o vegetación.
10. Contraindicación o hipersensibilidad a los regímenes de anticoagulación, o imposibilidad para ser anticoagulado durante el procedimiento.
11. Tamaño del anillo aórtico nativo < 18 mm o > 25 mm, medido por ecocardiograma.
12. Ictus (ACV o AIT) dentro de los 6 meses previos al procedimiento, confirmado por RM cerebral.

13. Insuficiencia renal (creatinina > 3,0 mg/dL) y/o enfermedad renal terminal que requiere diálisis crónica.
14. Esperanza de vida estimada menor a 12 meses debido a comorbilidad no cardíaca.
15. Demencia incapacitante severa.
16. Enfermedad aórtica significativa: aneurisma abdominal o torácico definido como diámetro luminal máximo 5 cm o mayor, tortuosidad marcada (ángulos hiperagudos), ateroma de arco aórtico y/o estrechamiento de la aorta abdominal o torácica.
17. Insuficiencia mitral severa.

En el protocolo de estudio de un candidato a TAVI, por tanto, es necesario realizar una valoración anatómico-funcional para valorar la idoneidad del procedimiento y adecuar al candidato a las condiciones más favorables para el mismo. Para ello se realiza una evaluación clínica completa; un estudio hemodinámico con coronariografía dirigido a valorar la anatomía y funcionamiento de la válvula y raíz aórticas, los accesos vasculares periféricos, y las potenciales lesiones coronarias susceptibles de revascularización; un TAC cardiaco y vascular periférico multicorte para valorar, fundamentalmente, diámetros de anillo aórtico, aorta ascendente y arterias de acceso percutáneo (femoral, iliacas y aorta); y un ecocardiograma para confirmar la existencia de estenosis aórtica severa, valorar los diámetros, grosor de paredes y función VI, número de velos de la válvula aórtica y grado de calcificación, concomitancia de otras valvulopatías y anatomía de la raíz aórtica.

Los criterios de selección de pacientes para CoreValve recomendados inicialmente por la manufacturadora se señalan en la siguiente tabla.

Patient Selection Matrix

Anatomy	NON-INVASIVE		ANGIOGRAPHY				SELECTION CRITERIA		
	Echo	CT / MRI	LV	AO	Coro	AO & Runoffs	Preferred	Borderline	Not Acceptable
Atrial or Ventricular Thrombus	X						Not Present		Present
Mitral Regurgitation	X						≤ Grade 1	Grade 2	> Grade 2
LV Ejection Fraction	X		X				> 50%	30% to 50%	< 20% (w/o cardiac support)
LV Hypertrophy (wall thickness)	X						Normal to Mild (0.6 to 1.3 cm)	Moderate (1.4 to 1.6cm)	Severe (≥ 1.7 cm)
Sub-Aortic Stenosis	X	X					Not Present		Present
Annulus width [A]	X	X					20 to 23mm → 26mm device 23 to 27mm → 29mm device		< 20mm or > 27mm
AO Root width [B]		X	X	X			≥ 27mm → 26mm device ≥ 28mm → 29mm device		< 27mm
Coronary Ostia [D] (from native leaflet)						X	≥ 14mm	13mm w/ mod. Ca ²⁺ 10 to 13mm w/o Ca ²⁺	< 14mm w/ severe Ca ²⁺ < 13mm w/ mod. Ca ²⁺ < 10mm w/o Ca ²⁺
Coronary Disease						X	None	Mid or Distal Stenosis < 70%	Proximal Stenosis ≥ 70%
Annulus-to-Aorta (angle) †		X	X	X			< 45°	45° to 70°	> 70°
Ascending AO width [C]	X	X	X	X			≤ 40mm → 26mm device ≤ 43mm → 29mm device		> 43mm
AO Arch Angulation		X		X		X	Large-Radius Turn		High Angulation or Sharp Bend
Aorta & Runoff Vessels (Disease) ‡		X				X	None	Mild	Moderate to Severe
Iliac & Femoral Vessels (diameter)		X				X	≥ 7mm	Non-Diabetic Non-Dialyzed ≥ 6mm	< 6mm

† Width the first 7cm of the ascending aorta minus a perpendicular line across the aortic valve.
‡ Exclude for evidence and degree of calcification, atherosclerosis, tortuosity, and stenosis.

FN 010404 V4 July 2008

Como se puede observar, es necesario determinar de forma precisa la altura de los senos de Valsalva (distancia anillo-unión sinotubular) para evitar la obstrucción de los ostium coronarios por el dispositivo. Las medidas límite indicadas se refieren al seno de menor altura, habitualmente el derecho. La regurgitación mitral mayor a grado II es una contraindicación para el implante de prótesis CoreValve ya que el componente infundibular de la prótesis puede interferir con la movilidad del velo anterior mitral, agravando dicha patología. También está contraindicada en la miocardiopatía hipertrófica concomitante por la dificultad para el despliegue de la porción intraventricular del dispositivo. Por todo lo anterior, la importancia de realizar un estudio de imagen completo a todos los pacientes en el proceso de selección es notable^{68,69}.

4.2- Selección del tamaño de la prótesis

Como se ha señalado previamente, existen diferentes tamaños de prótesis CoreValve con el objetivo de que exista una mejor adaptación de la prótesis al anillo aórtico nativo del paciente, minimizando de este modo el riesgo de complicaciones. Desplegar una prótesis demasiado pequeña para la raíz aórtica del paciente en cuestión puede conducir a migración de la prótesis, mismatch o regurgitación aórtica paravalvular. Implantar una prótesis demasiado grande para la raíz puede ocasionar traumatismo de la raíz aórtica, obstrucción de ostia coronarios, dificultad para la movilidad de velos por infraexpansión del stent, regurgitación intraprotésica o disfunción valvular mitral por interferencia de la porción intraventricular del stent.

Como se muestra en la siguiente imagen, la prótesis CoreValve se encuentra montada sobre una malla metálica alargada, o stent, cuya porción cilíndrica inferior es desplegada dentro del tracto de salida ventricular izquierdo, la cintura a nivel de los senos de Valsalva, y su parte superior, en forma de embudo, queda fijada en la unión sinotubular o por encima de ella.



El tamaño protésico está determinado por el diámetro externo del extremo ventricular. La prótesis de 23 mm es adecuada para anillos aórticos nativos de 18-20 mm, y diámetros de

aorta ascendente ≤ 34 mm, según la casa comercial. La prótesis de 26 mm es adecuada para anillos aórticos nativos de 20-23 mm, y diámetros de aorta ascendente ≤ 40 mm. La prótesis de 29 mm es adecuada para anillos aórticos nativos de 23-26 mm, y diámetros de aorta ascendente ≤ 43 mm. Y la prótesis de 31mm es adecuada para anillos aórticos nativos de 26-29 mm, y diámetros de aorta ascendente ≤ 43 mm.

Para decidir el tamaño de la prótesis a implantar, por tanto, es imprescindible realizar una determinación de las dimensiones de anillo y raíz aórticos lo más precisa y fidedigna posible. Las medidas deben ser mucho más precisas y meditadas en los pacientes con diámetros de anillo aórtico nativo que se encuentran en el límite entre la indicación de dos tamaños protésicos. Para ello, inicialmente se utilizaba un sistema multimodal basado en una combinación de las medidas de raíz aórtica (diámetros del anillo, sinosinusal, unión sinotubular y aorta ascendente tubular) mediante ecocardiograma transtorácico (ETT) y transesofágico (ETE)⁷⁰, aortografía, tomografía computarizada (TC) multidetector y/o Resonancia Cardíaca^{71,72}. Se decidía implantar una prótesis 26mm cuando todas las técnicas de diagnóstico por imagen arrojaban mediciones del anillo aórtico de 20-23 mm, y una válvula aórtica de 29mm cuando el anillo aórtico medía más de 23 mm en todas las técnicas; si había alguna discrepancia entre las mediciones, la decisión se basaba en el tamaño de anillo aórtico obtenido en el mayor número de técnicas concordantes⁷³.

Las medidas mediante ETE se realizan en plano medioesofágico a 120°, en fase telediastólica y aplicando zoom, desde borde interno a borde interno de la pared aórtica. El anillo aórtico se mide de forma perpendicular al eje largo de la raíz aórtica, entre el punto endotelial que trisecta la pared aórtica posterior, la comisura de la cúspide no coronariana y la comisura del velo mitral anterior, y el punto que divide la pared aórtica anterior y la comisura de la cúspide coronaria derecha. Puede ser necesario confirmar la

exactitud de estos puntos observando el movimiento de los velos antes y después del “frame” elegido para las medidas. Las medidas de raíz aórtica mediante ETT se realizan en los mismos puntos que en ETE, en la proyección paraesternal de eje largo, aplicando zoom^{68,74}. Se ha mostrado una buena correlación entre las medidas por ETT y por ETE⁷³, aunque según algunos estudios el ETT tiende a infraestimar el tamaño del anillo unos 2mm respecto al ETE⁷⁵.

Las imágenes angiográficas necesarias incluyen una ventriculografía izquierda en proyección oblicua anterior derecha a 30° y una aortografía en proyección oblicua anterior izquierda a 45°. Las medidas del anillo aórtico se realizan en esta última proyección con la ayuda de un catéter calibrado en la aorta⁷⁶.

La técnica que permite una mejor aproximación tridimensional a día de hoy para las medidas del anillo aórtico en la selección del tamaño de la prótesis en TAVI es el TC multidetector con sincronización electrocardiográfica y contraste yodado intravenoso en fase arterial, y es por tanto la más utilizada actualmente, siempre con apoyo del resto de técnicas en caso de dudas o tamaños limítrofes. Las medidas se llevan a cabo en telediástole, mediante reconstrucciones multiplanares de proyecciones coronales y sagitales (oblicua paraaxial) eligiendo el mejor plano de visualización en cada paciente. Así se pueden hacer medidas de diámetros, perímetro y área valvulares; se ha evidenciado que la mayor parte de los anillos no son de morfología circular sino oval. Algunos estudios, sobre prótesis Edwards, ya mostraron que la decisión del tamaño de la prótesis para TAVI basándose en datos de TC del anillo aórtico permite reducir la aparición de regurgitación paravalvular por un mejor ajuste del dispositivo al anillo^{77,78}. Un estudio prospectivo, multicéntrico y controlado, mostró que la implementación de un algoritmo de determinación tridimensional del área del anillo aórtico mediante TC reduce la incidencia de regurgitación periprotésica más que leve y del objetivo combinado de

muerte intrahospitalaria, rotura anular aórtica y leak severo⁷⁹. De hecho, hoy en día y a partir de fechas posteriores a nuestro periodo de inclusión, los fabricantes de la prótesis CoreValve recomiendan la elección del tamaño de la prótesis Evolut según el perímetro del anillo y/o el área del mismo medida de forma tridimensional con TC multicorte.

Tamaño de prótesis	Medidas de anillo aórtico		Diámetro sinosinusal	Altura de los senos de Valsalva
	Diámetro	Perímetro		
Evolut R 23	18-20 mm	56.5-62.8 mm	≥ 25 mm	≥ 15 mm
Evolut R 26	20-23 mm	62.8-72.3 mm	≥ 27 mm	≥ 15mm
Evolut R 29	23-26 mm	72.3-81.7 mm	≥ 29 mm	≥ 15 mm
Evolut R 34	26-30 mm	81.7-94.2 mm	≥ 31 mm	≥ 16 mm

Criterios para la elección del tamaño de prótesis Evolut R en base a medidas TC multicorte. Recomendaciones de Medtronic.

No hay que olvidar que, además de las medidas del anillo aórtico, las correspondientes al resto de componentes de la raíz aórtica y aorta ascendente son relevantes para el resultado final tras el implante de una prótesis de determinado tamaño⁶⁹.

4.3- Procedimiento

El implante de la prótesis se lleva a cabo bajo anestesia general o bajo sedación profunda, anticoagulando con heparina sódica para mantener un tiempo de coagulación por TTPA > 300 segundos. La anticoagulación puede revertirse al final del procedimiento mediante la administración de Sulfato de Protamina, aunque puede no ser necesario en el acceso transfemoral si existe bajo riesgo de sangrado.

El acceso arterial periférico de elección es el femoral retrógrado con cateterización venosa femoral simultánea, utilizando un tamaño de catéter de 18F, para lo cual es necesario un diámetro de arteria ilíaca de al menos 6mm. Otro acceso arterial posible, en caso de imposibilidad para el femoral por anatomía y/o patología vascular del paciente, es la arteria subclavia bajo disección quirúrgica.

Es preciso el uso de marcapasos transitorio en todos los casos, tanto para la estimulación ventricular rápida durante la liberación de la prótesis, como por el riesgo de bradicardia por bloqueo auriculoventricular como posible complicación.

Se coloca un catéter Pigtail en la raíz aórtica para el control por aortografía. Posteriormente la válvula aórtica estenótica se cruza con una guía rígida y se lleva a cabo una valvuloplastia aórtica con balón, de 20 mm a 23 mm de tamaño en función del diámetro del anillo aórtico, simultaneando estimulación ventricular rápida por marcapasos a 160-220 lpm para evitar la eyección contra el balón inflado. La realización de una aortografía durante el máximo inflado puede proporcionar información útil de la ubicación de los ostia coronarios en relación al anillo, para mayor seguridad. A continuación se hace un intercambio por el sistema del catéter 18F precargado con la prótesis plegada, y se sitúa dicho sistema 5-10 mm por debajo del plano valvular. Progresivamente se va retirando la vaina para conseguir la autoexpansión de la prótesis en posición ideal. Se ha sugerido que el cambio en la estrategia de implantación consistente en liberar la prótesis a una profundidad de 4-6 mm podría reducir la necesidad de implantación de marcapasos definitivo, por una menor incidencia de bloqueo AV de alto grado secundario a la interferencia mecánica del “stent” con el sistema de conducción a nivel septal, sin aumentar de forma excesiva el riesgo de embolización del dispositivo⁸⁰.

La adecuada orientación de la raíz aórtica durante la visualización del procedimiento es crítica para el posicionamiento preciso del “stent” a lo largo de la línea central de la aorta

ascendente y perpendicular al plano valvular. El enfoque estándar se basa en la identificación de 2 planos ortogonales angiográficos, sin embargo el TC multidetector realizado previo al procedimiento permite predecir la angulación idónea del angiograma de la raíz, facilitando el procedimiento y reduciendo el número de inyecciones de contraste, el tiempo total y la dosis de irradiación total de paciente y personal⁷⁶.

Antes de finalizar el procedimiento se comprueba la posición y la función del dispositivo mediante angiografía y, si es necesario, mediante ecocardiograma. Si existe insuficiencia aórtica de grado angiográfico > 2, se realiza posdilatación con balón y/o tracción de la válvula para su adecuado reposicionamiento, según se vea conveniente.

El cierre del acceso femoral se efectúa mediante dispositivo Prostar®. En caso de acceso subclavio se requiere cierre quirúrgico.

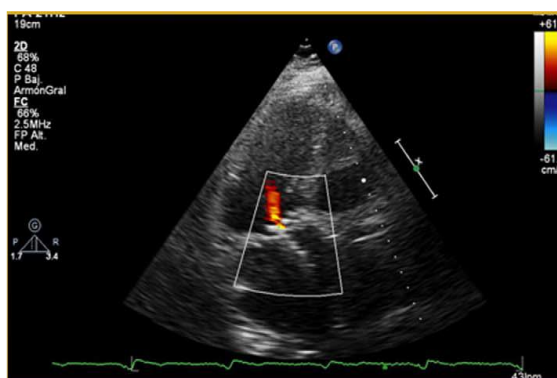
En todo momento hay que tener disponible material y personal para realizar un eventual ecocardiograma, transesofágico o transtorácico, ante la necesidad de mejor valoración de la valvuloplastia inicial, la altura y correcta alineación coaxial de la prótesis, la valoración de la regurgitación aórtica y/o ante la sospecha de complicaciones^{69,71,81}. Las nuevas imágenes de fusión sincronizada in vivo de ETE y fluoroscopia pueden permitir una mejor guía del procedimiento⁶⁹.

4.4- Complicaciones

Las posibles complicaciones de la TAVI, concretamente de la prótesis CoreValve, son tanto las propias de una prótesis valvular aórtica como las derivadas del procedimiento, superponiéndose además la complejidad basal de un paciente pluripatológico de alto riesgo y con enfermedad aterosclerótica diseminada. Destacan:

- Bloqueos cardiacos. La alteración de la conducción cardiaca más frecuente tras el implante es el bloqueo de rama izquierda⁸². En cuanto a bloqueos avanzados se ha reportado que hasta un 25-40% de los pacientes con prótesis CoreValve presentan indicación de marcapasos definitivo^{83,82,84}. Esto es debido a la interferencia de la porción intraventricular del soporte de la prótesis o “stent” con el sistema de conducción cardiaco a nivel septal. Esta complicación es más frecuente en las prótesis CoreValve que en las Edwards (necesidad de marcapasos definitivo del 4% en estas últimas), debido a un componente más amplio del stent a nivel de TSVI, si bien su objetivo es proporcionar mejor fijación y una posición óptima a la prótesis. Esta complicación es tanto más probable cuanto más baja (intraventricular) quede la posición final de la prótesis. Los trastornos de conducción pueden ser de carácter transitorio, en relación con el edema de la pared ventricular.
- Complicaciones vasculares. Habitualmente en el punto de acceso arterial: roturas, sangrados, pseudoaneurismas, etc.
- Embolismos Arteriales. En la mayor parte de los casos se debe a liberación de placas cálcicas ya sea de la propia válvula aórtica nativa como de ateromas aórticos. La tasa de ictus post-TAVI se sitúa entre el 2% y el 4%^{85,86}.
- Leaks o regurgitaciones protésicas. Pueden ser intravalvulares, mucho menos frecuentes, o paravalvulares. Los leaks paravalvulares leves son muy frecuentes tras TAVI, algo menos con CoreValve que con Edwards-SAPIEN. Los datos de seguimiento de pacientes con prótesis CoreValve muestran una tendencia a la mejoría de los leaks a lo largo del tiempo, probablemente por su autoexpansibilidad progresiva^{87,88}. Los leaks moderados o severos, si bien son una rara complicación, se han visto relacionados con un peor pronóstico del paciente.

Han sido propuestos muchos predictores de la aparición de leaks tras TAVI⁸⁹, siendo el más potente el grado de calcificación valvular^{90,91}, sin olvidar la influencia de la posición del dispositivo: una implantación muy profunda puede producir leaks significativos, ya que la porción valvular estaría situada por debajo del anillo nativo y la sangre puede regurgitar a través del espacio peri-stent, y una alta implantación de la prótesis los puede producir de similar forma^{92,93}.



Leak paravalvular

- Complicaciones más excepcionales son: oclusión de los senos coronarios, rotura anular, perforación ventricular por las guías, y malposición o embolización del dispositivo. En casos de malposición muy evidente, y no corregible por tracción durante el despliegue, se puede solventar colocando un segundo dispositivo solapado (“valve-in-valve”).
- Complicaciones propias de la intervención y comorbilidad del paciente como fibrilación auricular, hemorragias, deterioro de función renal, etc.

4.5- Resultados

El Consorcio VARC-2 ha propuesto definiciones estandarizadas de los objetivos a valorar durante el seguimiento, precoz y tardío, tras TAVI, para intentar homogeneizar los resultados de los diferentes estudios³⁷:

- Se considera éxito del dispositivo: Ausencia de mortalidad periprocedimiento, posicionamiento correcto de la prótesis y funcionamiento adecuado de la misma (sin mismatch prótesis-paciente, con gradiente medio < 20 mmHg o velocidad máxima < 3 m/s, y sin regurgitación protésica moderada o severa).

- Objetivos de seguridad precoz (a los 30 días): Mortalidad por cualquier causa, Ictus, Hemorragia que amenaza la vida, Fallo renal agudo grado 2 ó 3 (incluyendo necesidad de diálisis), Obstrucción coronaria que requiere intervención, Complicaciones vasculares mayores, Disfunción protésica que requiere repetir el procedimiento ya sea de forma percutánea o quirúrgica.

- Objetivos de eficacia clínica (después de 30 días): Mortalidad por cualquier causa, Ictus, Hospitalización por insuficiencia cardiaca descompensada, Disnea clase funcional III o IV de la NYHA, Disfunción valvular (gradiente aórtico medio ≥ 20 mm Hg, área efectiva de la prótesis $\leq 0,9-1,1$ cm² y/o IVD < 0.35 m/s, presencia de leak moderado o severo).

- Se consideran datos de seguridad de la prótesis a los largo del tiempo la ausencia de: Deterioro estructural de la válvula, Disfunción protésica (gradiente aórtico medio ≥ 20 mm Hg, área efectiva $\leq 0,9-1,1$ cm² y/o DVI < 0.35 , presencia de leak moderado o severo), Necesidad de repetir el procedimiento (con nueva TAVI o con prótesis convencional), Endocarditis de la válvula protésica, Trombosis de la válvula protésica, Eventos tromboembólicos, Hemorragia VARC salvo que claramente no esté relacionada con la terapia valvular (por ejemplo, por traumatismo grave).

El seguimiento del funcionamiento de la prótesis percutánea, y sus repercusiones hemodinámicas, debe ser realizado repitiendo ecocardiogramas transtorácicos al menos antes del alta hospitalaria, 6 meses después de la implantación, 1 año después del procedimiento y anualmente desde entonces. En cada punto de seguimiento se debe valorar la posición de la válvula, la función y anatomía del ventrículo izquierdo, tamaño y función del ventrículo derecho, signos de estenosis de la válvula aórtica protésica así como grado y tipo de regurgitación protésica³⁷.

Desde el primer implante de una prótesis CoreValve, en el año 2006, hasta la publicación de la presente tesis doctoral, diversos estudios han sido publicados mostrando los datos de seguimiento de la prótesis CoreValve desde diferentes ángulos. Estos incluyen tanto series cortas^{32,33,94}, algunas incluyendo los pacientes del Hospital Universitario Reina Sofía^{35,82,95}, como grandes estudios multicéntricos^{36,96,97,86}.

Todos ellos muestran un buen resultado inicial, con caída de los gradientes transaórticos a niveles no obstructivos, y mejoría de la morbimortalidad a corto^{32,33,35,94} y largo plazo^{36,95,96,98,99}. Las complicaciones periprocedimiento más comunes reportadas son deterioro de la función renal, aparición de pseudo-aneurismas a nivel de los accesos arteriales, trastornos del ritmo (más frecuentemente bloqueos auriculoventriculares de alto grado que precisan de marcapasos definitivo, pero también taquiarritmias como fibrilación auricular), accidente vascular cerebral y perforación cardíaca debida al cable del marcapasos transitorio¹⁰⁰.

La mortalidad periprocedimiento se sitúa en torno al 6%, la mortalidad a los 30 días sobre el 5-12%, según la serie, al año del implante en torno al 15%, y sobre el 20-36% a los 24 meses. Se han señalado varios factores relacionados con la mortalidad a medio-largo plazo tras TAVI, entre los que cabe destacar la existencia de comorbilidades (diabetes, insuficiencia cardíaca, FEVI < 40%, insuficiencia renal, enfermedad cerebrovascular,

EPOC, y enfermedad coronaria) y la regurgitación paravalvular ≥ 2 . La mayor parte de los pacientes presentan regurgitaciones paravalvulares como mucho de grado I^{32,98,99}, y su severidad tiende a no modificarse o incluso disminuir con el paso del tiempo^{96,86}.

En cuanto a los síntomas, se han visto claras mejorías de unos o dos grados de la clase funcional de la NYHA en la mayoría de los pacientes tratados con CoreValve. También se han mostrado datos favorables en cuanto al remodelado ventricular izquierdo y mejoría de la actividad neurohormonal (niveles de BNP), con datos significativos de regresión de la hipertrofia ventricular y de la disfunción diastólica^{101,102,103,104}.

A día de hoy existen tres grandes estudios con prótesis CoreValve: los ensayos clínicos CoreValve US High Risk Pivotal Trial y CoreValve US Extreme Risk Pivotal Trial, y el estudio ADVANCE.

El estudio prospectivo multicéntrico ADVANCE⁹⁷ incluyó a 1015 pacientes, con estenosis aórtica severa sintomática y alto riesgo quirúrgico, a los que se les implantó una prótesis CoreValve. Los resultados a uno y doce meses mostraron una mejora significativa de los parámetros hemodinámicos y un aumento en el área efectiva del orificio valvular aórtico. A los 30 días, la mortalidad por todas las causas fue del 4,5%, la mortalidad cardiovascular del 3,4%, y la tasa de accidente cerebrovascular del 3,0%; la tasa de sangrado mayor fue de 4,0%. A los 12 meses las tasas de mortalidad por todas las causas, muerte cardíaca y accidente cerebrovascular fueron 17,9%, 11,7% y 4,5%, respectivamente. Los pacientes con leaks paravalvulares moderados o severos al alta hospitalaria presentaron una mortalidad cardiovascular casi dos veces más alta a los 12 meses en comparación con los que presentaban leak leve o ausencia de leaks. Los datos de seguimiento fueron, en general, más favorables que los del estudio multicéntrico con la prótesis Edward, el estudio PARTNER³⁴, sugiriendo un mejor perfil hemodinámico de la prótesis CoreValve.

Los estudios CoreValve US Pivotal Trial^{96,105} conforman un reciente ensayo clínico aleatorizado multicéntrico con prótesis CoreValve en comparativa con SVAo quirúrgica. La mortalidad global al año fue inferior en el grupo de TAVI que en el de prótesis convencional (14,2% frente a 19,1%, $p < 0,001$ para no inferioridad y $p = 0,04$ para superioridad). La incidencia de eventos adversos cardiovasculares al año fue significativamente inferior en el grupo de TAVI (20,4% versus 27,3%; $p = 0,03$). No se documentaron tasas superiores de accidente cerebrovascular en el grupo de TAVI, en contra de lo reportado en el estudio PARTNER A. La incidencia de regurgitación aórtica moderada o severa tras el implante fue del 6,1%, mejorando en el seguimiento a 12 meses. Los buenos resultados reportados persisten a los dos años de seguimiento^{86,106} con tasas de mortalidad global del 22.2% para TAVI y del 28.6% para prótesis convencional ($p < 0.05$); la menor incidencia de ictus persiste a los dos años, pudiendo deberse, según proponen, a una mayor aparición de fibrilación auricular tras cirugía abierta.

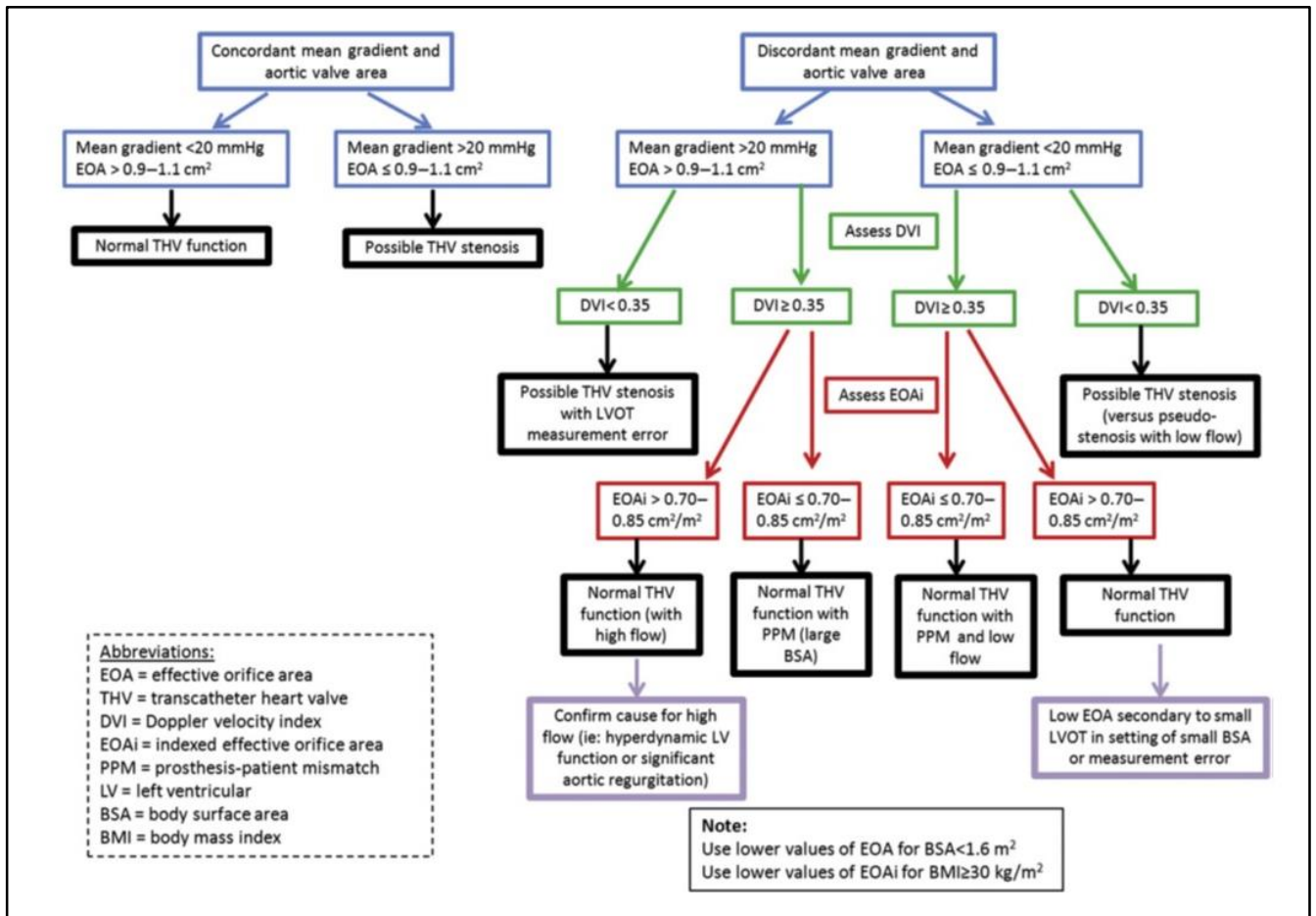
Hasta el momento se han realizado muy pocas comparaciones directas entre distintos modelos de válvula aórtica percutánea. Un estudio monocéntrico previo no randomizado entre prótesis CoreValve y Edwards SAPIEN mostró gradientes transprotésicos menores en CoreValve pero mayor incidencia de leaks, no obstante el número total y la severidad de los mismos era mayor en la prótesis Edwards¹⁰⁷. En el estudio CHOICE, un estudio aleatorizado multicéntrico alemán que compara el éxito inicial de TAVI con prótesis CoreValve versus con prótesis Edwards de nueva generación (Edwards XT), el objetivo primario compuesto de éxito inicial fue mayor con el dispositivo expandible con balón, Edwards XT. Esto es debido a una menor aparición de insuficiencia paravalvular mayor que leve y a una menor tasa de implante de un segundo dispositivo para lograr un resultado hemodinámico aceptable¹⁰⁸. La incidencia de ictus sí fue mayor con la prótesis Edwards XT. Cabe destacar que la prótesis Edwards XT fue especialmente diseñada para

reducir la incidencia de leaks respecto a su predecesora, lo cual explica que los datos de comparación indirecta en este sentido entre los estudios PARTNER y CoreValve US Pivotal parezcan contradictorios al estudio CHOICE. Así mismo, los nuevos criterios VARC-2 no consideran falta de éxito primario la necesidad de implantar dos dispositivos dentro del mismo procedimiento, a diferencia de los criterios VARC utilizados en el estudio CHOICE.

5. MISMATCH

La aparición de mismatch prótesis-paciente (MPP) es una complicación posible de cualquier prótesis valvular, tanto quirúrgica como TAVI. El MPP fue descrito por primera vez por Rahimtoola¹⁰⁹ en 1978 como la existencia de un área protésica efectiva inferior al área de una válvula nativa normal. Según la definición vigente, entendemos por MPP la existencia de un área valvular protésica efectiva disminuida en relación a la superficie corporal del paciente, resultando en gradientes transprotésicos significativamente elevados para una prótesis anatómicamente normofuncionante y, en definitiva, en una baja capacidad para mantener un gasto cardiaco adecuado para la perfusión y oxigenación tisular óptimas para las necesidades específicas de dicho paciente.

Para determinar la existencia de mismatch prótesis-paciente, por tanto, es necesario calcular los gradientes transvalvulares y el área protésica efectiva (EOA). Estas medidas se llevan a cabo extrapolando los métodos que se aplican para las válvulas nativas¹¹⁰, y posteriormente se ponen en relación con la superficie corporal del paciente. Hay que tener en cuenta que en ocasiones estas medidas no son concordantes entre sí, y que en pacientes de tamaño-peso extremos los valores pierden fiabilidad. En los criterios VARC-2 se sugiere un algoritmo para valorar la existencia de estenosis protésica aórtica³⁷:



La determinación del área protésica efectiva (EOA = “Effective Orifice Area”) de una prótesis por ecuación de continuidad es un mejor índice de función valvular que la determinación aislada de gradientes. Se calcula extrapolando los métodos para medir el área valvular aórtica nativa, mediante la fórmula

$$EOA = \text{Volumen sistólico} / IVT$$

donde IVT es la integral velocidad tiempo a través de la prótesis determinada por doppler continuo. El volumen sistólico se deriva generalmente del área de sección transversa proximal a la prótesis aórtica (TSVI) multiplicada por la IVT del flujo por doppler

pulsado en ese sitio. Al estimar el EOA de las válvulas transcáteter por el método de la ecuación de continuidad se recomienda utilizar el diámetro y la velocidad del TSVI medidos inmediatamente proximal al stent de la prótesis; el EOA obtenido por este método muestra mejor correlación con el gradiente transprotésico y menor variabilidad intra e interobservador¹¹¹. Usar el tamaño rotulado de una válvula protésica, según la casa comercial, para calcular el EOA no se considera válido por la discrepancia significativa entre estas mediciones y los datos de vida real. En ocasiones, una simplificación de la ecuación de continuidad es el Índice de Velocidad Doppler (IVD), que consiste en la relación entre la velocidad del flujo proximal a la válvula, en TSVI, y la velocidad del flujo a través de la prótesis, obviando la medición del diámetro del TSVI; para los estudios seriados, es razonable utilizar el IVD¹¹⁰, dada la supuesta estabilidad en el diámetro TSVI en un mismo paciente, pero no es adecuado para valoraciones basales más precisas; además, los criterios de severidad según el índice de velocidad doppler (IVD) vienen definidos asumiendo un diámetro estándar del TSVI, por lo que pierden fiabilidad para diámetros de TSVI > 25 mm.

Como consenso, en las prótesis aórticas se considera MPP la existencia de un EOA ≤ 0.85 cm²/m² y MPP severo de un EOA ≤ 0.65 cm²/m²^{37,110,112}. No obstante, aumentos en el seguimiento de un mismo paciente de > 10 mmHg en el gradiente transprotésico medio, disminuciones del EOA > 0.3-0.4 cm², o reducciones en el IVD > 0.1-0.3, deben ponernos en alerta sobre el posible desarrollo de disfunción protésica.

La existencia de MPP tras el implante de una prótesis aórtica quirúrgica es relativamente frecuente (20-70% con un promedio de 41%), siendo menor la incidencia de MPP severo (2-20% con un promedio de 11%)^{112,113}. Todas las válvulas aórticas protésicas se pueden considerar ciertamente estenóticas de base, debido a la necesidad de un material externo de soporte de los velos/discos que se ancla al anillo aórtico nativo, y que reduce por tanto

su superficie efectiva de eyección. Este hecho es tanto más relevante cuanto menor es el anillo aórtico nativo del paciente: para prevenir el mismatch en pacientes con anillo aórtico pequeño se ha recurrido clásicamente a procedimientos quirúrgicos de ampliación anular o de reemplazo completo de la raíz aórtica, aumentado por ende el riesgo quirúrgico, o bien al implante de prótesis biológicas sin soporte y homo/autoinjertos, aumentando la complejidad y los tiempos de bypass cardiopulmonar. Un estudio de Shrestha et al. comparó los resultados de prótesis aórticas quirúrgicas convencionales frente a los de prótesis sin soporte en dos grupos de pacientes ancianos (> 75 años) con anillo aórtico pequeño (< 22mm): aunque no se alcanzó significación estadística debido al pequeño número de pacientes, la cohorte sin soporte presentó menor tasa de mortalidad a los 30 días y a los 5 años¹¹⁴.

La aparición de mismatch en prótesis aórticas convencionales ha mostrado tener un valor pronóstico deletéreo en múltiples ocasiones. Así se ha reportado, tanto en metanálisis¹¹³ como en otros estudios destacables¹¹⁵, un aumento de la mortalidad por cualquier causa de hasta el 31% de 1 a 5 años de seguimiento en los casos de mismatch severo, así como en los pacientes con mismatch de cualquier grado que presentaban deterioro de FEVI previo a la cirugía, respecto a los pacientes sin MPP. Del mismo modo se han evidenciado otros datos indicadores de mala evolución en los pacientes con MPP aórtico tras cirugía convencional, como son reducción de la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y del diámetro diastólico VI, reducción de la reserva coronaria, peor clase funcional de la NYHA, mayor aparición de insuficiencia renal aguda y aumento del número de eventos cardiovasculares en el seguimiento. Se ha postulado un peor pronóstico en los pacientes con MPP más jóvenes¹¹⁶ y en aquellos de sexo femenino¹¹⁵, probablemente en relación con mayores necesidades metabólicas en el primer caso y con un menor tamaño del anillo

aórtico nativo en el segundo. Los pacientes con mayor superficie corporal¹¹⁶ y/o con disfunción renal también parecen tener peor evolución¹¹⁷.

Respecto al mismatch tras implante percutáneo de prótesis aórtica existe menor evidencia hasta este momento. Estudios recientes¹¹⁸ han mostrado, tanto con prótesis Edwards^{117,119,120} como con prótesis CoreValve^{92,121,122,123,124}, una menor incidencia de MPP, y de MPP severo, tras TAVI respecto a las prótesis quirúrgicas; siendo esta diferencia más marcada en pacientes con anillo aórtico nativo de pequeño tamaño^{119,125}. La incidencia global de MPP tras TAVI se estima en 24-48% (8-18% de MPP severo)^{118,117,121,122,126,127}.

Parece existir un mejor perfil hemodinámico, mantenido en el seguimiento, en los pacientes con MPP tras TAVI frente a MPP tras cirugía, por ejemplo se ha observado mayor regresión del remodelado ventricular izquierdo, a pesar del mismatch, tras TAVI que tras prótesis quirúrgica convencional^{126,117,118}, así como mejor FEVI al seguimiento a 12 meses¹²³. El mejor perfil hemodinámico de la TAVI se mantiene incluso al comparar con las prótesis quirúrgicas sin soporte. Un estudio reciente¹²⁸, comparando resultados de TAVI con la prótesis biológica sin soporte 3f Enable, demostró que la prótesis transcatóter tiene un mejor perfil hemodinámico que la quirúrgica en términos de área efectiva, gradiente transvalvular medio y aparición de MPP; sin embargo, la regurgitación periprotésica fue más frecuente tras TAVI, en probable relación con “gaps” perianulares por calcio remanente a falta de procedimientos quirúrgicos de descalcificación anular aórtica. La supervivencia a medio plazo de los pacientes fue comparable.

El efecto pronóstico del mismatch tras TAVI aún es tema de discusión, existiendo resultados contradictorios entre los estudios que muestran menor supervivencia asociada a MPP severo^{117,121} y los que no han establecido diferencias significativas frente a los pacientes sin MPP^{118,122,124,120}.

Un estudio monocéntrico publicado hace tres años, que incluía 166 pacientes con prótesis CoreValve, mostró una prevalencia de MPP moderado del 35% y de MPP severo del 9%, siendo el MPP severo un predictor independiente de mortalidad a los 3 años¹²¹. Otros estudios monocéntricos no han publicado resultados consistentes.

En los últimos años se han llevado a cabo varios metanálisis sobre TAVI en los que se analizaron datos referentes al mismatch. Uno de ellos, subanálisis de la cohorte A y de la cohorte continua no randomizada del estudio PARTNER¹¹⁷, demostró menor prevalencia de MPP al alta hospitalaria en el grupo de TAVI frente al grupo de prótesis quirúrgicas; aun así, la aparición de MPP severo fue de casi el 20% en el grupo de TAVI. La realización de procedimientos “valve-in-valve” no influyó en la aparición de MPP, pero sí la postdilatación con una relación inversa. No obstante, no se documentó peor evolución clínica, en cuanto a mortalidad por cualquier causa a dos años, de forma significativa en los pacientes con MPP tras TAVI, a diferencia del brazo quirúrgico. Esto podría ser debido a la regurgitación protésica tras TAVI como factor de confusión, según los propios autores.

El segundo metanálisis a destacar, más reciente y con prótesis CoreValve, es el subanálisis de mismatch dentro del estudio US CoreValve High Risk Pivotal Trial¹²². En este caso se documentó una incidencia de MPP severo del 6.2%, significativamente menor en comparación con prótesis convencional (20-28% en este grupo) y llamativamente inferior a los datos con prótesis Edwards. Además, la regresión de la masa ventricular izquierda a 1 año fue mayor para TAVI frente a cirugía (6,8% vs 15,1%) en pacientes con MPP severo. A los 12 meses, la tasa de mortalidad por todas las causas y de fracaso renal agudo fue significativamente mayor en todos los pacientes (TAVI y cirugía) con MPP severo; hubo una tendencia no significativa a un peor pronóstico en los

pacientes con mismatch (moderado + severo), tras prótesis CoreValve, frente a los que no lo presentaban.

Otro metanálisis sobre mismatch tras TAVI, publicado en 2016¹¹⁸, mostró prevalencias de MPP del 35% (8% de MPP severo), significativamente menores en comparación con prótesis quirúrgicas. Se observó tendencia a una peor supervivencia en los pacientes con mismatch severo, pero sin alcanzar significación estadística, y una peor clase funcional de la NYHA a los 6 meses en los pacientes con MPP de cualquier grado.

Ninguno de estos estudios ha reportado el impacto del MPP en la aparición de eventos clínicos mayores como ictus u hospitalización por insuficiencia cardiaca. Es más, aún hay aspectos que no están del todo definidos en la literatura publicada hasta el momento, como la relación entre MPP tras TAVI y la clase funcional NYHA o los posibles factores predictores de MPP severo. Se han lanzado algunas propuestas de factores predictores de MPP como son el tener un anillo aórtico nativo y/o diámetro del tracto de salida ventricular izquierdo (TSVI) más pequeños, una mayor superficie corporal del paciente, menor edad, peor FEVI y/o la existencia de enfermedad pulmonar crónica con necesidad de oxígeno domiciliario^{117,118,121,122,127,129}. Las prótesis CoreValve de menor tamaño se han relacionado con mayor aparición de MPP severo¹²⁴, así como un posicionamiento subóptimo del dispositivo^{92,118}. Si bien, todos ellos necesitan de mayor validación.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El implante de prótesis aórticas percutáneas (TAVI) ha demostrado ser una buena alternativa a la cirugía para los pacientes con estenosis aórtica severa y alto riesgo quirúrgico, mostrando tasas de éxito iniciales de 75-88%^{33,34,47,98} y una buena evolución clínico-ecocardiográfica a corto y medio plazo en un gran porcentaje de los pacientes, sin evidencia de reestenosis significativas^{34,48,66,95,130}.

La aparición de mismatch prótesis-paciente es una posible complicación de este procedimiento. A diferencia de lo que ocurre con las prótesis aórticas convencionales, los datos disponibles sobre MPP tras prótesis aórtica percutánea son escasos y, en ocasiones, confrontados. Además, hasta donde sabemos, ninguno de los estudios tras TAVI ha reportado el impacto del MPP en la aparición de eventos clínicos mayores como ictus u hospitalización por insuficiencia cardiaca.

Por todo lo anterior, los objetivos del presente estudio son:

Objetivo principal

Estudiar la prevalencia de “mismatch” y su relación con la evolución clínica a medio plazo en una serie de pacientes sometidos a implante de prótesis percutánea aórtica, la inmensa mayoría con dispositivo CoreValve.

Objetivos secundarios

- Determinar factores predictores asociados a la aparición de mismatch tras TAVI.
- Valorar la evolución a medio plazo de parámetros ecocardiográficos sugestivos de mejoría hemodinámica, en los pacientes con y sin mismatch.

MÉTODOS

1. DISEÑO Y POBLACIÓN

Llevamos a cabo el estudio de una cohorte prospectiva, con período de inclusión entre Abril de 2008 y Diciembre de 2014, de pacientes consecutivos de un único centro con estenosis aórtica severa sintomática y alto riesgo quirúrgico a los que se sometió a un procedimiento de TAVI, en su inmensa mayoría con el sistema autoexpandible CoreValve (Medtronic Inc, Irvine, California, EE.UU.).

En todos los pacientes se llevaron a cabo estudios ecocardiográficos transtorácicos (ETT) previos a la implantación de la prótesis, y a las 72 horas del procedimiento. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes en los que no se pudo llevar a cabo uno o ambos estudios ecocardiográficos programados, así como aquellos sometidos a un procedimiento valve-in-valve.

Se establecieron tres grupos de estudio: ausencia de mismatch prótesis-paciente, presencia de mismatch moderado y presencia de mismatch severo.

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

2. DEFINICIONES

Se definió alto riesgo quirúrgico como un EuroSCORE logístico $\geq 15-20\%$ y/o un STS score $\geq 10\%$.

Se definió MPP como $EOA \leq 0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, diferenciando entre MPP severo para $EOA \leq 0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ y moderado para $EOA > 0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ y $\leq 0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$.

Se definieron como eventos mayores:

- Ictus. Déficit neurológico focal brusco de menos de 24 horas de duración (Accidente Isquémico Transitorio) o de mayor duración con prueba de neuroimagen compatible.
- Insuficiencia Cardíaca que precisa hospitalización. Descompensación de insuficiencia cardíaca izquierda o derecha que precisa tratamiento de rescate intravenoso y/u oxigenoterapia.
- Mortalidad por cualquier causa.

Entendemos por curva de aprendizaje la serie inicial de pacientes a los que se les implantó una prótesis aórtica percutánea, por el mismo equipo intervencionista, bajo el asesoramiento y tutela de un equipo “proctor” externo, hasta adquirir la experiencia y habilidad suficiente para tener autonomía en el procedimiento.

Se definió obesidad como la presencia de un Índice de Masa Corporal (IMC) $\geq 30\text{kg/m}^2$.

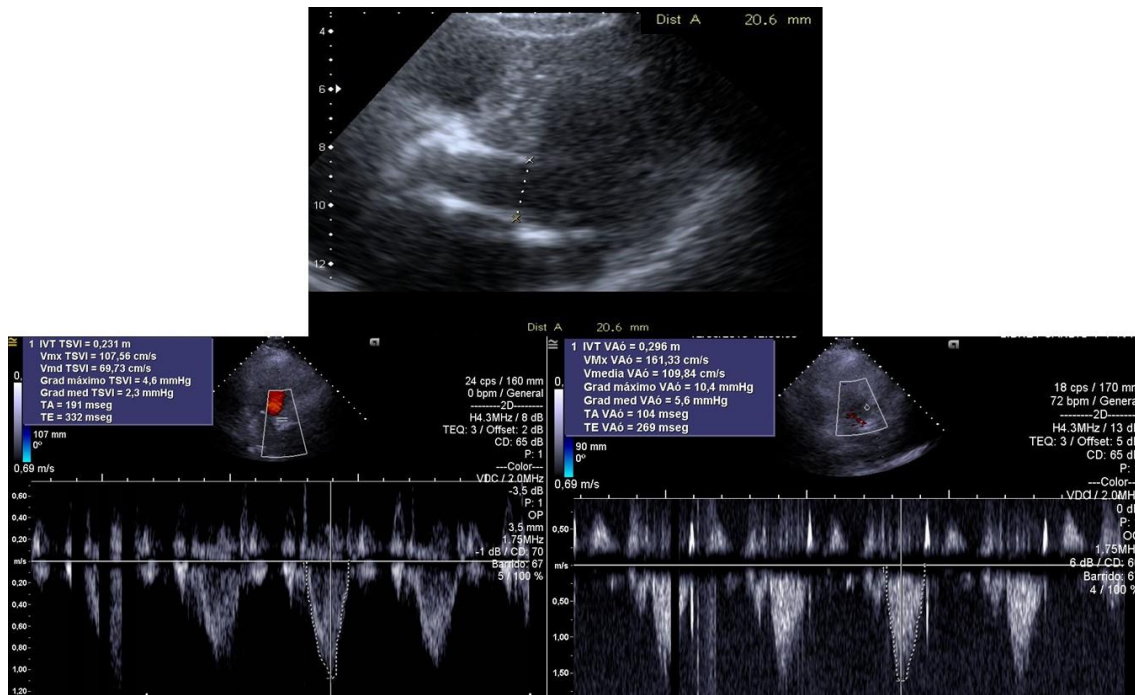
3. ESTUDIO ECOCARDIOGRÁFICO

Los estudios ecocardiográficos se llevaron a cabo con un equipo Philips iE33 (Philips Electronics, Eindhoven, Países Bajos). La sonda transtorácica utilizada fue la sonda multifrecuencia S5-1 MHz. La evaluación ecocardiográfica en todos los casos fue realizada por el mismo cardiólogo experto de nivel III según los criterios para la formación y competencia en la ETT^{131,132}. Se aseguró en todos los estudios una calidad suficiente para hacer mediciones fiables y reproducibles.

Los diámetros del anillo valvular aórtico, la raíz aórtica (a nivel de senos de Valsalva y unión sinotubular) y la aorta ascendente se determinaron en proyección paraesternal de

eje largo incluyendo todas las mediciones en el mismo plano, en mesosístole. La medición se basó en la técnica “inner-inner”, reduciendo al mínimo el margen de error mediante la ampliación de la imagen de acuerdo con las recomendaciones vigentes¹³³. El diámetro del anillo aórtico nativo en dicho corte se midió desde el punto de inserción de la valva no coronariana hasta el punto de inserción de la valva coronariana derecha¹³³. El área de la válvula aórtica nativa se calculó por ecuación de continuidad.

En el ecocardiograma realizado a las 72 horas del procedimiento se calculó el área efectiva de la prótesis aórtica implantada, de acuerdo a las recomendaciones de las sociedades científicas¹³⁴, realizando la división del volumen-latido a nivel de tracto de salida ventricular izquierdo (TSVI) por la integral velocidad-tiempo del chorro de eyección transprotésico (medido por doppler continuo). El volumen-latido se obtiene de multiplicar el área de sección transversal del TSVI por la IVT del chorro de salida medida por doppler pulsado a dicho nivel. Se tuvo especial cuidado en realizar ambas medidas en el mismo punto de referencia, a nivel del extremo ventricular del stent de la prótesis (en visión paraesternal de eje largo para las medidas del TSVI y en apical cinco cámaras para las determinaciones doppler). El área resultante se indexó por superficie corporal, determinada mediante la fórmula de Dubois ($BSA = 0.007184 \times A \text{ (cm)}^{0.725} \times P \text{ (kg)}^{0.425}$, donde BSA es el área de superficie corporal, A la altura, y P el peso)¹³⁵.



Pasos para el cálculo del EOA de una prótesis CoreValve mediante ETT. Arriba: medida del diámetro del tracto de salida VI. Abajo a la izquierda: determinación de la integral velocidad-tiempo eyectiva en TSVI por doppler pulsado. Abajo a la derecha: determinación de la integral velocidad-tiempo transprotésica eyectiva por doppler continuo.

La evaluación ecocardiográfica en todos los estudios se completó mediante la medición de otros parámetros habituales, según recomendaciones vigentes^{110,133}: fracción de eyección y volúmenes del ventrículo izquierdo utilizando la fórmula de Simpson biplanar; diámetros telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo en modo M; espesores de pared septal y pared posterior en modo M en fase telediastólica; gradiente transvalvular aórtico máximo y medio según la fórmula de Bernouilli modificada (realizando un promedio de 3 ciclos cardíacos en ritmo sinusal y 5 ciclos en pacientes con fibrilación auricular); evaluación de valvulopatía mitral asociada y su severidad; presencia, grado y localización de la regurgitación protésica aórtica.

4. ELECCIÓN DEL TAMAÑO DE LA PRÓTESIS Y PROCEDIMIENTO DE IMPLANTE

4.1- Elección del tamaño de la prótesis

La elección del tamaño de prótesis a implantar se basó en la combinación de las medidas del anillo aórtico por ecocardiograma transesofágico (ETE), tomografía cardíaca (TC) y aortografía⁷³.

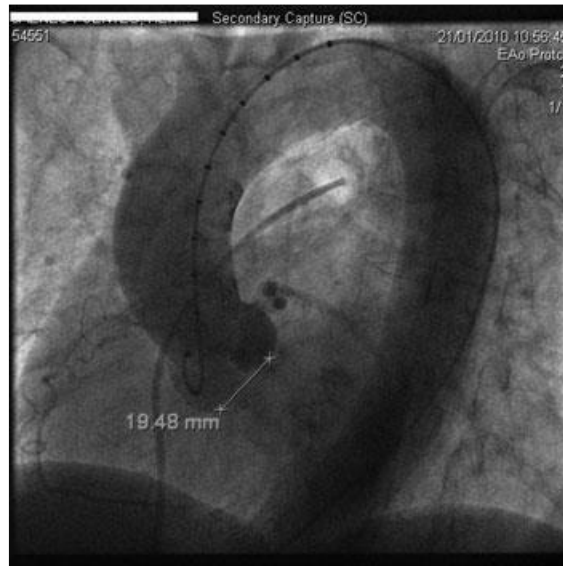
Ecocardiograma transesofágico: las medidas de anillo y raíz aórticos se llevaron a cabo en plano medioesofágico a 120°, en fase telediastólica y aplicando zoom, mediante la técnica inner-inner. El anillo aórtico se midió de forma perpendicular al eje largo de la raíz aórtica.



Medida de anillo aórtico por ETE

Aortografía Calibrada: Se obtuvo una angiografía aórtica en todos los pacientes, para llevar a cabo las medidas del anillo aórtico. Todos los estudios fueron realizadas con el mismo equipo de General Electric® por un experto en hemodinámica, promediando tres ciclos cardiacos consecutivos en telediástole. Las medidas del anillo aórtico se realizaron en la proyección oblicua anterior izquierda de 45°, con la ayuda de un catéter calibrado en la aorta, desde la inserción de las valvas aórticas en los senos en el punto más bajo; las

medidas de raíz aórtica y aorta ascendente se realizaron a dichos niveles de forma paralela al anillo aórtico.



Medida de anillo aórtico por angiografía

TC Multidetector: Todos los estudios se realizaron con equipos de VCT General Electric Light Speed, con sincronización ECG y administrando contraste yodado. Las mediciones del anillo fueron realizadas por un radiólogo experto, al final de la diástole. Se calculó la media de las medidas efectuadas en tres tiempos consecutivos, y en dos proyecciones ortogonales, coronal y oblicua paraxial o sagital.



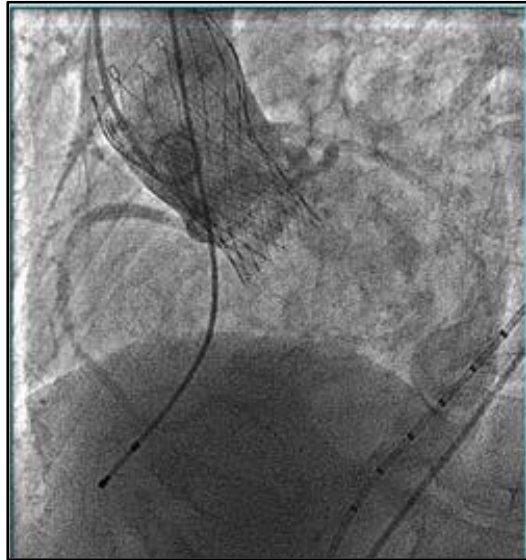
Medidas de raíz aórtica mediante TC

Se implantó una prótesis de 26mm cuando todas las técnicas de diagnóstico por imágenes proporcionaron mediciones de anillo aórtico de 23-20 mm, y una válvula de 29mm cuando el anillo aórtico midió más de 23 mm en todas las técnicas. Si hubo alguna discrepancia en las mediciones obtenida, el tamaño del anillo aórtico resultante en el mayor número de técnicas fue el utilizado para seleccionar el tamaño de la prótesis a implantar.

4.2- Procedimiento de implante

En todos los casos se implantaron las prótesis en el laboratorio hemodinámico bajo anestesia general³⁵. El acceso vascular fue arterial femoral, siendo el procedimiento completamente percutáneo en todos los pacientes. Después de implantar un cable de marcapasos transitorio a través de la vena yugular derecha, se puncionó la arteria femoral seleccionada para el implante de la válvula con un introductor de calibre 18F y se preparó un dispositivo de cierre vascular (PROSTAR XL, Abbott Vascular, Abbott Park, IL, EE.UU®). Después de la implantación, se midió el gradiente de presión transaórtico pico-pico y se evaluó la posible regurgitación por aortografía, clasificándose en grados de I a IV de severidad. Se consideró una posición correcta del dispositivo cuando la prótesis valvular aórtica se colocó 4-12 mm por debajo del anillo aórtico nativo (entre 0,5 y 1,5 diamantes en altura) sin embolización de la prótesis valvular y sin lesión de raíz aórtica, obstrucción coronaria ostial y/o despliegue intraventricular incompleto del dispositivo que interfiera con la valva mitral anterior. Tamaño adecuado de la prótesis valvular aórtica: Se comprobó que el pico del gradiente sistólico no era superior a 25 mmHg. Se llevó a cabo postdilatación de la prótesis con balón si se observaba regurgitación mayor de grado II/IV y/o despliegue incompleto de la prótesis⁸⁷.

Se llevó a cabo ETE intraprocedimiento en caso de dudas respecto al tamaño a implantar y/o ante la aparición de complicaciones¹³⁶.



Escopia de Prótesis CoreValve tras su liberación completa

5. SEGUIMIENTO

El seguimiento clínico tras el alta hospitalaria se llevó a cabo mediante tres métodos complementarios:

- visitas de revisión presencial de los pacientes en la consulta externa
- información extraída de las bases de datos sanitarias regionales de atención primaria y especializada
- llamadas telefónicas a los pacientes

En todos los casos se recogieron datos respecto a la aparición de eventos clínicos y/o éxitus, y la presencia y tipo de síntomas. Solo en el caso de las valoraciones presenciales

en consulta, se pudo llevar a cabo un ecocardiograma transtorácico. En dicho ETT se aplicó el mismo protocolo de estudio que en el ecocardiograma realizado a las 72 horas del procedimiento.

Se determinó supervivencia global y supervivencia libre de eventos. Consideramos como eventos clínicos mayores la muerte por cualquier causa, el accidente cerebrovascular y la hospitalización por insuficiencia cardiaca.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variable cuantitativas, tras comprobación de ajuste a la normalidad, se expresan como media \pm desviación estándar, y las variables cualitativas como porcentaje.

Llevamos a cabo comparaciones a tres niveles: pacientes con MPP frente a ausencia de MPP, pacientes con MPP severo frente al resto de la serie, y comparación de los tres grupos entre sí (ausencia de MPP, MMP moderado y MPP severo).

Las pruebas estadísticas utilizadas fueron el test de chi-cuadrado, t de student y ANOVA de un factor para comparación entre grupos, y curvas de Kaplan-Meier y test de rangos logarítmicos para el análisis de supervivencia. Se llevó a cabo un análisis multivariado mediante regresión logística binaria para determinar los factores asociados de forma independiente con la presencia de MPP y de MPP severo. Las variables asociadas de forma significativa ($p < 0.05$) con la presencia de estas condiciones fueron incluidas en los modelos de regression logística, que posteriormente fueron depurados eliminando paso a paso las variables no significativas. Se realizó un análisis multivariado mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox para determinar los predictores independientes de supervivencia libre de eventos mayores. Fueron incluidas inicialmente en el mismo aquellas variables relacionadas de forma significativa ($p < 0.05$) con la

supervivencia libre de eventos en el análisis univariado, así como otras que fueron incluidas por su asociación conocida con el pronóstico en la literatura previa. Posteriormente el modelo fue depurado eliminando paso a paso las variables no significativas. Finalmente, para la comparación de variables ecocardiográficas en el seguimiento, se empleó el test de la t de student para datos pareados.

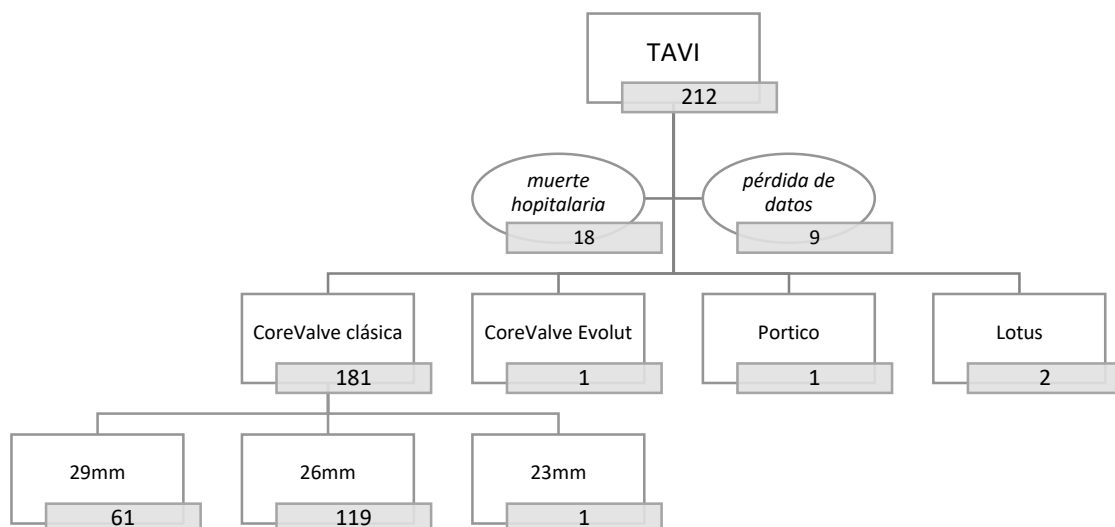
La recogida de datos y los cálculos se realizaron con la ayuda de la aplicación informática SPSS.

RESULTADOS

1. RESULTADOS GENERALES

Durante el periodo de inclusión nuestro equipo llevó a cabo el implante de 212 prótesis aórticas percutáneas en pacientes con estenosis aórtica severa sintomática. Fueron excluidos del presente estudio 27 casos: 18 por muerte hospitalaria previa al alta y 9 por datos incompletos en alguno de los ETT (basal y/o pre-alta). Finalmente, un total de 185 pacientes sometidos a TAVI fueron incluidos.

De la totalidad de casos, a 61 se les implantó una prótesis de 29mm, a 119 una de 26mm, en un paciente la prótesis fue de 25mm y a los cuatro pacientes restantes se les colocó prótesis de 23mm. La prótesis implantada en la gran mayoría de los casos (181 de los 185 pacientes, 97.8%) fue la CoreValve clásica; el resto consistió en una prótesis CoreValve Evolut de 23mm, una Pórtico de 25mm, y dos prótesis Lotus de 23mm.



De los 185 casos de la serie, el 24% (45 pacientes) presentaron MPP, correspondiendo el 6% a MPP severo (11 pacientes) y el 18% a MPP moderado (34 pacientes).

Las características clínicas y ecocardiográficas basales de la serie se muestran en la Tabla 1 (ANEXOS). Se trata de una serie de pacientes de edad avanzada, en su mayoría hipertensos y en grado funcional III de la NYHA, con ventrículos no dilatados, hipertróficos y con función sistólica conservada.

Las comparaciones de los tres grupos en cuanto a sus características clínicas y ecocardiográficas se encuentran reflejadas en la Tabla 2 (ANEXOS).

2. PREDICTORES DE MISMATCH

El MPP fue significativamente más frecuente en las prótesis más pequeñas, presentándose en el 100% de los pacientes con prótesis de 23mm, el 22% de los pacientes con prótesis de 26mm, y 23% de las prótesis de 29 mm; $p = 0.004$. La única prótesis de 25mm no presentó MPP. Se detectó MPP severo en el 50% de las prótesis de 23mm, el 3.4% de las de 26mm, y el 6.6% de las válvulas de 29mm; $p=0.002$. Figura 1 (ANEXOS).

Una mayor superficie corporal del paciente también se relacionó con una mayor incidencia de MPP de forma significativa. Los pacientes con MPP presentaban una superficie corporal media de $1,77\pm 0.16 \text{ m}^2$ y los libres de MPP una superficie media de $1,70\pm 0.17 \text{ m}^2$, $p = 0.02$. La relación permaneció consistente al analizar MPP severo frente al resto de la serie ($1.84\pm 0.10 \text{ m}^2$ versus $1.72\pm 0.17 \text{ m}^2$, respectivamente, $p=0.02$) y al analizar los tres grupos entre sí ($1.84\pm 0.10 \text{ m}^2$ versus $1.75\pm 0.17 \text{ m}^2$ versus $1.7\pm 0.17 \text{ m}^2$ para MPP severo, moderado y sin MPP respectivamente, $p=0.03$).

El menor tamaño del anillo aórtico se asoció a la presencia de MPP, tanto al comparar los tres grupos (20.6 ± 1.9 mm versus 20.5 ± 1.9 mm versus 21.6 ± 2.1 mm, para MPP severo versus MPP moderado versus ausencia de MPP respectivamente, $p=0.02$), como al comparar todos los pacientes con MPP frente a los que no lo tenían (20.5 ± 1.9 mm versus 21.6 ± 2.1 mm, respectivamente, $p=0.004$); aunque esta diferencia no se mantuvo significativa al comparar los pacientes con MPP severo frente al resto de la serie (20.6 ± 1.8 mm versus 21.4 ± 2.1 mm, $p=0.27$).

No hubo diferencias significativas en otros parámetros como posibles predictores de la aparición de MPP (Tablas 1 y 2, ANEXOS).

Se llevó a cabo sobreexpansión de la prótesis con balón intraprocedimiento en 75 pacientes, de ellos el 21.3% presentó MPP (4% MPP severo) frente al 26.6% (7.3% severo) de los que no se habían sobreexpandido, sin diferencias significativas entre grupos ($p = 0.49$ para MPP global, $p=0.53$ para MPP severo).

La aparición de MPP se relacionó de forma significativa con la insuficiencia aórtica (IAo) basal mayor que leve: el 82.5% de los pacientes con MPP presentaba regurgitación aórtica más que leve previo al procedimiento, mientras que solo el 59.7% de los pacientes sin MPP la presentaban, $p = 0.008$. La relación significativa se mantuvo al comparar entre sí a pacientes con MPP severo, MPP moderado y sin MPP (75%, 84.4% y 59.7% con regurgitación aórtica basal, respectivamente, $p=0.02$). No obstante, las diferencias no fueron significativas respecto a la asociación de IAo basal más que leve con MPP severo en comparación con al resto de la serie (el 75.0% de pacientes con MPP severo presentaban dicha regurgitación frente al 64.7% del resto de la serie, $p=0.72$).

En relación a la curva de aprendizaje, 24 de los 185 pacientes están incluidos en este periodo inicial, de los cuales el 4.2% presentó MPP (ninguno MPP severo) frente al 27.3%

de MPP en los 161 pacientes restantes (6.8% MPP severo), $p=0.01$ para MPP global pero $p=0.36$ para MPP severo.

El porcentaje de obesidad entre los pacientes que presentaron MPP fue del 46.7% frente al 30.7% entre los pacientes que no presentaron MPP, $p=0.05$; el 54.5% de pacientes con MPP severo presentaba obesidad frente al 33.3% del resto de la serie, $p=0.15$. Tampoco hubo diferencias significativas entre los tres grupos de MPP severo, moderado y no MPP (54.5% de obesidad vs 44.1% vs 30.7%, respectivamente, $p=0.12$). Los resultados fueron congruentes al analizar el IMC como variable continua (Tablas 1 y 2, ANEXOS).

El valor promedio del EuroSCORE Logístico en los pacientes con MPP fue de $15\pm 9.2\%$ frente a un EuroSCORE medio de $10.5\pm 7.5\%$ en los paciente sin MPP, $p=0.009$. También observamos diferencias significativas en el análisis a tres grupos ($10.5\pm 7.5\%$ versus $15.6\pm 9.4\%$ versus 11.4 ± 8 , para No MPP, MPP moderado y MPP severo respectivamente, $p=0.02$). Sin embargo, las diferencias no fueron significativas entre el grupo de MPP severo y resto de la serie ($11.4\pm 8.1\%$ versus $11.3\pm 8\%$, $p=0.99$).

No hubo relación significativa entre la existencia de EAo severa de bajo gradiente y la aparición de mismatch tras TAVI en nuestra serie: el 5.7% de los pacientes presentaron un gradiente transaórtico medio, mediante ETT, inferior a 40 mmHg, pero la frecuencia de esta afección fue similar en los grupos con y sin PPM. Tablas 1 y 2 (ANEXOS).

En el análisis multivariado encontramos asociación significativa, como predictores independientes de la aparición de MPP: valores más altos del EuroSCORE logístico (OR 1.06, IC95% 1.01-1.12, $p=0.03$), una superficie corporal ≥ 1.72 m² (OR 3.58, IC95% 1.30-9.87, $p=0.01$) y un anillo aórtico de pequeño tamaño (OR 0.73, IC95% 0.55-0.92, $p=0.03$). La presencia de regurgitación aórtica basal mayor que leve, la curva de aprendizaje, y el implante de prótesis pequeña (23mm) se excluyeron durante el análisis

por falta de significación. Se mostraron como predictores independientes de MPP severo el haber implantado la prótesis de 23mm (OR 17.79, IC95% 1.87-179.78, p=0.012) y tener una superficie corporal ≥ 1.72 m² (OR 8.62, IC95% 1.03-72.05, p=0.047); el gradiente aórtico máximo se excluyó durante el análisis por falta de significación. Tabla 3 (ANEXOS).

3. SEGUIMIENTO CLÍNICO

El tiempo de seguimiento medio de la serie fue de 43±23 meses. Un total de 77 pacientes presentaron algún evento mayor; en total hubo 45 fallecimientos, 19 ictus y 39 ingresos por insuficiencia cardiaca. La supervivencia media libre de eventos de la serie fue de 34±26 meses, con una mediana de 45 meses y un rango intercuartílico p25-75 de 23-61 meses.

Los pacientes con MPP severo presentaron una menor supervivencia libre de eventos que el resto de la serie (52% frente a 84% de supervivencia libre de eventos a los 34 meses, respectivamente, p=0.04). No hubo diferencias significativas entre pacientes con MPP global (moderado + severo) frente al resto de la serie (55% frente a 71% de supervivencia libre de eventos a los 34 meses, p=0.12), ni tampoco al comparar entre sí pacientes con MPP severo, moderado y sin MPP (52% versus 58% versus 71% de supervivencia libre de eventos a los 34 meses, p=0.08). Figura 2 (ANEXOS).

Analizando los eventos mayores por separado, los pacientes con MPP presentaron una tendencia, con significación estadística limítrofe, a una peor supervivencia libre de ictus respecto a los paciente sin MPP (81% frente a 94% a los 34 meses, p=0.05). No hubo diferencias entre los pacientes con MPP severo frente al resto de la serie (80% de

supervivencia libre de ictus a los 34 meses frente a 91%, $p=0.11$), ni en la comparación a tres grupos (MPP severo, MPP moderado y No MPP) entre sí (80% versus 82% versus 94% a los 34 meses, $p=0.10$). Figura 3 (ANEXOS).

En cuanto a los ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca, no hubo diferencias significativas en la supervivencia libre de este evento en ninguna de las comparaciones: MPP frente a No MPP (66% versus 83% a los 34 meses, $p=0.32$), MPP severo frente al resto de la serie (52% versus 81% a los 34 meses, $p=0.12$), o MPP severo frente a MPP moderado frente a No MPP (52% versus 71% versus 83% a los 34 meses, $p=0.28$). Figura 4 (ANEXOS).

No hubo diferencias entre grupos en la supervivencia global (muerte por cualquier causa) al seguimiento medio, siendo del 81% para los paciente sin MPP y del 82% para aquellos con MPP, $p=0.73$, ni tampoco al comparar el subgrupo con MPP severo frente al resto de la serie (70% frente a 82% de supervivencia al tiempo de seguimiento, $p=0.29$), ni en la comparación de los tres grupos entre sí (70% para MPP severo, 85% para MPP moderado y 81% para No MPP, $p=0.41$). Figura 5 (ANEXOS).

En el análisis multivariado (Tabla 4, ANEXOS) el MPP severo se mantiene como predictor independiente de peor supervivencia libre de eventos mayores (HR 2.91, IC95% 1.14-7.43, $p=0.03$), junto a la presión sistólica en arteria pulmonar (HR 1.04, IC95% 1.02-1.06, $p < 0.0005$) y la existencia de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) (HR 2.54, IC95% 1.34-4.82, $p=0.004$). Se excluyeron durante el análisis por falta de significación: edad, sexo, EuroSCORE logístico, área de superficie corporal, existencia de fibrilación auricular, tamaño de la prótesis, TAPSE, FEVI, IAo al alta.

4. SEGUIMIENTO ECOCARDIOGRÁFICO

Se obtuvo un primer ETT tras el alta en 166 de los 185 pacientes incluidos (89.7%), realizado a un tiempo medio de 3.7 ± 3.2 meses. El último ecocardiograma de seguimiento, realizado a los 34.2 ± 22.9 meses de media, se pudo completar en 153 pacientes (82.7%). Los datos de seguimiento ecográfico en cada grupo de estudio se encuentran reflejados en la Tabla 5 para los datos del primer seguimiento y en la Tabla 6 para los correspondientes al último seguimiento (ANEXOS). Los datos de seguimiento de los principales parámetros (SIV, área y gradientes valvulares) se encuentran representados gráficamente en la figura 6 (ANEXOS).

En todos los pacientes se produjo una reducción significativa, desde el primer control, de la hipertrofia ventricular según las medidas de septo interventricular (SIV). Los pacientes sin mismatch presentaban un SIV al alta de 14.2 ± 2.8 mm, al primer eco de seguimiento de 12 ± 2.3 mm ($p < 0.001$), y al último ecocardiograma de 12.2 ± 2.3 mm ($p < 0.001$ respecto al alta). Los pacientes con MPP presentaron un SIV al alta de 14.2 ± 3 mm, al primer eco de seguimiento de 12.8 ± 2.5 mm ($p = 0.04$), manteniéndose en el último ecocardiograma en 12 ± 2.4 mm ($p = 0.04$ respecto al alta). El grupo de pacientes con MPP severo presentó una reducción de la hipertrofia al primer seguimiento, desde un SIV de 14.3 ± 2.5 mm al alta hasta 13.2 ± 2.6 mm al primer ETT ($p = 0.05$). Las medidas de pared posterior también se vieron reducidas en el grupo sin MPP: la pared posterior al alta fue de 10.5 ± 1.6 mm y al primer seguimiento de 8.9 ± 1.8 mm ($p < 0.005$); manteniéndose al último seguimiento en 9.2 ± 1.9 mm ($p = 0.03$). En ningún grupo con MPP se alcanzó significación estadística respecto a la reducción del grosor de la pared posterior.

Además se ha encontrado una pequeña, pero significativa, reducción en el área protésica efectiva a medio plazo, acompañándose de aumento de los gradientes transprotésicos: el

área al alta media de la serie fue 1.84 ± 0.54 cm² y en el último ETT 1.61 ± 0.51 cm² ($p < 0.001$), y el GTA máximo fue de 15.1 ± 7.4 mmHg al alta y de 17.4 ± 9.4 mmHg al último seguimiento ($p < 0.005$); en el grupo sin MPP el área al alta fue de 1.93 ± 0.47 cm² y en el último ETT de 1.65 ± 0.44 cm² ($p < 0.001$), y el GTA máximo fue de 14.5 ± 5.8 mmHg al alta y de 16.2 ± 7.2 mmHg al último seguimiento ($p = 0.02$). Se observaron diferencias en el mismo sentido, aunque no significativas, en los grupos con MPP (Tablas 5 y 6, ANEXOS).

DISCUSIÓN

1. PREVALENCIA DE MISMATCH

La prevalencia de mismatch prótesis-paciente tras TAVI en nuestra serie es relativamente baja, sobre todo si nos centramos en el mismatch severo. Nuestras cifras son equivalentes a lo publicado en la literatura hasta el momento, siendo menor que en las prótesis quirúrgicas¹¹³, e incluso algo inferior que en otras series de válvulas transcatóter. En esta línea, un dato discordante con los datos obtenidos en nuestros pacientes es la prevalencia de MPP severo de casi 20% reportado en el grupo TAVI del estudio PARTNER¹¹⁷. Sin embargo, si analizamos los estudios con predominio de prótesis CoreValve^{121,122}, como ocurre en nuestra serie, por separado de aquellos con predominio de prótesis de Edwards-Sapiens¹¹⁷, la aparición de MPP tiende a ser menor en los primeros con una prevalencia media de MPP severo 6-9%, similar a la del presente estudio. Una hipótesis probable para estas diferencias de prevalencia MPP entre prótesis es el menor grosor del stent valvulado CoreValve frente al soporte de Edwards, suponiendo esto una ventaja hemodinámica a tener en cuenta. Aunque también pueden ser debido a cuestiones metodológicas como, por ejemplo, el punto anatómico donde se realizan las medidas del diámetro del TSVI y del doppler pulsado para el cálculo del área valvular protésica efectiva (a nivel/cerca del anillo de sutura protésica en el PARTNER versus en la porción proximal del stent en otros estudios con prótesis CoreValve, incluido el nuestro), así como a diferencias en la población y características técnicas de cada dispositivo.

2. PREDICTORES DE LA APARICIÓN DE MISMATCH

Aún no están del todo definidos en la literatura publicada hasta el momento los factores predictores de MPP severo. Se han destacado, hasta el momento, un anillo aórtico nativo y/o diámetro del tracto de salida ventricular izquierdo (TSVI) más pequeños, una mayor superficie corporal del paciente y la existencia de enfermedad pulmonar crónica con oxígeno domiciliario^{118,122}. La relación encontrada en nuestros datos entre la incidencia de MPP y una mayor superficie corporal ya ha sido publicada en otras series^{117,121}, confirmándose también con nuestros resultados. Tiene sentido pensar que los pacientes con mayor peso y talla precisen unos mayores requerimientos de oxigenación tisular y que necesiten, consecuentemente, áreas aórticas efectivas mayores; es por tanto más probable que las prótesis disponibles para TAVI durante nuestro periodo de inclusión, o las prótesis quirúrgicas en su caso, sean de tamaño insuficiente para esos requerimientos. En esta misma línea, nuestro análisis también encontró una mayor proporción de obesidad, medida por IMC, en los pacientes que presentaron MPP; si bien esta asociación no se confirmó en los análisis para MPP severo o entre tres grupos, probablemente por falta de potencia estadística debido a la baja prevalencia de MPP severo en nuestra serie. Si bien las medidas realizadas en nuestro estudio y las definiciones de MPP siguen las recomendaciones vigentes¹³¹, cabe puntualizar que existen situaciones en las que las medidas de EOA pueden no ser tan fiables; así se ha propuesto utilizar valores más bajos para definir la estenosis valvular protésica en pacientes con una superficie corporal < 1,6 m², al tener menores requerimientos oxigenativos de forma exponencial, y de forma similar, valores inferiores en la definición de MPP también podrían ser más apropiados en pacientes con un índice de masa corporal > 30 kg/m² ya que el área efectiva indexada por superficie corporal puede sobreestimar la carga hemodinámica en estos casos con predominio de la masa grasa, tejido de menor requerimiento oxigenativo. El consenso VARC2 propuso reducir los valores para la definición de MPP en estos casos a EOA

$<0,70 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para mismatch moderado y EOA $<0,60 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para mismatch severo³⁷.

Algunos autores han propuesto otras formas de indexar el área aórtica en lugar de por superficie corporal, obteniendo pobres resultados al indexar por IMC pero algo mejores al hacerlo por altura, si bien es un método que precisa de mayor valoración¹³⁷.

Por el mismo motivo que para las grandes superficies corporales, y al igual que ocurre con las prótesis quirúrgicas, sería más probable la aparición de MPP en pacientes con anillo aórtico de pequeño tamaño, dato que se confirma en nuestros resultados de forma concordante con lo publicado por otros autores^{117,125,138}. Aun así, se ha propuesto que el procedimiento de TAVI puede ser preferible a la cirugía especialmente en aquellos pacientes con anillo aórtico nativo pequeño¹¹⁷, con vistas a reducir la aparición de mismatch ya que parece existir un mejor perfil hemodinámico en el seguimiento en los pacientes con MPP tras TAVI, frente a aquellos con mismatch tras prótesis convencional, y una mayor regresión del remodelado ventricular izquierdo^{117,118}. La explicación parece estar en que las prótesis transcatóter están montadas sobre un stent más delgado que el anillo de sutura de una prótesis quirúrgica, y además no se implantan en posición anular, lo que causaría menos obstrucción al flujo sanguíneo, lo que causa menos obstrucción al flujo sanguíneo. Esta diferencia se magnifica proporcionalmente en anillos aórticos más pequeños, tal y como se evidenció en un subanálisis del estudio PARTNER con una significativa menor aparición de mismatch severo en TAVI respecto a prótesis convencional (19.7% en TAVI versus 37.5% en prótesis quirúrgica; $p=0.03$) en pacientes con tamaño pequeño de anillo aórtico nativo ($< 18\text{mm}$)¹²⁵. En esta línea, Pibarot et al sugirieron un algoritmo de decisión según el cual, en pacientes con estenosis aórtica severa sintomática y riesgo quirúrgico intermedio, podría ser preferible TAVI antes que cirugía en caso de anillos aórticos de menos de 21mm ¹³⁸.

Nuestro análisis, además, relaciona la aparición de MPP con el implante de una prótesis de pequeño tamaño, sin que existan muchos datos similares en la literatura previa a excepción de un reciente metanálisis¹³⁹ que relaciona la prótesis de 23mm con un mayor deterioro protésico entendido como aumento de los gradientes transvalvulares, sin calcular el EOA. Esto es tremendamente relevante a la hora de decidir el tamaño de la prótesis a implantar, de modo que puede ser aconsejable elegir un tamaño de prótesis mayor en caso de medidas límite del anillo aórtico nativo, e incluso tender a sobredimensionar de forma ligera los dispositivos a implantar. Este “oversizing” ya lo han recomendado algunos autores con el objetivo de reducir otras de las complicaciones de la TAVI como son los leaks paravalvulares^{140,141}, partiendo del concepto de un alto “Cover Index”: $100 \times (\text{diámetro de la prótesis} - \text{diámetro del anillo por ETE}) / \text{diámetro de la prótesis}$ ¹⁴². En un estudio monocéntrico en este sentido¹⁴¹, recurriendo al “oversizing” se pudo reducir de forma significativa la incidencia de leaks moderados o severos, sin un incremento de la tasa de mismatch, si bien el estudio no estaba enfocado a la valoración de MPP. El riesgo de esta tendencia al “oversizing” es llegar a producir, si se sobredimensiona demasiado, complicaciones como rotura del anillo aórtico, oclusión de senos coronarios, mayor incidencia de bloqueos cardiacos e incluso expansión incompleta de los velos protésicos ocasionando regurgitación central y dificultad para la apertura de los mismos¹⁴³.

En relación con lo anterior cabe reseñar la importancia del método empleado para la medición del anillo aórtico. Así el ETE bidimensional determina valores menores del anillo aórtico que el tridimensional, lo cual puede llevar a implantar prótesis de menor tamaño en pacientes cuyo anillo se determinó exclusivamente por ecografía bidimensional e infraestimar el anillo aórtico real y, por tanto, dar lugar a una mayor tasa de MPP severo¹²⁶. Como hemos señalado en el apartado de métodos, este factor se ha

intentado minimizar en el presente estudio mediante un sistema multi-imagen, que incluye también medidas de TC multicorte, para la elección del tamaño de la prótesis⁷³.

En un estudio de Takagi et al con prótesis CoreValve¹¹⁸ se propuso como predictor de la aparición de MPP la existencia de regurgitación aórtica nativa significativa. Este factor se asoció con MPP en nuestro análisis univariado pero no mantuvo significación en el multivariado. En cualquier caso, no existe una hipótesis etiopatogénica clara sobre el motivo de esta asociación. En este mismo estudio también se propusieron otros factores predictores, no valorados en el nuestro, como el haber realizado intervencionismo percutáneo previo y el no conseguir la posición óptima de la prótesis (definida como posicionamiento de los velos protésicos 5 a 10 mm por debajo del anillo aórtico nativo medido en fluoroscopia).

Como otro posible factor predictor, un subanálisis basado en el estudio PARTNER¹¹⁷ mostró una incidencia menor de MPP en los pacientes en los que se llevó a cabo postdilatación durante el procedimiento. En nuestro análisis no se observan diferencias significativas al respecto, a pesar de que un 41% de los pacientes fueron postdilataados, tasa similar a algunas series publicadas³³ pero superior a otras que rondan el 20-25%^{96,97}. Las diferentes características técnicas y hemodinámicas del dispositivo implantado (98% CoreValve en nuestro estudio frente a 100% Edwards en el PARTNER) podrían ser una explicación, si bien también podría tratarse de una cuestión de tamaño insuficiente de nuestra serie para alcanzar significación estadística.

Una particularidad de nuestros datos es una menor aparición de MPP en las prótesis implantadas durante la fase inicial de la curva de aprendizaje. Eso podría ser debido a que dichos pacientes, al ser los primeros en nuestro centro, se seleccionaron y se llevaron a cabo bajo la supervisión de un equipo “proctor”, siendo escogidos los casos con menos probabilidad de complicaciones. Además, podría influir que durante ese periodo los

anillos aórticos nativos más pequeños fueron desestimados para TAVI por no disponer de prótesis de 23mm. Pocos datos a este respecto existen publicados, destacando únicamente un estudio prospectivo enfocado a evaluar los resultados pre y post certificación, en el que no se muestran cambios significativos en el EOA entre grupos¹⁴⁴.

Al igual que como predictor de regurgitación protésica tras TAVI^{90,145}, existe la hipótesis de que la intensa calcificación anular aórtica o del TSVI pudiera suponer una dificultad para una expansión adecuada de la prótesis y resultar en mismatch. Sin embargo, no hemos podido analizar el impacto del calcio en la aparición de MPP en nuestra serie debido a las dificultades en la cuantificación exacta del mismo. El grado de calcificación valvular se puede evaluar mediante ETT según la escala propuesta por Rosenhek¹⁴⁶: grado 1 para la ausencia de calcio, grado 2 ante puntos pequeños y aislados de calcificación, grado 3 cuando existen nódulos mayores múltiples que puedan interferir en la movilidad valvular, y grado 4 para una válvula intensamente calcificada con placas difusas que restringen la movilidad. Sin embargo este método tiene una baja reproducibilidad interobservador, por lo que los resultados al respecto no los consideramos fiables. Aunque han sido descritos otros métodos de cuantificación de calcio mediante TC¹⁴⁵, no tenemos esta información disponible en nuestros pacientes debido al diseño inicial del estudio.

La existencia de leak periprotésico, al menos moderado, a las 72 horas del implante de la prótesis, no se asoció con la presencia de mismatch en nuestro análisis, aun estando presente en el 38% del total de la serie. Casi ningún otro estudio ha analizado esta asociación, a excepción del realizado por Tzikas et al¹²⁴, con resultados concordantes con los nuestros. Concretamente, en el subanálisis del ensayo PARTNER¹¹⁷ se excluyeron los pacientes con leak más que leve al alta en el análisis de MPP, al considerar que la existencia de leaks podría actuar como factor de confusión del efecto deletéreo del MPP.

3. VALOR PRONÓSTICO DEL MISMATCH

Los resultados que se podrían considerar de mayor relevancia de esta investigación son los referentes al seguimiento y al impacto pronóstico del MPP tras TAVI. Series quirúrgicas^{113,115} mostraron menor supervivencia global en mismatch severo, y en mismatch de cualquier grado acompañado de deterioro de FEVI. Cabe señalar que dicho deterioro de función sistólica ventricular izquierda no está presente en nuestra serie. En la literatura referente a TAVI hay una gran discrepancia en relación al valor pronóstico del mismatch, existiendo estudios que muestran cierto impacto negativo, a menudo sin alcanzar significación estadística suficiente, del MPP en la mortalidad^{118,122,121}, pero otros que no muestran repercusiones deletéreas^{117,124}. Además, ningún estudio se ha centrado en analizar eventos clínicos mayores como ictus o insuficiencia cardiaca.

En la misma línea que algunos de los estudios publicados^{117,121}, los resultados de nuestra serie muestran una menor supervivencia, y además una mayor incidencia de otros eventos clínicos mayores a medio plazo, en los pacientes con MPP severo. Una hipótesis para explicar el aumento de la mortalidad y reingresos por insuficiencia cardiaca asociada con MPP severo es que la persistencia de poscarga ventricular elevada y la menor regresión de la hipertrofia ventricular izquierda afecten negativamente a la normalización del flujo coronario. Además el déficit de perfusión tisular mantenido, según la propia definición de MPP, explicarían parte de la etiopatogenia del aumento de eventos cerebrovasculares, insuficiencia cardiaca y mortalidad por cualquier causa. Otra hipótesis para el mayor número de eventos cerebrovasculares en los pacientes con mismatch sería una mayor incidencia de trombosis subclínica de las prótesis con menor área efectiva, ocasionando embolizaciones. La aparición de trombosis subclínicas a pesar de la doble antiagregación, definida como engrosamientos valvulares focales valorados mediante TAC, en prótesis biológicas, aún más tras TAVI que tras cirugía, ha sido valorada en estudios recientes.

No obstante, la relación entre trombosis subclínica y mayor número de eventos cerebrovasculares no está clara en la literatura, habiéndose descrito solamente un aumento de accidentes isquémicos transitorios, significativo pero con bajo número de eventos, en un único registro^{147,148}. El diseño de nuestro estudio no incluía estudio de imagen específico para valorar trombosis subclínica, pero dado lo publicado hasta el momento, lo más probable es que la mayor incidencia de ictus se deba únicamente al mismatch y no a la existencia de trombosis subclínicas.

Aunque el EuroSCORE logístico fue mayor en los pacientes con MPP en nuestra serie, esta asociación tampoco tuvo impacto en el pronóstico en el análisis multivariado.

Dada la peor supervivencia libre de eventos clínicos mayores de aquellos pacientes que presentan MPP severo, la principal aplicación práctica que extraemos es que la aparición de MPP tras TAVI es algo que debemos intentar evitar, como cualquier otra complicación de las prótesis aórticas percutáneas. Esto cobra mucha más importancia si tenemos en cuenta que el número de pacientes sometidos a TAVI irá presumiblemente en aumento en los próximos años, no solo por el envejecimiento progresivo de la población sino también por la reciente presentación de los resultados del estudio SURTAVI⁶³, que demuestran que el tratamiento percutáneo de la estenosis aórtica severa no es inferior al tratamiento quirúrgico en pacientes con riesgo quirúrgico moderado, ampliándose el abanico de potenciales candidatos a TAVI. Algunas estrategias posibles para intentar evitar el mismatch, según nuestros resultados, serían:

- por un lado poner énfasis en la selección del tamaño protésico, tratando de evitar infraestimaciones y eligiendo el tamaño mayor en casos dudosos. En la actualidad esta línea de actuación se está promoviendo debido a la existencia de nuevos diseños de prótesis percutáneas, una mayor gama de tamaños protésicos, y la implementación de nuevos protocolos de medidas del anillo aórtico, para la elección del tamaño del

dispositivo, que incorporan medidas de perímetro anular aórtico nativo por TC y medidas de ecocardiograma tridimensional^{77,78,79}.

- la obesidad, además de ser un conocido factor de riesgo cardiovascular y con relevancia creciente en la morbimortalidad de causas cardiacas, ha mostrado relación significativa en nuestro análisis con la aparición de mismatch prótesis-paciente tras TAVI, hasta el punto que casi la mitad de los que presentaron MPP eran obesos. Considerar insistir en la pérdida de peso periprocedimiento en pacientes seleccionados, podría ser otra vía de prevenir una mala evolución a medio-largo plazo, en cuanto a eventos mayores, tras el implante.

- por otro lado, dado que los pacientes con MPP presentan mayor incidencia de ictus en el seguimiento, puede ser interesante reconsiderar la estrategia antiagregante/anticoagulante en ese grupo de pacientes. En este sentido, las sociedades americanas ACC/AHA recomiendan, con un nivel IIb en su última actualización de las guías de práctica clínica⁶⁵, la anticoagulación con antivitamina K durante tres meses tras TAVI en pacientes con bajo riesgo de sangrado.

4. SEGUIMIENTO ECOCARDIOGRÁFICO

La recogida de datos ecocardiográficos en el seguimiento a una media aproximada de 36 meses se pudo llevar a cabo en casi el 83% de los pacientes, datos similares a otras series multicéntricas como la de Avanzas et al⁹⁵.

Se observó una regresión significativa de la hipertrofia del VI en todos los pacientes, con y sin MPP, incluso en aquellos con MPP severo. Investigaciones anteriores han encontrado resultados controvertidos, con algunos estudios que muestran reducciones en la masa VI en todos los casos^{101,103,104,117}, pero no otros¹²⁷. Creo que esta cuestión no está

completamente clara, y necesita más investigación. Las posibles conclusiones sobre la evolución del remodelado ventricular se encuentran limitadas en nuestra serie por no poder calcular la masa ventricular izquierda, debido a una considerable falta de datos de diámetro de pared posterior, que solo se obtuvo en 61 pacientes en el primer ETT de seguimiento y en 17 pacientes en el último seguimiento. Tampoco llevamos a cabo análisis de masa ventricular por resonancia magnética, al no ser un objetivo principal de este estudio. No obstante, para realizar valoraciones de seguimiento temporal en un mismo paciente, y acorde a las guías vigentes de cuantificación de cámaras cardíacas, los datos de septo interventricular pueden ser suficientes⁵.

Hemos encontrado una pequeña reducción del EOA en el último ecocardiograma en el seguimiento en todos los pacientes, siendo estadísticamente significativa solo en los grupos global y sin MPP, en probable relación con el tamaño muestral en los subgrupos con mismatch (tanto por la baja aparición de MPP severo como por las pérdidas de datos en el seguimiento ecocardiográfico). Tal vez la progresiva adaptación de la prótesis a un anillo aórtico calcificado podría explicar, al menos en parte, este hallazgo.

5. LIMITACIONES

La principal limitación de este estudio es el tamaño poblacional al tratarse de un estudio observacional unicéntrico. Aunque el n total no es desdeñable, la incidencia de MPP y el número de eventos en algunos subgrupos supone un límite para la significación de estadísticos; como es el caso de haber resultado una relación significativa entre IAo basal mayor que leve y MPP, sin alcanzar significación en el grupo de MPP severo; o de igual manera en la relación entre MPP y el tamaño del anillo aórtico. Este hecho también

explica que nuestro estudio arroje resultados concluyentes para los eventos mayores como objetivo combinado pero no de forma individual.

Las medidas ecocardiográficas se han realizado según los estándares recomendados en las guías vigentes, tal y como se explica en el apartado de métodos. La determinación del área valvular aórtica mediante la ecuación de continuidad ha mostrado una gran validez, con una reproducibilidad intraobservador en torno al 90% e interobservador en torno al 92%⁶⁵, siendo la mayor fuente de error la medida del diámetro del tracto de salida en la zona basal de las valvas aórticas. Sin embargo, en algunos aspectos aún hay discrepancias sobre la correcta determinación de la existencia de MPP en TAVI. Al estar la prótesis percutánea montada sobre un stent, de mayor longitud subvalvular en caso del modelo CoreValve, la morfología del TSVI queda parcialmente modificada así como el flujo eyectivo a su través, por lo que las medidas de área valvular por ecuación de continuidad no serían cien por cien extrapolables desde los cálculos aplicados sobre válvula nativa. En este sentido destacamos que nuestra metodología se basa en un estudio realizado por Clavel et al¹¹¹ comparando dos métodos diferentes de medir el EOA tras TAVI con prótesis Edwards, según el cual es preferible medir el TSVI a nivel del extremo proximal del stent en lugar de dentro del mismo ya que muestra una mejor correlación con los gradientes transprotésicos y una menor variabilidad intra e interobservador (5% y 6% respectivamente, frente a 7 y 14 % con el método alternativo).

Aunque se pudo realizar un ecocardiograma de seguimiento a más del 80% de la serie, la recogida de datos concretos no se pudo obtener en tan alto porcentaje, debido en su mayor parte a la pérdida de calidad en la ventana acústica, lo cual podría suponer una limitación para la significación de los resultados de seguimiento. Esto podría ser más relevante para la ausencia de significación en los grupos de MPP moderado y severo. Así, se obtuvieron medidas de área protésica efectiva en no más de la mitad de los pacientes, de septo

interventricular en el 30-35% de la serie aproximadamente, y en el 60-80% de los casos quedaron registrados los gradientes transvalvulares.

No tenemos datos de NYHA al seguimiento, solo aquellos de reingreso por insuficiencia cardiaca, debido al diseño del estudio.

CONCLUSIONES

PRINCIPALES

- 1.- En nuestra serie el MPP está presente en una cuarta parte de los pacientes que se sometieron a TAVI mediante prótesis CoreValve, siendo considerablemente menos frecuente (6%) el MPP severo.
- 2.- La aparición de mismatch prótesis-paciente severo fue un predictor independiente de eventos mayores a medio plazo.

SECUNDARIAS

- 1.- Un mayor EuroSCORE, un tamaño más pequeño de prótesis, una superficie corporal superior y un tamaño más pequeño del anillo aórtico fueron factores predictores independientes de MPP.
- 2.- Se observó una regresión significativa de la hipertrofia del VI en todos los pacientes, con y sin MPP, incluso en aquellos con MPP severo.
- 3.- Se observó una pequeña reducción del área protésica efectiva y aumento de los gradientes transprotésicos en el seguimiento a largo plazo, tanto en los pacientes con mismatch como en los que no lo presentaron.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roberts W. Anatomically Isolated Aortic Valvular Disease. The Case Against Its Being of Rheumatic Etiology. *Am J Med.* 1970;49(2):151–9.
2. Rayner J, Coffey S, Newton J, Prendergast BD. Aortic valve disease. *Int J Clin Pract.* 2014;68(10):1209–15.
3. Edwards J. Calcific aortic stenosis: pathologic features. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1961;36:441–51.
4. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective Study of Asymptomatic Valvular Aortic Stenosis. *Clin Echocardiogr Exerc Predict Outcome.* 1997;95(9):2262–70.
5. Lang RM, Badano LP, Mor-avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults : An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1–39.
6. Rajani R, Hancock J, Chambers J. The art of assessing aortic stenosis. *Heart.* 2012;98(4):14–22.
7. Gallego P. Papel de la resonancia magnética en la evaluación de las valvulopatías. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(2):10–8.
8. Cueff C, Serfaty J, Cimadevilla C, Laissy J, Himbert D, Tubach F, et al. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and

- clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart*. 2011;(97):721–6.
9. Clavel MA, Malouf J, Messika-Zeitoun D, Araoz PA, Michelena HI, Enriquez-Sarano M. Aortic valve area calculation in aortic stenosis by CT and doppler echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(3):248–57.
 10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–200.
 11. Cowell S, Newby D, Prescott R, Bloomfield P, Reid J, Ch B, et al. A Randomized Trial of Intensive Lipid-Lowering Therapy in Calcific Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 2005;352:2389–97.
 12. 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;359(13):1343–56.
 13. O’Brien KD, Probstfield JL, Caulfield MT, Nasir K, Takasu J, Shavelle DM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Arch Intern Med*. 2005;165(8):858–62.
 14. Aksoy O, Cam A, Goel S, Houghtaling P, Williams S, Ruiz-Rodriguez E, et al. Do bisphosphonates slow the progression of aortic stenosis? *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1452–9.
 15. Stewart R, Kerr A, Cowan B, Young A, Occleshaw C, Richards A, et al. A randomized trial of the aldosterone-receptor antagonist eplerenone in asymptomatic moderate-severe aortic stenosis. *Am Hear J*. 2008;(156):348–55.

16. Nishimura R, Otto C, Bonow R, Carabello B, Erwin J, Guyton R, et al. 2014
AHA / ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart
Disease: Executive Summary. Vol. 63, J Am Coll Cardiol. 2014. 1-169 p.
17. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, et al.
Initial Surgical Versus Conservative Strategies in Patients with Asymptomatic
Severe Aortic Stenosis. J Am Coll Cardiol. 2015;66(25):2827–38.
18. Otto CM. Timing of aortic valve surgery. Heart. 2000;84(2):211–8.
19. Marechaux S, Ringle A, Rusinaru D, Debry N, Bohbot Y, Tribouilloy C.
Prognostic Value of Aortic Valve Area by Doppler Echocardiography in Patients
With Severe Asymptomatic Aortic Stenosis. J Am Hear Assoc. 2016;5(5):1–9.
20. Dulgheru R, Pibarot P, Sengupta PP, Piérard LA, Rosenhek R, Magne J, et al.
Multimodality imaging strategies for the assessment of aortic stenosis: Viewpoint
of the heart valve clinic international database (HAVEC) group. Circ Cardiovasc
Imaging. 2016;9(2).
21. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola
SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a
bioprosthetic valve: Final report of the Veterans Affairs randomized trial. J Am
Coll Cardiol. 2000;36(4):1152–8.
22. Edwards F, Peterson E, Coombs L, DeLong E, Jamieson W, Shroyer A, et al.
Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. J Am Coll
Cardiol. 2001;3(37):885–92.
23. Tseng EE, Lee CA, Cameron DE, Stuart RS, Greene PS, Sussman MS, et al.
Aortic valve replacement in the elderly. Risk factors and long-term results. Ann

- Surg. 1997;225(6):793-802-4.
24. Barreto-Filho J, Wang Y, Dodson J, Desai M, Sugeng L, Geirsson A, et al. Trends in Aortic Valve Replacement for Elderly Patients in the United States, 1999–2011. *JAMA*. 2013;19(310):2078–85.
 25. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation*. 1982;66(5):1105–10.
 26. Otto C, Mickel M, Kennedy J, Alderman E, Bashore T, Block P, et al. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty: Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation*. 1994;89(2):642–50.
 27. Rahimtoola S. Catheter balloon valvuloplasty for severe calcific aortic stenosis: a limited role. *J Am Coll Cardiol*. 1994;(23):1076–8.
 28. Nwaejike N, Mills K, Stables R, Field M. Balloon aortic valvuloplasty as a bridge to aortic valve surgery for severe aortic stenosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;20(3):429–35.
 29. Kapadia S, Stewart WJ, Anderson WN, Babaliaros V, Feldman T, Cohen DJ, et al. Outcomes of inoperable symptomatic aortic stenosis patients not undergoing aortic valve replacement: Insight into the impact of balloon aortic valvuloplasty from the PARTNER trial (Placement of AoRtic TraNscathetER Valve Trial). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(2):324–33.
 30. 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: First human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006–8.

31. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Nercolini D, et al. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: Mid-term follow-up from the initial feasibility studies: The French experience. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(6):1214–23.
32. Grube E, Laborde JC, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Buellesfeld L, et al. Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: The Siegburg first-in-man study. *Circulation.* 2006;114(15):1616–24.
33. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Zickmann B, et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding Core-Valve Prosthesis. *J Am Coll Cardiol.* 2007;(50):69–76.
34. 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;(363):1597–607.
35. Avanzas P, Munoz-Garcia A, Segura J, Pan M, Alonso-Briaies J, Lozano I, et al. Percutaneous Implantation of the CoreValve(registered trademark) Self-Expanding Aortic Valve Prosthesis in Patients With Severe Aortic Stenosis: Early Experience in Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(2):141–8.
36. Barbanti M, Petronio AS, Etti F, Latib A, Bedogni F, De Marco F, et al. 5-Year Outcomes after Transcatheter Aortic Valve Implantation with CoreValve Prosthesis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(8):1084–91.
37. Kappetein AP, Head SJ, Philippe G, Piazza N, Mieghem NM Van, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve

implantation : The Valve Academic Research Consortium-2 consensus document

*. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(1):7–23.

38. 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;113(6):842–50.
39. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation.* 2007;116(7):755–63.
40. Rodés-Cabau J, Dumont E, De LaRochellière R, Doyle D, Lemieux J, Bergeron S, et al. Feasibility and initial results of percutaneous aortic valve implantation including selection of the transfemoral or transapical approach in patients with severe aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2008;102(9):1240–6.
41. 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. *Am J Cardiol.* 2015;116(9):1391–8.
42. Duncan A, Ludman P, Banya W, Cunningham D, Marlee D, Davies S, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: The U.K. Transcatheter Aortic Valve Implantation Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(5):645–53.
43. Salinas P, Moreno R, Calvo L, Sánchez-Recalde A, Jiménez-Valero S, Galeote G, et al. Seguimiento a largo plazo tras implante percutáneo de válvula aórtica por estenosis aórtica grave. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(1):37–44.

44. Bosmans JM, Kefer J, De Bruyne B, Herijgers P, Dubois C, Legrand V, et al. Procedural, 30-day and one year outcome following CoreValve or Edwards transcatheter aortic valve implantation: results of the Belgian national registry. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;12(5):762–7.
45. Tamburino C, Barbanti M, D’Errigo P, Ranucci M, Onorati F, Coviello RD, et al. 1-year outcomes after transfemoral transcatheter or surgical aortic valve replacement: Results from the Italian OBSERVANT study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(7):804–12.
46. 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.
47. Smith C, Leon M, Mack M, Miller D, Moses J, Svensson L, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187–98.
48. Kodali S, Williams M, Smith S, Lars G, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-Year Outcomes after Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2012;(366):1686–95.
49. Kapadia S, Leon M, Makkar R, Tuzcu E, Svensson L, 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;385(9986):2485–91.
50. Meredith IT, Walters DL, Dumonteil N, Worthley SG, Tchéché D, Manoharan G, et al. 1-year outcomes with the fully repositionable and retrievable lotus

- transcatheter aortic replacement valve in 120 high-risk surgical patients with severe aortic stenosis: Results of the REPRISE II study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(4):376–84.
51. Schymik G, Lefèvre T, Bartorelli AL, Rubino P, Treede H, Walther T, et al. European experience with the second-generation Edwards SAPIEN XT transcatheter heart valve in patients with severe aortic stenosis: 1-year outcomes from the SOURCE XT Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(5):657–69.
52. 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;8(14):1797–806.
53. Kodali S, Thourani VH, White J, Malaisrie SC, Lim S, Greason KL, et al. Early clinical and echocardiographic outcomes after SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in inoperable, high-risk and intermediate-risk patients with aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2016;37(28):2252–62.
54. Chieffo A, Buchanan GL, Van Mieghem NM, Tchetché D, Dumonteil N, Latib A, et al. Transcatheter aortic valve implantation with the Edwards SAPIEN versus the medtronic corevalve revalving system devices: A multicenter collaborative study: The PRAGMATIC plus initiative (Pooled-Rotterdam-Milano-Toulouse in Collaboration). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(8):830–6.
55. Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (Euro SCORE). *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2010;16:9–13.
56. Edwards F, Clark R, Schwartz M. Coronary artery bypass grafting: the Society of

- Thoracic Surgeons National Database experience. *Ann Thorac Surg.* 1994;57(1):12–9.
57. Brown ML, Schaff HV., Sarano ME, Li Z, Sundt TM, Dearani JA, et al. Is the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation model valid for estimating the operative risk of patients considered for percutaneous aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136(3):566–71.
 58. Fried L, Tangen C, Walston J, Newman A, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-56.
 59. Muneretto C, Alfieri O, Cesana B, Bisleri G, De Bonis M, Di Bartolomeo R, et al. A comparison of conventional surgery, transcatheter aortic valve replacement, and sutureless valves in “real-world” patients with aortic stenosis and intermediate- to high-risk profile. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150(6):1577–9.
 60. Piazza N, Kalesan B, Van Mieghem N, Head S, Wenaweser P, Carrel TP, et al. A 3-center comparison of 1-year mortality outcomes between transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement on the basis of propensity score matching among intermediate-risk surgical patients. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(5):443–51.
 61. Thourani V, Kodali S, Makkar R, Herrmann H, Williams M, Babaliaros V, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet.* 2016;387:2218–25.
 62. Barbanti M, Schiltgen M, Verdoliva S, Bosmans J, Bleiziffer S, Gerckens U, et

- al. Three-Year Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Varying Levels of Surgical Risk (from the CoreValve ADVANCE Study). *Am J Cardiol*. 2016;117(5):820–7.
63. Reardon M, Van Mieghem N, Popma J, Kleiman N, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376:1321–31.
64. Leon M, Smith C, Mack M, Makkar R, Svensson L, Kodali S, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374:1609–20.
65. Nishimura R, Otto C, Bonow R, Mack M, Carabello B, McLeod C, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(21):1–123.
66. Holmes DR, Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, et al. 2012 ACCF / AATS / SCAI / STS Expert Consensus Document on Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Cathet Cardiovasc Interv*. 2012;(79):1023–82.
67. Roy DA, Schaefer U, Guetta V, Hildick-Smith D, Möllmann H, Dumonteil N, et al. Transcatheter aortic valve implantation for pure severe native aortic valve regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(15):1577–84.
68. Zamorano JL, Badano LP, Bruce C, Chan KL, Gonalves A, Hahn RT, et al. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2011;32(17):2189–214.

69. Zamorano J, Gonçalves A, Lancellotti P, Andersen KA, González-Gómez A, Monaghan M, et al. The use of imaging in new transcatheter interventions: an EACVI review paper. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(8):835–835af.
70. Moss RR, Ivens E, Pasupati S, Humphries K, Thompson CR, Munt B, et al. Role of Echocardiography in Percutaneous Aortic Valve Implantation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(1):15–24.
71. Chin D. Echocardiography for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(1):21–9.
72. Messika-zeitoun D, Serfaty J, Brochet E, Ducrocq G, Lepage L, Detaint D, et al. Multimodal Assessment of the Aortic Annulus Diameter Implications for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *JACC*. 2010;55(3):186–94.
73. Mesa D, Suárez de Lezo J, Alvarez-Ossorio M, Ruiz Ortiz M, Delgado Ortega M, León del Pino M, et al. Measurement of Aortic Valve Annulus Using Different Cardiac Imaging Techniques in Transcatheter Aortic Valve Implantation : Agreement with Finally Implanted Prosthesis Size. *Echocardiography*. 2011;(28):388–96.
74. Jayasuriya C, Moss RR, Munt B. Transcatheter aortic valve implantation in aortic stenosis: The role of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(1):15–27.
75. Shahgaldi K, da Silva C, Bäck M, Rück A, Manouras A, Sahlén A. Transesophageal echocardiography measurements of aortic annulus diameter using biplane mode in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovasc Ultrasound*. 2013;11(1):5.

76. Kurra V, Kapadia SR, Tuzcu EM, Halliburton SS, Svensson L, Roselli EE, et al. Pre-Procedural Imaging of Aortic Root Orientation and Dimensions. Comparison Between X-Ray Angiographic Planar Imaging and 3-Dimensional Multidetector Row Computed Tomography. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3(1):105–13.
77. 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;59(14):1287–94.
78. Jilaihawi H, Kashif M, Fontana G, Furugen A, Shiota T, Friede G, et al. Cross-sectional computed tomographic assessment improves accuracy of aortic annular sizing for transcatheter aortic valve replacement and reduces the incidence of paravalvular aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(14):1275–86.
79. Binder RK, Webb JG, Willson AB, Urena M, Hansson NC, Norgaard BL, et al. The impact of integration of a multidetector computed tomography annulus area sizing algorithm on outcomes of transcatheter aortic valve replacement: A prospective, multicenter, controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(5):431–8.
80. Tchetché D, Modine T, Farah B, Vahdat O, Sudre A, Koussa M, et al. Update on the need for a permanent pacemaker after transcatheter aortic valve implantation using the CoreValve Accutrak™ system. *EuroIntervention.* 2012;(8):556–62.
81. Berry C, Oukerraj L, Asgar A, Lamarche Y, Marcheix B, Denault AY, et al. Role of transesophageal echocardiography in percutaneous aortic valve replacement with the corevalve revalving system. *Echocardiography.* 2008;25(8):840–8.
82. López Aguilera J, Segura Saint-gerons J, Mazuelos Bellido F, Suárez de Lezo J,

- Ojeda S, Pan Álvarez-Ossorio M, et al. Modificación de la conducción auriculoventricular tras el implante de prótesis aórtica CoreValve. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(1):28–36.
83. Calvi V, Conti S, Pruiti GP, Capodanno D, Puzzangara E, Tempio D, et al. Incidence rate and predictors of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation with self-expanding CoreValve prosthesis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2012;34(2):189–95.
84. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *N Engl J Med.* 2014;370(19):1790–8.
85. Eggebrecht H, Schmermund A, Voigtländer T, Kahlert P, Erbel R, Mehta R. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention.* 2012;(8):129–38.
86. Yakubov SJ, Adams DH, Watson DR, Reardon MJ, Kleiman NS, Heimansohn D, et al. 2-Year Outcomes after Iliofemoral Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients with Severe Aortic Stenosis Deemed Extreme Risk for Surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(12):1327–34.
87. León C, Suárez de Lezo J, Mesa D, Pan M, Ruiz M, Delgado M, et al. Early development of leaks in the CoreValve percutaneous aortic valve prosthesis: echocardiographic assessment. *Rev Esp Cardiol.* 2011;(64):67–70.
88. Rajani R, Kakad M, Khawaja MZ, Lee L, James R, Saha M, et al. Paravalvular regurgitation one year after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75(6):868–72.

89. Sherif MA, Abdel-Wahab M, Stöcker B, Geist V, Richardt D, Tölg R, et al. Anatomic and procedural predictors of paravalvular aortic regurgitation after implantation of the medtronic CoreValve bioprosthesis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(20):1623–9.
90. Koos R, Mahnken AH, Dohmen G, Brehmer K, Günther RW, Autschbach R, et al. Association of aortic valve calcification severity with the degree of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol.* 2011;150(2):142–5.
91. Stähli BE, Maier W, Corti R, Lüscher TF, Jenni R, Tanner FC. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: mechanisms and implications. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2013;3(1):15–22.
92. Jilaihawi H, Chin D, Spyt T, Jeilan M, Vasa-Nicotera M, Bence J, et al. Prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation with the Medtronic-Corevalve bioprosthesis. *Eur Heart J.* 2010;31(7):857–64.
93. Muñoz-García AJ, Alonso-Briales JH, Jiménez-Navarro MF, Caballero-Borrego J, Domínguez-Franco AJ, Rodríguez-Bailón I, et al. Mechanisms, treatment and course of paravalvular aortic regurgitation after percutaneous implantation of the CoreValve aortic prosthesis. *Int J Cardiol.* 2011;149(3):389–92.
94. Danenberg H, Finkelstein A, Kornowski R, Segev A, Dvir D, Gilon D, et al. Percutaneous implantation of the self-expandable corevalve for high risk patients with severe aortic valve stenosis: Early Israeli experience. *Isr Med Assoc J.* 2010;12(8):468–71.
95. 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 Esp Cardiol.* 2017;70(4):247–53.
96. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, et al. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(19):1972–81.
97. Linke A, Wenaweser P, Gerckens U, Tamburino C, Bosmans J, Bleiziffer S, et al. Treatment of aortic stenosis with a self-expanding transcatheter valve: The International Multi-centre ADVANCE Study. *Eur Heart J.* 2014;35(38):2672–84.
98. 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. *Circulation.* 2011;(123):299–308.
99. Muñoz-García AJ, Hernández-García JM, Jiménez-Navarro MF, Alonso-Briales JH, Domínguez-Franco AJ, Rodríguez-Bailón I, et al. Survival and predictive factors of mortality after 30 days in patients treated with percutaneous implantation of the CoreValve aortic prosthesis. *Am Heart J.* 2012;163(2):288–94.
100. Ussia GP, Scarabelli M, Mulè M, Barbanti M, Cammalleri V, Immè S, et al. Postprocedural management of patients after transcatheter aortic valve implantation procedure with self-expanding bioprosthesis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;76(5):757–66.
101. Gotzmann M, Lindstaedt M, Bojara W, Mügge A, Germing A. Hemodynamic results and changes in myocardial function after transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J.* 2010;159(5):926–32.

102. Grabskaya E, Becker M, Altiok E, Dohmen G, Brehmer K, Hamada-Langer S, et al. Impact of transcatheter aortic valve implantation on myocardial deformation. *Echocardiography*. 2011;28(4):397–401.
103. Jilaihawi H, Jeilan M, Spyt T, Chin D, Logtens E, Kovac J. Early regression of left ventricular wall thickness following percutaneous aortic valve replacement with the CoreValve bioprosthesis. *J Invasive Cardiol*. 2009;21(4):151–5.
104. Magalhaes M, Koifman E, Torguson R, Minha S, Gai J, Kiramijyan S, et al. Outcome of Left-Sided Cardiac Remodeling in Severe Aortic Stenosis Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2015;116(4):595–603.
105. Barker C, Reardon M. The CoreValve US pivotal trial. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;26(3):179–86.
106. 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;66(2):113–21.
107. Nombela-Franco L, Ruel M, Radhakrishnan S, Webb J, Hansen M, Labinaz M, et al. Comparison of hemodynamic performance of self-expandable CoreValve versus balloon-expandable Edwards SAPIEN aortic valves inserted by catheter for aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2013;111(7):1026–33.
108. Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, Neumann F-J, Kurz T, Tölg R, et al. Comparison of Balloon-Expandable vs Self-expandable Valves in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Jama*. 2014;311(15):1503.
109. Rahimtoola S. The Problem of Valve Prosthesis-Patient Mismatch. *Circulation*.

1978;58(1):20–5.

110. 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. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(9):975–1014.
111. Clavel M-A, Rodés-Cabau J, Dumont E, Bagur R, Bergeron S, Larochelière R De, et al. Validation and Characterization of Transcatheter Aortic Valve Effective Orifice Area Measured by Doppler Echocardiography. *JACC.* 2011;4(10):1053–62.
112. Dumesnil J, Pibarot P. Prosthesis-patient mismatch: an update. *Curr Cardiol Rep.* 2011;13(3):250–7.
113. Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, Goto SN, Umemoto T. A meta-analysis of effects of prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement on late mortality. *Int J Cardiol.* 2012;159(2):150–4.
114. Shrestha M, Maeding I, Höffler K, Koigeldiyev N, Marsch G, Siemeni T, et al. Aortic valve replacement in geriatric patients with small aortic roots: Are sutureless valves the future? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(5):778–82.
115. Chen J, Lin Y, Kang B, Wang Z. Indexed effective orifice area is a significant predictor of higher mid- and long-term mortality rates following aortic valve replacement in patients with prosthesis-patient mismatch. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2014;45(2):234–40.

116. Moon MR, Pasque MK, Munfakh NA, Melby SJ, Lawton JS, Moazami N, et al. Prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement: Impact of age and body size on late survival. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(2):481–9.
117. Pibarot P, Weissman NJ, Stewart WJ, Hahn RT, Lindman BR, McAndrew T, et al. Incidence and sequelae of prosthesis-patient mismatch in transcatheter versus surgical valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: A PARTNER trial cohort-a analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(13):1323–34.
118. Takagi H, Umemoto T. Prosthesis-Patient Mismatch After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(3):872–80.
119. Clavel MA, Webb JG, Pibarot P, Altwegg L, Dumont E, Thompson C, et al. Comparison of the Hemodynamic Performance of Percutaneous and Surgical Bioprostheses for the Treatment of Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(20):1883–91.
120. Van Linden A, Kempfert J, Blumenstein J, Rastan A, Holzhey D, Lehmann S, et al. Prosthesis-Patient Mismatch after Transcatheter Aortic Valve Implantation Using the Edwards SAPIEN™ Prosthesis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;61(5):414–20.
121. Muñoz-García AJ, Muñoz-García M, Carrasco-Chinchilla F, Molina-Mora MJ, Rodríguez-Bailón I, Domínguez-Franco AJ, et al. Incidence and clinical outcome of prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve prosthesis. *Int J Cardiol.* 2013;167(3):1074–6.
122. Zorn GL, Little SH, Tadros P, Deeb GM, Gleason TG, Heiser J, et al. Prosthesis-patient mismatch in high-risk patients with severe aortic stenosis: A randomized trial of a self-expanding prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.*

- 2016;151(4):1014–23.
123. Giannini C, Petronio AS, Nardi C, De Carlo M, Guarracino F, Delle Donne MG, et al. Left ventricular reverse remodeling in percutaneous and surgical aortic bioprostheses: An echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(1):28–36.
 124. Tzikas A, Piazza N, Geleijnse ML, Van Mieghem N, Nuis RJ, Schultz C, et al. Prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation with the medtronic corevalve system in patients with aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2010;106(2):255–60.
 125. Rodés-cabau J, Pibarot P, Suri RM, Kodali S, Thourani VH, Szeto WY, et al. Impact of Aortic Annulus Size on Valve Hemodynamics and Clinical Outcomes After Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement Insights From the PARTNER Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;(7):701–11.
 126. da Silva C, Sahlen A, Winter R, Bäck M, Rück A, Settergren M, et al. Prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation: impact of 2D-transsthoracic echocardiography versus 3D-transesophageal echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2014;(30):1549–57.
 127. Ewe SH, Muratori M, Delgado V, Pepi M, Tamborini G, Fusini L, et al. Hemodynamic and clinical impact of prosthesispatient mismatch after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(18):1910–8.
 128. Kamperidis V, Van Rosendael PJ, De Weger A, Katsanos S, Regeer M, Van Der Kley F, et al. Surgical sutureless and transcatheter aortic valves: Hemodynamic performance and clinical outcomes in propensity score-matched high-risk populations with severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(5):670–

7.

129. Bleiziffer S, Hettich I, Hutter A, Wagner A, Deutsch M, Piazza N, et al. Incidence and impact of prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation. *J Hear Valve Dis.* 2013;22(3):309–16.
130. Hahn R, Pibarot P, Stewart W, Weissman NJ, Gopalakrishnan D, Keane MG, et al. Comparison of Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement in Severe Aortic Stenosis A Longitudinal Study of Echocardiography Parameters in Cohort A of the PARTNER Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valves). *JACC.* 2013;61(25):2514–21.
131. Quiñones M, Douglas P, Foster E, Gorcsan J, Lewis J, Pearlman A, et al. ACC/AHA Clinical Competence Statement on Echocardiography: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physicians–American Society of Internal Medicine. Task Force on Clinical Competence. *JACC.* 2003;(41):687–708.
132. Evangelista A, María Á, Gómez A, Durán RM, Yagüela MM, María J, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en ecocardiografía. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53(5):663–83.
133. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7(2):79–108.
134. 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;9(22):975–1014.
135. Dubois D, Dubois E. A formula to estimate the approximate surface area of height and weight be known. *Arch Intern Med*. 1916;17:863–71.
136. Cejudo Díaz del Campo L, Mesa Rubio D, Ruiz Ortiz M, Delgado Ortega M, Pan M, Ojeda Pineda S, et al. Usefulness of transesophageal echocardiography during implantation of the CoreValve percutaneous aortic prosthesis: Influence of the learning curve. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;80:964–71.
137. Tribouilloy C, Bohbot Y, Maréchaux S, Debry N, Delpierre Q, Peltier M, et al. Outcome Implication of Aortic Valve Area Normalized to Body Size in Asymptomatic Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(11):e005121.
138. Pibarot P, Clavel M, Dahou A. Patient and procedure selection for the prevention of prosthesis-patient mismatch following aortic valve replacement. *EuroIntervention*. 2015;(11):106–9.
139. Del Trigo M, Muñoz-Garcia AJ, Wijeyesundera HC, Nombela-Franco L, Cheema AN, Gutierrez E, et al. Incidence, timing, and predictors of valve hemodynamic deterioration after transcatheter aortic valve replacement multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(6):644–55.
140. Lebera A, Eichinger W, Rieber J, Lieber M, Schlegel S, Ebersberger U, et al. MSCT guided sizing of the Edwards Sapien XT TAVI device: Impact of different degrees of oversizing on clinical outcome. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2658–64.
141. Samim M, Stella PR, Agostoni P, Kluin J, Ramjankhan F, Sieswerda G, et al. A prospective “oversizing” strategy of the Edwards SAPIEN bioprosthesis: Results

- and impact on aortic regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(2):398–405.
142. Détaint D, Lepage L, Himbert D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, Iung B, et al. Determinants of Significant Paravalvular Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Implantation. Impact of Device and Annulus Discongruence. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2(9):821–7.
143. Blanke P, Reinöhl J, Schlensak C, Siepe M, Pache G, Euringer W, et al. Prosthesis oversizing in balloon-expandable transcatheter aortic valve implantation is associated with contained rupture of the aortic root. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(4):540–8.
144. Nuis R-J, van Mieghem NM, van der Boon RM, van Geuns R-J, Schultz CJ, Oei FB, et al. Effect of experience on results of transcatheter aortic valve implantation using a Medtronic CoreValve System. *Am J Cardiol.* 2011;107(12):1824–9.
145. Jilaihawi H, Makkar RR, Kashif M, Okuyama K, Chakravarty T, Shiota T, et al. A revised methodology for aortic-valvar complex calcium quantification for transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(12):1324–32.
146. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2000;344(9):611–7.
147. Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, De Backer O, Berman D, Kofoed K, et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet.* 2017;In Press.

148. 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* [Internet]. 2015;373(21):2015–24. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1509233>

ANEXOS

Tabla 1: Datos basales de toda la serie y comparativas a tres grupos de parámetros clínicos y ecocardiográficos

Características	Serie global	Sin MPP	MPP moderado	MPP severo	P
n	185	140	34	11	
Edad (años)	78.6±4.9	78.3±5.2	79.1±3.7	80.4±2.7	0.50
Sexo masculino	90 (48.6%)	70 (50%)	15 (44.1%)	5 (45.5%)	0.81
BSA (m²)	1.72±0.17	1.71±0.17	1.75±0.17	1.84±0.10	0.03
IMC	28.6±4.5	28.2±4.4	29.7±4.7	30.5±4.6	0.07
HTA	130 (70.3%)	95 (67.9%)	27 (79.4%)	8 (72.7%)	0.41
DM	66 (37.7%)	52 (37.1%)	10 (29.4%)	4 (36.4%)	0.22
Hipercolesterolemia	98 (53%)	76 (54.3%)	17 (50%)	5 (45.5%)	0.79
Fumadores	16 (8.6%)	15 (10.7%)	0 (0%)	1 (9.1%)	0.14
Creatinina basal (mg/dl)	1.00±0.32	1.01±0.33	0.10±0.29	0.89±0.28	0.34
Clase funcional NYHA					0.02
I	5 (2.7%)	2 (1.4%)	1 (2.9%)	2 (18.2%)	
II	62 (33.5%)	51 (36.4%)	9 (26.5%)	2 (18.2%)	
III	91 (49.2%)	67 (47.9%)	17 (50%)	7 (63.6%)	
IV	27 (14.6%)	20 (14.3%)	7 (20.6%)	0 (0%)	
EuroSCORE logístico (%)	11.3±8	10.5±7.5	15.6±9.4	11.4±8	0.02
Estado crítico preprocedimiento	8 (4.3%)	6 (4.3%)	2 (5.9%)	0 (0%)	0.71
Fase de Aprendizaje	24 (13%)	23 (16.4%)	1 (2.9%)	0 (0%)	0.046
IAo basal > I	107 (65.2%)	74 (59.7%)	27 (84.4%)	6 (75%)	0.03
GTAo medio < 40mmHg	10 (5.7%)	8 (6.1%)	2 (6.1%)	0 (0%)	0.72
SIV (mm)	14.2±3.1	14.1±3.2	14.3±2.9	14.4±2.7	0.94
PP (mm)	10.2±2.4	10.2±2.5	10±2.3	10.3±1.6	0.93
DdVI (mm)	50.4±7.3	50.3±7	51.5±9	48.1±4.2	0.43
DsVI (mm)	31.6±8.7	31.3±8.2	34±10.9	28.7±5.8	0.18
FEVI (%)	64.7±13.3	64.9±12.6	62.4±16.1	70.1±11.2	0.26
Raíz aórtica (mm)					
Anillo aórtico	21.4±2.1	21.6±2.1	20.5±1.9	20.6±1.9	0.02
Sinusal	29.7±3.9	29.6±3.8	29.6±4.1	30.6±4.7	0.77
UST	25±4.3	25±4.2	24.3±4	26.6±5.8	0.35
Tubular	32.3±4.8	32.2±4.9	32.1±4.6	33.6±5.2	0.72
TSVI (mm)	17.8±4.1	17.9±4.2	17±3.5	19.3±1.6	0.51
AVAo (cm²)	0.55±0.18	0.55±0.18	0.59±0.19	0.51±0.12	0.50
GTAo máximo (mmHg)	96.1±20.4	95.1±20	101.7±23.7	89.7±2.1	0.15
GTAo medio (mmHg)	57.6±14	57±13.1	61.3±18.1	52.7±5.4	0.15
PSAP (mmHg)	35.6±12	35.7±12	36.9±13.1	30±9.6	0.42
TAPSE (mm)	19.3±4.1	18.9±3.7	19.9±4.8	20.6±4.6	0.33
Sobrexposición con balón	75 (40.8%)	59 (42.4%)	13 (38.2%)	3 (27.3%)	0.58
EOA (cm²/m²)	1.09±0.35	1.21±0.32	0.76±0.06	0.61±0.05	<0.0005
IAo al alta ≥ II	56 (30.6%)	45 (32.6%)	9 (26.5%)	2 (18.2%)	0.51

Las variables cualitativas se expresan como porcentaje y las cuantitativas como media ± desviación estándar. p ANOVA de comparación entre los tres grupos. AVAo: área valvular aórtica; BSA: Área de superficie corporal; DdVI: diámetro diastólico ventricular izquierdo; DsVI: Diámetro sistólico ventricular izquierdo; EOA: área protésica efectiva las 72h del implante; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; GTAo: gradiente transaórtico; IAo: Insuficiencia

aórtica; IMC: índice de masa corporal; NYHA: New York Heart Association; MPP: mismatch prótesis-paciente; PP: Pared posterior; PSAP: presión sistólica en arteria pulmonar; SIV: Septo interventricular; TSVI: tracto de salida ventricular izquierdo; UST: unión sinotubular.

Tabla 2: parámetros clínicos y ecocardiográficos de los grupos a estudio y sus comparaciones binarias.

Características	Sin MPP	MPP	p ₁	MPP severo	Resto de la serie	p ₂
n	140	45		11	174	
Edad (años)	78.3±5.2	79.4±3.4	0.22	80.4±2.7	78.5±4.9	0.21
Sexo masculino	70 (50%)	20 (44.4%)	0.52	5 (45.5)	85 (48.9%)	0.83
BSA (m²)	1.70±0.17	1.77±0.16	0.02	1.8±0.1	1.72±0.17	0.02
IMC	28.2±4.4	29.9±4.7	0.32	30.5±4.6	28.5±4.5	0.60
HTA	95 (67.9%)	35 (77.8%)	0.21	8 (72.7%)	122 (70.1%)	0.85
DM	52 (37.1%)	14 (31.1%)	0.35	4 (36.4%)	62 (35.6%)	0.53
Hipercolesterolemia	76 (54.3%)	22 (48.9%)	0.53	5 (45.5%)	93 (53.4%)	0.61
Fumadores	15 (10.7%)	1 (2.2%)	0.08	1 (9.1%)	15 (8.6%)	0.96
Creatinina basal (mg/dl)	1±0.3	1±0.3	0.47	1±0.3	1±0.3	0.25
Clase funcional NYHA			0.16			0.004
I	2 (1.4%)	3 (6.7%)		2 (18.2%)	3 (1.7%)	
II	51 (36.4%)	11 (24.4%)		2 (18.2%)	60 (34.5%)	
III	67 (47.9%)	24 (53.3%)		7 (63.6%)	84 (48.3%)	
IV	20 (14.3%)	7 (15.6%)		0 (0%)	27 (15.5)	
EuroSCORE Logístico (%)	10.5±7.5	15±9.2	0.009	11.4±8	11.3±8	0.99
Estado crítico preprocedimiento	6 (4.3%)	2 (4.4%)	0.96	8 (4.6%)	0 (0%)	0.47
Fase de Aprendizaje	23 (16.4%)	1 (2.2%)	0.01	0 (0%)	24 (13.8%)	0.19
IAo basal > I	74 (59.7%)	33 (82.5%)	0.008	6 (75%)	101 (64.7%)	0.55
GTAo medio < 40mmHg	8 (6.1%)	2 (4.7%)	0.72	10 (6.1%)	0 (0%)	0.42
SIV (mm)	14.1±3.2	14.3±2.8	0.72	14.4±2.7	14.1±3.2	0.81
PP (mm)	10.2±2.5	10±2.1	0.8	10.3±1.6	10.2±2.4	0.91
DdVI (mm)	50.3±7	50.6±8.1	0.81	48±4.2	50.5±7.4	0.30
DsVI (mm)	31.3±8.2	32.6±10	0.4	28.7±5.8	31.8±8.8	0.27
FEVI (%)	64.9±12.6	64.2±15.3	0.78	70.1±11.2	64.4±13.4	0.19
Raíz aórtica (mm)						
Anillo aórtico	21.6±2.1	20.5±1.9	0.004	20.6±1.9	21.4±2.1	0.27
Sinusal	29.6±3.8	30±4.2	0.8	30.6±4.7	29.6±3.9	0.47
UST	25±4.2	24.8±4.5	0.8	26.6±5.8	24.9±4.2	0.24
Tubular	32.2±4.9	32.4±4.7	0.8	33.6±5.2	32.2±4.8	0.42
TSVI (mm)	17.9±4.2	17.6±3.2	0.77	19.3±1.6	17.7±4.1	0.39
AVAo (cm²)	0.6±0.2	0.6±0.2	0.65	0.5±0.1	0.6±0.2	0.45
GTAo máximo (mmHg)	95.1±20	99±21.5	0.29	89.7±6.1	96.4±20.9	0.31
GTAo medio (mmHg)	57±13	59.3±16.4	0.36	52.7±5.4	57.9±14.3	0.26
PSAP (mmHg)	35.7±12	35.2±12.5	0.8	30±9.6	35.9±12.1	0.21
TAPSE (mm)	18.9±3.7	20±4.7	0.5	20.6±4.6	19.2±4	0.28
Sobrexpresión con balón	59 (42.4%)	16 (35.6%)	0.41	72 (41.6%)	3 (27.3%)	0.35
EOA (cm²/m²)	1.21±0.32	0.72±0.09	0.0005	0.61±0.05	1.12±.34	<0.0005
IAo al alta ≥ II	45 (32.6%)	11 (24.4%)	0.30	2 (18.2%)	54 (31.4%)	0.36

Las variables cualitativas se expresan como porcentaje y las cuantitativas como media \pm desviación estándar. p_1 : grado de significación estadística para la comparación entre MPP y ausencia de MPP; p_2 : grado de significación estadística para la comparación entre MPP severo y el resto de la serie. AVAo: área valvular aórtica; BSA: Área de superficie corporal; DdVI: diámetro diastólico ventricular izquierdo; DsVI: Diámetro sistólico ventricular izquierdo; EOA: área protésica efectiva las 72h del implante; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; GTO: gradiente transaórtico; IAo: Insuficiencia aórtica; IMC: índice de masa corporal; MPP: mismatch prótesis-paciente; NYHA: New York Heart Association; MPP: mismatch prótesis-paciente; PP: Pared posterior; PSAP: presión sistólica en arteria pulmonar; SIV: Septo interventricular; TSVI: tracto de salida ventricular izquierdo; UST: unión sinotubular.

Tabla 3. Análisis multivariado de factores asociados a la aparición de MPP

Variable	OR	Intervalo de Confianza 95%	P
Asociadas a MPP significativo			
EuroSCORE logístico	1.06	1.01-1.12	0.03
BSA > 1.72 m ²	3.58	1.30-9.87	0.01
Anillo aórtico	0.73	0.55-0.96	0.03
Asociadas a MPP severo			
Prótesis de 23mm	17.79	1.87-169.78	0.012
BSA > 1.72 m ²	8.62	1.03-72.05	0.047

VARIABLES ASOCIADAS CON MPP EN ANÁLISIS UNIVARIADO, PRBADAS EN ANÁLISIS MULTIVARIADO Y EXCLUIDAS POR NO SIGNIFICATIVAS: Regurgitación aórtica basal, curva de aprendizaje y prótesis de 23 mm para MPP significativo; Gradiente aórtico máximo basal para MPP severo. BSA: Área de superficie corporal; OR: Odds Ratio.

Tabla 4: Análisis multivariado de predictores independientes de eventos mayores (muerte por cualquier causa, ictus, hospitalización por insuficiencia cardiaca)

Variable	HR	Intervalo de Confianza 95%	P
PSAP	1.04	1.02-1.06	<0.0005
EPOC	2.54	1.34-4.82	0.004
Mismatch severo	2.91	1.14-7.43	0.03

Variables analizadas y excluidas por no significación estadística: edad, sexo, EuroSCORE logístico, Área de superficie corporal, Fibrilación Auricular, tamaño protésico, TAPSE, FEVI, IAo al alta. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PSAP: Presión Sistólica en Arteria Pulmonar.

Tabla 5: Datos ecocardiográficos al primer seguimiento respecto al alta.

	ETT alta	ETT primera revisión	n (%)	p
Toda la serie				
SIV (mm)	14±2.7	12.2±2.4	104 (56.2%)	<0.001
PP (mm)	10.2±2.2	9.1±2	61 (33%)	<0.005
DdVI (mm)	50.5±7.5	51.9±7.1	125 (67.6%)	0.05
GTAo máximo (mmHg)	14.9±7.4	15.1±7.3	147 (79.5%)	0.74
GTAo medio (mmHg)	8.4±6	8.4±6.2	137 (74.1%)	0.91
Área protésica (cm2)	1.84±0.58	1.89±0.63	127 (68.7%)	0.30
No MPP				
SIV (mm)	13.9±2.7	12±2.3	81 (57.9%)	<0.001
PP (mm)	10.1±2.2	8.9±1.8	52 (37.1%)	<0.005
DdVI (mm)	50.4±7.3	52.2±7.8	93 (66.4%)	0.06
GTAo máximo (mmHg)	14.1±5.8	14.3±6.2	107 (76.4%)	0.80
GTAo medio (mmHg)	7.7±3.7	7.6±3.6	101 (72.1%)	0.74
Área protésica (cm2)	2.03±0.55	2±0.66	94 (67.1%)	0.54
MPP				
SIV (mm)	14.4±2.6	12.8±2.5	23 (51.1%)	0.04
PP (mm)	10.7±2	10.3±2.5	9 (20%)	0.71
DdVI (mm)	50.6±8.1	51.2±4.9	32 (71.1%)	0.62
GTAo máximo (mmHg)	16.8±10.5	17.2±9.4	40 (88.9%)	0.83
GTAo medio (mmHg)	10.1±9.8	10.8±10.1	36 (80%)	0.67
Área protésica (cm2)	1.89±0.55	1.34±0.16	16 (35.6%)	<0.001
MPP severo				
SIV (mm)	15±1.8	13.2±2.6	6 (54.6%)	0.05
PP (mm)	11.5±0.7	11±4.2	2 (18.2%)	0.91
DdVI (mm)	48.1±3.9	49.4±5.7	8 (72.7%)	0.57
GTAo máximo (mmHg)	14±8.1	19.7±15.3	10 (90.9%)	0.17
GTAo medio (mmHg)	11.1±16.4	10.1±7.9	10 (90.9%)	0.75
Área protésica (cm2)	1.58±0.53	1.15±0.70	2 (18.2%)	0.5
MPP moderado				
SIV (mm)	14.1±2.9	12.7±2.6	17 (50%)	0.14
PP (mm)	10.4±2.2	10.1±2.2	7 (20.6%)	0.74
DdVI (mm)	51.4±9.1	51.8±4.6	24 (70.6%)	0.79
GTAo máximo (mmHg)	17.8±11.1	16.4±6.5	30 (88.2%)	0.48
GTAo medio (mmHg)	9.8±6.2	11±11	26 (76.5%)	0.45
Área protésica (cm2)	1.94±0.55	1.37±0.15	14 (73.5%)	<0.001

Las variables se expresan como media ± desviación estándar. n (%): número de pacientes (y porcentaje respecto al total de su categoría) con medidas recogidas en ambos estudios. p: grado de significación estadística para la comparación entre datos pareados. DdVI: diámetro diastólico ventricular izquierdo; GTAo: gradiente transaórtico; MPP: mismatch prótesis-paciente; PP: Pared posterior; SIV: Septo interventricular.

Tabla 6: Datos ecocardiográficos al último seguimiento respecto al alta.

	ETT alta	ETT última revisión	n (%)	p
Toda la serie				
SIV (mm)	14.2±2.8	12.1±2.3	68 (36.8%)	<0.001
PP (mm)	14.4±1.7	9.1±1.9	17 (9.2%)	0.02
DdVI (mm)	50±7.6	50.7±7.1	116 (62.7%)	0.37
GTAo máximo (mmHg)	15.1±7.4	17.4±9.4	150 (81.1%)	<0.005
GTAo medio (mmHg)	8.5±6.3	10.2±6.2	125 (67.6%)	<0.01
Área protésica (cm2)	1.84±0.54	1.61±0.51	92 (49.7%)	<0.001
No MPP				
SIV (mm)	14.2±2.8	12.2±2.3	53 (37.9%)	<0.001
PP (mm)	10.5±1.6	9.2±1.9	15 (10.7%)	0.03
DdVI (mm)	49.8±7.3	50.9±6.8	90 (64.3%)	0.22
GTAo máximo (mmHg)	14.5±5.8	16.2±7.2	112 (80%)	0.02
GTAo medio (mmHg)	7.9±3.8	9.3±4.4	95 (48.6%)	<0.01
Área protésica (cm2)	1.93±0.47	1.65±0.44	56 (40%)	<0.001
MPP				
SIV (mm)	14.2±3	12±2.4	15 (33.3%)	0.04
PP (mm)	NC	NC	2 (4.4%)	NC
DdVI (mm)	50.7±8.6	50.2±8.2	26 (57.8%)	0.77
GTAo máximo (mmHg)	17.1±10.7	21±13.5	38 (84.4%)	0.05
GTAo medio (mmHg)	10.5±10.7	13±9.6	30 (66.7%)	0.21
Área protésica (cm2)	1.57±0.5	1.39±0.39	23 (51.1%)	1.14
MPP severo				
SIV (mm)	14.3±2.5	13.6±2.3	5 (45.5%)	0.15
PP (mm)	-	-	0	-
DdVI (mm)	48.7±4.6	46.6±11.1	7 (63.6%)	0.62
GTAo máximo (mmHg)	13.7±8.6	20±15	9 (81.8%)	0.10
GTAo medio (mmHg)	11.6±18.6	10.5±8.6	8 (72.7%)	0.79
Área protésica (cm2)	1.37±0.31	1.2±0.25	6 (54.6%)	0.40
MPP moderado				
SIV (mm)	14.1±3.4	11.2±2.2	10 (29.4%)	0.06
PP (mm)	NC	NC	2 (5.9%)	NC
DdVI (mm)	51.5±9.7	51.5±6.8	19 (55.9%)	0.99
GTAo máximo (mmHg)	18.1±11.3	21.2±13.2	29 (85.3%)	0.18
GTAo medio (mmHg)	10.1±6.6	13.9±10	22 (64.7%)	0.11
Área protésica (cm2)	1.64±0.54	1.46±0.41	17 (50%)	0.23

Las variables se expresan como media ± desviación estándar. n (%): número de pacientes (y porcentaje respecto al total de su categoría) con medidas recogidas en ambos estudios. p: grado de significación estadística para la comparación entre datos pareados. DdVI: diámetro diastólico ventricular izquierdo; GTAo: gradiente transaórtico; MPP: mismatch prótesis-paciente; PP: Pared posterior; SIV: Septo interventricular. NC: No se puede calcular la correlación porque el error típico de la diferencia es 0.

Figura 1. Relación entre el tamaño de la prótesis implantada y la aparición de MPP.

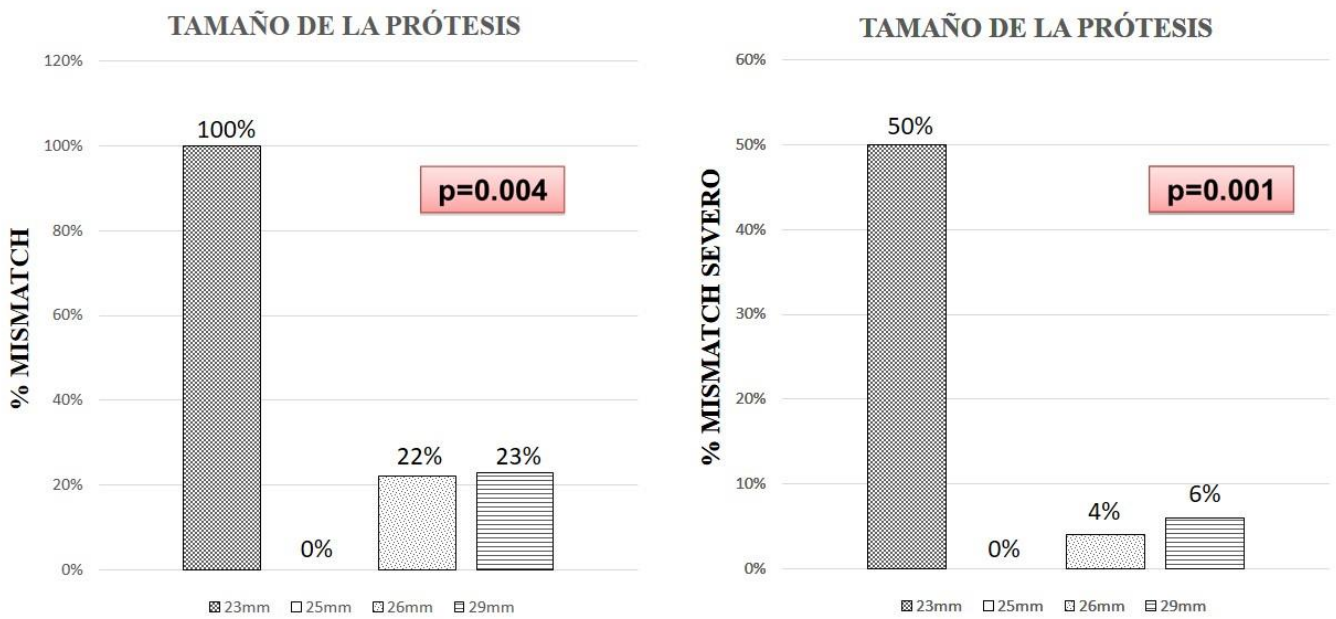


Figura 2. Curva de supervivencia libre de eventos (combinado de muerte por cualquier causa, ictus u hospitalización por insuficiencia cardiaca) según la presencia y grado de mismatch prótesis-paciente. Curva del centro: Supervivencia acumulada de pacientes sin MPP versus con MPP significativo (las curvas son superponibles). Curva de la derecha: Supervivencia acumulada de pacientes con MPP severo frente al resto de serie (las curvas son significativamente divergentes). Curva de la izquierda: curvas de supervivencia de paciente sin MPP, con MPP moderado y con MPP severo (las curvas son superponibles).

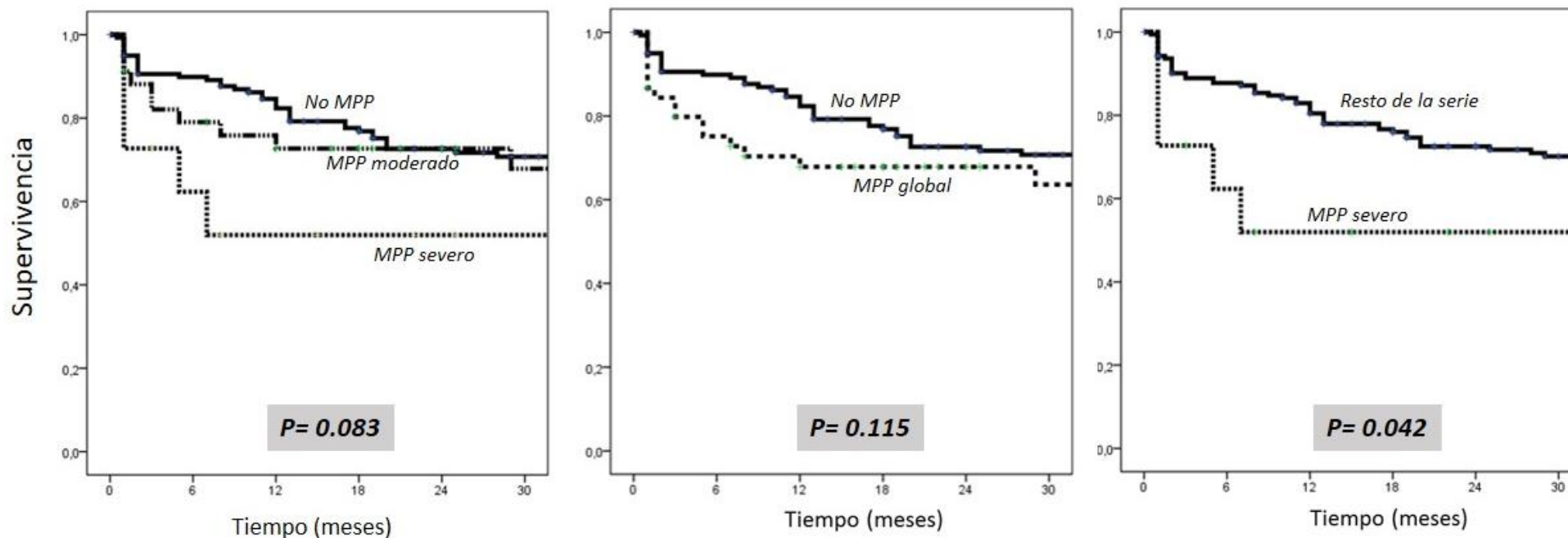


Figura 3. Curvas de supervivencia libre de ictus según grado de MPP. Columna izquierda: comparativa de grupo sin mismatch (línea lisa) frente a mismatch global (línea punteada gruesa). Columna central: comparativa de grupo con mismatch severo (línea punteada fina) frente al resto de la serie (línea lisa). Columna derecha: comparativa a tres grupos; sin mismatch (línea lisa) frente a mismatch moderado (línea punteada gruesa) frente a mismatch severo (línea punteada fina).

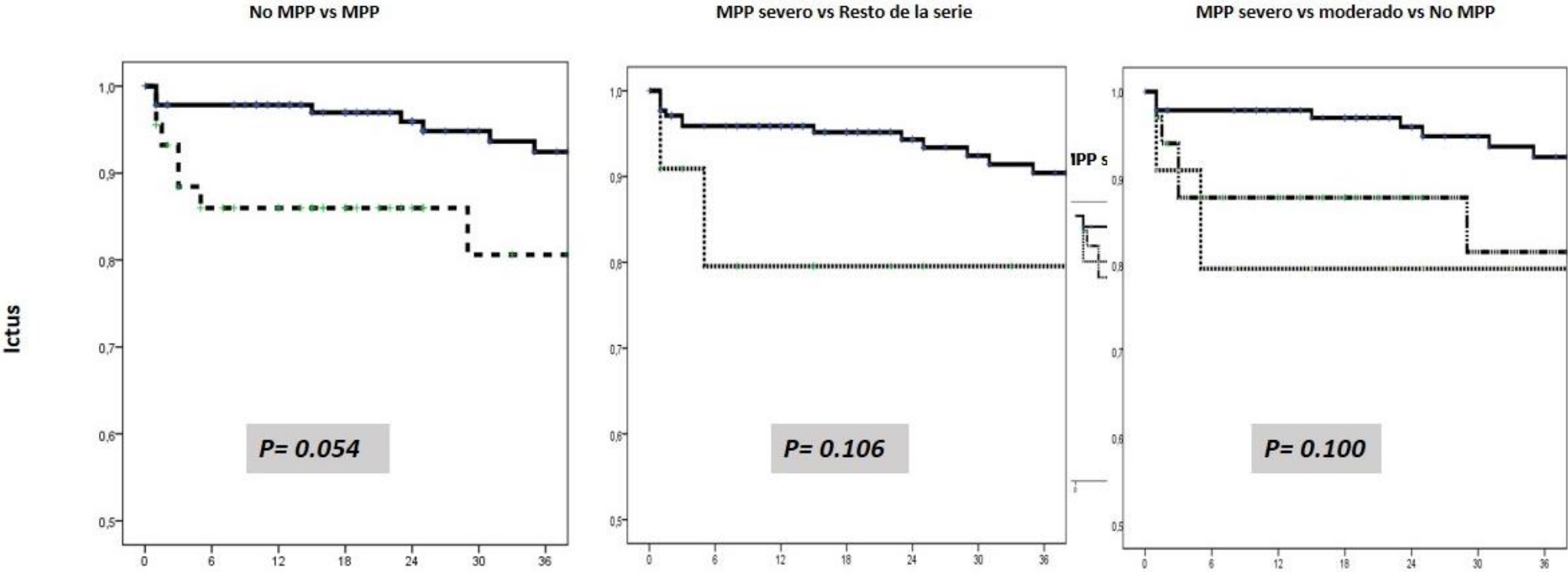


Figura 4. Curvas de supervivencia libre de hospitalización por insuficiencia cardiaca según grado de MPP. Columna izquierda: comparativa de grupo sin mismatch (línea lisa) frente a mismatch global (línea punteada gruesa). Columna central: comparativa de grupo con mismatch severo (línea punteada fina) frente al resto de la serie (línea lisa). Columna derecha: comparativa a tres grupos; sin mismatch (línea lisa) frente a mismatch moderado (línea punteada gruesa) frente a mismatch severo (línea punteada fina).

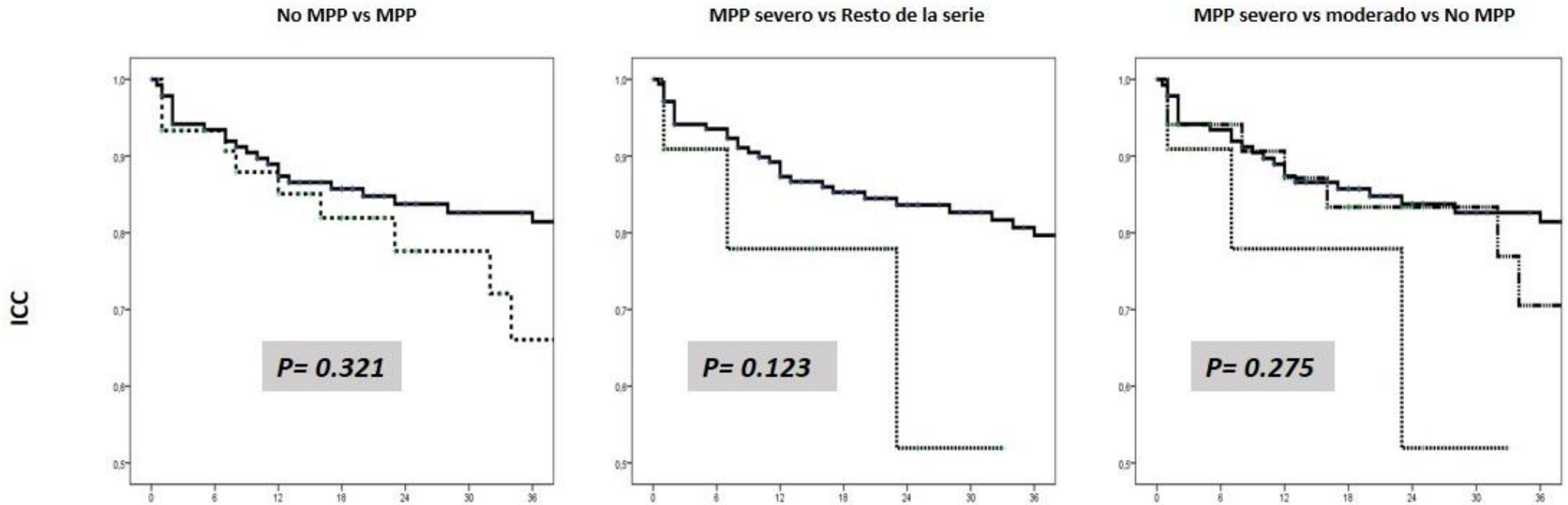


Figura 5. Curvas de supervivencia libre de mortalidad por cualquier causa según grado de MPP. Columna izquierda: comparativa de grupo sin mismatch (línea lisa) frente a mismatch global (línea punteada gruesa). Columna central: comparativa de grupo con mismatch severo (línea punteada fina) frente al resto de la serie (línea lisa). Columna derecha: comparativa a tres grupos; sin mismatch (línea lisa) frente a mismatch moderado (línea punteada gruesa) frente a mismatch severo (línea punteada fina).

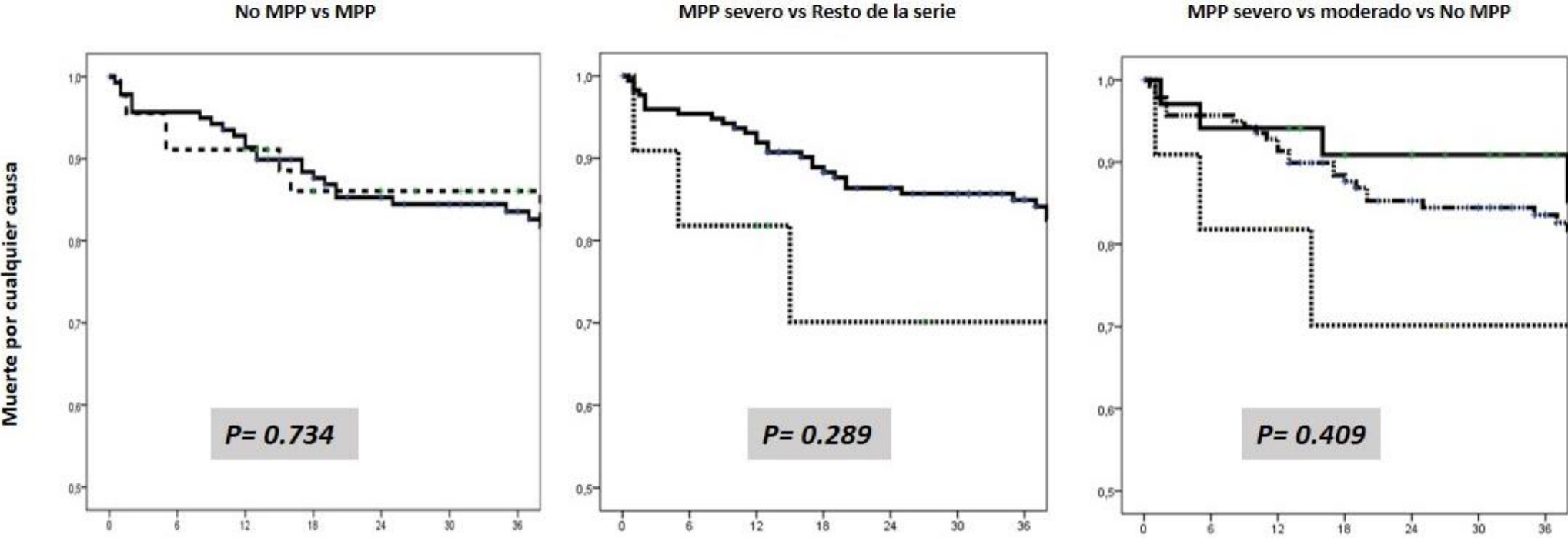
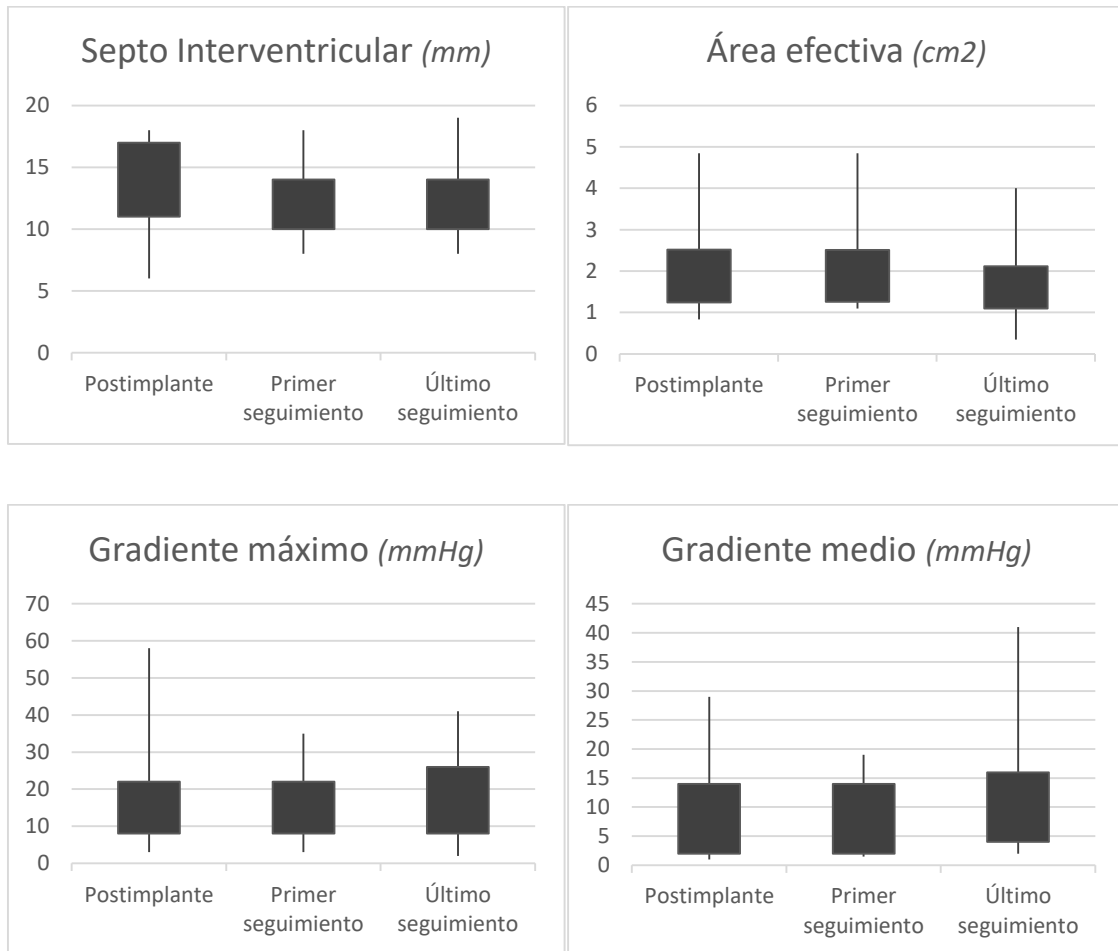


Figura 6. Evolución de datos ecocardiográficos al primer y último seguimiento respecto al alta.





TÍTULO DE LA TESIS: PREVALENCIA DEL "MISMATCH" PRÓTESIS-PACIENTE TRAS IMPLANTE PERCUTÁNEO DE PRÓTESIS AÓRTICA, E IMPACTO PRONÓSTICO A MEDIO PLAZO

DOCTORANDO/A: MARÍA DEL CARMEN LEÓN DEL PINO

INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS

(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

El trabajo realizado por la doctoranda es de interés con objetivos claros y bien definidos y una adecuada metodología. Los resultados son novedosos e interesantes y aportan información que puede ser relevante. Las conclusiones están en concordancia con los resultados. Durante la realización de esta tesis la doctoranda ha realizado una publicación en la Revista Española de Cardiología, basada en la misma serie de pacientes, titulada "Evolución precoz de fugas en prótesis aórtica percutánea CoreValve: valoración ecocardiográfica" y se encuentra bajo valoración editorial de la misma revista el artículo "Mismatch prótesis-paciente tras implante percutáneo de prótesis aórtica: prevalencia e impacto pronóstico a medio plazo".

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 28 de JUNIO de 2017

Firma del/de los director/es

Fdo.: Dolores Mesa Rubio

Manuel Pan Álvarez-Ossorio