



Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOLOGÍA MOLECULAR Y CELULAR
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN EN FISIOLÓGÍA APLICADA

Análisis del implante de válvula aórtica percutánea auto-expandible
sobre un tipo de prótesis biológica degenerada

Rut Álvarez Velasco



Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOLOGÍA MOLECULAR Y CELULAR

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN EN FISIOLÓGÍA APLICADA

Análisis del implante de válvula aórtica percutánea auto-expandible
sobre un tipo de prótesis biológica degenerada

Rut Álvarez Velasco



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Análisis del implante de válvula aórtica percutánea auto-expandible sobre un tipo de prótesis biológica degenerada	Inglés: Self-expanding percutaneous aortic valve implantation over a degenerated bioprosthesis.
2.- Autor	
Nombre: Rut Álvarez Velasco	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Biología Molecular y Celular. Línea de investigación de fisiología aplicada	
Órgano responsable: Centro Internacional de Postgrado	

RESUMEN (en español)

INTRODUCCIÓN:

Debido la mayor utilización de bioprótesis en los últimos años para el tratamiento de la valvulopatía aórtica en pacientes cada vez más jóvenes y la mayor esperanza de vida; existe un incremento de pacientes con prótesis aórtica degenerada, en los que no esta clara cuál es la mejor opción de tratamiento. El tratamiento de primera línea es la cirugía abierta. Pero, debido a la evolución favorable del implante de prótesis aórtica percutánea, podría ser una alternativa eficaz y segura en estos pacientes el tratamiento mediante *valve in valve* (ViV-TAVR).

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es determinar la seguridad y eficacia del implante de prótesis aórtica percutánea auto-expandible en los pacientes con bioprótesis aórtica Mitroflow degenerada

MATERIAL Y METODOS: Estudio unicéntrico, observacional y prospectivo, realizado en un hospital de tercer nivel, en el que se incluyen todos los pacientes sometidos a implante de válvula aórtica percutánea auto-expandible sobre una prótesis Mitroflow degenerada. Se realizó un seguimiento clínico y ecocardiográfico anual.

RESULTADOS



Entre marzo de 2012 a julio de 2019, 67 pacientes portadores de una prótesis aórtica Mitroflow degenerada fueron tratados en nuestro centro mediante ViV-TAVR con una prótesis auto-expandible. Presentaban una edad media de 80,75 años \pm 5,82 y el 49,25% eran mujeres. Fueron seguidos durante una mediana de 2,9 años. El tamaño de la bioprótesis previa era 19 mm en 19 pacientes (28,36%), 21mm en 25 pacientes (37,31 %); 23 mm en 15 pacientes (22,39 %) y 25 mm en 8 pacientes (11,94 %). El tiempo medio desde el implante de la prótesis biológica al implante de válvula percutánea fue de 8,39 \pm 2,16. La mediana del EuroScore II fue de 7,15 %. El procedimiento ViV-TAVR fue exitoso en un 98,50 %. En cuanto a las complicaciones periprocedimiento, hubo únicamente 2 (2,98%) complicaciones vasculares mayores y un (1,49%) accidente isquémico transitorio sin secuelas. La tasa de implante de marcapasos fue de 5,36 % a los 30 días. La mortalidad anual cardiovascular fue del 7,46 %. Al 1, 3 y 5 años la supervivencia estimada fue de 92,54 %, 79,95 % y 71,95%. Al año de seguimiento mas del 90 % de los pacientes estaban en clase funcional NYHA I o II /IV. En nuestra muestra no se encontró ningún predictor de mortalidad ni de re-ingreso a los 30 días. Se realizo una ecocardiografía tras el implante y posteriormente una ecografía anual. Los gradientes medios, máximos y el orificio efectivo valvular, se mantuvieron estables durante el seguimiento; 15,7mmHg y 29,85mmHg y 1,33 cm² respectivamente.

DISCUSIÓN

Nuestra serie de pacientes es la mas grande descrita con un mismo tipo de prótesis biológica degenerada (prótesis Mitroflow), tratada con un solo tipo de prótesis percutánea auto-expandible. A pesar de ser pacientes de características de alto riesgo, presenta resultados favorables, con tasas bajas de complicaciones periprocedimiento y datos favorables durante el seguimiento con baja mortalidad cardiovascular. Estos resultados son similares a los encontrados en la literatura.

CONCLUSIONES

El tratamiento ViV-TAVR es seguro y eficaz para el tratamiento de prótesis Mitroflow degenerada en nuestros pacientes. Presenta una buena evolución, con tasas bajas de mortalidad, reingresos y manteniendo buenos parámetros hemodinámicos (gradientes y orificio efectivo valvular) durante el seguimiento.



RESUMEN (en Inglés)

Introduction:

There is a current emerging problem where due to the widespread utilization of bioprosthesis for the treatment of aortic valve diseases in younger patients with a longer life expectancy, the percentage of subjects with failed aortic prosthetic valves is progressively increasing. Although current guidelines recommend reintervention as the standard of care, there is doubt regarding the best modality of treatment for this disease. There has been great improvement regarding transcatheter aortic valve replacement (TAVR) and a valve-in-valve (ViV) procedure is an appealing technique with great promises regarding safety and efficacy.

Endpoint:

The primary endpoint of this work is to determine the safety and efficacy of ViV-TAVR in patients with failed aortic bioprosthesis with a self-expanding valve.

Material and Methods:

This is an observational single center prospective study in a third level high volume center of all consecutive patients derived for ViV-TAVR after symptomatic failed Mitroflow bioprosthesis. We performed a clinical and echocardiographic follow – up every year.

Results:

From March 2012 until July 2019, a total of 69 patients with a failed Mitroflow bioprosthesis were treated with ViV-TAVR with a self-expanding valve. The mean age was 80.75 ± 5.82 and 49,25% were female. Median follow-up was 2.9 years. The most frequent Mitroflow valve was size 21mm in 25 (37.31%) patients, 19mm in 19 patients (28.36%), 23mm in 15 cases (22.39%) and 25mm in 8 patients (11.94%). The average time from the index procedure until the ViV-TAVR procedure was 8.39 ± 2.16 years. Euroscore II median values was of 7.15%. The Vi-TAVR procedure was successful in 98.50% of the cases. There was a low rate of intraprocedural complications, only 2 major vascular complications and one case of transient ischemic attack. Permanent pacemaker implantation at 30 days was of 5.36%. The annual mortality rate was of



Universidad de Oviedo

7.46%. The estimated survival was of 92.54%, 79.95% and 71.95% for the 1st, 3rd and 5th year of follow-up respectively.

After one year of follow-up, over 90% of the patients were in NYHA I or II functional class. We did not observe any mortality or readmissions predictors in our sample in the first 30 days. An echocardiogram was performed after the implant and after one year of follow-up. With a mean gradient of 15.7mmHg, a peak gradient 29.85mmHg and an effective orifice area of 1.33cm². These values remained stable over time.

Discussion:

This is the largest series described with the same type of failed bioprosthesis treated with the same self-expanding transcatheter heart valve. Although the procedure was performed in a high-risk population, ViV-TAVR proved to be safe and feasible, with a high success rate and only a few complications during the procedure and low mortality rates at the end of the follow-up. These results are similar to those reported in the available literature.

Conclusions:

The treatment of a failed Mitroflow bioprosthesis with a ViV-TAVR procedure proved to be safe and feasible in our sample, presenting low rates of mortality, readmissions and maintaining hemodynamic parameters during the follow-up.

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
EN _____**

AGRADECIMIENTOS

Agradecer en primer lugar a mis directores de Tesis, el Doctor Isaac Pascual y el Doctor Pablo Avanzas, por darme la oportunidad de poder formar parte de este proyecto. Gracias a su exigencia, esfuerzo y dedicación para hacer posible este trabajo.

A todos los miembros de Área del Corazón del Hospital Universitario Central de Asturias, y en especial a su director, el Doctor Cesar Morís, por formarme como especialista en Cardiología, y por darme la oportunidad de seguir aprendiendo y completando mis conocimientos. A mis residentes mayores y pequeños, a los profesionales de las distintas unidades del área, y especialmente al equipo de Hemodinámica, por su paciencia, constancia y sacrificio por los demás.

A mis padres, por regalarme la oportunidad de poder formarme como médico, enseñarme los valores del trabajo y el esfuerzo, por seguir apoyándome todos los días. Sin ellos nada de esto sería posible. A Marcel, gracias por transmitirme tu motivación y la ayuda en la redacción de este documento.

Y, por último, no quiero olvidarme de dar las gracias a los pacientes, que han colaborado y colaboran de forma altruista en nuestros proyectos y trabajos.

Este trabajo es fruto del esfuerzo y colaboración de muchas personas, es imposible realizar una tesis doctoral en solitario.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	5
1.1	RAÍZ AÓRTICA	7
1.1.1	ANATOMÍA E HISTOLOGÍA.....	7
1.2	ESTENOSIS AÓRTICA	8
1.2.1	DEFINICIÓN Y TIPOS	8
1.2.2	HISTORIA	8
1.2.3	EPIDEMIOLOGÍA.....	9
1.2.4	ESTENOSIS AÓRTICA DEGENERATIVA: FISIOPATOLOGÍA.....	9
1.2.5	CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO.....	12
1.2.6	TRATAMIENTO MÉDICO.....	13
1.3	INSUFICIENCIA AÓRTICA	17
1.3.1	EPIDEMIOLOGÍA, CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO	17
1.3.2	TRATAMIENTO MEDICO E INDICACIONES DE CIRUGÍA VALVULAR AÓRTICA..	18
1.3.3	TRATAMIENTO PERCUTÁNEO	19
1.4	RECAMBIO VALVULAR AÓRTICO	21
1.4.1	INDICACIÓN DE RECAMBIO VALVULAR:	21
1.4.2	RECAMBIO VALVULAR AÓRTICO QUIRÚRGICO:.....	22
1.4.3	PRÓTESIS MITROFLOW.....	27
1.4.4	RECAMBIO VALVULAR AÓRTICO TRANSCATÉTER.....	28
1.5	DEGENERACIÓN ESTRUCTURAL VALVULAR	32
1.5.1	TIPOS DE DEGENERACIÓN VALVULAR.....	32
1.5.2	CAUSAS DE DEGENERACIÓN ESTRUCTURAL VALVULAR.....	34
1.5.3	METAANÁLIS SOBRE DEGENERACIÓN ESTRUCTURAL VALVULAR.....	34
1.5.4	DEGENERACIÓN DE LAS PRÓTESIS MITROFLOW	36
1.6	TRATAMIENTO VALVE IN VALVE DE LA DEGENERACIÓN ESTRUCTURAL VALVULAR	43
1.6.1	SELECCIÓN DE VÁLVULA TRANSCATÉTER Y CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO.....	43
1.6.2	RIESGO DE OBSTRUCCIÓN CORONARIA.....	44
1.6.3	FRACTURA DE LA BIOPRÓTESIS PREVIA.....	44
1.6.4	RESULTADOS Y EVENTOS CLÍNICOS	45
2	HIPÓTESIS Y OBJETIVO	47
2.1	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO	49

2.1.1	JUSTIFICACIÓN	49
2.1.2	HIPÓTESIS DE TRABAJO	49
2.1.3	OBJETIVOS	50
2.2.1	OBJETIVO PRIMARIO.....	50
2.1.4	OBJETIVO SECUNDARIO	50
3	MATERIAL Y MÉTODOS.....	51
3.1	POBLACIÓN A ESTUDIO	53
3.1.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	53
3.1.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	54
3.1.3	TAMAÑO DE LA MUESTRA	54
3.2	DISEÑO DEL ESTUDIO	55
3.2.1	VARIABLES DEL ESTUDIO	55
3.2.2	EVALUACIÓN BASAL	56
3.2.3	ECOGRAFÍA TRANSTORÁCICA	57
3.3	PROCEDIMIENTO VIV-TAVR	58
3.4	DEFINICIONES	59
3.5	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	60
3.6	PROTOCOLO DEL ESTUDIO	61
4	RESULTADOS	63
4.1	DESCRIPCIÓN GLOBAL DE LA POBLACIÓN	65
4.1.1	DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS.....	66
4.1.2	FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y ANTECEDENTES CARDIOLÓGICOS. 68	
4.1.3	PRÓTESIS PREVIA, TIPO Y TIEMPO HASTA LA DEGENERACIÓN	69
4.1.4	RIESGO QUIRÚRGICO Y SITUACIÓN CLÍNICA PREVIA A LA INTERVENCIÓN	72
4.2	DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS BASALES.....	73
4.3	PROCEDIMIENTO Y SEGUIMIENTO INTRAHOSPITALARIO.....	76
4.3.1	CARACTERÍSTICAS DE EL PROCEDIMIENTO	76
4.3.2	RIESGO DE OCLUSIÓN CORONARIA Y TÉCNICA DE PROTECCIÓN	79
4.3.3	SEGUIMIENTO HOSPITALARIO	80
4.3.4	BLOQUEO AURÍCULOVENTRICULAR AVANZADO INTRAPROCEDIMIENTO Y NECESIDAD DE MARCAPASOS.....	82
4.4	SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO	83
4.4.1	CLASE FUNCIONAL DURANTE EL SEGUIMIENTO.....	84
4.4.2	MORTALIDAD DURANTE EL SEGUIMIENTO	85
4.4.3	PREDICTORES DE MORTALIDAD	89

4.4.4	REINGRESOS Y EVENTOS DURANTE EL SEGUIMIENTO.....	92
4.5	SEGUIMIENTO ECOCARDIOGRÁFICO.....	94
4.5.1	GRADIENTES Y ÁREA DEL ORIFICIO EFECTIVO	94
5	DISCUSIÓN.....	103
5.1	POBLACIÓN Y CARACTERÍSTICAS BASALES.....	105
5.1.1	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y FACTORES DE RIESGO	105
5.1.2	TIPO DE DEGENERACIÓN, TAMAÑO Y TIEMPO DESDE LA CIRUGÍA	107
5.1.3	DESPROPORCIÓN PRÓTESIS PACIENTE.....	109
5.2	CARACTERÍSTICAS INTRAPROCEDIMIENTO.....	111
5.2.1	TIPO DE PRÓTESIS TRANSCATÉTER.....	111
5.2.2	ACCESO Y COMPLICACIONES VASCULARES.....	111
5.2.3	RIESGO DE OBSTRUCCIÓN CORONARIA.....	113
5.2.4	BAV INTRAPROCEDIMIENTO Y NECESIDAD DE MARCAPASOS.....	113
5.2.5	ÉXITO DEL PROCEDIMIENTO.....	114
5.2.6	IMPLANTE ÓPTIMO Y NECESIDAD DE IMPLANTE SEGUNDA VÁLVULA.....	114
5.2.7	FRACTURA DE LA BIOPRÓTESIS PREVIA.....	115
5.2.8	OTRAS COMPLICACIONES	116
5.3	EVENTOS CLÍNICOS DURANTE EL SEGUIMIENTO.....	117
5.3.1	EVENTOS Y MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIOS Y A LOS 30 DÍAS.....	117
5.3.2	MORTALIDAD Y RE-INGRESO AL AÑO.....	119
5.3.3	SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO.....	120
5.4	DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS DURANTE EL SEGUIMIENTO.....	122
5.4.1	ÁREA DEL ORIFICIO EFECTIVO VALVULAR (AOEV).....	122
5.4.2	INSUFICIENCIA AÓRTICA RESIDUAL INTRA Y PARAVALVULAR	122
5.4.3	GRADIENTES VALVULARES.....	123
5.4.4	OTROS PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS	125
5.5	RE-CIRUGÍA VERSUS VALVE IN VALVE EN BIOPROTESIS DEGENERADAS.....	126
6	CONCLUSIONES	131
	BIBLIOGRAFÍA	135
	BIBLIOGRAFÍA	137
	ANEXOS	151
	ABREVIATURAS	153
	ÍNDICE DE FIGURAS	155

ÍNDICE DE TABLAS	159
ARTÍCULO	160
COMUNICACIÓN ORAL EN CONGRESO EUROPEO.....	170

1 INTRODUCCIÓN

1.1 RAÍZ AÓRTICA

1.1.1 ANATOMÍA E HISTOLOGÍA

La raíz aórtica comprende el conjunto de estructuras desde la inserción de los velos aórticos en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, hasta la unión sinotubular en la aorta ascendente. Ocupa entre dos a tres centímetros de extensión. Actualmente se considera la raíz aórtica como el término más correcto que referirse únicamente a la válvula aórtica de forma aislada^{1,2}.

Está delimitada en su parte inferior por la zona basal de transición entre el ventrículo y la aorta y en la parte superior por la unión sinotubular³. Formada por:

- Tres velos con forma semilunar.
- La zona de inserción de los velos con forma de corona (rica en fibras de colágeno) y las comisuras en la inserción superior en la unión sinotubular, *considerado según diversos autores como "el anillo"*.
- Los triángulos intercomisurales situados entre las comisuras o intervalvares.
- Los senos de valsalva son la zona más ancha de la raíz (abombamiento de la raíz) de dos de ellos (derecho e izquierdo) es donde se originan los *ostia* coronarios.

Los tres velos, son estructuras avasculares, denominadas en función del ostium coronario, con un grosor menor de 1 mm. Están formadas por una matriz de tejido extracelular estratificada en 3 capas. La capa fibrosa en el lado aórtico rica en fibras de colágeno; la capa ventricular rica en elastina, y entre ambas la capa central compuesta por proteoglicanos y glicosaminas. Estas estructuras están formadas por dos tipos de células principales; las células valvulares intersticiales que se encargan de generar y mantener la matriz extracelular y las células endoteliales valvulares que forman la barrera protectora y además tienen una función mecánico-sensitiva⁴.

1.2 ESTENOSIS AÓRTICA

1.2.1 DEFINICIÓN Y TIPOS

La estenosis aórtica (EA) se define como la obstrucción al flujo de la sangre desde la salida del ventrículo izquierdo hacia la aorta. La obstrucción al flujo puede ser valvular, subvalvular o supravalvular.

Lo más habitual es la valvular que tiene tres causas principales: enfermedad reumática, valvulopatía congénita o degeneración calcificada.

-La valvulopatía aórtica congénita comprende desde las válvulas unicuspidales, bicúspides (la más habitual), o de cúpula. Las válvulas unicuspidales producen obstrucciones severas durante los primeros años de vida. Las válvulas bicúspides pueden producir insuficiencia grave entre las segunda y tercera década de la vida. Aunque la mayoría conservan la función valvular hasta la quinta y sexta década de la vida donde suelen desarrollar estenosis aórtica grave, debido a la calcificación valvular de forma similar a las válvulas tricúspides.

-La enfermedad reumática aórtica consiste en la fusión de las comisuras y vascularización de los velos produciendo la retracción y rigidez de sus bordes. Se forman nódulos de calcio en ambas superficies valvulares. Suele presentarse como estenosis aórtica e insuficiencia y afectando de forma concomitante a la válvula mitral.

-La EA calcificada, llamada previamente degenerativa o senil, es la forma más frecuente, la desarrollaremos más en profundidad en los distintos apartados. ⁵.

1.2.2 HISTORIA

A principios del siglo XVII William Harvey describió el sistema circulatorio y la importancia del bombeo sanguíneo desde el corazón. Para encontrar las primeras descripciones de la EA nos tenemos que remontar a finales del siglo XVII y a principios del XVIII. Aparece en un libro editado por *Theophile Bonet (1620-1689)* llamado *Sepulchretum sive Anatomia Practica ex Cadaveribus Morbo de Natio* donde se recoge un caso de un paciente que presenta una muerte súbita y se describe la osificación de la válvula aórtica como posible causa. Se le atribuye a *Lazzare Riviére (1589- 1655)* la relación entre la clínica de congestión

cardíaca y la pérdida de función ventricular, así como las consecuencias de la obstrucción al flujo de salida del ventrículo izquierdo. En su libro publicado postmortem en 1723, describe un caso de un paciente con síntomas y signos de insuficiencia cardíaca en el que observa en la autopsia una disminución del área de la válvula aórtica, no acierta en el motivo, ya que sospechó según su descripción que era secundario a una infección de la válvula y no a una degeneración ⁶.

1.2.3 EPIDEMIOLOGÍA

La EA es la enfermedad valvular más frecuente⁷. La prevalencia aumenta de forma exponencial con la edad. La prevalencia estratificada según el grupo de edad es de 0,2 % entre 50-59 años, 1,3 % de 60-69 años; 3,9 % de 70-79 años y 9,8 % de 80-89 ⁸. La etiología degenerativa actualmente es la más frecuente en el mundo occidental. La prevalencia es similar entre hombres y mujeres⁹.

1.2.4 ESTENOSIS AÓRTICA DEGENERATIVA: FISIOPATOLOGÍA

La causa más frecuente de la EA es la calcificación de los velos sobre una válvula bicúspide o tricúspide. Como resultado del daño sobre el endotelio valvular, se van desencadenando distintos procesos de forma macroscópica que se manifiestan como el engrosamiento, rigidez y finalmente calcificación de los velos, produciendo una reducción del orificio valvular.

Se estima según las distintas series que aproximadamente entre un tercio y la mitad de los pacientes a partir de los 65 años desarrollarán algún grado de calcificación de la válvula aórtica, que va desde la esclerosis valvular, hasta distintos grados de EA. Por encima de los 85 años más del 70 % de los pacientes presentan algún grado de esclerosis aórtica ^{10,11}.

A nivel molecular se distinguen dos fases, la primera fase o de iniciación, está desencadenada por el estrés mecánico y fuerzas de cizallamiento que generan disfunción endotelial, favoreciendo el depósito de lípidos (apo B apo (a) apo E) y la infiltración por células inmunitarias. La oxidación lipídica promueve una respuesta inflamatoria crónica

activando los macrófagos, linfocitos T CD4 y CD8, y disminuyendo a su vez la producción de óxido nítrico. La segunda fase o fase de propagación, consiste en la diferenciación de las células valvulares intersticiales en miofibroblastos y osteoblastos, que está promovido por la secreción de citoquinas por las células inmunitarias, activando distintas vías proinflamatorias, entre ellas la vía de las caspasas, favoreciendo la apoptosis de los miofibroblastos, liberando cuerpos de apoptosis y generando calcificación difusa. Así mismo, los osteoblastos inician vías similares a la calcificación ósea, como la activación de las BMP (*Bone morphogenic proteins*)^{12 1314}.

La calcificación valvular y el engrosamiento de los velos afecta en primer lugar al lado aórtico de la válvula. Además de las vías moleculares mencionadas anteriormente, la hemodinámica valvular tiene un papel importante. El daño endotelial secundario a las fuerzas de cizallamiento generadas por el flujo turbulento es uno de los principales desencadenantes de la calcificación valvular. Por ello en las válvulas bicúspides o donde existe fusión de comisuras que alteran los flujos de salida existe una calcificación prematura. En las válvulas tricúspides la calcificación es más acentuada en la base de la fusión de los velos^{15,16}.

La calcificación de la válvula aórtica está asociada a diversos factores:

- Clínicos: los primeros estudios se centraron en los relacionados con la aterosclerosis, dado que la calcificación valvular y la aterosclerosis presentan similares mecanismos en su proceso de formación. Uno de los primeros estudios (el *Cardiovascular Health Study*) que evaluó los factores de riesgo de desarrollo de esclerosis o estenosis aórtica con un gran tamaño muestral. Incluyó a más de 5000 personas, donde aproximadamente 1500 presentaban estenosis o esclerosis aórtica. En su análisis multivariable la edad, el sexo masculino, menor altura, hipertensión arterial, tabaco y niveles elevados de lipoproteína (a) (Lp (a)) y LDL fueron predictores significativos de EA. La explicación de la relación de la hipertensión con la EA es el aumento del estrés mecánico sobre los velos, los niveles elevados de Lp (a) y LDL favorecerían el depósito de estos y el tabaco actuaría favoreciendo la disfunción endotelial¹⁷.

Otro de los estudios clásicos (*estudio Helsinki*) encontró que la edad, la hipertensión y el alto índice de masa corporal se asociaban a la calcificación aórtica. En cambio, no encontró asociación con el tabaco, la diabetes o los niveles elevados de colesterol ¹⁰. Otro estudio también encontró que la edad, sexo masculino, niveles elevados de Lp (a) y de LDL, hipertensión, obesidad, síndrome metabólico, insuficiencia renal, el tabaco y el estrés oxidativo, se asociaban a la EA ¹⁸.

Un estudio en el área mediterránea que analizó una muestra aleatoria de la población mayor de 65 años de más de mil personas observó que la severidad de la esclerosis aórtica se asociaba a mayor edad, perímetro de cintura, hábito tabáquico, hipertensión, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes, insuficiencia renal e índice tobillo brazo menor a 0,9. Por el contrario, encontró una asociación significativa inversa con los niveles de HDL y la altura. Además, comparó la esclerosis leve/moderada y la moderada/severa versus ausencia de calcificación aórtica. En este análisis observó una asociación más fuerte a mayor grado de estenosis valvular, salvo para la diabetes y la insuficiencia renal, que solo presentaban asociación al comparar la estenosis moderada/grave contra la ausencia de calcificación, mientras que al compararla con esclerosis leve/moderada, no fue significativa ¹¹.

- **Genéticos:** se han encontrado distintos polimorfismos en marcadores inflamatorios como la Interleuquina 10 o relacionados con el metabolismo del calcio como el receptor de la vitamina D ¹⁹²⁰. También en el receptor de estrógenos ²¹ y la apolipoproteína E4 ²². Las mutaciones en NOTCH1 ampliamente estudiadas en las válvulas aórticas bicúspides, también se han relacionado con la calcificación de válvulas tricúspides, mediante la represión del factor Runx2 que interacciona con células similares a los osteoblastos regulando su función ²³.

- **Anatómicos:** las válvulas bicúspides presentan calcificación precoz de sus velos y presentan diferencias en relación con el tipo de válvula bicúspide. La fusión del velo no coronario y el derecho es la que produce mayor calcificación ²⁴.

1.2.5 CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

La presentación clínica habitual es la disnea, el dolor torácico y el síncope de esfuerzo. Estos síntomas pueden darse en otras patologías cardíacas no valvulares como son la enfermedad arterial coronaria y la insuficiencia cardíaca de otra etiología. En la exploración física suele llamar la atención la auscultación aórtica que está caracterizada por un soplo sistólico, crescendo-decrescendo en foco aórtico y aórtico accesorio, con irradiación a ambas carótidas y al ápex (fenómeno de Gallavardin), que en los casos de estenosis degenerativa puede reducirse o desaparecer el segundo ruido ²⁵.

Ante un paciente con sospecha de EA debemos realizar una ecocardiografía que es el método diagnóstico inicial más rentable con capacidad para evaluar la morfología de la válvula (bicúspide o tricúspide), la distribución del calcio (simétrico o asimétrico), la etiología de sospecha (degenerativo o reumático) y el grado de severidad estimado por los gradientes máximo, medio y el área valvular aórtica (AVA) entre otros. Cabe destacar que la medida del AVA se realiza a través de una ecuación de continuidad que incluye la integral velocidad/tiempo (ITV) del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI), la ITV de la válvula aórtica y el cuadrado del diámetro del TSVI. Esta medición es una fuente frecuente de error, pues es una medida que se eleva al cuadrado, sujeta a la calidad de la imagen del paciente y se realiza en un único plano bidimensional sobre una estructura (TSVI) que frecuentemente es elíptica y no circular.

En la ecografía nos podemos encontrar distintos escenarios:

-EA grave de alto gradiente: Gradiente medio mayor o igual a 40 mmHg, velocidad máxima mayor o igual a 4 cm/s y AVA inferior a 1 cm² (o área indexada a superficie corporal [AVAi] inferior a 0,6 cm²/m²), independientemente de la función ventricular.

-EA grave de bajo flujo y bajo gradiente con fracción de eyección reducida: Gradiente medio menor a 40 mmHg, velocidad máxima menor a 4 cm/seg y AVA inferior a 1 cm² (o AVAi < 0,6 cm²/m²), FEVI <50%, índice de volumen sistólico (IVS) <35 ml/ m². En estos casos se recomienda realizar ecografía con dobutamina para distinguir entre EA severa (Aumentan

los gradientes y permanece el AVA $< 1\text{cm}^2$) o pseudoestenosis si los gradientes no se modifican y aumenta el AVA. De la misma forma, con esta técnica se puede identificar a los pacientes con reserva contráctil que son aquellos en los que el volumen sistólico aumenta un 20% con respecto al basal.

-EA de bajo flujo y bajo gradiente con fracción de eyección normal (bajo gradiente paradójico): Gradiente medio menor a 40 mmHg, velocidad máxima menor a 4 cm/s y AVA inferior a 1 cm^2 ($\text{AVA}_i < 0,6\text{ cm}^2/\text{m}^2$), $\text{FEVI} \geq 50\%$ e índice de volumen sistólico (IVS) $< 35\text{ ml}/\text{m}^2$. Este escenario se puede observar en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda con cavidades pequeñas o insuficiencia mitral severa, que generan bajo volumen sistólico. En estos casos es recomendable realizar una tomografía computarizada (TC) para valorar la calcificación de la válvula aórtica. Puntuaciones de calcio en unidades Agatston > 3000 en hombres y > 1600 en mujeres, hace altamente probable el diagnóstico de EA grave. A partir de 2000 en hombres y 1200 en mujeres es un diagnóstico probable de EA grave y por debajo de estos límites es improbable.

- EA de bajo gradiente y flujo normal con fracción de eyección normal: Gradiente medio menor a 40 mmHg, velocidad máxima menor a 4 cm/seg y AVA inferior a 1 cm^2 (o inferior a $0,6\text{ cm}^2/\text{m}^2$), $\text{FEVI} \geq 50\%$ e $\text{IVS} > 35\text{ ml}/\text{m}^2$. Este caso la EA es únicamente moderada, es poco probable que sea severa ²⁶.

Otro de los parámetros utilizados en lugar del AVA, es la relación entre la ITV del flujo del tracto de salida y de la válvula aórtica, para evitar el error de medida que puede suponer estimar el diámetro del TSVI para estimar el AVA. Se ha estimado que el cociente $< 0,25$ de estas velocidades es sugestivo de EA grave ²⁷.

1.2.6 TRATAMIENTO MÉDICO

- Terapias hipolipemiantes

Se sabe de la implicación del LDL en la fisiopatología de la EA por lo que se han desarrollado varios ensayos aleatorizados que analizaron el tratamiento con estatinas a dosis elevadas versus placebo en la progresión de la EA. El estudio SEAS incluyó a 1873 pacientes con EA

leve o moderada y los aleatorizo a tratamiento con simvastatina 40 mg + ezetimibe 10 mg o placebo, con un seguimiento medio de 52,2 meses y no observo diferencias significativas en su objetivo primario combinado de eventos adversos cardiológicos mayores (MACE, por sus siglas en ingles [major adverse cardiovascular events]) que incluía muerte cardiovascular, recambio valvular aórtico (RVAo), infarto agudo de miocardio, hospitalización por ángor inestable, revascularización quirúrgica o percutánea e ictus no hemorrágico. No hubo diferencias en el número de RVAo durante el seguimiento²⁸.

Otros tres ensayos aleatorizados, uno con rosuvastatina 40 mg en 269 pacientes, otro con atorvastatina 80 mg en 155 pacientes y otro con atorvastatina 20 mg en 47 pacientes (todos ellos versus placebo) no mostraron diferencias en la progresión de la EA en el seguimiento de entre 2 y 3 años ²⁹⁻³¹ a pesar de observar descensos significativos de más del 50 % del LDL. Una posible explicación podría ser que las estatinas no consiguen modificar el metabolismo glucídico y la elevación de la Lp (a) que es lo que favorece a la formación del calcio a nivel valvular.

Otra de las dianas terapéuticas estudiadas ha sido la Lp (a), existen estudios en marcha con iPCSK-9 y niacina para ver si las terapias que consiguen reducir sus niveles producen un enlentecimiento en la progresión de las EA, aunque el estado actual de los mismos no se ha publicado ¹⁶.

- Matriz mineral y metabolismo fosfocálcico.

Una de las proteínas más estudiadas como diana terapéutica para la EA es Matrix Gla proteína (MGP); esta es una proteína que inhibe la calcificación vascular. Dicha proteína requiere de la vitamina K para su funcionamiento y activación. Un estudio que incluyo a 92 pacientes con esclerosis aórtica, EA leve o moderada aleatorizados a suplementos de vitamina K de 2 mg o a placebo, con el objetivo de evaluar a los 12 meses la progresión de la calcificación medida mediante TC. La progresión fue de un 10 % en el grupo de tratamiento comparado con un 22% en el grupo placebo, dichas diferencias fueron estadísticamente significativas³². Existen estudios en marcha con suplementos de vitamina K para ver si existen diferencias clínicas durante el seguimiento.

Otra de las vías estudiada es la de la relación con el metabolismo fosfocálcico. En la válvula aórtica la vía RANKL estimula la diferenciación de las células valvulares intersticiales en los osteoblastos, vías similares a las responsables del recambio óseo como las implicadas en la osteoporosis. Por ello, se han estudiado tratamiento usados en la osteoporosis en la progresión de la EA. El ensayo clínico aleatorizado SALTIRE II, comparando el ácido alendrónico y drenosumab, mostro que no había beneficio de estos dos fármacos en el tratamiento de la calcificación valvular aórtica ³³.

Otro ensayo que mostro datos a favor de la reducción de la calcificación en la EA utilizó el fármaco mio-inositol hexafosfato, que es un inhibidor intravenoso selectivo de la formación y crecimiento de los cristales de hidroxapatita. Este se había probado previamente en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis para tratar la calcifilaxia. En pacientes con EA se observó una disminución significativa de la progresión en el volumen del calcio medido mediante TC ³⁴.

- Sistema renina angiotensina

Existe una elevada expresión del receptor de angiotensina 2 en las válvulas aórticas calcificadas. Por lo que se han estudiado los antagonistas de receptores de angiotensina 2 (ARA-II) y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) en la progresión de la estenosis aórtica, teniendo en cuenta sus efectos hemodinámicos y antifibróticos. Un ensayo aleatorizado con 100 pacientes a ramipril versus placebo únicamente mostró una tendencia al enlentecimiento de la progresión de la EA sin alcanzar la significación estadística. Existen ensayos aleatorizados en marcha con ARA-II para ver su efecto en la progresión de esta como el ensayo ARBAS ³⁵³⁶.

- Vías moleculares de señalización y activación del óxido nítrico

La fase temprana de la calcificación valvular está caracterizada por disfunción endotelial y por señales paracrinas que se producen a nivel molecular. El ataciguat es un activador de la guanina ciclasa soluble, que a su vez es activada por el óxido nítrico y presenta un papel en mantener la homeostasis celular. Este ha presentado propiedades antifibróticas en estudios preclínicos y está en marcha su primer ensayo clínico pendiente de publicación.

Otro fármaco con estudios en marcha es un inhibidor selectivo de DPP-4, la evogliptina, puesto que la depleción del óxido nítrico aumenta la expresión de DPP-4 lo que produce la activación de los osteoblastos y podría favorecer la calcificación valvular ^{16,36,37}.

1.3 INSUFICIENCIA AÓRTICA.

1.3.1 EPIDEMIOLOGÍA, CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO

La insuficiencia aórtica (IA) consiste en el flujo diastólico reverso hacia el ventrículo izquierdo. Su etiología más frecuente es la degenerativa, aproximadamente en el 40% de los pacientes, seguido de la congénita. Su prevalencia es aproximadamente una décima parte respecto a la EA³⁸. Aunque la válvula aórtica bicúspide más frecuentemente produce EA, no es infrecuente que presente ambas lesiones, o IA pura por falta de coaptación o prolapso de uno de sus velos.

La IA aguda puede ser secundaria a otras entidades como la endocarditis infecciosa, disección aórtica, secundaria a traumatismo torácico o iatrogénica como en los procedimientos percutáneos sobre la válvula aórtica (VA). Se caracteriza por generar un aumento brusco de los volúmenes telediastólicos ventriculares, produciendo un aumento de la precarga y la poscarga, así como una imposibilidad del manejo de la sobrecarga de volumen que produce un aumento de las presiones telediastólicas y finalmente aumenta la presión de la aurícula izquierda generando edema alveolar e insuficiencia cardíaca.

La IA crónica es la más frecuente. El aumento de volumen ventricular es más progresivo y se ponen en marcha el remodelado ventricular con dilatación de este e hipertrofia excéntrica. Los pacientes suelen estar asintomáticos hasta fases avanzadas que debutan con insuficiencia cardíaca o angina de pecho. Según la etiología, podemos distinguir las alteraciones de la válvula como la calcificación degenerativa tanto de una válvula tricúspide como bicúspide, origen reumático o algunas causas más raras como la inducida por algunos fármacos. Se incluyen también las secundarias a anomalías de la raíz y aorta ascendente, como las secundarias a dilatación aórtica idiopática o degenerativa, también las de origen genético, o la hipertensión arterial^{39,40}.

Para el diagnóstico de IA grave en la mayoría de los casos es suficiente la ecocardiografía transtorácica (ETT), siendo de gran utilidad en casos más dudosos o de difícil valoración la realización de una ecocardiografía transesofágica (ETE). Además, la resonancia magnética

nuclear (RMN) cardíaca aporta gran precisión en la valoración de los volúmenes y función ventricular izquierda.

1.3.2 TRATAMIENTO MÉDICO E INDICACIONES DE CIRUGÍA VALVULAR AÓRTICA

No existe tampoco un tratamiento médico específico para la IA, sí que es importante el manejo de la hipertensión arterial, dado que su control puede mejorar los síntomas y no contribuir a la dilatación ventricular izquierda. Los fármacos de primera línea en estos pacientes para el control de tensión arterial son los IECAs, ARA-II o los calcioantagonistas no dihidropiridínicos. El uso de los betabloqueantes es controvertido, ya que la bradicardia aumenta la diástole, que a su vez aumenta el volumen regurgitante. En cambio, en estudios en animales y clínicos observacionales ha mostrado frenar los mecanismos del remodelado ventricular, mostrando un efecto beneficioso y potencialmente podría mejorar el pronóstico. En los pacientes con síndrome de Marfan e IA, el tratamiento con betabloqueantes reduce el estrés sobre la válvula y el incremento de la dilatación de la aorta ascendente. Los ARA-II no demostraron superioridad respecto al betabloqueante, pero son una alternativa en los pacientes intolerantes. En un estudio aleatorizado reciente el irbersartan ha mostrado reducir el crecimiento de la dilatación de aorta durante el seguimiento respecto a placebo en los pacientes con Síndrome de Marfan ^{41,422643}.

En los pacientes con IA severa aguda está indicado el tratamiento quirúrgico de forma urgente sobre todo en la endocarditis infecciosa y en la secundaria a disección aórtica. En la IA crónica la cirugía de recambio valvular está indicada en los pacientes con síntomas independientemente de la función ventricular izquierda (Recomendación Clase I; nivel de evidencia B); en asintomáticos con diámetro telediastólico de VI mayor a 50 mm o 25mm/m^2 en pacientes con baja superficie corporal o FEVI $\leq 50\%$ (Recomendación Clase I; nivel de evidencia B); y en pacientes con IA severa que se van a someter a cirugía de revascularización coronaria o de aorta ascendente (Recomendación Clase I; nivel de evidencia C). Además, se puede considerar en los pacientes asintomáticos con diámetro telediastólico de VI mayor 20mm/m^2 en pacientes con baja superficie corporal o FEVI $\leq 55\%$ (Recomendación Clase IIb; nivel de evidencia C) ²⁶.

Además del tratamiento quirúrgico con el implante de una prótesis aórtica, en pacientes seleccionados con anatomía favorable se recomienda la reparación valvular (Recomendación Clase IIb; nivel de evidencia C). Este procedimiento debe realizarse en centros y por cirujanos con amplia experiencia en este tipo de intervención ²⁶. Existen múltiples técnicas de reparación, que pueden ir también acompañadas de cirugía de la raíz aórtica. Esta opción es la que se prefiere en niños y adultos jóvenes puesto que en las distintas series descritas presenta resultados óptimos durante el seguimiento. Un estudio de 640 pacientes (la mayoría con válvula tricúspide pero también con unicúspides, bicúspides y cuatricúspides) mostró que en los pacientes con válvula tricúspide el 97% y 93% a los 5 y 10 años estaban libres de re-intervención respectivamente, además de ser una cirugía con baja mortalidad y escasos eventos de tromboembolismo o endocarditis durante el seguimiento. ⁴⁴ Los factores que influyen en la re-intervención son clase NYHA mayor a II previo a la intervención, IA residual mayor a 2 al alta tras la intervención y dilatación ventricular ⁴⁵.

1.3.3 TRATAMIENTO PERCUTÁNEO

El tratamiento percutáneo únicamente está destinado a pacientes seleccionados de alto riesgo quirúrgico. Las primeras series de estudios se publicaron en 2013 ⁴⁶. Los anillos más grandes y la ausencia de calcio en estos pacientes dificultan el anclaje de los dispositivos percutáneos. En un estudio observacional que compara los dispositivos de primera y nueva generación incluye 331 pacientes con IA sobre válvula nativa y de elevado riesgo quirúrgico. En 119 de ellos se les implanto una válvula de primera generación. El 87,4 % fue por acceso transfemoral. La válvula más frecuentemente implantada fue la CoreValve (Medtronic, Minneapolis, Minnesota) en más del 90 % de los pacientes. Hubo 5 exitus intraprocedimiento y el 24,4% requirió el implante de una segunda válvula con un 11,8 % de mortalidad cardiovascular a los 30 días.

Un estudio más reciente con prótesis contemporáneas incluyó a 212 pacientes. Solo el 60,8 % fue transfemoral y hubo más dispositivos utilizados. La JenaValve (JenaValve Technology) se usó en el 30 % de los casos (que es un dispositivo específico para IA), un 23 % utilizaron Evolut R (Medtronic, Minneapolis, Minnesota) y en un 20% la válvula Sapien 3 (Edwards

Lifesciences, Irvine, California). La mortalidad intraprocedimiento se redujo casi a la mitad y 12,7 % necesitaron el implante de una segunda válvula. La mortalidad cardiovascular durante el seguimiento bajó al 8,5 %. Al comparar entre ambos grupos la IA residual postprocedimiento se redujo de forma significativa de un 18,8 % en el primer grupo respecto a un 4,2 % con los nuevos dispositivos. La IA residual moderada-grave se asocia con el aumento de la mortalidad total y reingreso durante el seguimiento ⁴⁷.

El tratamiento percutáneo no presentó resultados muy favorables en sus inicios con los dispositivos de primera generación debido a embolización de estos, tasas elevadas de IA residual y la necesidad frecuente del implante de una segunda válvula. Estos eventos se han reducido con las válvulas de segunda generación, pero siguen teniendo tasas elevadas de IA postimplante, por lo que es necesario el diseño de dispositivos específicos ^{48 49}. Existen únicamente dos dispositivos exclusivamente para IA que son la J-Valve (JC Medical) y la JenaValve (JenaValve Technology), que se han utilizado de forma transapical, con mejores resultados en comparación a los dispositivos más antiguos y haciéndolos una opción razonable en pacientes de riesgo quirúrgico inasumible. De momento su uso transfemoral es únicamente experimental ^{50 51}.

1.4 RECAMBIO VALVULAR AÓRTICO

1.4.1 INDICACIÓN DE RECAMBIO VALVULAR:

El pronóstico de los pacientes que requieren un RVAo por valvulopatía aórtica (estenosis o insuficiencia) sintomática no tratadas es sombrío. Hasta a un 30% de los pacientes mayores de 75 años no se les realiza una intervención por diferentes aspectos técnicos, como puede ser aorta en porcelana, fragilidad, negativa del paciente a operarse y comorbilidades. La cirugía cardiaca más frecuente en el mundo es con diferencia el RVAo que en los últimos años se visto superado por el recambio valvular aórtico transcatóter (TAVR por sus siglas en ingles [transcatheter aortic valve replacement]). Se estima que en EE. UU. se realizan anualmente unos 80 000 RVAo, mientras que en Europa se realizan unos 65 000 por año. El TAVR ha visto un aumento exponencial con más de 3 00 000 válvulas implantadas desde sus inicios y con una tasa de crecimiento anual que estima que para el 2025 se realizarán unos 280 000 procedimientos por año ⁵²⁻⁵⁴.

En los pacientes con EA severa, el tratamiento de recambio valvular aórtico es indicación clase I en pacientes sintomáticos con EA severa de alto gradiente o de bajo gradiente-bajo flujo con reserva contráctil, y en pacientes asintomáticos con FEVI < 50 % o con síntomas en la prueba de esfuerzo. Según las guías de práctica clínica es indicación clase IIa, en pacientes sintomáticos con EA severa de bajo gradiente-bajo flujo con FEVI normal o bajo gradiente-bajo flujo sin reserva contráctil, tras confirmar su severidad con otros estudios como la puntuación de calcio mediante TC. También tiene una indicación IIa, en pacientes asintomáticos con FEVI < 55% y descenso de presión arterial ≥ 20 mmHg durante una prueba de esfuerzo y por último es indicación IIa en pacientes con bajo riesgo quirúrgico y EA muy severa (gradiente medio ≥ 60 mmHg o velocidad pico ≥ 5 cm/seg; Calcificación muy severa por TC o progresión $> 0,3$ m/seg anual; Niveles de BNP elevados 3 veces por encima del valor normal ²⁶.

La forma de realizar el recambio valvular sea quirúrgico o percutáneo, es una decisión que se debe de tenerse en cuenta el riesgo quirúrgico, la anatomía valvular y las preferencias del paciente. Se aconseja que esta decisión se lleve a cabo por un equipo multidisciplinar

que incluya a cardiólogos intervencionistas, cirujanos cardiovasculares, especialistas en imagen cardíaca, cardiólogos clínicos, enfermería y trabajadores sociales.

1.4.2 RECAMBIO VALVULAR AÓRTICO QUIRÚRGICO:

El recambio valvular aórtico quirúrgico se realiza primero realizando una apertura en la aorta a unos escasos centímetros por encima de la válvula aórtica, se reseca los velos que son retirados y el anillo se desbrida del calcio. Posteriormente se coloca la válvula, en posición anular, infra anular o supra anular, y se sutura según distintas técnicas descritas (colchonero no invertido, invertido, simple o sutura continua). Los tipos de prótesis, puede ser mecánicas, biológicas con stent o sin stent, homoinjertos u otros procedimientos destinados sobre todo a pacientes más jóvenes como la cirugía de Ross.

1.4.2.1 Tipos de prótesis:

PRÓTESIS MECÁNICAS:

Fueron las primeras en usarse, introducidas en el año 1952. El primer diseño fueron las prótesis de bola-jaula, con requerimientos muy altos de anticoagulación, debido a sus características hemodinámicas. Posteriormente surgieron las de segunda generación, prótesis monodisco y a partir de 1977 las prótesis bidisco que son las que se usan en la actualidad. Estas prótesis generan tres agujeros y son las de mejor perfil hemodinámico. Presentan gradientes mejores, y con tasas muy bajas de degeneración estructural, y una duración aproximada de 25 a 30 años.

PRÓTESIS BIOLÓGICAS:

Las prótesis biológicas son actualmente las más implantada por encima de las mecánicas, con aproximadamente un 70 % de bioprótesis frente a un 30% de prótesis mecánicas.

-Prótesis biológicas con stent (*Stented*)

Dentro de ellas están las realizadas mediante válvulas aórticas porcinas que consisten en los tres velos de la válvula aórtica montados sobre un marco de stent o las diseñadas de pericardio bovino que están formadas por tres velos con hojas de pericardio envueltos

sobre un anillo de stent. Este tipo de prótesis son las denominadas prótesis *stented*. Su implante se realiza por debajo de la salida de las arterias coronarias.

Teniendo en cuenta la relación entre los velos y el stent se distinguen dos tipos:

- Velos por dentro del stent. Las más frecuentes en este tipo son la Mosaic de Medtronic formada por velos de VA porcina y la Perimount de Edwards formada a partir de pericardio bovino.
- Stent por dentro de los velos: La válvula aórtica Mitroflow de pericardio bovino, es la más representativa dentro de este grupo. Este tipo de válvula estaba diseñada para aumentar el orificio efectivo y además la implantación era supra-anular permitiendo un mejor perfil hemodinámico. Posteriormente la desarrollaremos más en profundidad. A partir del 2010 surge la válvula Trifecta de St Jude, que consiste también en velos diseñados de pericardio bovino montados por fuera de un stent de titanio, recubierto de polyester y cubierto con pericardio porcino. La válvula está preservada en glutaraldehído y tratada con etanol LINX para evitar la calcificación.

Estas prótesis pueden implantarse tanto anular o supra-anular. Entre las de pericardio bovino y porcino, los datos de seguimiento a largo plazo y durabilidad van a favor de las de pericardio bovino^{55 56 57}.

-Prótesis biológicas sin stent (*Stentless*):

Fueron diseñadas para mejorar las condiciones hemodinámicas de las anteriores, y presentar mayor similitud con la raíz aórtica nativa. Se distinguen dos generaciones de este tipo de válvulas: Las de primera generación que consiste en una raíz aórtica porcina completa, trabajada por dos compañías diferentes. Las de segunda generación que consiste en los velos de origen porcino cosidos directamente al anillo aórtico del paciente.

- Primera generación: Se encuentran la Freestyle de Medtronic y la Prima Plus de Edwards que es una raíz aórtica completa de origen porcino. Estas pueden sustituir toda la raíz o implantarse en posición infracoronaria.

- Segunda generación: Existen varios modelos: La Toronto de St Jude (velos porcinos tratados con glutaraldehído) sin anticalcificante. El modelo 300 CryoLife O`Brien que consiste en tres velos no coronarios de tres válvulas porcinas, implantados en posición infracoronaria. Por último, la válvula Solo Smart Livanova de pericardio bovino.

Técnicamente estas válvulas son más complejas de implantar. Requieren que no esté dilatada la unión sinotubular para su implantación, ya que uno de sus problemas es la dilatación de dicha unión generando IAo significativa. Aunque si se presentase dilatación sinotubular se puede modificar la técnica de implantación. Además, se puede sustituir toda la raíz y reimplantar los ostia coronarios, permitiendo en estos casos ampliar el orificio de salida.

La técnica quirúrgica de la sustitución completa de la raíz aórtica implica tiempos de cirugía más largos si se compara con la implantación infracoronaria y es técnicamente más compleja. Por ello inicialmente se observó una mayor mortalidad en esta técnica que en otras series descritas, pero posteriormente no se mantuvo. Dentro de las prótesis sin stent, la sustitución completa de la raíz aórtica presenta mejores gradientes y mayor orificio efectivo. Un estudio realizado con la válvula Freestyle de Medtronic reportó menores tasas de degeneración estructural, comparado con el implante infracoronario ⁵⁸.

-Prótesis sin suturas (*Sutureless*)

Son un tipo de prótesis, conocidas como Sutureless en términos anglosajones o de rápida implantación. Entre ellas se encuentra la Perceval (Livanova, London, UK) realizada de pericardio bovino sobre un stent de nitinol o la Intuity (Edwards Lifesciences, Irvine, CA) también realizada de pericardio bovino sobre un stent recubierto de tejido con un sistema de liberación balón-expandible. Estas válvulas consiguen una reducción importante en los tiempos de cirugía e isquemia. Además, el acceso puede realizarse a través de minitoracotomía. Tiene como ventaja respecto a las opciones percutáneas que permite eliminar la válvula previa y su calcificación, lo que tiene mayor interés sobre todo en anillos más pequeños. Como complicaciones presentan unas tasas de implante de marcapasos entre el 10-15 %, riesgo de IA paravalvulares. ⁵⁹

1.4.2.2 Stented vs stentless

Al comparar los dos tipos de bioprótesis, las distintas series sugieren mejores resultados hemodinámicos a favor de prótesis biológicas *stentless*, sin encontrar diferencias en la mortalidad a medio y largo plazo. En un estudio reciente que compara la prótesis Freestyle de Medtronic y la prótesis Magna Ease de Edwards, en 1173 pacientes con un seguimiento medio de 6,6 años. La mortalidad intraoperatoria fue de 3,5 % en el grupo *stentless* versus 2,3 % en el grupo *stented*. La supervivencia a 10 años fue de 59 % en el grupo de *stentless* respecto a 54 %. En el análisis multivariable de supervivencia no se encontraron diferencias significativas en mortalidad HR: 1,12 (0,89 -1,42). La tasa de re-intervención a los 10 años, fue ligeramente superior en el grupo de *stentless* 5,5% respecto a 4,7 %, sin diferencias significativas. Este estudio, aunque muestra mejores gradientes durante el seguimiento en las prótesis *stentless*, no se traducen en mejor supervivencia o menos re-intervención, similar al resto de datos publicados en la literatura ^{60 57}.

1.4.2.3 Prótesis mecánica vs biológica

En 2006 más del 70% de los recambios valvulares se realizan con implante de válvula aórtica biológica, además en los últimos 30 años la mortalidad de esta cirugía ha ido en descenso, a pesar del aumento de la edad y las comorbilidades de los pacientes. Se estima que la mortalidad total en los menores de 70 años es del 1%. ⁶¹ Esta tendencia en aumento hacia el número de prótesis biológicas implantadas respecto a las mecánicas, se explica sobre todo teniendo en cuenta tres motivos: el aumento de la durabilidad de las prótesis biológicas de nueva generación, la disminución de la morbimortalidad de una reintervención valvular aórtica, y la posibilidad de tratamiento percutáneo con implante de una prótesis transcatóter sobre una prótesis biológica. ⁶² Esto hace que la edad recomendada para el implante una prótesis biológica continúe en descenso. Un registro español donde se recogen los pacientes sometidos a recambio valvular aórtico quirúrgico durante 20 años también confirma esta tendencia en nuestro país ⁶³.

Los ensayos clínicos realizados entre prótesis biológicas versus mecánicas son de hace más de 40 años, por lo que debido a la evolución sobre todo a nivel de las bioprótesis

disponibles en la actualidad, los datos se quedan obsoletos. Por ello más recientemente se ha publicado un estudio que compara 39 199 pacientes entre 65 y 80 años, con un seguimiento medio de 12,6 años, entre prótesis biológica (n = 24 410) y mecánica (n = 14 789). En términos de mortalidad, fue mayor en el grupo de prótesis biológica HR: 1,29 (1,26-1,32), pero en el modelo ajustado por los factores de riesgo las diferencias en mortalidad fueron menores HR: 1,04 (1,01-1,07). La mortalidad varía ampliamente entre los subgrupos analizados. La presencia de enfermedad renal crónica y disfunción ventricular son los grupos con mayor mortalidad. Es interesante que, si se compara solamente el grupo de edad más joven, la mortalidad fue un 23 % mayor en el grupo de bioprótesis. La tasa de reintervención en el grupo de prótesis biológica es del 4%, inferior al de otras series, que comparado con el grupo de prótesis mecánica se observa una HR: 2,55 (2,24-3,03), que se mantiene en todos los grupos de edad. En cambio, el grupo de prótesis biológica presenta un 13 % menos de accidente cerebrovascular respecto al de prótesis mecánica. En conclusión, en los pacientes mayores de 70 años las prótesis biológicas son equivalentes en términos de supervivencia a largo plazo a las mecánicas, en cambio en los pacientes entre 65 y 69 años, las prótesis mecánicas presentan una ligera menor mortalidad y una tasa menor de reintervención a largo plazo ⁶⁴.

Otro estudio analizó de forma retrospectiva los pacientes sometidos a recambio valvular mitral y aórtico desde 1996 al 2013 y los dividió en subgrupos según su edad, con el objetivo de analizar la mortalidad durante el seguimiento según el tipo de prótesis implantada (mecánica o biológica) estratificado según su edad. Se incluyó a 9942 pacientes sometidos a recambio valvular aórtico. Los pacientes en los que se implanto una prótesis biológica eran mayores y con más comorbilidades que los pacientes con prótesis mecánica. El seguimiento medio fue de 5 años para las bioprótesis y 8,6 para las mecánicas. Hubo cambios de tendencia a lo largo del estudio; en 1996 el 11,3% eran biológicas, y en 2013 el 51,6 %. La mortalidad a los 30 días no mostró diferencias entre ambos grupos. La mortalidad durante el seguimiento fue significativamente mayor en el grupo de prótesis biológicas en el grupo de edad 45 a 54 años (30,6 % respecto 26,4 % a los 15 años) HR: 1,23 IC 95% (1,02-1,48). En cambio, en el grupo de 55 a 64 años, no hubo diferencias significativas en cuanto a la mortalidad entre ambos grupos HR 1,04 (IC95% 0,91-1,18). Si se analizaba la edad como variable continua, se observó que el beneficio en la mortalidad

únicamente se mantiene hasta los 53 años. Por lo que concluyen que, en los pacientes sometidos a recambio valvular aórtico, el beneficio en mortalidad a largo plazo se mantiene hasta los 55 años ⁶⁵. Estos resultados concuerdan con los resultados publicados en otro análisis retrospectivo de 4253 pacientes entre 50 a 69 años que no encontró diferencias significativas en la mortalidad a los 15 años de seguimiento en un análisis realizado mediante un propensity score matching (PSM) entre válvulas biológicas y mecánicas. Con una supervivencia a los 15 años de 60,6 % en el grupo de bioprótesis y de 62,1% en el grupo de mecánicas. El grupo de prótesis biológica presenta tasas mayores de reintervención (12,1 % comparado con 6,9 % en el otro grupo)⁶⁶.

En general se recomienda las prótesis mecánicas en pacientes jóvenes, sobre todo por debajo de los 50 años, donde también se menciona el procedimiento de Ross como una técnica efectiva en este grupo de pacientes. A partir de los 70 años la recomendación es a favor de prótesis biológicas ^{67 64 68}. El principal problema de las prótesis biológicas es la degeneración estructural valvular (DEV), en cambio las prótesis mecánicas presentan una durabilidad superior, pero requieren tratamiento anticoagulante de por vida, lo que conlleva un aumento de sangrado y de accidente cerebrovascular, por lo que en la decisión del tipo de prótesis a elegir hay que tener en cuenta las ventajas y desventajas de cada tipo de prótesis.

1.4.3 PRÓTESIS MITROFLOW

La prótesis aórtica Mitroflow (Sorin Group, USA) se empezó a usar desde 1982. Esta prótesis está hecha de pericardio bovino montado externamente sobre un stent de acetilo homopolímero ⁶⁹, figura 1. El primer modelo de Mitroflow fue el 11A, su principal problema fue el contacto de los velos con la cobertura del stent, produciendo abrasión precoz de los mismos, y la generación de insuficiencia aórtica importante ^{70,71}. A partir de 1992 se introduce el modelo 12A que mejora el recubrimiento del stent impidiendo la ruptura de los velos. Además, en 2011 se comienza a producir el modelo LX, muy similar al 12A y se introduce una producción más automatizada. A partir de 2011 surge el modelo DL que implica el pretratamiento con anticalcificante, destruyendo los fosfolípidos



Figura 1: Prótesis aórtica Mitroflow™

Esta prótesis se implanta en posición supra-anular, permitiendo mejores características hemodinámicas, sobre todo en los anillos aórticos pequeños (19 y 21 mm) haciéndola la prótesis ideal en este tipo de pacientes.

Al comparar los gradientes producidos y el orificio estimado entre distintas bioprótesis con stent y colocadas en posición supra-anular, se observó que las prótesis de pericardio presentaban mejor perfil hemodinámico que las prótesis de origen porcino. La evidencia apunta a que la prótesis Mitroflow es la que presenta menores gradientes y además es la que presenta mayor orificio valvular efectivo.⁷² Uno de los principales objetivos del recambio valvular es la reducción significativa de gradientes y el aumento del orificio valvular y su capacidad para disminuir la hipertrofia ventricular consecuencia del remodelado para adaptarse a la obstrucción al flujo de salida⁷³.

1.4.4 RECAMBIO VALVULAR AÓRTICO TRANSCATETER

En las últimas dos décadas el TAVR ha revolucionado el tratamiento de la estenosis aórtica, con un crecimiento exponencial, desde su primer uso en seres humanos en el año 2002⁷⁴. Fue aprobada por la FDA en el año 2011 para pacientes únicamente de riesgo extremo y en el año 2019 en EE. UU. se realizaron más implantes de válvula aórtica percutánea que recambios quirúrgicos, 77 991 versus 57 626⁷⁵.

El diseño es muy similar entre todas las marcas comercializadas, con tres velos de pericardio bovino montados sobre un stent. Se diferencian en dos tipos principales, las balón-expandibles representadas por la válvula SAPIEN de Edwards y las auto-expandibles, representadas por la válvula Evolut, anteriormente CoreValve, de Medtronic. En el ensayo CHOICE, que aleatoriza a un tipo de válvula u otra en pacientes con EA severa y alto riesgo quirúrgico, no existían diferencias significativas en cuanto a mortalidad total, ictus y rehospitalizaciones. Se observa de forma significativa menores gradientes y mayor área valvular efectiva en las prótesis auto-expandibles y peores resultados en cuanto a mayor tasa de implante de marcapasos ⁷⁶.

El procedimiento es en la mayoría de los casos mediante acceso transfemoral a través de un introductor largo de 14 a 18 *French*. En caso de enfermedad vascular femoral con dimensiones menores a 5 mm existen accesos alternativos como el transcarotídeo, subclavio o transapical mediante cirugía mínimamente invasiva a través de una incisión en el ápex ventricular. Se cruza la válvula aórtica con el sistema de liberación de la válvula, se realiza sobreestimulación cardíaca a frecuencias cardíacas elevadas para conseguir disminuir la presión arterial y se despliega el dispositivo a nivel del anillo aórtico ⁷⁵.

Los primeros ensayos aleatorizados en pacientes con EA severa y alto riesgo quirúrgico fueron los estudios PARTNER. El primero se realizó en 358 pacientes con EA severa no candidatos a cirugía y comparo el TAVR con la válvula balón expandible SAPIEN (Edwards), contra el tratamiento médico convencional, incluyendo la valvuloplastia aórtica. Al año de seguimiento demostró una mejoría significativa de la supervivencia. La mortalidad total fue del 30,7 % en el grupo TAVR y de 50,7 % en el tratamiento estándar ⁷⁷. Al año siguiente fue publicado por el mismo grupo un ensayo aleatorizado en 699 pacientes con EA severa y alto riesgo quirúrgico a TAVR o recambio valvular aórtico quirúrgico, con resultados similares en supervivencia al año de seguimiento. La mortalidad al año fue de 3,4 % en el grupo TAVR y 6,5% en el de cirugía, dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas ⁷⁸. A los 5 años los resultados de mortalidad fueron de 67,8 % en el grupo TAVR y 62,4% en el grupo quirúrgico. No hubo ningún paciente que requiriera recambio quirúrgico por DEV en ningún grupo. En el grupo TAVR hubo un 14 % de paciente con IA

residual moderada o severa respecto a un 1% en el grupo de cirugía. Este hallazgo se asoció a un aumento de mortalidad durante el seguimiento (72,4% vs 56,6%) ⁷⁹.

En los pacientes de riesgo intermedio han sido publicados recientemente los resultados de seguimiento a medio plazo del estudio SURTAVI, que incluyó a 1660 pacientes que se aleatorizaron a cirugía o TAVR con implante de válvula CoreValve o Evolut R de Medtronic. Presentaban una edad media de 79,8 años y una media de riesgo según la escala de escala STS (*Society of Thoracic Surgery*) del 4,6 %. A los 5 años no hubo diferencias en las tasas de mortalidad o accidente cerebrovascular incapacitante, HR: 1,02 (0,85-1,22). Los gradientes transprotésicos fueron menores en el grupo TAVR y el AVA estimada mayor. El porcentaje de pacientes con IA moderada-severa residual fue mayor en el grupo TAVR (2,3 % vs 0,7%; valor p: 0,05) ⁸⁰. Los resultados del PARTNER 2 en 2032 aleatorizados a cirugía o TAVR con la prótesis SAPIEN XT de Edwards, no encontró diferencias en la mortalidad entre ambos grupos si el acceso era transfemoral. En cambio, mostró resultados ligeramente peores en el grupo de TAVR si se empleaba el acceso transtorácico. También se objetivó en el grupo TAVR mayor número de pacientes con IA moderada o severa y más rehospitalizaciones ⁸¹.

En 2019 fue aprobada la prótesis percutánea para su uso en pacientes de bajo riesgo, tras los resultados tan favorables del PARTNER 3. Se aleatorizaron 1000 pacientes a cirugía o TAVR, objetivándose una menor tasa de rehospitalizaciones, muerte o ictus en los pacientes en los que se realizó implante de válvula aórtica percutánea ⁸².

Los buenos resultados de los estudios con TAVR en estos pacientes hacen que surja una nueva pregunta. ¿Es la TAVR apropiada también los pacientes más jóvenes? La edad media de casi todos los estudios es a partir de los 70 años y a partir de 80 años en los de alto riesgo, por lo que no sabemos si esto es aplicable también a los pacientes de 65 a 70 años. Al utilizarla en estos pacientes se suman nuevos retos, se abre el debate sobre la durabilidad de las válvulas percutáneas y la facilidad del *TAVR in TAVR* con el riesgo de posible oclusión coronaria, el futuro acceso a los ostia coronarios, que al ser cada vez más jóvenes es más probable que presenten enfermedad coronaria en el futuro ⁸³.

Además, queda por dilucidar el escenario del implante la válvula aórtica percutánea en los pacientes con válvula bicúspide, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos aleatorizados. No obstante, en los datos de los registros actuales suponen el 3,2 % de todos los procedimientos de implante de válvula aórtica percutánea en EE. UU. y en múltiples estudios observacionales han presentado datos aceptables en cuanto a eventos y mortalidad ⁸⁴⁸⁵.

1.5 DEGENERACIÓN ESTRUCTURAL VALVULAR

El principal inconveniente de las prótesis biológicas es la degeneración estructural valvular (DEV). Uno de los principales problemas al revisar la literatura es la definición de DEV. El dato más comparable entre los distintos estudios es las tasas de reintervención debido a la degeneración valvular. No obstante, este dato puede infraestimar los eventos, dado que pacientes de elevado riesgo quirúrgico no se reintervendrían y no se tomarían en cuenta a la hora de ser contados como DEV, aunque puedan tener una degeneración significativa ⁸⁶.

1.5.1 TIPOS DE DEGENERACIÓN VALVULAR

Se ha publicado muy recientemente un documento de consenso con las definiciones estandarizadas de disfunción valvular de las bioprótesis, distinguiendo entre la degeneración estructural y la no estructural. ⁸⁷

- No estructural: hace referencia a las anomalías postoperatorias o fisiológicas no causadas por componentes intrínsecos valvulares, como por ejemplo insuficiencias paravalvulares, desproporción prótesis paciente (DPP), trombosis o panus. Las más representativas de este grupo son la IA para valvular y el DPP. Estas suelen mantenerse estables durante el seguimiento, salvo en el caso de que se asocie endocarditis infecciosa, que puede provocar el aumento y progresión de una IA paravalvular presente desde el implante.
- Estructural: comprende los cambios degenerativos de la propia prótesis que incluye los velos, el stent, los puntos de sutura o el anillo. Formando parte del mismo el engrosamiento, la fibrosis o la calcificación de los velos, fractura o deformidad del stent. La disfunción valvular habitualmente se presenta en tres estadios: 1. Cambios estructurales sin presentar deterioro en los parámetros hemodinámicos; 2. Presenta deterioro hemodinámico moderado y progresión continua; 3. Disfunción hemodinámica severa (ver Tabla 1). Sin embargo, en otras ocasiones puede presentar una disfunción severa brusca debido a cambios estructurales importantes como desgarro o prolapso de un velo que genera afectación grave a la hemodinámica valvular ^{88 89}.

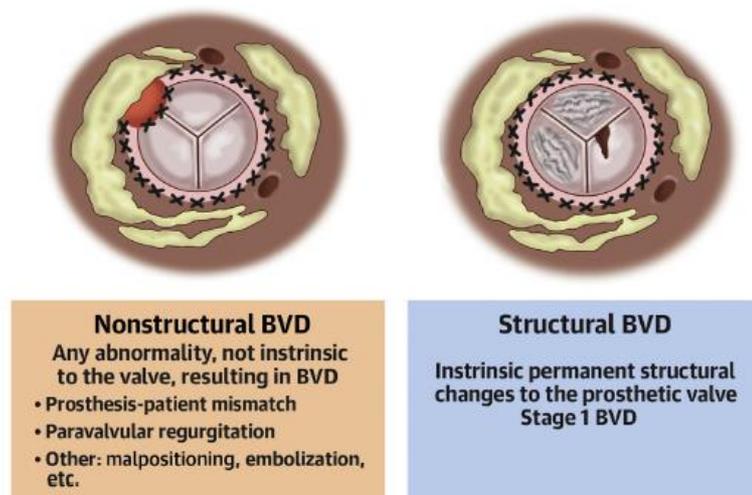


Figura 2: Representación gráfica de degeneración no estructural o estructural (adaptada de Pibarot et Al ⁸⁷).

DEFINICIONES ESTANDARIZADAS DE LOS ESTADIOS DE DISFUNCIÓN VALVULAR DE PRÓTESIS BIOLÓGICA AÓRTICA.	
Estadio 1	Deterioro morfológico valvular
Evidencia de deterioro estructural valvular o no disfunción no estructural (no IA paravalvular ni MPP) trombosis o endocarditis SIN cambios hemodinámicos significativos	
Estadio 2	Deterioro valvular hemodinámico moderado
Deterioro morfológico valvular (Estadio 1)	
Y	
Aumento en gradiente medio ≥ 10 mmHg, resultando en gradiente medio ≥ 20 con disminución del AVA $\geq 0,3$ cm ² o disminución $\geq 25\%$ y/o disminución en el índice de velocidad doppler $\geq 0,1$ o 20% comparada con la ETT postintervención.	
O	
IA nueva o incremento mayor a 1 grado resultado en IA moderada o mayor.	
Estadio 3	Deterioro valvular hemodinámico severo
Deterioro morfológico valvular (Estadio 1)	
Y	
Aumento en gradiente medio ≥ 20 mmHg, resultando en gradiente medio ≥ 30 con disminución del AVA $\geq 0,6$ cm ² o disminución $\geq 50\%$ y/o disminución en el índice de velocidad doppler $\geq 0,2$ o 40% comparada con la ETT postintervención.	
O	
IA nueva o incremento mayor a 2 grados resultado en IA severa.	

Tabla 1: Definiciones estandarizadas de los estadios de disfunción valvular de prótesis biológica aórtica (adaptada de Génèreux P et Al ⁸⁸).

Otra definición reciente del mismo grupo es la de DPP, que se define como un AVA estimada $\leq 0,85 \text{ cm}^2$ y DPP severo $\leq 0,65 \text{ cm}^2$ ⁹⁰.

1.5.2 CAUSAS DE DEGENERACIÓN ESTRUCTURAL VALVULAR

Las causas de la DEV son multifactoriales. Existen muchos mecanismos y vías implicadas que tienen como resultado común la calcificación, disrupción de las fibras de colágeno y degeneración de los velos. Influyen factores mecánicos, hematológicos e inmunológicos. Entre los factores de riesgo asociados al desarrollo de DEV encontramos la edad. Los pacientes jóvenes presentan tasas aceleradas de DEV y mayor tasa de re-intervención, algún estudio ha relacionado este hallazgo con una respuesta inmunológica mayor en los pacientes jóvenes ⁹¹. Los factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, dislipemia, tabaco también incrementan el riesgo de DEV, lo que significa que comparten vías fisiopatológicas similares a la aterosclerosis. Además, de otros factores que aumentan las fuerzas de cizallamiento y el estrés sobre los velos protésicos como son las válvulas con tamaños pequeños o la DPP. Al igual que favorece la degeneración sobre válvula nativa, la enfermedad renal crónica también aumenta la DEV ⁹².

1.5.3 METAANALIS SOBRE DEGENERACIÓN ESTRUCTURAL VALVULAR

La evolución de las prótesis ha implementado diferentes medidas para mejorar la durabilidad como aumentar la flexibilidad de los velos para una mejoría hemodinámica y el pretratamiento con distintos productos químicos sobre el tejido valvular para reducir la formación de aldehído libre y así evitar la calcificación.

Los datos de una revisión sistemática que incluyo a 12 estudios de DEV, incluyendo un total de 7603 pacientes presentaban una tasa de DEV del 6% en los primeros 10 años, el 19,3 % a los 15 años y el 48 % a los 20 años. Aunque las definiciones son diferentes entre los estudios, todos ellos definían disfunción valvular como estenosis o insuficiencia severa mediante ecografía, con los parámetros similares a los mencionados en válvulas nativas ⁹³. En el estudio realizado por Salaun E et al., con bioprótesis implantadas en posición aórtica desde el año 1995 hasta el 2010, con un total de 1387 pacientes de los cuales el 63,5 %

eran hombres con una media de edad de 70,5 años. La definición de DEV usada era el deterioro valvular hemodinámico moderado o mayor (estadio 2 o 3). Observó una tasa de DEV de 30,9 % y de reintervención del 11,5 % con un seguimiento medio de 6,2 años. De un total de 428 pacientes con DEV, el 54 % presentaba únicamente un incremento en el gradiente medio, un 31,5 % presentaba empeoramiento en la regurgitación intraprotésica y un 14,5 % presentaba ambos criterios. Esto cambiaba si se observaba a los pacientes con degeneración a partir de los 5 años. En estos casos se observaba mayor prevalencia de degeneración tipo regurgitación y mixta que tipo estenosis. Los factores asociados a la DEV fueron la diabetes mellitus, insuficiencia renal, tratamiento con estatinas, gradiente medio postoperatorio mayor o igual a 15 mmHg, DPP severo. En cuanto al tipo de prótesis implantada, las prótesis sin stent presentaban menor degeneración que las con stents y dentro de estas se observó peores resultados en las de pericardio bovino. También el sexo femenino, se asoció con DEV tardía. No se observó que la edad fuera un factor en este estudio ⁹⁴.

Otro estudio poblacional realizado en Suecia con datos más recientes, incluyó a los pacientes a los que se les ha implantado una prótesis biológica en posición aórtica desde el 2003 al 2018, los datos son extraídos del registro SWEDEHEART. En este estudio se presentan datos de los distintos tipos de bioprótesis utilizada, se excluyen *stentless*. Un total de 16 983 pacientes, con una edad media de 72,6 años. La prótesis más utilizada es la Perimount y la menos usada la Trifecta, debido a que se empezó a implantar a partir de 2010. Existen diferencias significativas en algunas características basales y del tamaño implantado entre las prótesis usadas. Durante un seguimiento medio de 7,1 años, la válvula Perimount fue la que presentó una menor incidencia de reintervención (3 % a los 10 años y 5,1% a los 15 años). En cambio, las prótesis con mayores tasas de reintervención fueron la Soprano con un 9,3% y la Mitroflow con 9,2 % a los 10 años. La prótesis Perimount, implantada en 11 269 pacientes fue la que presentó menor mortalidad, reintervención y reingreso por insuficiencia cardíaca. En cambio, los pacientes en los que se implantó una prótesis Mitroflow presentaron mayor mortalidad y rehospitalización por insuficiencia cardíaca ⁹⁵.

En las prótesis biológicas *stentless* los datos de DEV son muchos más escasos, aunque en análisis de prótesis explantadas, también muestran que la calcificación y mineralización de

las cúspides es lo que predomina como mecanismo ⁹⁶. Los datos de degeneración estructural de estas válvulas son muy heterogéneos. La Freestyle reporta datos del 94-96 % a los 10 años y del 83% a los 15 años libres de degeneración estructural. Los datos de la válvula Toronto presentaba peores datos ⁹⁷.

Están empezando a publicarse los primeros estudios de seguimiento a largo plazo de las prótesis transcatóter, algunos con resultados muy favorables, con tasas de DEV a los 10 años del 1 %. Posiblemente, una de las explicaciones es que estas válvulas inicialmente estaban destinadas a pacientes de elevado riesgo y edad media cercana a los 80 años, con mortalidades elevadas lo que limita la evaluación de la DEV a largo plazo ⁹⁸.

1.5.4 DEGENERACIÓN DE LAS PRÓTESIS MITROFLOW

El problema principal de las bioprótesis Mitroflow es la degeneración estructural. En la revisión de la literatura existen estudios diferentes, unos a favor de los buenos resultados y otros con altos porcentajes de DEV precoz y reintervención.

En sus inicios la válvula Mitroflow era la elegida en los anillos más pequeños por su mejor perfil hemodinámico comparado con otras bioprótesis con stent y comparadas con las prótesis *stentless*. Existe discrepancia entre los estudios más antiguos, con datos más favorables y los estudios más recientes comparados con otros tipos de válvulas que muestran tasas de DEV mayor.

Un estudio de Yankah et al analizó los datos de 1513 pacientes a los que se les había implantado una prótesis Mitroflow en posición aórtica de 1986 a 2007, durante 21 años. La mayoría mujeres, un 70,8 % con una edad media de 73,2 años, un seguimiento medio de 4,07 años. La supervivencia a los 30 días fue del 97,5 % para los pacientes sometidos a cirugía electiva. Durante el seguimiento fallecieron 615 pacientes, el 4,1 % fue por motivos relacionados con la válvula. La supervivencia de la muestra según el método actuarial fue a los 10 años del 31,9 %; a los 15 años del 12,7 % y a los 20 años del 6,1 %. La reintervención fue realizada en 86 pacientes debido a DEV en el 4,2 % de los casos, en 1,1 % debido a endocarditis. A los 20 años el riesgo de reintervención es de 15,5 %. Respecto a la DEV que

presentaron 64 pacientes fue debido al fallo primario del tejido generando calcificación y fibrosis de los velos produciendo en 30 pacientes insuficiencia (1 de ellos presentó rasgadura de un velo en la experiencia con las prótesis iniciales) 8 de ellos estenosis y degeneración mixta en 26 de los casos. A los 20 años el riesgo de DEV fue de 11,4 % en este estudio ⁹⁹.

El estudio italiano ISTHMUS realizado en 12 centros de Italia que incluyó pacientes durante 20 años desde 1988 hasta 2008 sometidos a RVAo con implante de prótesis Mitroflow. Se incluyeron un total de 1591 pacientes, con edad media de 75,3 años y un seguimiento medio de 5,15 años. Las tasas de supervivencia a los 5, 10 y 18 años fue de 53 %, 34 % y 27 % respectivamente. La tasa de reintervención durante el seguimiento debido a DEV fue de 3,7 %. A los 15 años la estimación actuarial libre de DEV fue de 65,5 %. En este estudio se incluyeron 140 pacientes con Mitroflow modelo 11 (que era la válvula que presentaba fallos mecánicos y rasgaduras en sus velos) y el resto de los pacientes se les había implantado el siguiente modelo Mitroflow 12A, que en este estudio no se objetivan problemas similares a la prótesis previa, si no, que presenta resultados favorables a medio y largo plazo. Sus datos de DEV son secundarios a calcificación de los tejidos objetivando resultados más favorables en los pacientes más mayores, por encima de 70 años ¹⁰⁰.

Un estudio realizado en España de Álvarez et al., reviso de forma retrospectiva los pacientes por encima de 70 años desde 1993 a 2006 a los que se les había implantado una Mitroflow 12A, para un total de 491 pacientes con un seguimiento medio de 11,1 años. Su definición de DEV más estricta, AVA $<0,8 \text{ cm}^2$ y gradiente medio superior a 40 mmHg. La tasa de ausencia de DEV a los 5 años fue de $95 \pm 5 \%$ y de $55.8 \pm 2 \%$. A pesar de ello, solo el 4% requirió una nueva intervención durante el seguimiento. El tiempo medio desde la cirugía hasta la detección de la DEV fue de 46 meses. Los primeros signos de degeneración valvular son la restricción de apertura de uno de los velos, seguido de calcificaciones puntiformes, seguido del incremento de los gradientes ¹⁰¹.

El estudio de Senage et al., analizó a 617 pacientes en los que se había implantado una prótesis aórtica Mitroflow (12A/LX). En el 43% el tamaño fue el 21 mm, seguido de un 26% de tamaño 23 mm y un 22% de tamaño 19 mm. El 10 % restante fueron de tamaño 25 y 27

mm. Un 54,8 % eran mujeres y la edad media fue de 76 años con un seguimiento medio fue de 3,8 años. Su definición de DEV, una de las más utilizadas en los estudios antiguos, fue el aumento de los gradientes intraprotésicos > 30 mmHg y un orificio efectivo valvular (OEV) estimada menor a 1 cm². Se observó DEV en 39 pacientes, 36 de ellos por calcificación de los velos produciendo EA, y 3 de ellos insuficiencia aórtica severa. En un caso secundaria a desgarro de un velo y los otros dos debido a retracción de estos. Los porcentajes de DEV son 0,1 % al año, 0,8 % a los dos, y 8,4 % a los 5 años. Se asoció el tamaño 19 y 21 mm a la DEV de forma estadísticamente significativa, observándose una tasa del 20 % para el tamaño de 19 mm a los 5 años de seguimiento. Los factores asociados a la DEV en el análisis multivariable fueron la DPP, dislipemia y sexo femenino ¹⁰².

Existen datos de estudios observacionales con porcentajes de DEV en estas prótesis mayores a otras. Si analizamos en conjunto los estudios publicados sobre DEV, se objetiva que las características basales de la población sobre las que se implanta una prótesis aórtica Mitroflow son significativamente diferentes respecto al resto de bioprótesis en cuanto a los factores predictores de DEV. En una revisión bibliográfica que analiza más de 33.000 pacientes a los que se les ha realizado un RVAo con implante de prótesis aórtica biológica, es muy llamativo como el 64% de las prótesis Mitroflow implantadas son de tamaño inferior a 21 mm, respecto al 33% del resto de bioprótesis. No existen otras válvulas con diámetros externos equivalente a las bioprótesis de diámetros 19 y 21 mm, siendo esta válvula la preferida en los pacientes con anillos aórticos pequeños, que son los que presentan mayor riesgo de DPP. Además, otro de los factores asociados a degeneración valvular es el sexo femenino, siendo más predominante en la prótesis Mitroflow (56 % vs 38%) en este estudio. En conclusión, las prótesis aórticas Mitroflow se usan en más pacientes con alto riesgo de DEV; por ello, lo ideal sería estudios que comparasen la DEV según tipo de bioprótesis en pacientes de características similares ¹⁰³.

Los datos publicados por el grupo de nuestro centro, donde se analizó las prótesis Mitroflow implantadas desde 2006 a 2014, un total de 1052 pacientes, media de edad de 77 años, la media de seguimiento fue de 4,1 años. Hubo un total de 97 pacientes que presentaron DEV, el 9,44 %. Mediante el análisis de riesgos competitivos el porcentaje de

DEV a los 3 años: 1,59 %; a los 5 años: 4,22%; a los 8 años del 15,77 %. Estos resultados son diferentes probablemente por la edad avanzada de la muestra ¹⁰⁴.

Un estudio que analizó las prótesis Mitroflow explantadas en 28 pacientes durante 12 años de seguimiento observó que la DEV estaba presente en 18 de las 28 válvulas y todas ellas llevaban al menos más de 30 meses desde el implante ¹⁰⁵. Describen los siguientes hallazgos en las válvulas explantadas.

-Rasgaduras: las válvulas que presentaban rasgaduras en los velos se encuentran en la región cercana a las prominencias del stent. El rasgón discurría paralelo al stent. Este hallazgo fue observado en el 67 % de las válvulas explantadas. El trazado solía ser irregular y ocasionalmente podía encontrarse material trombótico en el mismo.

-Velos engrosados: la parte que se encuentra frecuentemente engrosada es el margen libre de los velos.

-Calcificación: se localiza también en el borde libre de los velos, aunque en alguna válvula también se observaron nódulos calcificados en toda la extensión de los velos. Una de las hipótesis de la calcificación es que los niveles de calcio circulante interactúan con las mitocondrias del tejido pericárdico ricas en fosfato y se depositan o reaccionan con los fosfolípidos del tejido conectivo. En esta serie no fue consistente que la calcificación era más importante en los pacientes más jóvenes respecto a los más mayores, hallazgo que si se había encontrado en otras series ¹⁰⁶.

-Pannus: suele encontrarse en las superficies que no están en contacto con el flujo de sangre, más allá del borde libre de los velos y suele cubrir la punta de las prominencias del stent. Inicialmente puede ser beneficioso cubriendo el material protésico y disminuyendo su potencial trombogénico. Si progresa en exceso se provoca el engrosamiento de estos e impide el movimiento normal.

-Trombo y endocarditis infecciosa: Se pueden visualizar en ambos lados de los velos y también puede observarse material trombótico en el trazado de los rasgones.

Microscópicamente en las áreas de tejido degenerado y en las rasgaduras se observa en tejido con infiltración de colesterol, exudación que produce la ruptura de las uniones de las fibras de colágeno y no se suelen ver macrófagos ^{105,107}.

Otro estudio encontró que al analizar las válvulas explantadas por DEV se objetivaba una calcificación muy severa de los velos. En el análisis microscópico y molecular se cree que la desnaturalización precoz de las fibras de colágeno hace que se produzca la calcificación acelerada. Se cree que uno de los mecanismos responsables es que el uso de suero salino hipotónico y posteriormente el tratamiento con glutaraldehído no favorece la actuación sobre las fibras de colágeno, evitando su estabilización y favoreciendo su desnaturalización. Lo que produce el plegamiento de los velos, la calcificación precoz y la invasión por plasma. Por ello a partir de 2006 se introduce el modelo Mitroflow DL que incorpora tratamiento anticalcificante con octandiol previo y posterior al tratamiento con glutaraldehído ¹⁰⁸. Además, otro estudio que comparó el implante subcutáneo de tejido pericárdico de la prótesis Mitroflow con la prótesis Carpentier-Edwards Perimount, y a los 90 días se observó 200 veces más calcio en el tejido correspondiente a la prótesis Mitroflow. Como posible justificante lo atribuían a la falta también de tratamiento anticalcificante ¹⁰⁹.

Un estudio retrospectivo de Mosquera et al. realizado en 1023 pacientes a los que se les había implantado una Mitroflow 12A/LX/DL determino la tasa de DEV con el objetivo de comparar la potencial influencia del tratamiento anticalcificante (tratamiento reducción de fosfolípidos) añadido en el último modelo de la prótesis, el modelo DL. Con un seguimiento medio de 5,4 años, la tasa de DEV fue de 0,2 % en el grupo tratado con anticalcificante y de 1,2% en el otro grupo a los 4 años de seguimiento. Dichas diferencias fueron estadísticamente significativas (valor p: 0,04). Además, el tratamiento con reducción de fosfolípidos mostró ser un factor protector HR 0,42 (0,10-0,89) ¹¹⁰.

Waziri et al., realizaron un estudio retrospectivo en los pacientes sometidos a recambios valvular aórtico con implante de prótesis Mitroflow y Carpentier Edwards Perimount (CE Perimount). Ambas bioprótesis son de pericardio bovino, y todas las intervenciones realizadas en un único centro. Se incluyó un total de 2393 pacientes, 440 en el grupo Mitroflow y 1953 en el CE Perimount. La edad media era de 74,7 años. La supervivencia los

10 años fue de 36% en el grupo CE Perimount y de 26 % en el grupo de Mitroflow. Pero en el análisis multivariable de regresión de Cox de mortalidad, el tipo de válvula no se asoció de forma significativa con la mortalidad. Durante el seguimiento el riesgo de reintervención en el grupo Mitroflow fue del 4% respecto al 1% en el otro grupo. El tipo de válvula Mitroflow se asoció de forma significativa a una mayor reintervención durante el seguimiento. No obstante, la elección del tipo de válvula no era aleatorizada y la válvula Mitroflow solía emplearse con mayor frecuencia en anillos pequeños, mientras que la válvula CE Perimount se usaba en todos los tamaños. Comparado las tasas libres de DEV a los 10 años únicamente en los anillos pequeños, fue de 96 % para el grupo Mitroflow y de 100% para el grupo CE Perimount. Por lo que este estudio refiere que la durabilidad de las prótesis Mitroflow es menor que la de las CE Perimount, especialmente en los anillos más pequeños ¹¹¹.

Otro estudio de Atxel et al. compara 592 pacientes portadores de una prótesis Mitroflow mediante un análisis PSM incluyendo edad, sexo y riesgo STS con 830 pacientes a los que se les ha implantado una prótesis Carpentier Edwards Magna Ease en un solo centro desde 2010 al 2014, obteniendo un total de 546 emparejamientos. El tiempo medio de seguimiento fue de 4,2 años. En el análisis multivariable la prótesis Mitroflow presentó mayor tasa de DEV de forma significativa respecto a la CE Magna Ease HR: 2,59 (IC: 1,69-3,98). En el grupo Mitroflow un total de 27 pacientes (5%) requirieron reintervención respecto a 3 pacientes (< 1%) en el otro grupo. Por lo que comparada con la válvula CE Magna Ease, la prótesis Mitroflow presentó mayores tasas de DEV precoz y reintervención, así como una menor supervivencia ¹¹².

1.5.4.1 Factores de riesgo de DEV prótesis Mitroflow

En la mayoría de los estudios el factor más asociado a la DEV es la edad junto con los anillos más pequeños (tamaños 19 y 21). En algunos estudios, aunque de forma menos consistente se asocia también al sexo femenino como factor de riesgo de DEV.

ESTUDIO (AÑO)	N	SEGUIMIENTO MEDIO (años)	EDAD MEDA (años)	PROTESIS MITROFLOW	TAMAÑO	TASA DE DEV	RE-INTERVENCIÓN
Yankah et al., 2008	1514	4,08	73,2	-	19 y 21: 70,9 %	20a: 37,8 %	4,2 %
Álvarez et al. 2009(97)	491	3,4	76,5±4	12A	19 y 21: 60,7%	5a: 5% 10a: 44,2%	4%
Lorusso et al. 2010 (96)	1591	5,15	75,3	11 y 12A	19 y 21: 76 %	10a: 34,5%	3,7%
Senage et al. 2014 (98)	617	3,8±2.0	76,1±6.3	-	19 y 21: 65 %	5a: 8,4%	-
Axtell et Al 2018 (108)	592	4,2	70±11	12A; LXA; DLA	19 y 21: 23%	5a: 16%	5,06 %
Ius et al. 2017 (109)	832	3,74	75	LA/LX y DLA	19 y 21: 51,1 %	5a: 4,6 % 9a: 32,1 %	5 %
Díaz et al. 2017 (100)	1028	4,1	77,01	12A y LX	19 y 21: 60,17%	5a: 4,2% 8a: 15,8 %	-
Issa et al. 2018 (110)	574	-	75	-	19 y 21: 32 %	6a: 1,7 % 9a: 7,6 %	-

Tabla 2. Principales estudios sobre DEV en prótesis Mitroflow.
a: años.

1.6 TRATAMIENTO VALVE IN VALVE DE LA DEGENERACIÓN ESTRUCTURAL VALVULAR

El tratamiento recomendado actualmente en las guías de práctica clínica en el fallo de la bioprótesis previamente implantada es la reintervención quirúrgica (Clase I; Nivel de evidencia C). El tratamiento transcatóter, vía transfemoral conocido en la literatura científica como *valve-in-valve* (ViV), en posición aórtica solo está recomendado si es factible en pacientes de alto riesgo o inoperables (Clase IIa; Nivel de evidencia B) ²⁶.

1.6.1 SELECCIÓN DE VÁLVULA TRANSCATÉTER Y CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO.

En las bioprótesis con stent lo más habitual es el implante supranular, y además hay que tener en cuenta para los procedimientos ViV-TAVR, que en las válvulas Trifecta y Mitroflow los velos están montados externamente al stent. A la hora de elegir el tamaño de la prótesis es importante conocer el diámetro interno del stent de cada válvula, ya que no coincide con el diámetro interno (DI) proporcionados por el fabricante. En las válvulas porcinas suele ser dos milímetros menores que el DI, en las de pericardio bovino un milímetro inferior, y en las que llevan los velos montados externamente al stent suele coincidir ¹¹³.

Al implantar la válvula sobre las prótesis stented, lo más habitual es realizar implantes ligeramente más altos para mejorar la hemodinámica valvular. Además, suele ser necesario la postdilatación para una mejor aposición del stent de la al anillo de la prótesis previa ¹¹⁴.

En las prótesis *stentless*, el procedimiento de ViV-TAVR es más similar al implante sobre válvula nativa al no disponer de stent y no presentar marcado radiopaco. En las prótesis *sutureless* el objetivo de profundidad del implante varía en función de la bioprótesis previa, así como el de la PTC a utilizar. La medida también varía teniendo en cuenta si es posible una mayor expansión del stent de la prótesis *sutureless* previa ¹¹³.

1.6.2 RIESGO DE OBSTRUCCIÓN CORONARIA.

El riesgo de obstrucción coronaria es mayor en los procedimientos ViV-TAVR que en los que se realizan sobre válvula nativa (2,3% respecto al 0,7%). Aunque su incidencia es baja presenta elevada mortalidad ¹¹⁵. El mecanismo más frecuente es la extensión de los velos de la prótesis hacia la raíz aórtica hasta alcanzar la unión sinotubular, creando un secuestro de los senos de Valsalva, que impide la circulación normal de la sangre e imposibilita la perfusión coronaria.

Es muy importante la planificación del procedimiento mediante la realización de un TAC para medir la distancia virtual entre la prótesis transcatóter (PTC) que se va a implantar hacia la salida de la arteria coronaria y la unión sinotubular. Si este espacio virtual es menor de 4 mm existe riesgo de obstrucción coronaria y sería necesario utilizar técnicas de protección de arteria coronaria. Lo más habitual es la protección mediante la colocación de una guía intracoronaria y en caso de oclusión, implantar un stent ostial en chimenea¹¹⁶. Otra técnica denominada BASILICA, consiste en atravesar y producir la laceración intencionada de los velos de la bioprótesis previa mediante ondas de radiofrecuencia ¹¹⁷. Esta técnica más reciente presentó datos de 214 pacientes con alto riesgo de oclusión coronaria; 72,8 % eran portadores de prótesis biológicas previas, fue factible de realizar el 94,2 %. Solo hubo un 4,7 % de oclusión coronaria. La mortalidad a los 30 días fue de 2,8 % y el 2,8 % presentaron un ictus de los cuales el 0,5 % fue un ictus incapacitante ¹¹⁸.

1.6.3 FRACTURA DE LA BIOPRÓTESIS PREVIA

La realización de la fractura de la bioprótesis previa se debe realizar en los pacientes con DPP y prótesis pequeñas, debido a que en ellos únicamente la realización del TAVR no va a reportar mejoría. Se recomienda realizar en válvulas pequeñas con diámetros < 21 mm y < 23 mm en las válvulas porcinas. Su objetivo es aumentar el diámetro interno de la prótesis previa. No es aplicable a las válvulas *sutureless* ni *stentless* y se debe evitar en los pacientes portadores de Bentall para reparación de raíz de aorta, por riesgo de rotura ¹¹⁹. Se debe realizar con un balón no compliant, y el tamaño del balón debe ser mayor que el verdadero diámetro interno y al menos igual al stent de la válvula. Puede realizarse antes

o después del implante de la TAVI. Sus complicaciones más graves son la IA severa con inestabilidad hemodinámica, embolización, migración o fallo de la PTC ¹²⁰.

1.6.4 RESULTADOS Y EVENTOS CLÍNICOS

El ViV-TAVR es un procedimiento seguro y en algunos estudios con menores complicaciones durante el seguimiento que la reintervención quirúrgica ¹²¹.

Un estudio que comparo el procedimiento TAVR sobre valvular nativa con el ViV mediante un análisis emparejado, observo menor mortalidad a los 30 días en el grupo ViV (2,9% vs 4,8%), y menor mortalidad al año HR:0,65 (0,50-0,84). Había menor número de complicaciones en el grupo ViV. Posiblemente la existencia de un anillo previo es un factor protector ante la posibilidad de producirse una rotura de anillo aórtico. Y también se han observado menores incidencias de necesidad de marcapasos. Por otro lado, el grupo ViV presentaba mayor gradiente medio, pero menor IA residual ¹²².

Pomepu et al., realizaron un metaanálisis con un total de 16 207 pacientes, comparando el procedimiento ViV-TAVR con la re-cirugía (RC) en los pacientes con DEV. Observó que el ViV-TAVR presentaba menor mortalidad a los 30 días OR: 0,52 (IC: 0,39-0,68); aunque en la mortalidad a un año no hubo diferencias significativas OR: 0,90 (IC: 0,61-1,32). La tasa de DPP fue significativamente mayor en el grupo del ViV-TAVR HR: 4,63 (IC: 3,05-7,03) ¹²³.

No existe ningún estudio aleatorizado que compare el tratamiento quirúrgico con el ViV-TAVR en estos pacientes. Todos los datos sobre su seguridad, complicaciones y resultados son obtenidos de estudios observacionales. Es necesario más estudios en estos pacientes, sobre todo con datos sobre el seguimiento a medio y largo plazo, para ver si se mantienen los resultados obtenidos a corto plazo.

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVO

2.1 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO

2.1.1 JUSTIFICACIÓN

El aumento exponencial en los últimos 30 años del implante de prótesis biológicas en lugar de mecánicas ^{61,63}, apoyado por datos de estudios observacionales más recientes de que a partir de los 55 años no está tan claro la superioridad de las prótesis mecánicas por encima de las biológicas sumado al envejecimiento de la población ⁶⁵. Esto ha generado la semilla para que actualmente y en los próximos años vamos a vivir una nueva pandemia, la del deterioro y el fallo de las bioprótesis.

Debido al aumento de la esperanza de vida, ligado al implante de estas prótesis en pacientes más jóvenes, va a aumentar mucho el número de pacientes candidatos a un nuevo recambio de válvula aórtica por fallo de la prótesis previa implantada. Además, hay que señalar que en estos próximos años va a haber un aumento de prótesis percutáneas con degeneración y fallo, dado que cada vez se están implantando en pacientes menos añosos y con menor riesgo, por lo que es esperable que presenten fallo de la bioprótesis percutánea.

Actualmente el tratamiento recomendado en las últimas guías clínicas para el manejo de valvulopatías publicadas en 2021 en estos pacientes es la RC. Únicamente se recomienda el tratamiento ViV-TAVR en pacientes de alto riesgo quirúrgico o inoperables, en los que sea factible tras el estudio del caso.

2.1.2 HIPÓTESIS DE TRABAJO

El tratamiento de la degeneración de las bioprótesis Mitroflow® en posición aórtica mediante el implante de válvula aórtica transcatóter podría ser seguro y eficaz, y ser una alternativa al recambio valvular quirúrgico en estos pacientes.

2.1.3 OBJETIVOS

2.2.1 OBJETIVO PRIMARIO

- Evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento de la degeneración de la prótesis Mitroflow mediante el implante de una prótesis aórtica percutánea auto-expandible.
- Evaluar la mortalidad y evolución clínica de los pacientes con degeneración de la prótesis Mitroflow tratada mediante el implante de una prótesis aórtica percutánea auto-expandible.

2.1.4 OBJETIVO SECUNDARIO

- Determinar las características basales y riesgo quirúrgico de la cohorte de pacientes portadores de prótesis Mitroflow degenerada que se han sometido a implante de una prótesis aórtica percutánea auto-expandible.
- Evaluar durante el seguimiento mediante ecocardiografía transtorácica los parámetros hemodinámicos valvulares (gradiente medio, máximo y estimación del orificio valvular efectivo) tras el implante de una prótesis aórtica percutánea

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 POBLACIÓN A ESTUDIO

El Hospital Universitario Central de Asturias es el centro de referencia terciario de la comunidad autónoma del Principado de Asturias, con una población de referencia de un millón de habitantes. El programa de implante transcatóter de prótesis aórtica percutánea (TAVR por sus siglas en inglés) se inició en 2007, pero, no fue hasta 2012 que se realizó el primer implante valve-in-valve (VIV-TAVR) sobre una prótesis biológica aórtica quirúrgica degenerada. Desde su inicio hasta el final de la inclusión de este estudio se han realizado un total de 67 procedimientos VIV-TAVR.

3.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron a todos los pacientes consecutivos diagnosticados con degeneración de una prótesis aórtica biológica Mitroflow (Sorin Group Inc, USA) que estaban sintomáticos, desde el inicio del programa en marzo 2012 hasta el fin del período de reclutamiento del estudio en septiembre de 2019, con el objetivo de tener en todos los pacientes un seguimiento mínimo de 12 meses, en octubre de 2020.

Para ser derivados a este procedimiento, todos estos pacientes pasaron por una sesión multidisciplinar (*Heart Team*) donde estaba incluido al menos un cardiólogo clínico, un cardiólogo especialista en imagen, un cardiólogo intervencionista que realizara ViV-TAVR, un cirujano cardíaco y un geriatra. En esta sesión se realizaba análisis de todas las variables clínica, técnicas del procedimiento y fragilidad de los pacientes, para Integrar de forma juiciosa y decidir la mejor modalidad de intervención siguiendo las guías de práctica clínica y protocolos disponibles.

Para ser incluidos en el estudio todos los casos tenían que ser tratados mediante una válvula auto-expandible, concretamente la prótesis CoreValve Revalving System (Medtronic, Minneapolis, Minnesota) para los casos iniciales y la prótesis Evolut R (Medtronic, Minneapolis, Minnesota) para los casos más recientes

3.1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes menores de 18 años.
- Prótesis biológica previa diferente a Mitroflow
- Cualquier condición que imposibilite el de acceso vascular percutáneo para el implante de la prótesis.
- Otras valvulopatías severas susceptibles de reparación quirúrgica.
- Otras condiciones concomitantes no cardiológicas que condicionen una esperanza de vida menor a 12 meses.

3.1.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra estaba sujeto al volumen total de casos que se pudo realizar en el período de inclusión. Es una técnica relativamente novel, en una población muy circunscrita que además requería un seguimiento mínimo de 12 meses para ser incluidos en la evaluación. Se incluyó a todos los pacientes de forma consecutiva y no hubo pérdidas durante el seguimiento con un total de 67 casos.

3.2 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio con observacional, con inclusión prospectiva de cohorte única. El seguimiento estaba planificado para describir las características principales de los pacientes sometidos a VIV-TAVR por degeneración sintomática de una prótesis biológica Mitroflow previa.

Se pretende realizar un análisis de las principales variables clínicas e intraprocedimiento, así como, complicaciones hospitalarias y en el seguimiento a largo plazo. Se realizará además análisis de los predictores de eventos cardíacos adversos combinados en el seguimiento.

Finalmente se analizará en el seguimiento la ausencia de degeneración estructural, así como el desarrollo de DPP y hemodinámica valvular. Se considera como fecha de inicio del seguimiento el momento en el que se realiza el implante de la prótesis.

3.2.1 VARIABLES DEL ESTUDIO

Todas las variables fueron recogidas mediante la entrevista a los pacientes, así como a través de la historia clínica digital pertenecientes al Servicio de Salud del Principado de Asturias. Incluyendo informes de ingreso, informes de alta, informes de consulta externa de las visitas programadas tras el procedimiento y los exámenes ecocardiográficos predeterminados antes del procedimiento y en el control posterior.

Datos sociodemográficos: Edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal, área de superficie corporal según Dubois, fecha del ecocardiograma previo, fecha del ecocardiograma tras el procedimiento, fecha del procedimiento, fecha fin de seguimiento y duración del seguimiento.

Antecedentes patológicos generales: Hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, fumadores, enfermedad renal crónica. Estimación de scores de riesgo como el Euroscore II, Euroscore logístico, Score de riesgo de la sociedad de cirujanos torácicos (STS).

Antecedentes cardiológicos generales: Infartos previos, accidentes cerebrovasculares, vasculopatía extra cardíaca, portador de marcapasos, clase funcional en momento del diagnóstico según la New York Heart Association (NYHA), tamaño de la prótesis implantada previa, tiempo a la degeneración de la prótesis.

Variables ecocardiográficas (basales y seguimiento): Función ventricular, tipo de degeneración protésica, gradiente máximo, gradiente medio, regurgitación aórtica, área valvular estimada por ecuación de continuidad.

Características del procedimiento: Anestesia general, acceso vascular, tamaño de la prótesis implantada, gradiente pico-pico final, regurgitación final, tipo de prótesis implantada, mortalidad en el procedimiento, bloqueo aurículo-ventricular, éxito según los criterios del Valve Academic Research Consortium II (VARC-II).

Seguimiento hospitalario: Muerte hospitalaria y causa, complicaciones vasculares, accidente cerebrovascular, implante de marcapasos definitivo, desarrollo de nefropatía por contraste.

Seguimiento a largo plazo: Clase funcional evaluada por la NYHA, mortalidad y sus causas, reingresos por insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, endocarditis.

3.2.2 EVALUACIÓN BASAL

En todos los pacientes se realizó una evaluación rutinaria basal, donde se analizaban las características anatómicas obtenidas por la ecocardiografía, coronariografía y por tomografía-computarizada multi-detector (TCMD) sincronizada con el ECG (desde 2014). Todos los procedimientos eran analizados por el mismo equipo y realizados por operadores con experiencia.

3.2.3 ECOGRAFÍA TRANSTORÁCICA

Se realizó una ecocardiografía basal y en el seguimiento utilizando dispositivos de alta gama (Phillips EPIQ, Amsterdam, Países bajos), utilizando las técnicas convencionales mediante modo M, análisis bidimensional y eco-doppler. Los planos habituales de exploración fueron el paraesternal eje largo, apical 4 cámaras, 3 cámaras y 2 cámaras, plano subcostal y subxifoideo. La función ventricular se analizó según el método de discos descrito por Simpson en 4 cámaras y 2 cámaras. El análisis se realiza con sincronización electrocardiográfica. El estudio era luego analizado en un sistema específico, Xcelera cardiac analysis (Phillips, Amsterdam, Países bajos).

3.3 PROCEDIMIENTO VIV-TAVR

Los pacientes fueron admitidos el día antes del procedimiento para su preparación. Se administró cobertura antibiótica profiláctica con cefalosporinas o con vancomicina en pacientes alérgicos. Los pacientes con alto riesgo de fracaso renal agudo inducido por contraste fueron sometidos a un protocolo de hidratación.

En el laboratorio de hemodinámica, se realizaba sedación superficial a la mayoría de los casos intentando evitar la anestesia general. El acceso vascular preferido fue la arteria femoral y solamente en casos con calcificación severa, tortuosidad o un diámetro inferior a 6 mm, se realizó un abordaje subclavio quirúrgico. El tamaño de la válvula se seleccionó de acuerdo con el diámetro interior de la prótesis anterior. Para las Mitroflow tamaño 19, 21 y 23, se seleccionaron las válvulas Evolut/Corevalve 23, mientras que para la Mitroflow 25, se utilizó Evolut/Corevalve 26.

Los accesos femorales se realizaron bajo guía de ultrasonido o angiografía y se utilizó un dispositivo de cierre percutáneo, ya sea el sistema quirúrgico vascular percutáneo Prostar XL (Abbott, Abbott Park, Illinois, EE. UU.) o el Perclose ProGlide® (Abbott, Abbott Park, Illinois, EE. UU). Desde 2018 el dispositivo de cierre vascular MANTA® (Essential Medical, Malvern, PA, USA) estuvo disponible en nuestro centro y desde entonces fue el dispositivo de cierre de rutina.

El posicionamiento y la liberación de la válvula se realizaron siguiendo las recomendaciones del fabricante. En los casos con una altura de ostium coronaria inferior a 6 mm o si la distancia virtual de la válvula al ostium era inferior a 4 mm, se colocó una guía intracoronaria para su protección en caso de oclusión aguda durante la liberación de la prótesis.

3.4 DEFINICIONES

Mortalidad: Mortalidad por todas las causas durante el seguimiento

Mortalidad Cardiovascular: Mortalidad definida por al menos uno de los siguientes criterios: Mortalidad por una causa cardíaca, muerte súbita no esperada, mortalidad en relación con el procedimiento o por el tratamiento de alguna complicación durante el procedimiento y muertes de origen vascular no coronario.

Degeneración protésica tardía: Según las definiciones estandarizadas, se definió como:

Moderada: Gradiente aórtico medio ≥ 10 mmHg en relación con los valores basales, concomitando con una reducción del área valvular aórtica (AVA) $> 0,3$ cm² o regurgitación aórtica moderada.

Grave: Gradiente aórtico medio ≥ 20 mmHg en relación con los valores basales, concomitando con una reducción del área valvular aórtica (AVA) $> 0,6$ cm² o regurgitación aórtica moderada o severa.

Desproporción prótesis-paciente: AVA indexada $\leq 0,85$ cm²/m². Se definía una desproporción severa cuando el AVA indexada era $\leq 0,65$ cm²/m².

Implante Óptimo: Ausencia de muerte intraprocedimiento, ausencia de insuficiencia aórtica grado III o IV, gradiente medio inferior a 20 mmHg, e implante correcto de una sola prótesis.

Éxito del procedimiento: Prótesis implantada de forma óptima según el operador, con ausencia de insuficiencia aórtica significativa y sin mortalidad durante el procedimiento

3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó mediante el programa Stata 15,2 (Stata coprp. LP, USA). Para las variables categóricas de la muestra se representaron como número (porcentaje), mientras que para las variables cuantitativas se representaron con media \pm desviación estándar en caso de distribución normal o mediana y rango intercuartílico (RIC) en caso contrario. La representación gráfica se realizó mediante gráficos de barra, gráfico de sectores, diagrama de cajas o histogramas.

Para el análisis de las variables y subgrupos, se asumió normalidad si existían más de 30 observaciones. Para las variables cualitativas fueron analizadas mediante el test de Chi-cuadrada en casos de normalidad y el test exacto de Fisher en caso contrario. En el caso de las variables cuantitativas, se comprobó la normalidad según el test de Shapiro-Wilk. Si cumplían las condiciones se comparaban las medias mediante la T de Student y si no lo cumplían se utilizó la U de Mann-Whitney. Si existían más de dos grupos se utilizó el análisis de la varianza o el de Kruskal-Wallis según correspondiera.

Se utilizó el test de Wilcoxon para datos apareados en caso de variables ordinales. Para la modificación de las variables cuantitativas y sus cambios observados se utilizó la T de student y el de test de Wilcoxon si no había distribución normal.

Se realizó análisis de la supervivencia para el estudio de mortalidad y del evento combinado, así como para los objetivos secundarios según Kaplan-Meier y según el método actuarial. Se realizó la representación gráfica según las curvas de supervivencia correspondiente a cada método.

Para el análisis de los predictores de mortalidad y del evento combinado principal se realizó una regresión de riesgos proporcionales de Cox.

La significación estadística utilizada en términos generales fue un valor $p < 0,05$.

3.6 PROTOCOLO DEL ESTUDIO

1. *Selección:* Todos los pacientes eran remitidos a valoración por una sesión multidisciplinar una vez que se establecía el diagnóstico de degeneración protésica severa. En función de sus características clínicas y anatómicas se derivaban los candidatos a realizar VIV-TAVR. A todos aquellos pacientes que finalmente eran aceptados para el procedimiento se les realizaba un TCMD para obtener el resto de las características anatómicas previas al procedimiento.

2. *Procedimiento:* Los pacientes ingresaban el día previo al procedimiento donde se realizaba en todos un ECG basal y analítica y al día siguiente se realizaba el intervencionismo en el laboratorio de hemodinámica. Aquellos con éxito del procedimiento pasaban inicialmente a una vigilancia en la unidad de cuidados cardiológicos agudos y en ausencia de complicaciones pasaban a la planta de cardiología con monitorización continua.

3. *Análisis ecocardiográfico:* Todos los pacientes eran evaluados durante el ingreso con una ecocardiografía previo al alta donde se corroboraba el correcto implante protésico y ausencia de complicaciones.

4. *Seguimiento clínico:* Se estipuló un seguimiento clínico en todos los pacientes a los 3 meses tras el procedimiento y a partir de ese momento se realiza un seguimiento anual donde se recogían todas las variables relacionadas con el estudio, su clase funcional, visitas a urgencias o ingresos hospitalario. Se comprobó la vitalidad de todos los pacientes en la semana de fin de seguimiento mediante la historia clínica electrónica y seguimiento telefónico.

5. *Seguimiento ecocardiográfico:* Se realizó un seguimiento ecocardiográfico transtorácica entre los 3 y 12 meses de seguimiento para evaluar el AVA indexada, disfunción protésica y desproporción prótesis-paciente.

6. *Final del estudio:* Una vez que todos los pacientes incluidos en el estudio cumplieron un seguimiento mínimo de 12 meses. Con la información obtenida se realizó análisis de datos y redacción de los resultados.

4 RESULTADOS

4.1 DESCRIPCIÓN GLOBAL DE LA POBLACIÓN

Entre el 1 de marzo de 2012 al 31 de septiembre de 2019 se implantaron en nuestro centro, hospital de tercer nivel referencia para un área de un millón de habitantes, un total de 563 válvulas aórtica percutáneas. Un total de 470 (83,48%) pacientes, se realizó el implante sobre una válvula nativa, y en 93 pacientes (16,52%), sobre una prótesis biológica degenerada. La mayoría de ellas, en 67 pacientes (11,9%) se realizó implante transcatóter de válvula percutánea sobre una prótesis aórtica biológica Mitroflow degenerada.

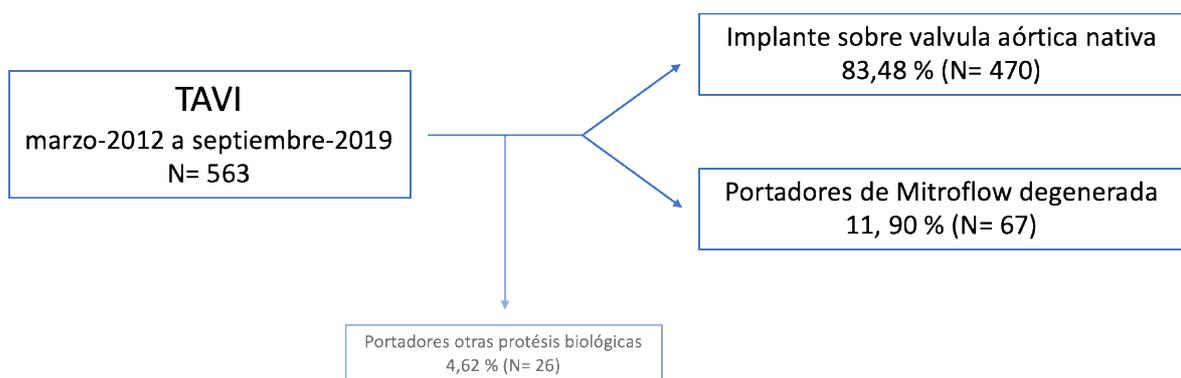


Figura 3: Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio.

La población sobre la que se realiza TAVR comprende un total de 563 pacientes en los últimos 10 años. Si analizamos el número de procedimientos, se ha observado un crecimiento exponencial en el implante de válvula aórtica percutánea.

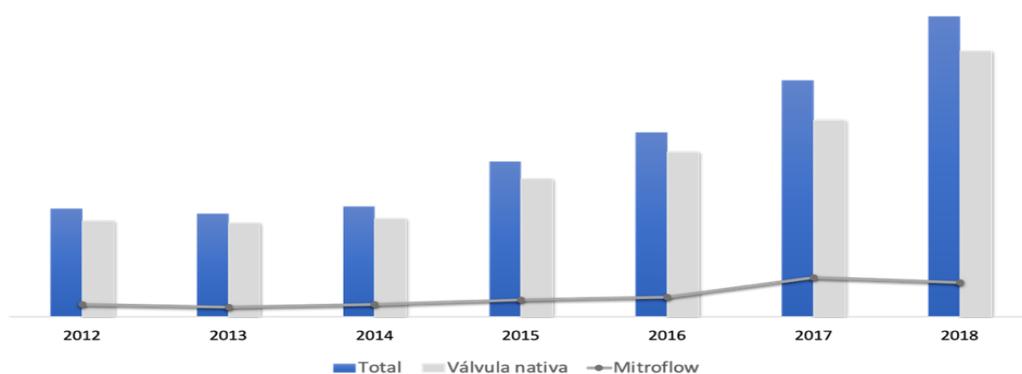


Figura 4: Histograma de frecuencias de implante de válvula aórtica 2012-2018 (Solo se incluyen años completos). Se representan porcentajes respecto al total de válvulas implantadas.

4.1.1 DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Sexo y edad: De los 67 pacientes (11,9%) que se realizó el implante sobre una prótesis Mitroflow™ degenerada, 34 pacientes (50,75%) eran varones. La mediana de la edad es de 81 años (RIC: 79-83) y su media de 80,75 años (DE:5,81).

Hemos comparado las características basales principales de nuestra población de interés, los pacientes portadores de prótesis biológica Mitroflow degenerada en contra de los pacientes sobre válvula nativa. Para ello hemos eliminado del total de la muestra los pacientes portadores de otro tipo de prótesis biológicas. Respecto a la edad, la realización de ViV-TAVR sobre Mitroflow degenerada, presentaban una edad media menor (80,75 años comparado con 83,09 años) dichas diferencias fueron estadísticamente significativas. Respecto al sexo, hubo un ligero predominio de mujeres en los pacientes con válvula nativa y una mayoría de hombres en los pacientes con válvula biológica Mitroflow™ degenerada, sin diferencias significativas.

Características basales	Total (n=537)	Válvula nativa (n=470)	Mitroflow™ degenerada (n= 67)	Valor P
Edad, años	82,80 ($\pm 6,22$)	83,09 ($\pm 6,22$)	80,75 ($\pm 5,82$)	0,002
Sexo, % mujeres	53,39 %	52,39 %	49,25 % (33)	0,585

Tabla 3: Características basales.

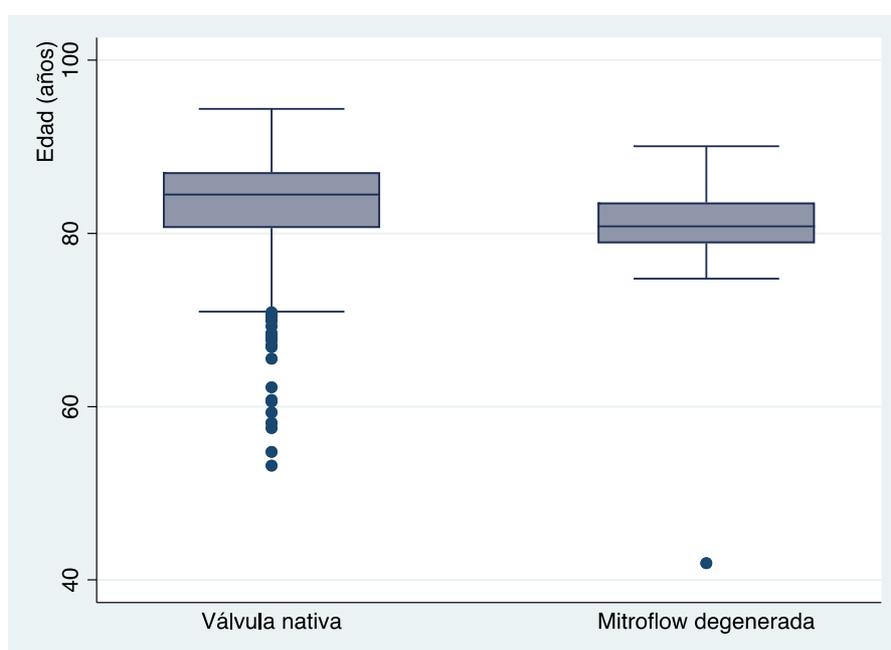


Figura 5: Diagrama de cajas de la edad al implante en ambos grupos de TAVR

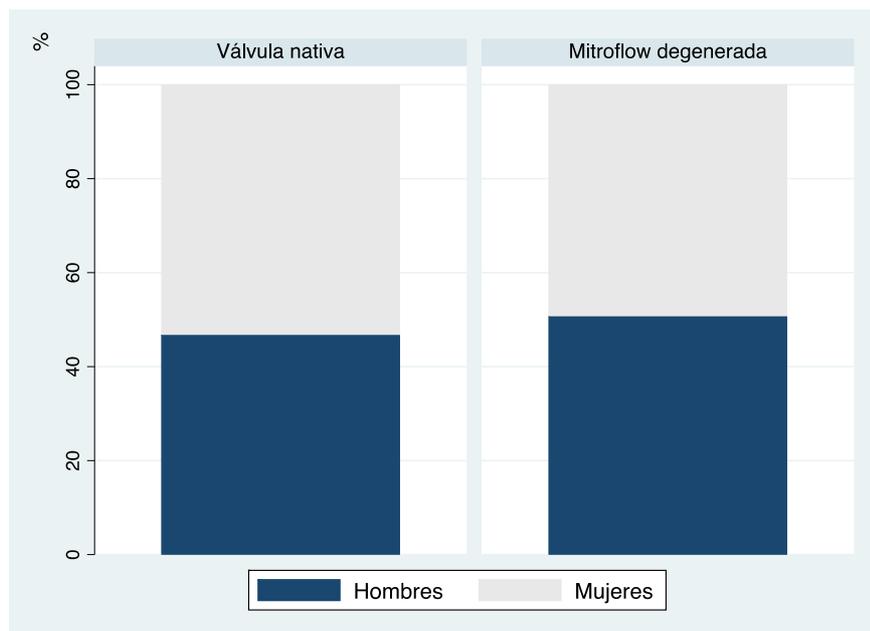


Figura 6: Gráfico de barras del sexo en ambos grupos.

Medidas antropométricas: el peso medio de la muestra fue de 69,07 Kg (DE: 9,37), la talla media fue de 160,99 cm (DE: 8,09). El IMC medio fue de 26,47 Kg/m² (DE: 3,6). El ASC media es de 1,73 m² (DE: 0,14)

	Media	Máximo	Mínimo	Desviación estándar
Peso, Kg	69,07	91	50	9,37
Talla, cm	160,99	145	184	8,09
IMC, kg/m ²	26,47	36,63	18,52	3,63
ASC, m ²	1,73	1,43	2,09	0,14

ASC: Area de superficie corporal (según fórmula de Dubois & Dubois). IMC: Índice de masa corporal

Tabla 4. Medidas antropométricas. Media, máximo, mínimo y desviación estándar

4.1.2 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y ANTECEDENTES CARDIOLÓGICOS.

Factores de riesgo cardiovascular: La distribución de factores clásicos de riesgo cardiovascular en nuestra muestra: 34 (50,74 %) eran hipertensos, 27 (40,30 %) eran dislipémicos, 18 (26,87 %) eran diabéticos y sólo 6 (8,96 %) eran fumadores activos.

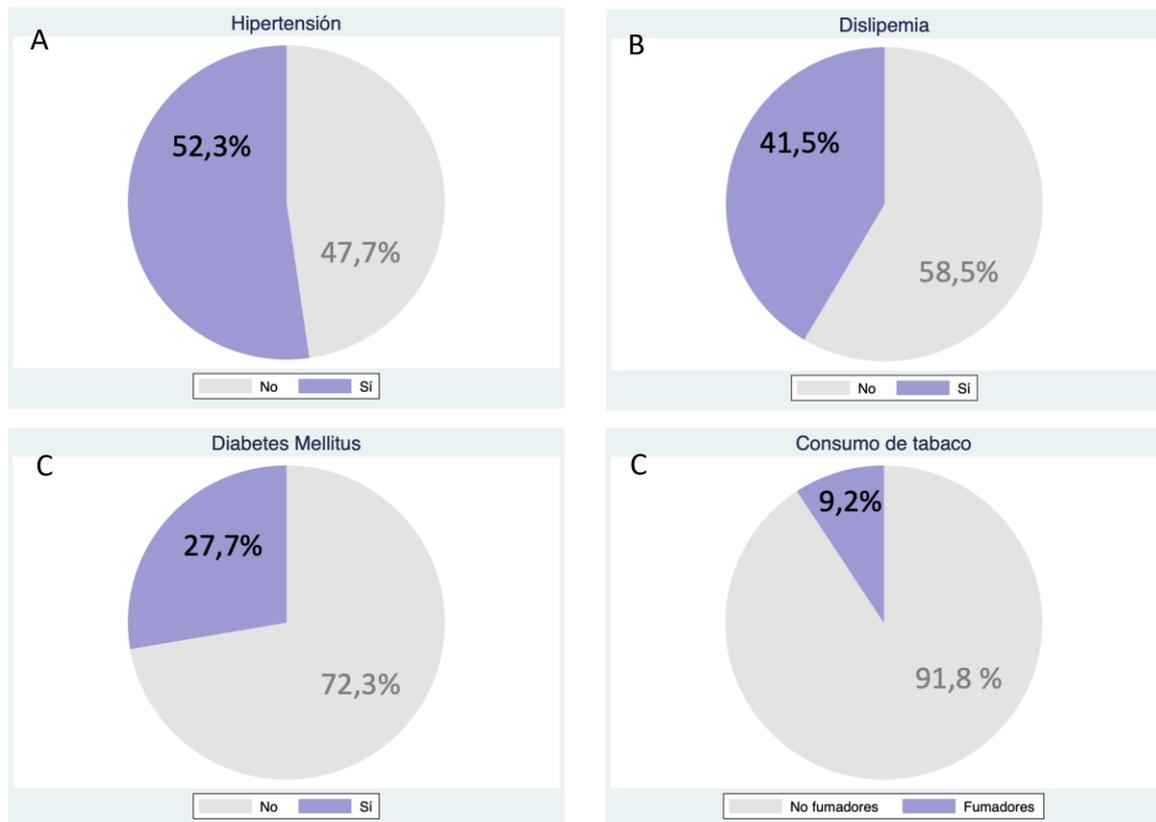


Figura 7: Grafica de sectores representa prevalencia de A) hipertensión arterial B) dilipemia C) diabéticos D) consumo de tabaco en nuestra muestra.

Antecedentes cardiovasculares: 13 pacientes (19,40%) presentaban antecedentes de enfermedad cardiovascular (5 antecedentes de accidente cerebrovascular; 7 cardiopatía isquémica y 3 enfermedad vascular periférica), había tres pacientes que presentaban varios de estos antecedentes.

4.1.3 PRÓTESIS PREVIA, TIPO Y TIEMPO HASTA LA DEGENERACIÓN

Prótesis implantada: Respecto a las prótesis implantadas, estratificadas por tamaño o más frecuente era prótesis del número 21, la presentaban 25 pacientes (37,31 %). En segundo lugar, prótesis número 19 implantada en 19 pacientes (28,36%), seguido de número 23 en 15 pacientes (22,39 %) y lo menos frecuente la número 25 en 8 pacientes (11,94 %).

Tipo de degeneración valvular: El tipo de degeneración valvular por el que se indicó un nuevo recambio valvular y TAVR tuvo la siguiente distribución. Degeneración mixta en 26 casos (38,81), seguido de estenosis en 23 casos (34,33%) e insuficiencia valvular en 18 (26,87%). Aunque en frecuencias muy similares

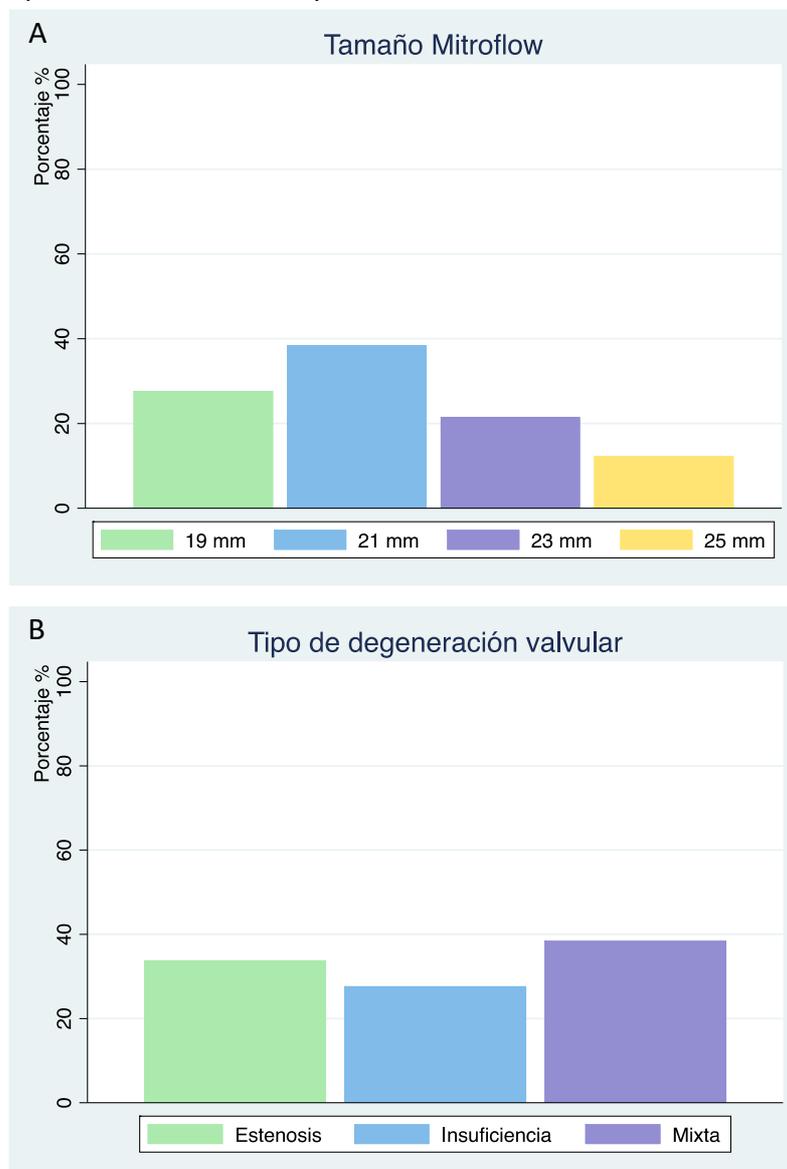


Figura 8: A) Diagrama de barras representando los porcentajes del tamaño de Mitroflow™ degenerada. B) Diagrama de barras representado el tipo de degeneración valvular.

El tiempo medio desde el implante de la prótesis biológica al implante de válvula percutánea fue de 8,39 (DE: 2,16) años, una mediana de 7,91 (RIC: 7-10 años).

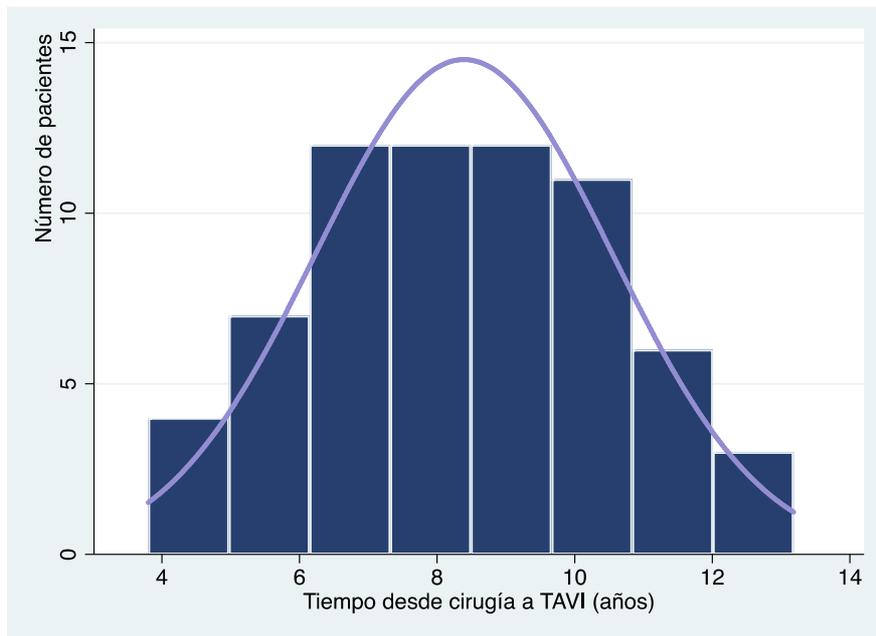


Figura 9: Histograma representado la variable continua tiempo des la cirugía de recambio valvular con implante de Mitroflow™ hasta el implante de válvula aórtica percutánea.

Si dividimos en tres grupos de tiempo desde la cirugía a la TAVI, degeneración precoz (hasta 6 años) serían 9 pacientes; de 6 a 9 años serían 33 pacientes, degeneración intermedia, y degeneración tardía a partir de 9 años. La distribución del mecanismo de degeneración es diferente, predomina la mixta, pero seguida de la insuficiencia en el primer grupo, la estenosis en el segundo y la insuficiencia de nuevo en el tercero.

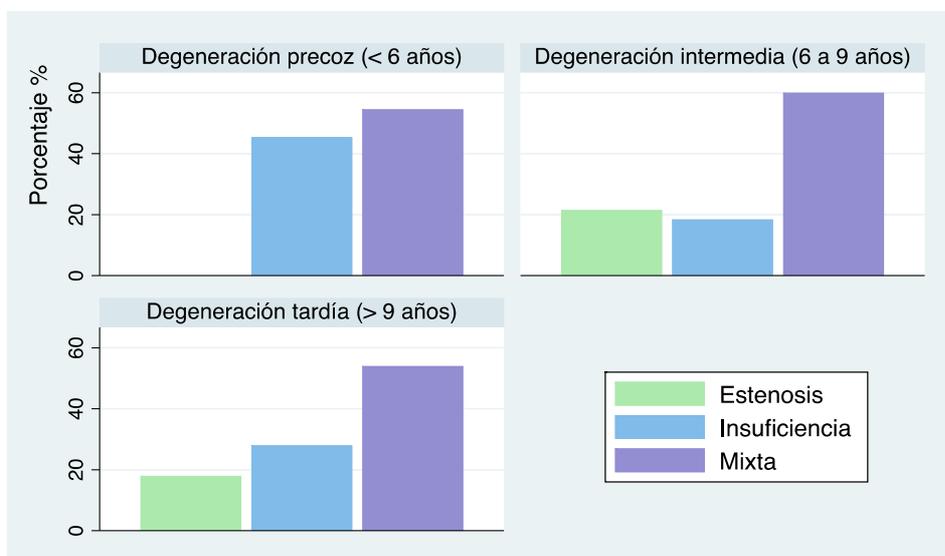


Figura 10: Distribución en función del tiempo al implante de TAVI, del tipo de degeneración valvular.

Hubo 13 pacientes (19,40 %) diagnosticados de DPP de ellos 5 (7,46 %) eran DPP severo.

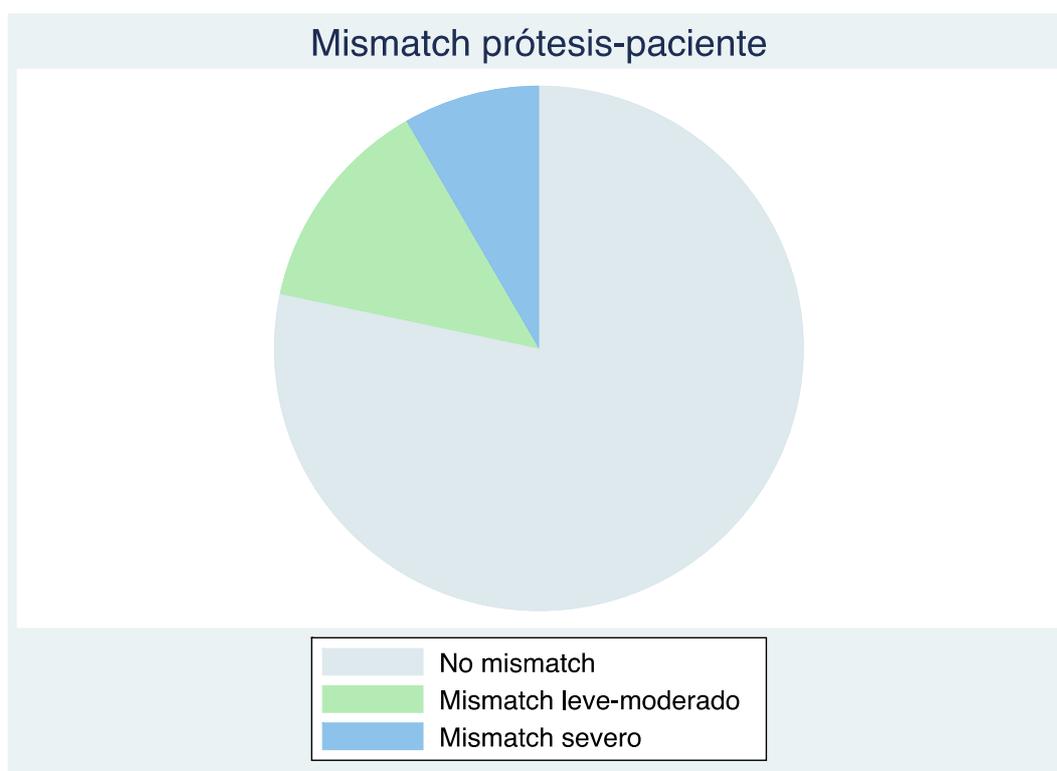


Figura 10: Grafico de sectores representando el porcentaje de pacientes con desproporción prótesis paciente.

4.1.4 RIESGO QUIRÚRGICO Y SITUACIÓN CLÍNICA PREVIA A LA INTERVENCIÓN

Respecto a las distintas escalas de riesgo quirúrgico la media de STS de nuestros pacientes es de 6,39 % (DE: 5,62) y de EuroScore II la mediana es de 8,86 % (DE: 5,17). Se trata de un grupo de pacientes de riesgo quirúrgico intermedio y alto. Estas escalas infraestiman el riesgo real dado que se trata de una segunda intervención en pacientes ya operados.

La situación clínica evaluada según la escala NYHA, graduación del grado de disnea/IC, la mayoría de los pacientes se encontraban en clase funcional NYHA III/IV en 39 pacientes (58,5%).

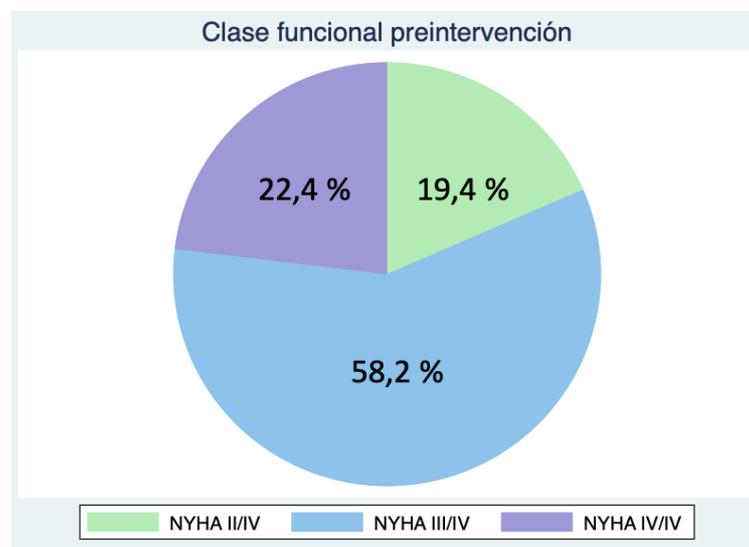


Figura 11: Gráfico de sectores representando el porcentaje de pacientes en cada grupo de clase funcional según la escala NYHA.

Un total de 31 pacientes (46,27%) presentaban enfermedad renal crónica previa.



Figura 12: Gráfico de sectores representando el porcentaje de pacientes con enfermedad renal crónica.

4.2 DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS BASALES

En los pacientes portadores de Mitroflow, la fracción de eyección previa a la TAVI media de 54,58 % (DE: 12,75). La media de gradiente medio fue de 35,04 mmHg (DE: 16,21) y máximo fue de 63,66 mmHg (DE: 28,72) previo a la intervención. La media de área valvular estimada fue de 1,01 cm² (DE: 0,41) y 39 pacientes (58,21%) presentaban en el ecocardiograma previo insuficiencia aórtica severa. Un total de 3 casos (4,48 %) presentaban insuficiencia mitral grado III, y 20 (29,85 %) grado II.

Si presentamos los datos de gradientes y área valvular estratificados en función del tipo de degeneración. En los pacientes con degeneración tipo insuficiencia, la media de gradiente máximo fue 39,55 mmHg (DE: 18,17), de gradiente medio 21,71 mmHg (DE: 11,36) y área estimada de 1,33 cm² (DE: 0,42). En los de tipo estenosis la media de gradiente máximo fue 79,69 mmHg (DE: 23,67), de gradiente medio 44,69 mmHg (DE: 13,97) y área estimada de 0,77 cm² (DE: 0,16) En la degeneración mixta la media de gradiente máximo fue 73,93 mmHg (DE: 26,09), de gradiente medio 40,74 (DE: 13,44) y área estimada de 0,95 cm² (DE: 0,40).

<i>Tipo de degeneración</i>	Insuficiencia	Estenosis	Mixta	Total
G. Máximo, mmHg	39,55 (±18,17)	79,69 (±23,67)	73,93 (±26,09)	63,66 (±28,72)
G. Medio, mmHg	21,71 (±11,36)	44,69 (±13,97)	40,74 (±13,44)	35,04 (±16,21)
AVA, cm ²	1,33 (±0,42)	0,77 (±0,16)	0,95 (±0,40)	1,01(±0,41)

G.: Gradiente; AVA: Área valvular aórtica.

Tabla 5. Representación de media (±DE) de los valores de gradiente medio, máximo y área valvular estimada en el total de la muestra y en los distintos subgrupos según el tipo de degeneración valvular

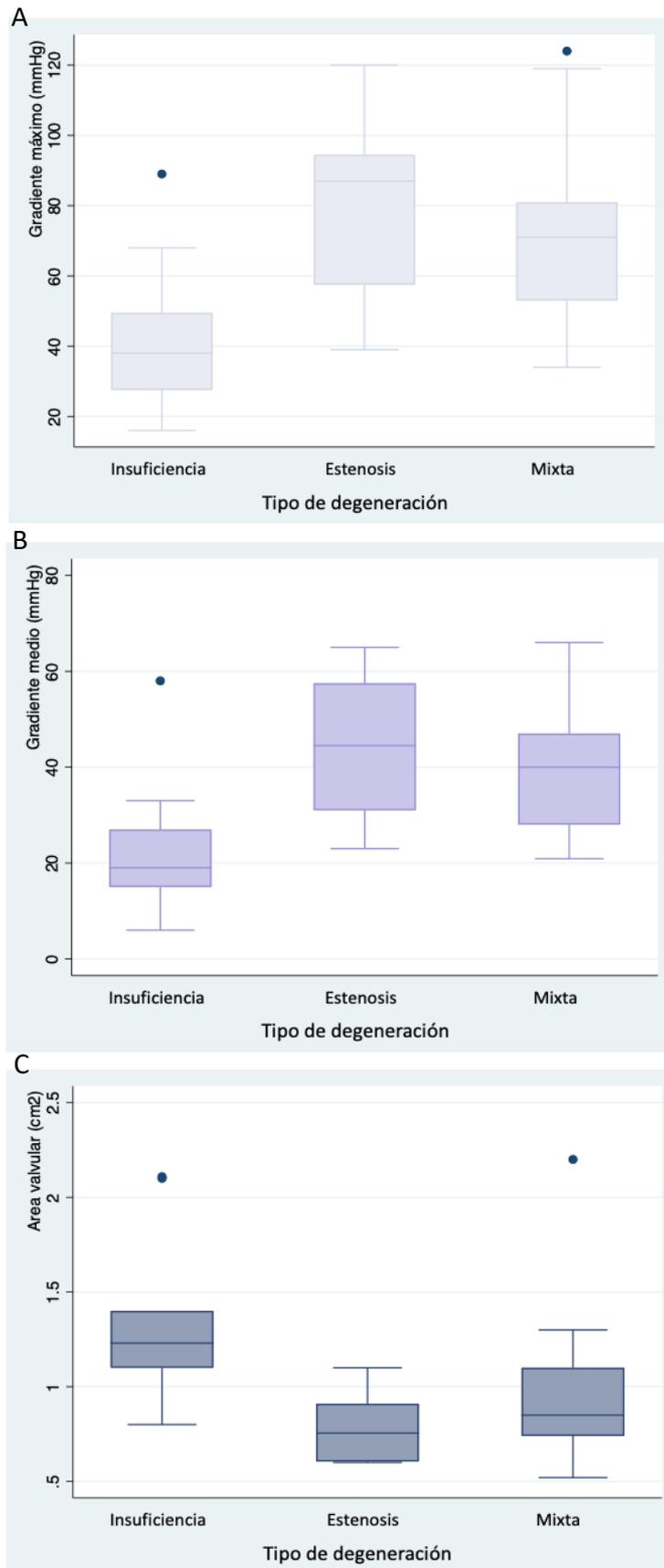


Figura 13: Diagrama de cajas de los valores de gradiente máximo, medio y área valvular estimada en el total de la muestra y en los distintos subgrupos según el tipo de degeneración valvular.

Características basales (n=67)

Edad, años	80,75 ± 5,82
Sexo, % mujeres	49,25 % (33)
Índice de masa corporal (IMC), Kg/m ²	26,4 ± 3,67
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>	
Hipertensión arterial, n (%)	34 (50,74 %)
Diabetes mellitus, n (%)	18 (26,87 %)
Dislipemia, n (%)	27 (40,30 %)
Fumadores, n (%)	6 (8,96 %)
<i>Antecedentes cardiovasculares</i>	
vasculopatía extracardiaca, n (%)	3 (4,47 %)
ACV previo, n (%)	5 (7,46 %)
IAM previo, n (%)	7 (10,45 %)
Enfermedad renal crónica, n (%)	31 (46,27 %)
Portadores de marcapasos, n (%)	11 (16,41 %)
<i>Escalas de riesgo</i>	
STS score, %	6,39 ± 5,62
EuroScore II, %	8,86 ± 5,17
EuroScore logístico, %	24,0 ± 15,1
<i>Clase funcional al diagnóstico, n (%).</i>	
NYHA I/IV	0 (0%)
NYHA II/IV	13 (19,40 %)
NYHA III/IV	39 (58,21 %)
NYHA IV/IV	15 (22,39 %)
<i>Tamaño de prótesis Mitroflow™</i>	
19 mm	19 (28,36 %)
21 mm	25 (37,31 %)
23 mm	15 (22,39 %)
25 mm	8 (11,94 %)
<i>Tipo de degeneración</i>	
Regurgitación	18 (26,87 %)
Estenosis	23 (34,33 %)
Mixta	26 (38,81 %)
Gradiente máximo, mmHg	63,66 ± 28,72
Gradiente medio, mmHg	35,04 ± 16,21
Área valvular aórtica	1,01 ± 0,41
Regurgitación aórtica (grado III-IV), n (%)	39 (58,21 %)
FEVI, %	54,58 ± 12,75
Tiempo desde la cirugía a la degeneración, años	8,39 ± 2,16

ACV: Accidente cerebrovascular. IAM: Infarto agudo de miocardio

Tabla 6: Tabla resumen de características basales tipo de prótesis y degeneración y los valores ecocardiográficos basales. Las variables cuantitativas se representan como media ± desviación estándar y las cualitativas con n y su proporción.

4.3 PROCEDIMIENTO Y SEGUIMIENTO INTRAHOSPITALARIO

4.3.1 CARACTERÍSTICAS DE EL PROCEDIMIENTO

El procedimiento fue sin anestesia general en 45 pacientes (67,16 %). La vía de acceso utilizada en la mayoría fue femoral, 64 casos (94,02 %), de ellos acceso femoral derecho en 56 (83,58 %), femoral izquierdo en 7 (10,45%) y acceso subclavio en 4 (5,97 %).

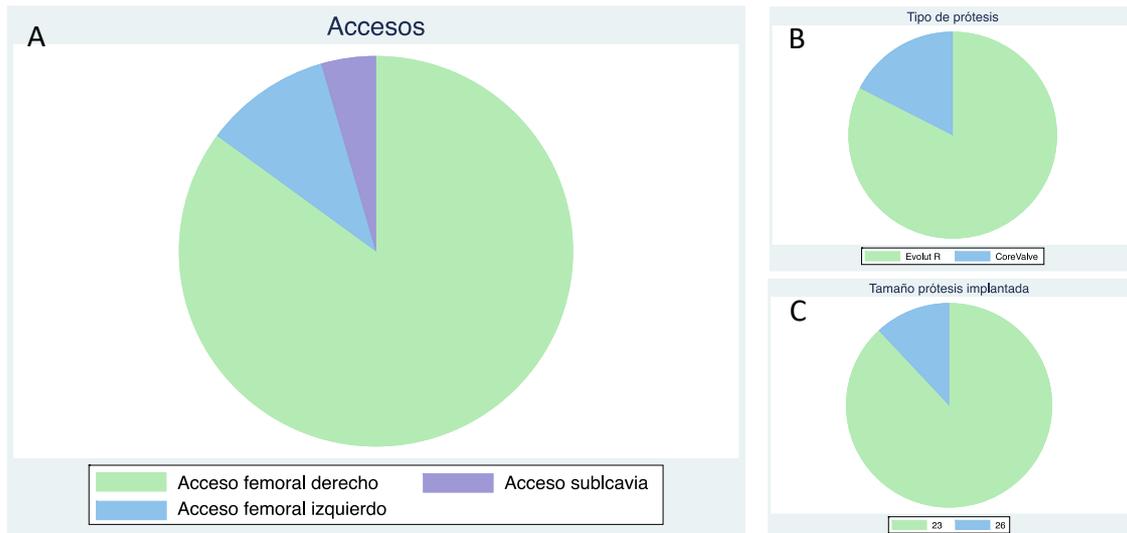


Figura 14: Grafico de sectores representa A) Proporción de los distintos accesos terapéuticos. B) Proporción de tipo de prótesis C) proporción del tamaño

El tipo de prótesis implantada más frecuente fue Evolut R en 56 casos (83,58 %), y en el resto de los 11 pacientes (16,42%) CoreValve. El tamaño utilizado con mayor frecuencia es la número 23 en 58 (86,56 %), ya que es la válida para Mitroflow™ de tamaño 19, 21 y 23. Y en 8 pacientes (11,94%) se utilizó la número 26, portadores de Mitroflow™ 25 y en un paciente (1,49%) la 29.

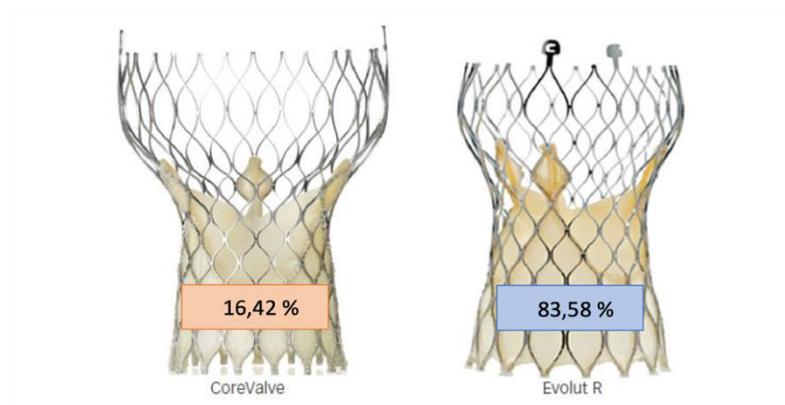


Figura 15: Prótesis percutáneas auto-expandibles utilizadas y proporción de cada una de ellas

El procedimiento fue exitoso en un 98,50 % de los casos. La duración media del procedimiento es de 100,8 minutos (DE: 36,33). El gradiente medio al final del procedimiento presento una media de 13,91 (DE: 9,26) y mediana de 12 (RIC: 8-19). Se observo insuficiencia significativa (grado III o IV) en solo un paciente. Se realizó post-dilatación en 20,99 % (n=14). En dos pacientes hubo que realizar un implante de una segunda válvula (2,99 %). No se realizó fractura con balón no compliante en ningún paciente de la muestra.

Presentaron complicación vascular derivada del acceso terapéutico 5 pacientes (7,46 %), siendo 3 menores y 2 mayores, según la clasificación VARC-2.

Complicaciones vasculares

Mayores

- | | |
|---|--|
| 1 | Oclusión femoral común derecha con cierre, requiere intervención quirúrgica. |
| 2 | Sangrado mayor secundario a pseudoaneurisma que requirió cirugía vascular abierta. |

Menores

- | | |
|---|---|
| 1 | Fallo del dispositivo de cierre, resuelto con tratamiento endovascular (implante de stent). |
| 2 | Pseudoaneurisma, resuelto con éxito mediante inyección trombolítica. |
| 3 | Fallo del dispositivo de cierre, resuelto con tratamiento endovascular (implante de stent). |

Tabla 7: Descripción complicaciones vasculares

Datos del procedimiento	N = 67
Anestesia general, n (%)	22 (32,83 %)
Acceso vascular, n (%)	
Femoral derecha	57 (83,58 %)
Femoral izquierda	7 (10,45 %)
Subclavia izquierda	4 (5,97 %)
Prótesis, n (%)	
CoreValve	11 (16,42 %)
Evolut	56 (83,58 %)
Tamaño valvular (mm), n (%)	
23	58(86,57%)
26	8 (11,94%)
29	1 (1,49%)
Gradiente pico-pico final (mmHg)	13, 91 (+-9,26)
Insuficiencia aórtica final, n (%)	
Grado 0	40 (59,70%)
Grado I	23 (34,33 %)
Grado II	3 (4,48 %)
Grado III	1 (1,49)
Grado IV	0

Tabla 8: Descripción datos sobre el procedimiento.

4.3.2 RIESGO DE OCLUSIÓN CORONARIA Y TÉCNICA DE PROTECCIÓN

La medida por TC de la altura media de las coronarias fue de 7,56 mm (DE: 4,77) al TCI y 8,76 (DE: 5,38) a la coronaria derecha. En nuestra muestra tras la reconstrucción de las medidas del TC previo al procedimiento, si la altura de las coronarias era menor de 6 mm o el espacio virtual menor de 4 mm se realizaba protección mediante guía dentro del TCI o CD. Hubo 8 pacientes (11,94 %) que presentaban alto riesgo de oclusión coronaria en los que se tuvo que realizar protección y sólo en una paciente fue necesario el implante de un stent de en chimenea en el TCI ostial, porque al implante de la válvula se producía oclusión de TCI.

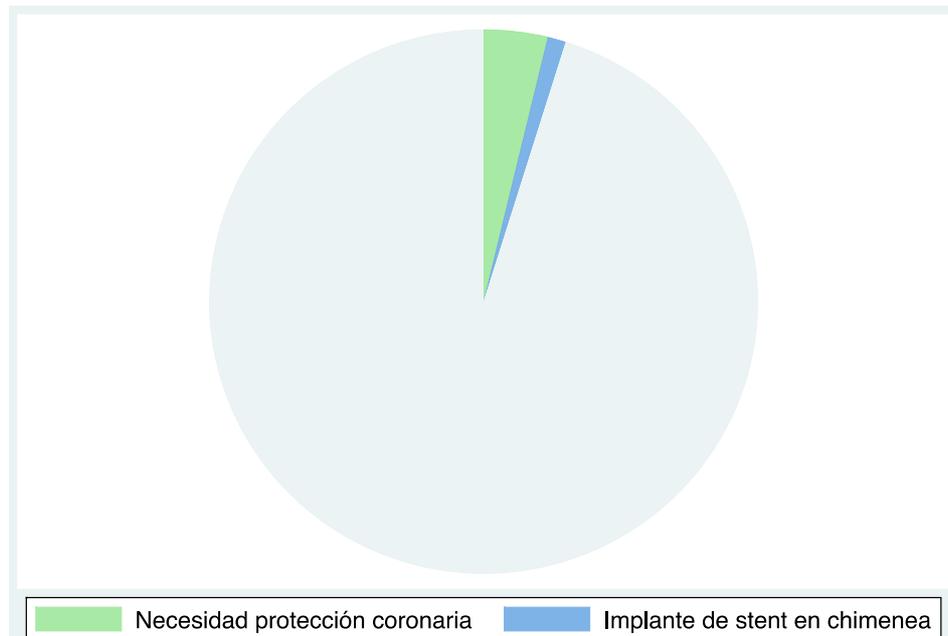


Figura 16: Gráfico de sectores representando las proporciones de necesidad de protección coronaria e implante de stent en chimenea.

4.3.3 SEGUIMIENTO HOSPITALARIO

La estancia media del ingreso hospitalario fue de 7,3 días (DE: 4,8), la mediana 6 (RIC: 4-9).

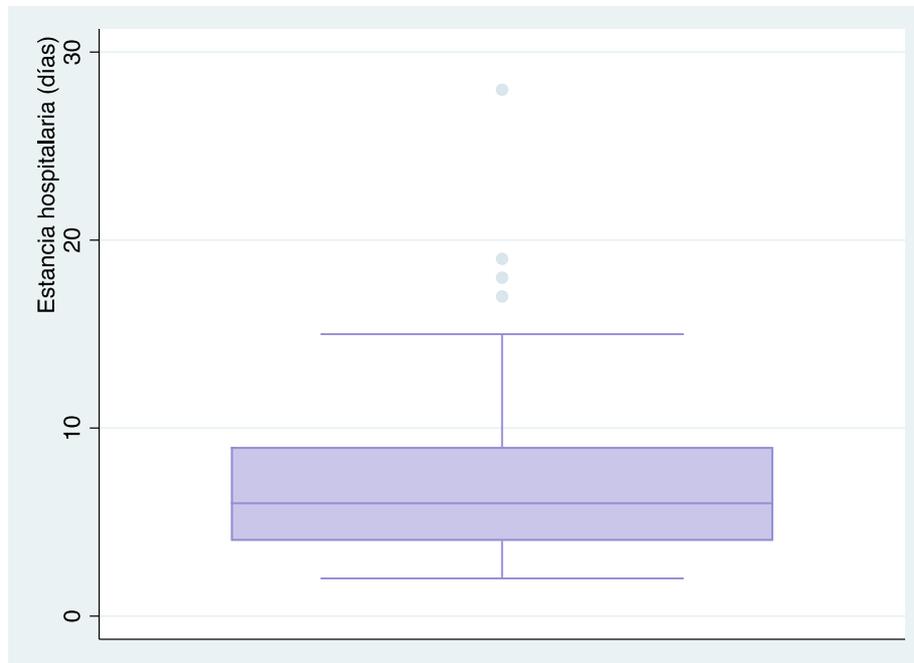


Figura 17: Diagrama de cajas de estancia media.

Complicaciones: Dos pacientes presentaron exitus durante el ingreso (2,98 %) de causa cardiovascular

Exitus intrahospitalarios	Causa
1	Muerte súbita: asistolia.
2	Insuficiencia cardiaca congestiva

Tabla 9: Descripción de los pacientes que presentaron exitus intrahospitalario

Durante el ingreso, el total de pacientes con complicaciones vasculares fue 6, dos se resolvieron durante el mismo procedimiento, 4 tuvieron que ser intervenidas mediante cirugía vascular y 2 de ellos abierta. Hubo un accidente cerebrovascular transitorio (AIT) en uno de los pacientes (1,49 %) que no genero secuelas. En 3 pacientes hubo que implantar un marcapasos (MP) previo al alta, al eliminar a los pacientes portadores de MP previamente, la tasa de implante de marcapasos es de 5,36 %

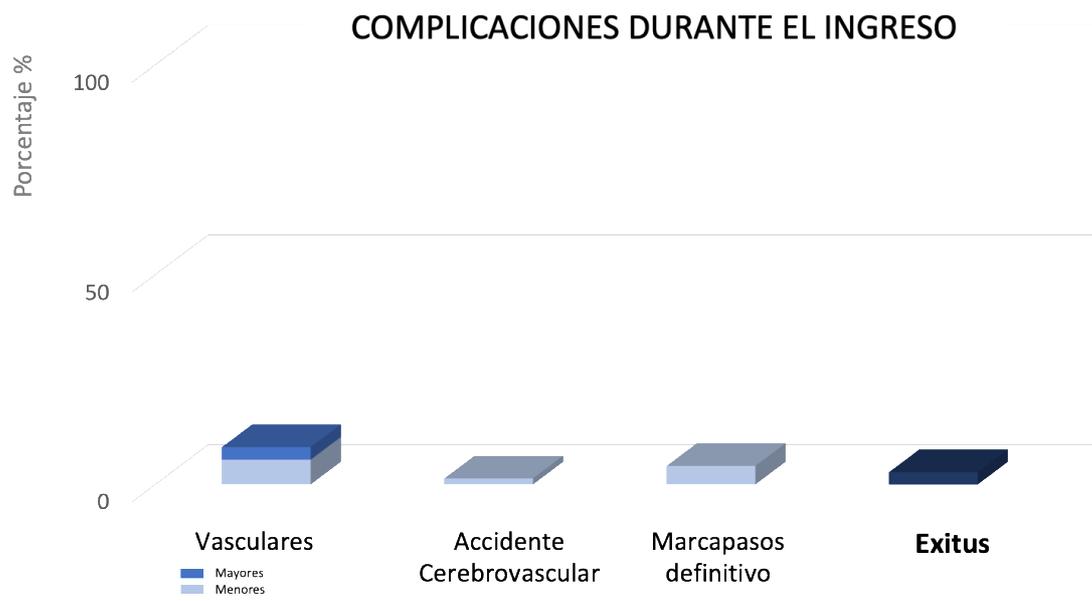


Figura 18: Diagrama de barras de complicaciones durante el ingreso

4.3.4 BLOQUEO AURÍCULOVENTRICULAR AVANZADO INTRAPROCEDIMIENTO Y NECESIDAD DE MARCAPASOS

En nuestra muestra, un número muy bajo de pacientes presentaron trastornos del ritmo como bloqueo de alto grado intraprocimiento y en comparación con los pacientes con válvula nativa, el número era mucho menor.

Respecto al implante de marcapasos, si lo comparamos con el resto de los pacientes con válvula nativa, en los pacientes portadores de prótesis Mitroflow™, la necesidad de implante de marcapasos (MP) es mucho menor.

	Nativa (446)	Mitroflow™ (56)	Valor p
BAV avanzado intraprocimiento (n, %)	68 (15,24 %)	1 (1,79 %)	0,0015
Necesidad de marcapasos definitivo (n, %)	98 (21,97 %)	3 (5,36 %)	0,0007

Tabla 10: Incidencia de bloqueo avanzado intraprocimiento y de necesidad de marcapasos. Valor P representa comparación de la incidencia entre las dos muestras, según chi cuadrado.

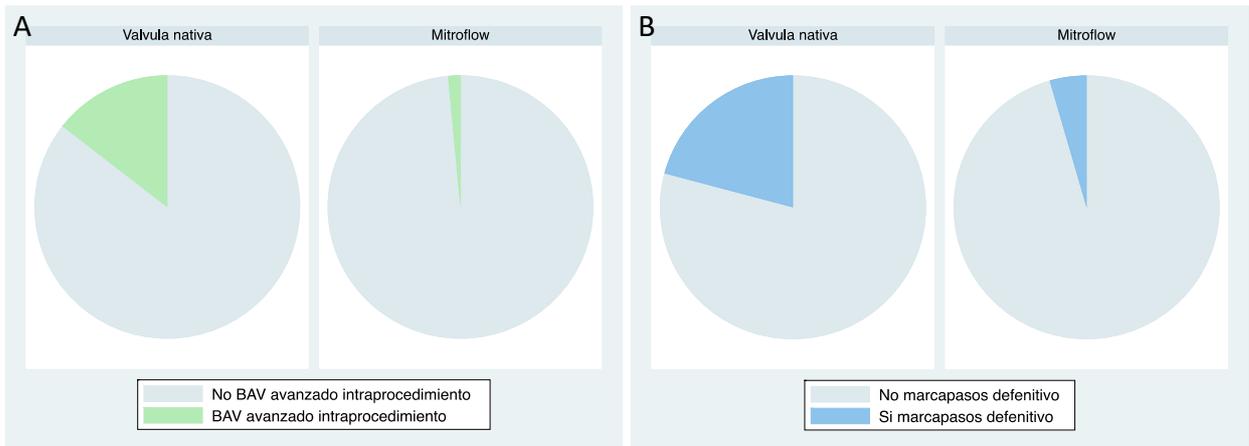


Figura 19: Diagrama de sectores de tasa de bloqueo avanzado intraprocimiento (A) y de implante de marcapasos definitivo (B), según los dos grupos (válvula nativa vs Mitroflow™)

4.4 SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

El seguimiento medio de los pacientes fue de 34,73 meses (DE: 20,91). La mediana fue de 29,67 (RIC: 20,9-45,76) meses. Lo que equivale a 2,89 años (DE: 1,74) y mediana de 2,47 (RIC: 1,8 – 3,8) años. Y hubo 9 pacientes (10%) seguidos por más de 5 años. El seguimiento más largo fue de 7,8 años.

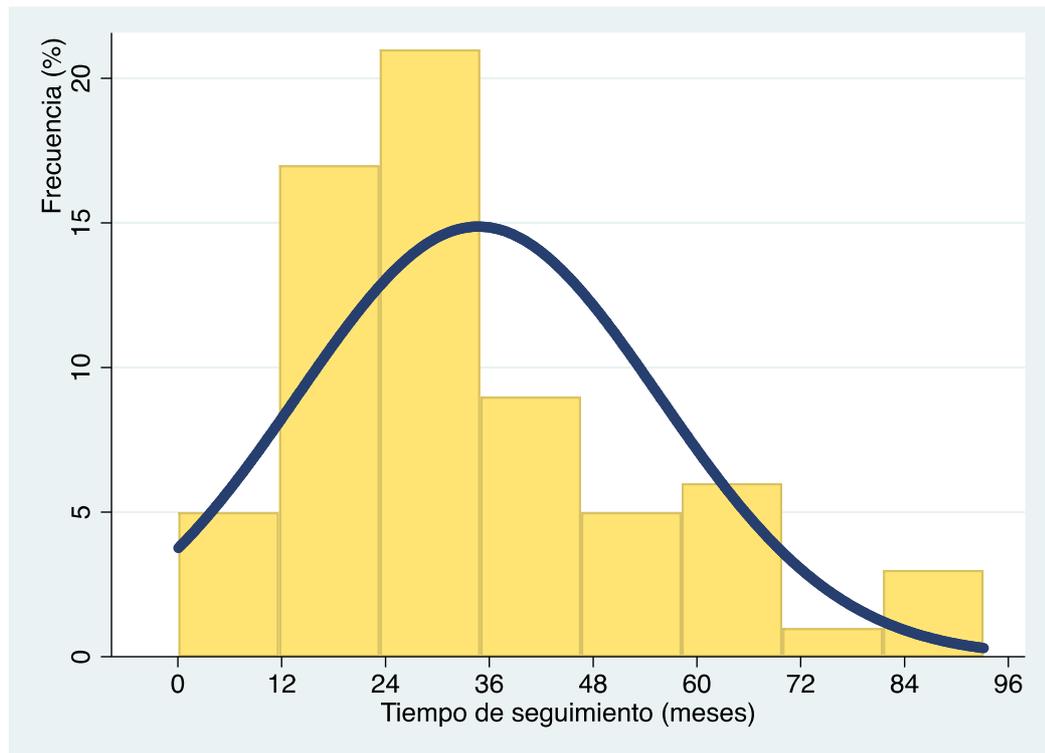


Figura 20: Histograma de tiempo de seguimiento en meses.

4.4.1 CLASE FUNCIONAL DURANTE EL SEGUIMIENTO

Se evaluó la clase funcional, evaluada mediante la escala NYHA al año de seguimiento, encontrándose el 53,70 % en clase funcional NYHA I/IV, 42,59% en clase funcional NYHA II/IV y un 3,70 % en clase funcional NYHA III.

Si se compara la clase funcional previa a la intervención con la evaluada al año de seguimiento, la diferencia es estadísticamente significativa (valor $p < 0,001$) según el test Wilcoxon.

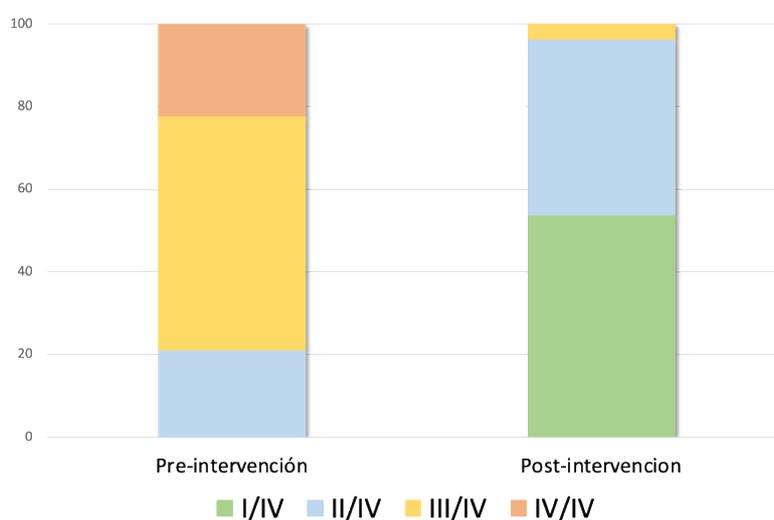


Figura 21: Diagrama de barras de la clase funcional antes y después de la intervención

Clase funcional	Pre-intervención	Post-intervención	Valor P
NYJA I/IV		53,7	< 0,001
NYJA II/IV	19,40 %	42,59	
NYJA III/IV	58,21 %	3,70	
NYJA IV/IV	22,39 %		

Tabla 11: Clase funcional pre y post. Comparación según test de Wilcoxon.

4.4.2 MORTALIDAD DURANTE EL SEGUIMIENTO

Mortalidad: Hubo un total de 14 fallecimientos (20,90 %) durante el seguimiento, 2 de ellos (2,98%) intrahospitalarios y los otros 12 (17,92%) durante el seguimiento.

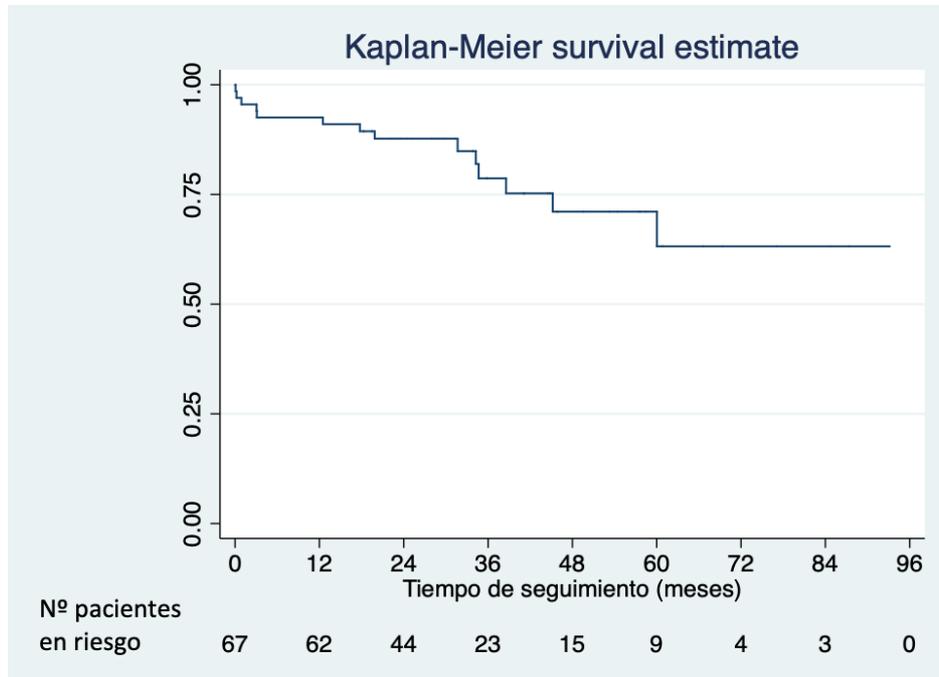


Figura 22: Gráfico de supervivencia según Kaplan-Meier

Si analizamos la supervivencia según sexos, hay una ligera mayor mortalidad en varones, pero sin diferencias significativas, HR: 1,50 (IC95: 0,52-4,35).

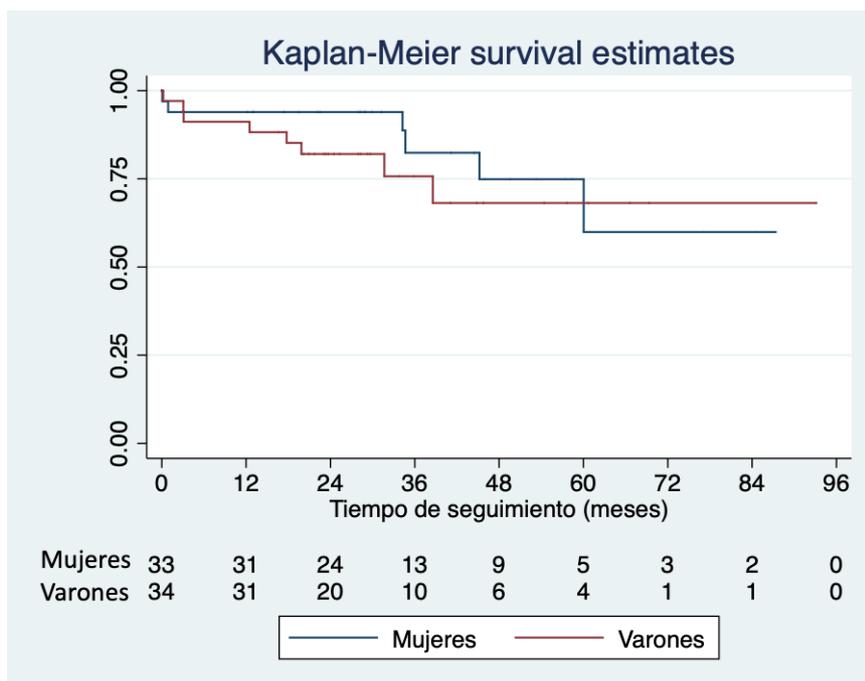


Figura 23: Gráfico de supervivencia Kaplan-Meier según el sexo.

Del total de exitus, las causas de muerte hubo 5 de mortalidad cardiovascular, 3 desconocidas, 2 infección respiratoria, 1 sepsis, 1 vasculitis, 1 neurológica (no accidente cerebrovascular), 1 oncológica (neoplasia de páncreas)

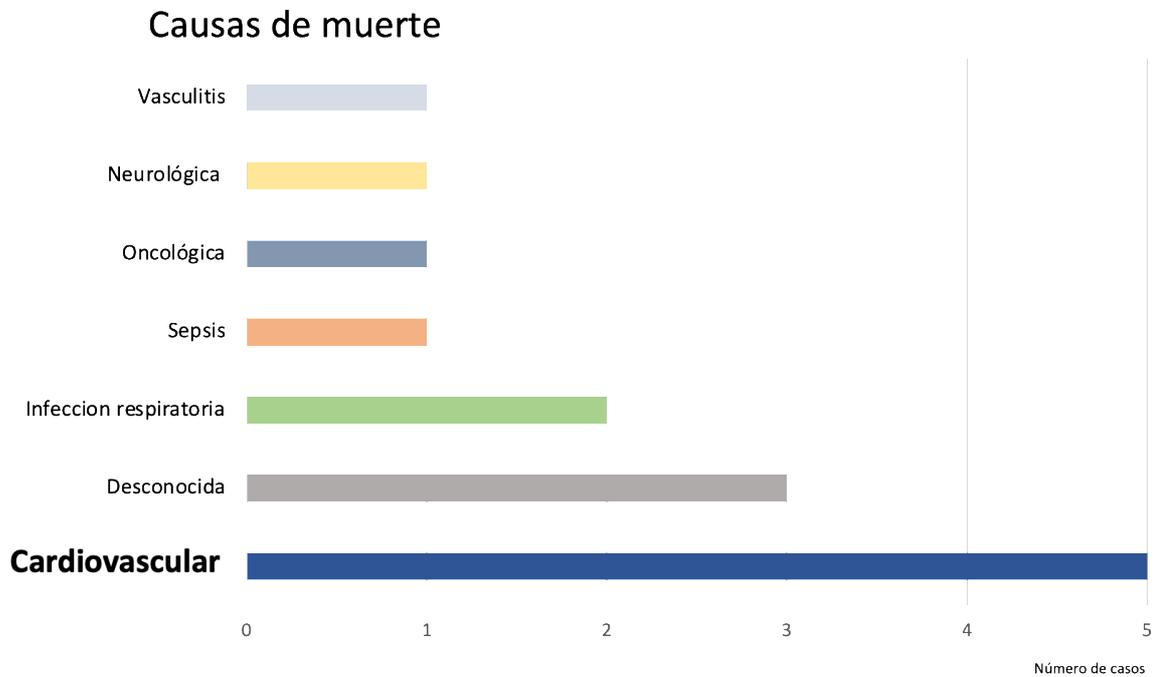


Figura 23: Diagrama de barras de las causas de mortalidad.

Mortalidad total	14
Cardiovascular	5
Insuficiencia Cardíaca congestiva	3
Parada Cardiorrespiratoria	1
Vascular (isquemia miembros inferiores)	1
No cardiovascular	7
Vasculitis (insuficiencia Renal aguda)	1
Infección respiratoria	2
Shock séptico	1
Enfermedad de motoneurona	1
Oncológica (neoplasia páncreas)	1
Desconocidas	2

Tabla 12: Causas de mortalidad total.

Si estratificamos la mortalidad en función del tiempo, una tercera parte de las muertes, aproximadamente se produce durante el primer año.

Secuencia temporal de mortalidad:

0-1 años	5 (35,71 %)
1-2 años	3 (21,42%)
2-3 años	3 (21,42%)
3-4 años	2 (14,29%)
4-5 años	0
> 5 años	1 (7,14%)
Total	14 (100%)

Tabla 13: Secuencia temporal de mortalidad.

Línea temporal de exitus durante el seguimiento

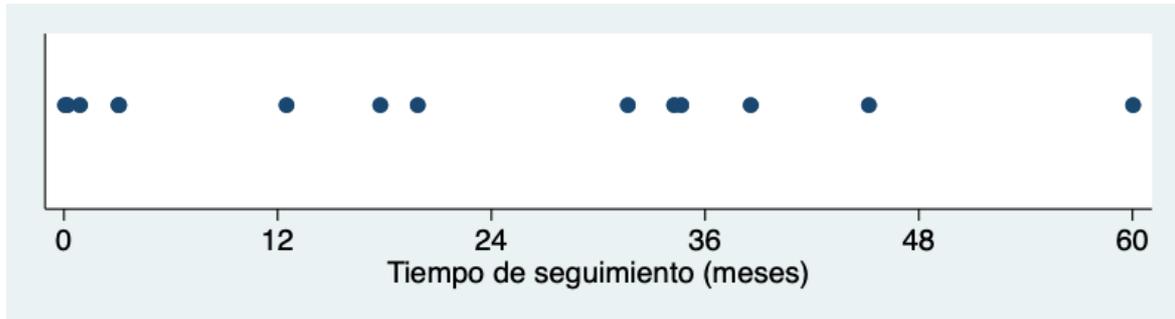


Figura 24: Representación de exitus según línea temporal.

La supervivencia al año estimada por el método actuarial es de 92,54 %, a los dos años de 87,44 % a los 3 años del 79,35 %, a los 4 y 5 años del 71,95% y a partir de los 5 años del 61,67%. Se exponen datos completos en la siguiente tabla y gráfico

Periodo (años)	N al inicio	Muertes	Perdidos	Supervivencia	Error estándar	IC (95%)
0-1	67	5	0	92,54%	0,03	83,0 - 96,8
1-2	62	3	15	87,44%	0,04	76,4 - 93,5
2-3	44	3	18	79,95 %	0,06	66,1 - 88,6
3-4	23	2	6	71,95 %	0,07	54,5 – 83,6
4-5	15	0	6	71,95 %	0,07	54,5 – 83,6
5-6	9	1	4	61,67%	0,11	35,9 – 79,6
6-7	4	0	1	61,67%	0,11	35,9 – 79,6
7-8	3	0	3	61,67%	0,11	35,9 – 79,6

Tabla 14: Supervivencia por periodos anuales según método actuarial.

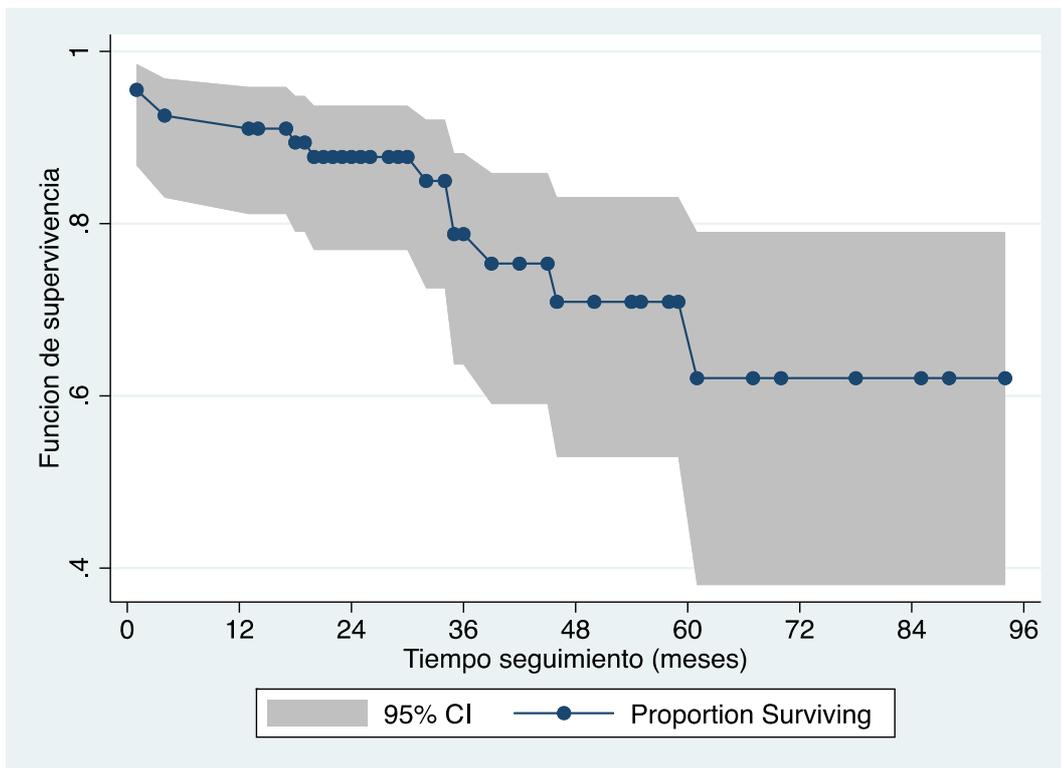


Figura 25: Proporción de supervivencia y área sombreada con su intervalo de confianza al 95% según el método actuarial.

4.4.3 PREDICTORES DE MORTALIDAD

Predictores de mortalidad: Si analizamos la diferencia en mortalidad total según los pacientes que presentaban DPP, encontramos una mayor mortalidad en el grupo que si la presentaba, HR: 2,32 (IC95%: 0,78-6,96) pero dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas (valor p= 0,13).

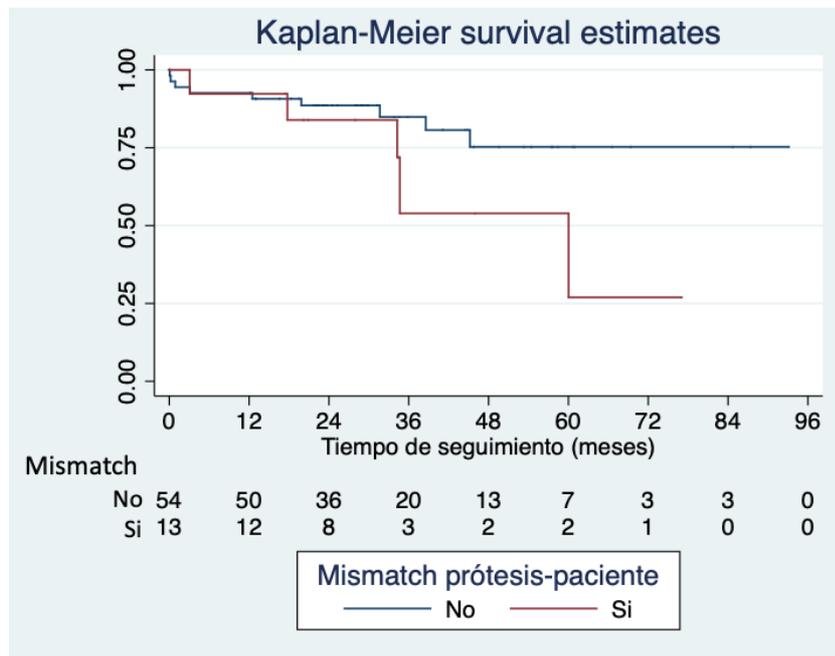


Figura 26: Gráfico de supervivencia Kaplan-Meier según desproporción prótesis-paciente

Si analizamos la mortalidad durante el seguimiento en función del tipo de degeneración previa no observamos diferencias significativas entre los tres grupos HR 0,48 para insuficiencia respecto a estenosis (valor p = 0,318) y HR de 0,67 para degeneración mixta respecto a estenosis.

Si agrupamos la degeneración mixta e insuficiencia respecto a estenosis, existe una tendencia a peores resultados en el grupo de estenosis, pero sin diferencias significativas. HR: 1,68 (IC: 0,58-4,93)

Si analizamos la mortalidad en función del tamaño de la prótesis no hubo diferencias significativas (valor p = 0,56). Al subdividir la muestra en dos grupos según tamaño las de 19 mm + 21 mm (prótesis pequeñas) y las de 23 mm + 25 mm (prótesis grandes). Al

comparar prótesis pequeñas respecto a grandes, la mortalidad es mayor en las de menor tamaño, pero no de forma significativa HR: 1,96 (IC: 0,68 - 5,61) valor p: 0,21.

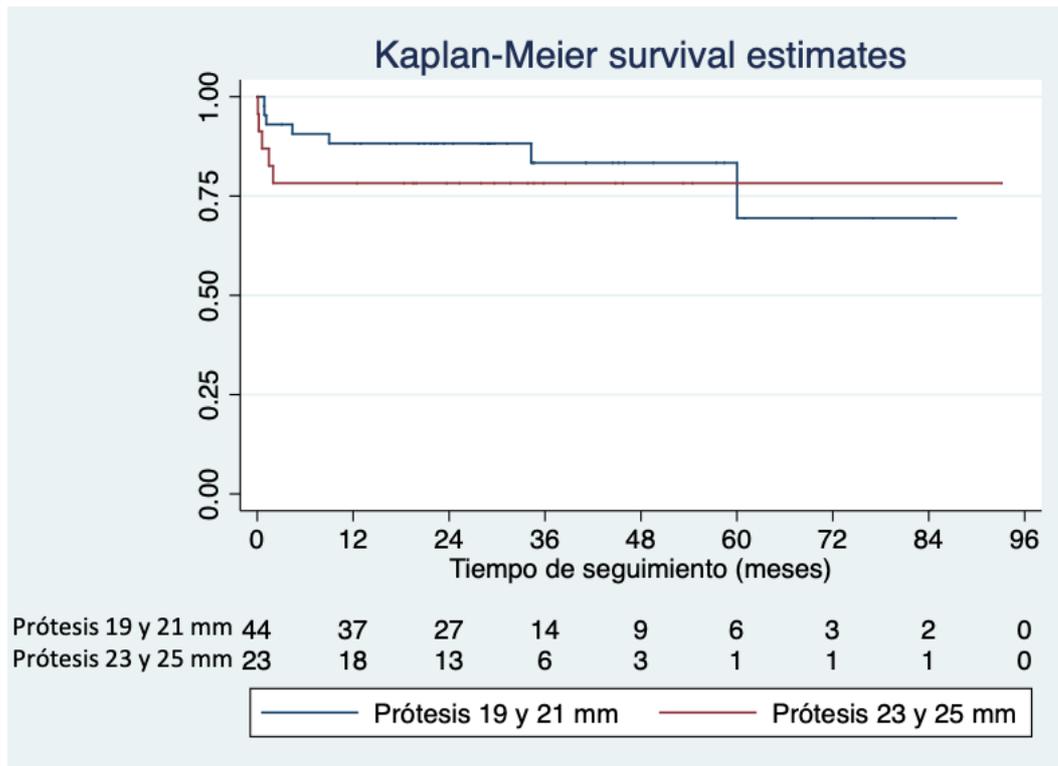


Figura 27: Gráfico de supervivencia Kaplan-Meier según el tamaño.

Según la clase funcional previa a la intervención, si convertimos en una variable dicotómica agrupando la clase funcional previa a la intervención en NYHA II vs III y IV, no se objetivan diferencias en la mortalidad total durante el seguimiento (HR: 1,19; valor p= 0,795).

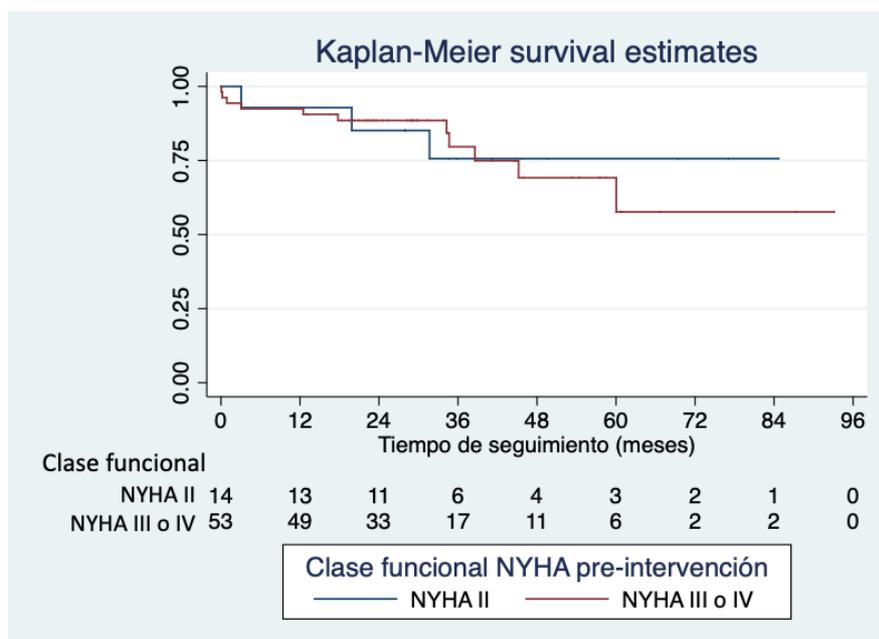


Figura 28: Gráfico de supervivencia Kaplan-Meier según clase funcional pre-intervención

Según la presencia de enfermedad renal crónica previa a la intervención, existe una mayor mortalidad bruta en los pacientes con disfunción renal, pero no de forma significativa, HR: 1,80; IC95% (0,62-5,22), valor p =0,27. Aunque se observa claramente como las curvas se separan desde el inicio, primeros meses tras la intervención.

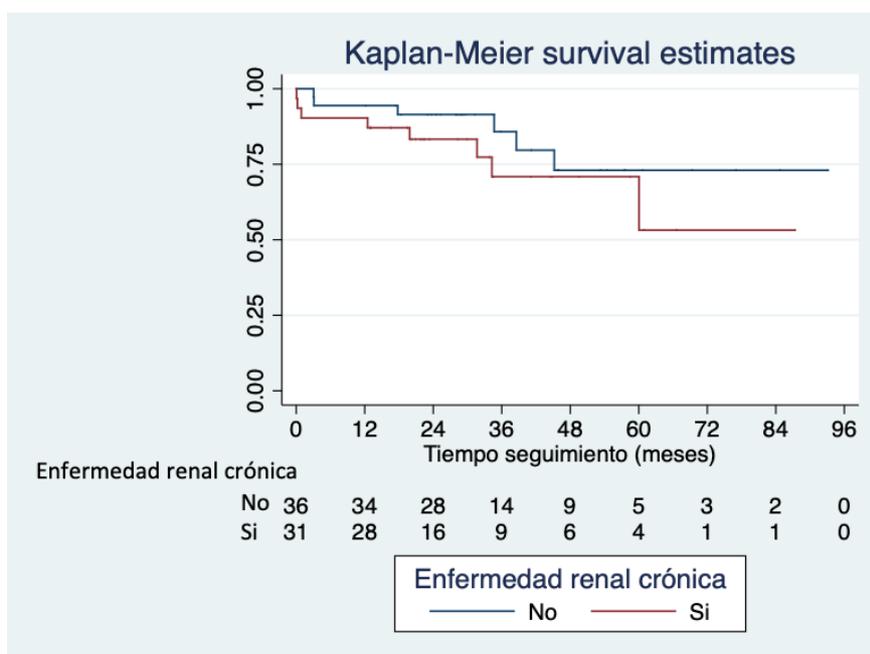


Figura 29: Gráfico de supervivencia Kaplan-Meier según presencia enfermedad renal crónica.

Se realiza análisis multivariable de supervivencia según la regresión de Cox, sin objetivarse ninguna variable con resultado favorable ni desfavorable de forma significativa en la mortalidad.

	Hazard Ratio (HR)	Intervalo confianza (95%)	Valor P
Sexo	2,02	0,61-6,65	0,246
Edad	1,13	0,95-1,35	0,175
Clase funcional pre-intervención	0,99	0,24-3,97	0,989
ERC	1,85	0,58-5,88	0,296
DPP	2,62	0,79-8,63	0,112

Tabla 15: Análisis multivariable de supervivencia. ERC: Enfermedad renal crónica

4.4.4 REINGRESOS Y EVENTOS DURANTE EL SEGUIMIENTO

Hubo un total de 20 pacientes (29,85 %) que presentó una rehospitalización durante el seguimiento, pero del total de reingresos solo una tercera parte (6 pacientes) fueron de causa cardiovascular. El motivo de ingreso fue por agudización de insuficiencia cardíaca.

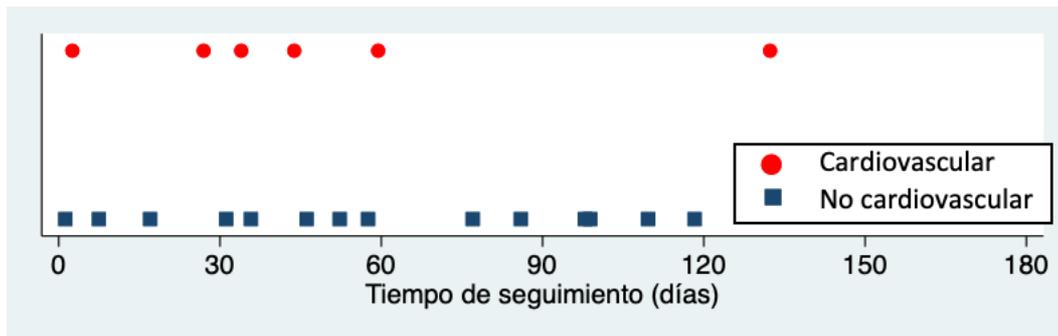


Figura 30: Ingresos en los primeros 6 meses de seguimiento.

En los primeros 30 días tras el alta, hubo un total de 4 reingresos, 1 de ellos por insuficiencia cardíaca y de los otros 3, uno fue por insuficiencia renal aguda, otro por hemorragia digestiva y el último por isquemia crónica de miembros inferiores.

Si analizamos el evento combinado de mortalidad total, reingresos de causa cardiovascular y AIT/ACV durante el seguimiento se producen en un 29,85%, con una media de 10,07 meses al evento (DE: 13,63). Si nos centramos en mortalidad cardiovascular y reingreso de causa cardiovascular durante el seguimiento, únicamente ocurre en 12 pacientes, media al evento de 9,58 meses (DE: 18,55). La supervivencia libre de eventos es superior al 75% a los 5 años de seguimiento.

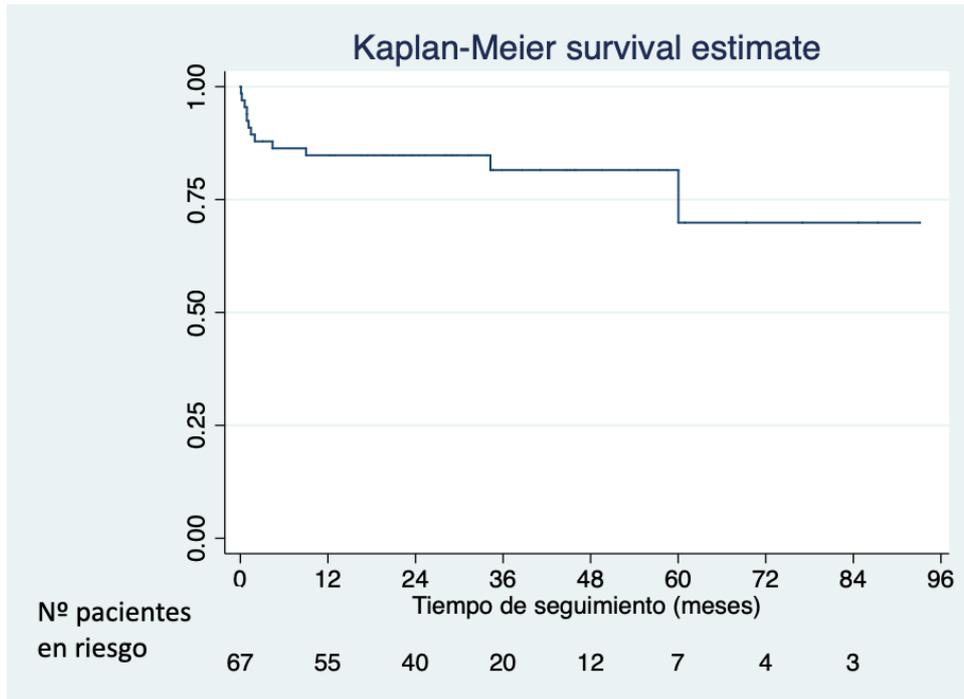


Figura 31: Gráfico de supervivencia libre de eventos cardiovasculares Kaplan-Meier

4.5 SEGUIMIENTO ECOCARDIOGRÁFICO

A los pacientes se les realizaba una ecocardiografía anual. El tiempo de seguimiento medio a la última ecocardiografía realizada a cada paciente fue de 29,44 meses (DE: 18,99). Respecto al gradiente máximo, medio y área valvular no presentaban una variación significativa desde la primera ecocardiografía tras el implante, comparado con la última ecocardiografía del paciente.

4.5.1 GRADIENTES Y ÁREA DEL ORIFICIO EFECTIVO

La comparación de gradientes se realiza comparando las del ingreso hospitalario tras el implante, en comparación con las del seguimiento. Todas ellas con un seguimiento mínimo de 12 meses.

Gradiente máximo: 38,30 mmHg en la primera ecocardiografía y 34,31 mmHg en el último registrado durante el seguimiento, dichas diferencias no eran significativas (valor $p=0,198$)

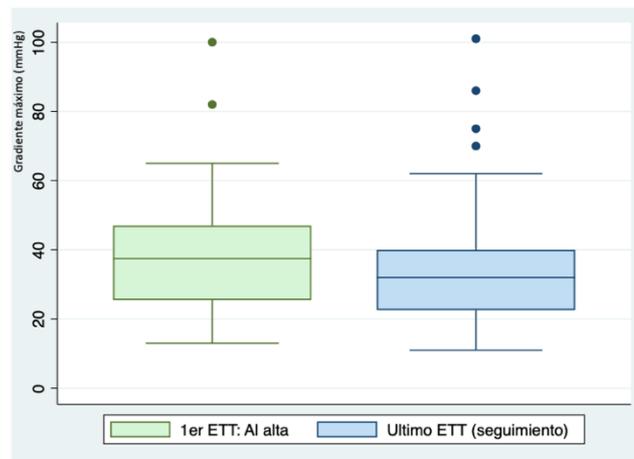


Figura 32: Diagrama de cajas del gradiente máximo de la primera ecocardiografía y la última de cada paciente.

Gradiente medio: 19,89 mmHg en la primera ecocardiografía y en el último registrado 18,17 mmHg durante el seguimiento, dichas diferencias no significativas (valor $p=0,363$)

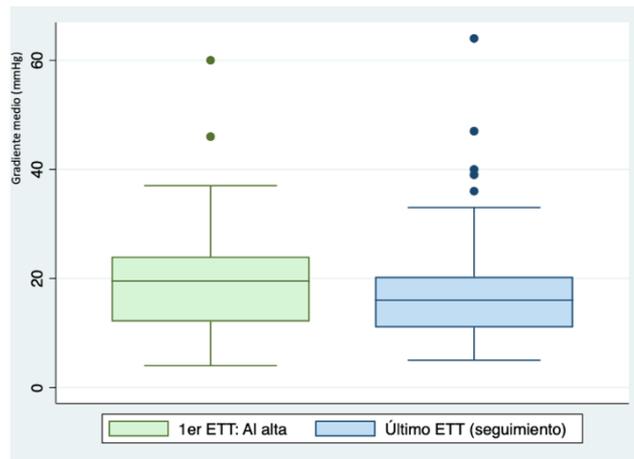


Figura 33: Diagrama de cajas del gradiente medio de la primera ecocardiografía y la última de cada paciente.

Área valvular estimada: En el primer estudio presentaban un área estimada de 1,35 cm² y de 1,33 cm² en el último durante el seguimiento, valor p = 0,895.

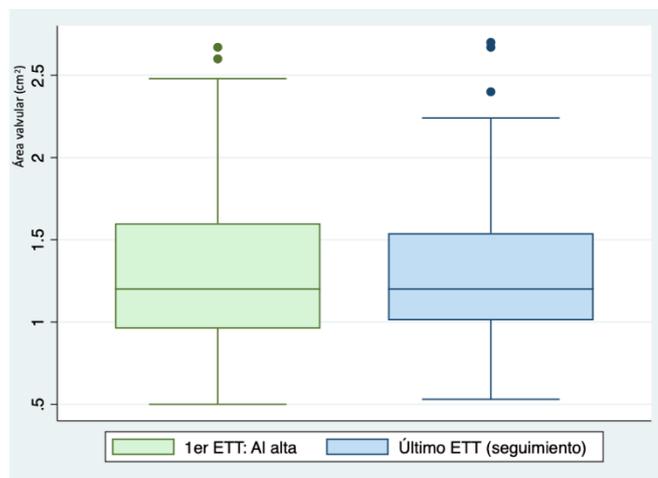


Figura 34: Diagrama de cajas del área valvular de la primera ecocardiografía y la última de cada paciente.

Representación de los valores de gradiente máximo, medio y área valvular, durante las diferentes ecocardiografías realizadas durante el seguimiento.

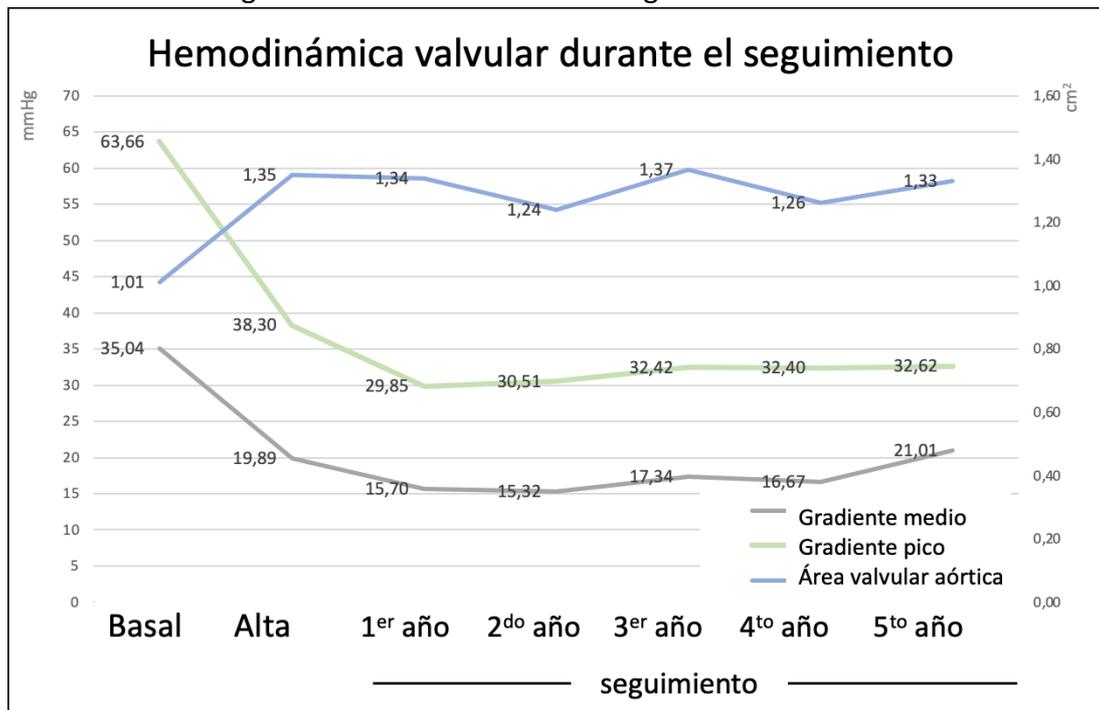


Figura 35: Representación de las medias de los valores de gradiente máximo, medio y área valvular durante las ecografías realizadas en los distintos años de seguimiento

Respecto a la insuficiencia aórtica tras el implante de la válvula, solo 4 pacientes (6,15 %) presentaron insuficiencia aórtica moderada y durante el seguimiento, solo 2 pacientes (3,39 %) presentaron insuficiencia severa. La evolución de la insuficiencia aórtica durante el seguimiento se muestra en el siguiente grafico de barras.

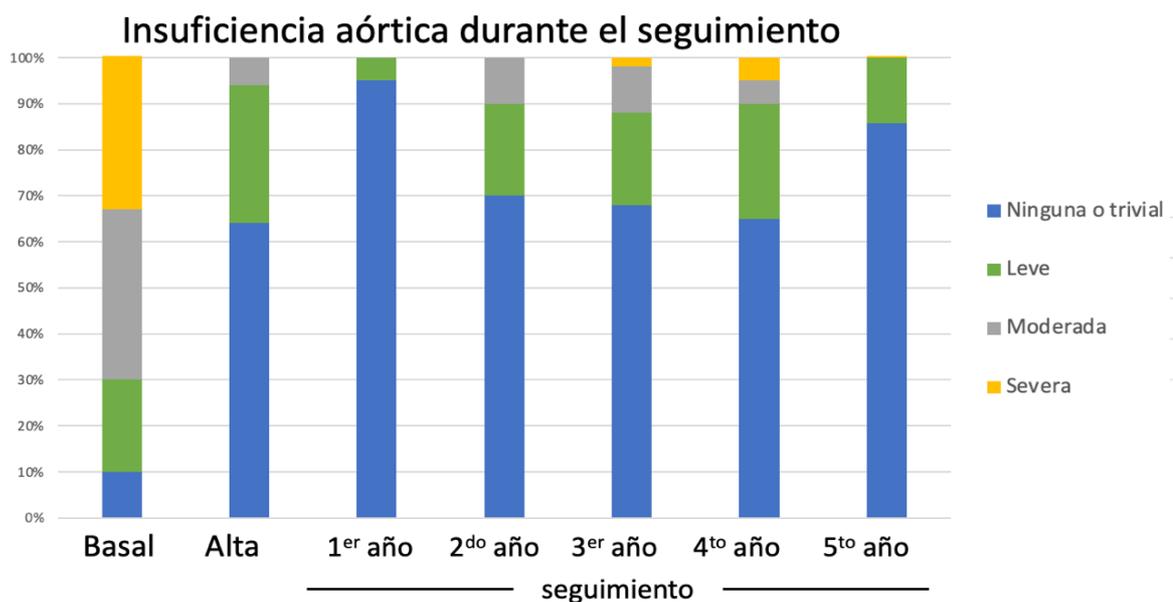


Figura 36: Diagrama de barras de la prevalencia de insuficiencia aórtica a lo largo del seguimiento.

Al comparar los valores medios de gradiente medio de la ecografía anual con la última ecografía realizada en cada paciente. Gradiente medio: 15,70 vs 18,17 mmHg (valor p: 0,31). Gradiente máximo: 29,85 vs mmHg 34,81 mmHg (valor p:0,22). AVA: 1,34 vs 1,33 cm² (valor p: 0,87). Durante el seguimiento los gradientes se mantienen estables.

Además, respecto al resto de datos ecocardiográficos, la fracción de eyección mejoró ligeramente durante el seguimiento, de una FEVI de 53,39% paso a una media de 57,42%, en el límite de la significación estadística (valor p = 0,06)

	Al alta	Seguimiento (ultima eco)
Gradiente máximo, (mmHg)	38,30 (16,24)	34,31 (17,94)
Gradiente medio	19,89 (9,68)	18,17 (11,02)
Área valvular	1,35 (0,53)	1,33 (0,52)
Insuficiencia aórtica		
-Ninguna o trivial	41 (63,08 %)	40 (67,80 %)
-Leve	20 (30,77 %)	14 (23,73 %)
-Moderada	4 (6,15 %)	3 (5,08 %)
-Severa		2(3,39 %)
Fracción de eyección (%)	53,39 % (12,33 %)	57,42 % (11,09)
Insuficiencia mitral		
-Ninguna o trivial	5 (7,8 1%)	11 (17,19 %)
-Leve	34 (53,12 %)	24 (37,50 %)
-Moderada	20(31,25 %)	17 (28,8 %)
-Severa	1 (1,56 %)	7 (11,86 %)
Hipertensión pulmonar (PSAP mmHg)	34,89 (12,93)	35,83 (10,51)

Tabla 16: representación de los valores medios y proporciones de los parámetros ecocardiográficos tras el implante y en la última ecografía realizada en el seguimiento.

Posteriormente se muestran los distintos valores según el tipo de degeneración valvular, añadiendo los valores de la ecocardiografía previa al implante de prótesis percutánea. Observamos que en respecto a los gradientes son más elevados en los pacientes con degeneración previa tipo estenosis o mixta y son más bajos en los pacientes con degeneración previa tipo insuficiencia. También son los que tienen en orificio efectivo valvular mayor.

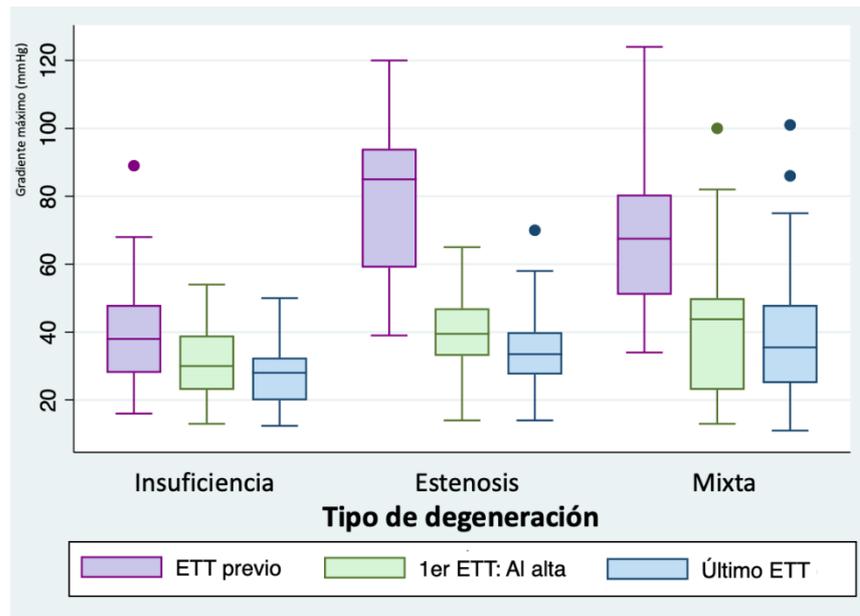


Figura 37: Diagrama de cajas de gradiente máximo desde el ecocardiograma previo, al alta y el ultimo ecocardiograma realizados, según subgrupos del tipo de degeneración valvular.

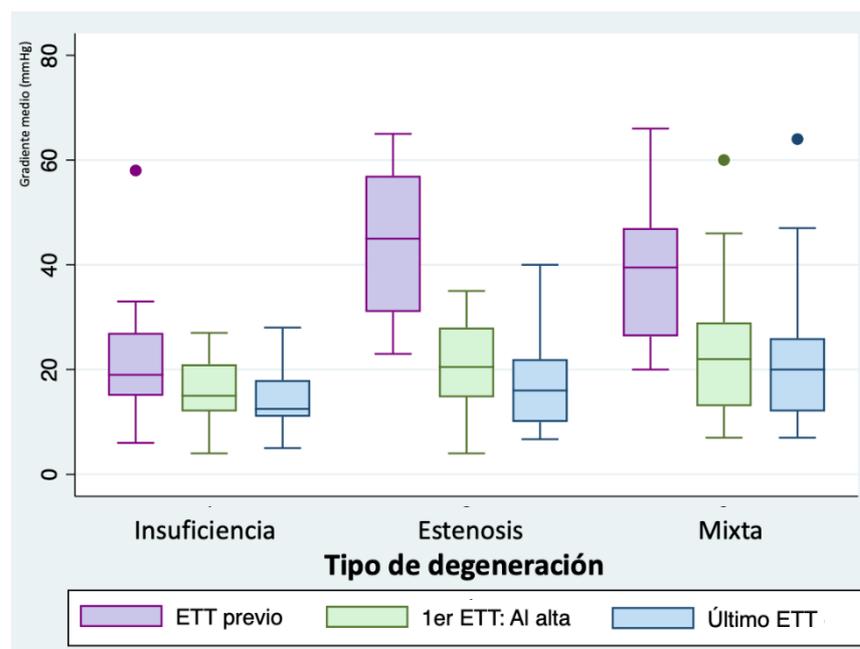


Figura 38: Diagrama de cajas de gradiente medio desde el ecocardiograma previo, al alta y el ultimo ecocardiograma realizados, según subgrupos del tipo de degeneración valvular.

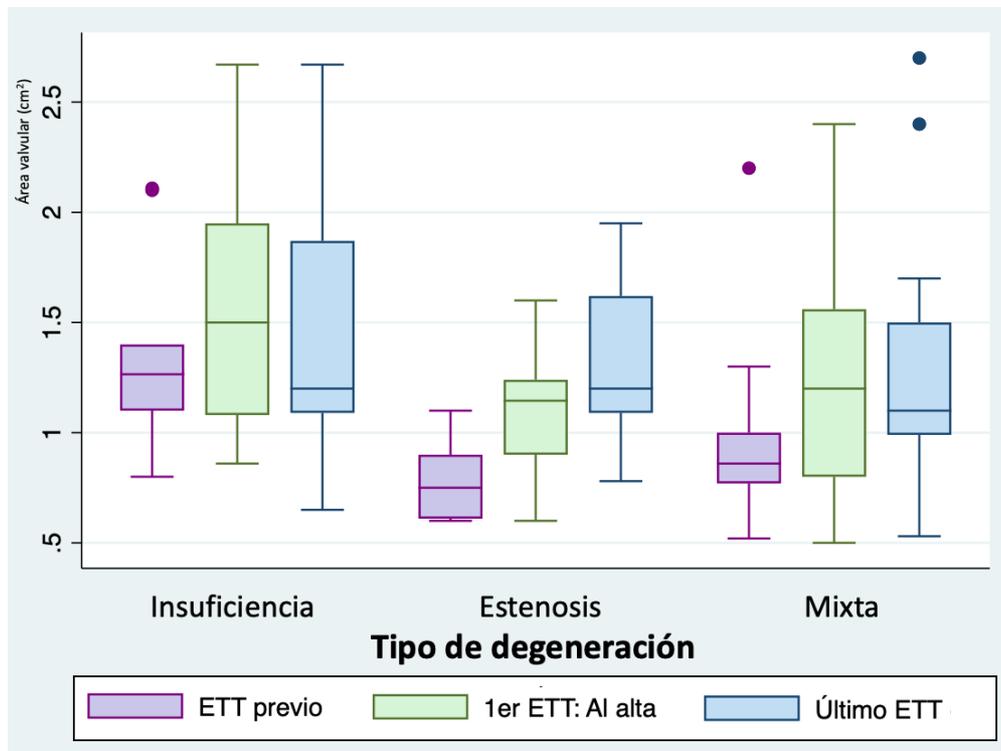


Figura 39: Diagrama de cajas del área valvular desde el ecocardiograma previo, al alta y el ultimo ecocardiograma realizados, según subgrupos del tipo de degeneración valvular.

	Tipo de degeneración		
	Insuficiencia	Estenosis	Mixta
<i>1^{er} ETT al alta</i>			
Gradiente Medio	15,99 (5,62)	19,91 (8,72)	23,76 (12,11)
Gradiente máximo	31,21 (10,68)	41,4 (13,98)	42,96 (20,18)
Orificio efectivo	1,64 (0,57)	1,11 (0,29)	1,24 (0,52)
<i>Último ETT</i>			
Gradiente Medio	14,14 (5,55)	18,37 (9,91)	22,04 (14,41)
Gradiente máximo	27,46 (9,53)	35,46 (15,45)	40,00 (23,46)
Orificio efectivo	1,37 (0,57)	1,33 (0,37)	1,34 (0,57)

Tabla 17: Gradientes y orificio efectivo, desde el primer ETT al último, en función del tipo de degeneración.

Si analizamos los gradientes al alta y según el tipo de prótesis percutánea implantada (CoreValve vs Evolut R).

	Prótesis CoreValve (n=11)		Prótesis Evolut R (n=56)	
	Al alta	Seguimiento (ultima eco)	Al alta	Seguimiento (ultima eco)
Gradiente máximo, (mmHg)	44,54 (20,22)	41,76 (25,16)	37,01(15,20)	32,60 (15,71)
Gradiente medio, (mmHg)	22,89 (11,35)	22,91 (16,96)	19,25 (9,30)	17,03 (8,96)
área valvular	1,43 (0,60)	1,20 (0,43)	1,32 (0,51)	1,37 (0,52)
Insuficiencia aórtica				
-Ninguna o trivial	6 (54,55 %)	7 (63,64 %)	35 (62,50 %)	33 (68,75%)
-Leve	3 (27,27 %)	3 (27,27 %)	17 (30,36 %)	11 (22,92 %)
-Moderada	2 (18,18 %)	1 (9,09 %)	2 (3,57 %)	2 (4,17 %)
-Severa				2 (4,17 %)

Tabla 18: Gradientes valvulares, área valvular e insuficiencia en función del tipo de prótesis.

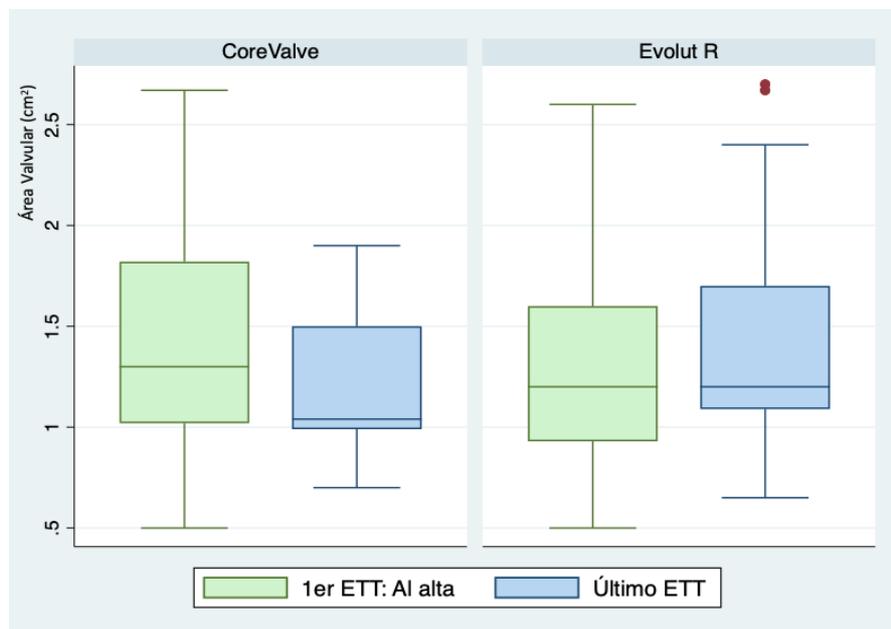


Figura 40: Diagrama de cajas del área valvular desde el ecocardiograma previo al alta y el último ecocardiograma realizados, según subgrupos del tipo de prótesis implantada

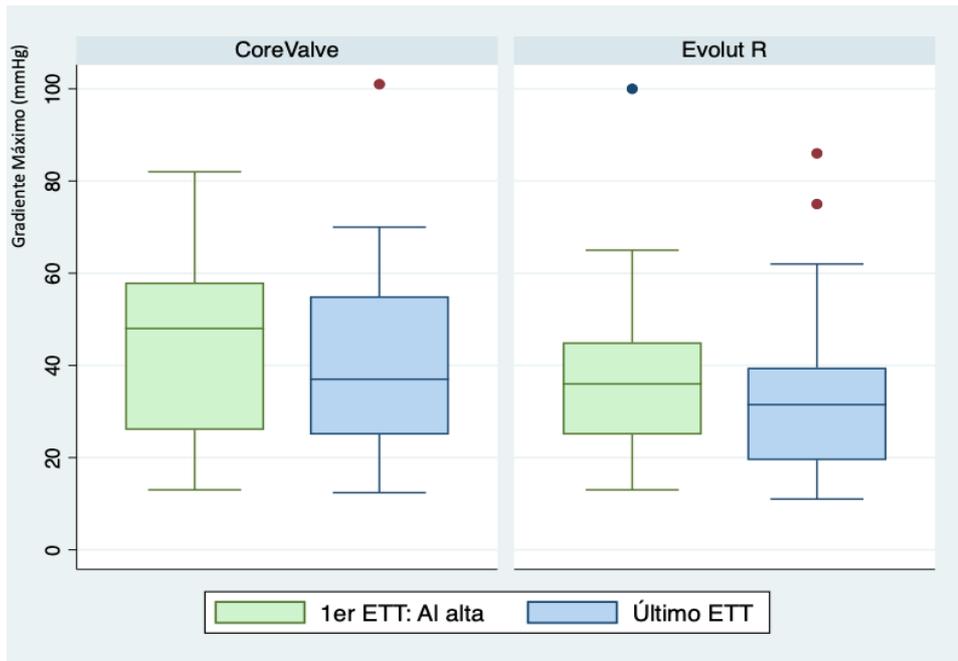


Figura 41: Diagrama de cajas de gradiente máximo desde el ecocardiograma previo al alta y el ultimo ecocardiograma realizados, según subgrupos del tipo de prótesis implantada

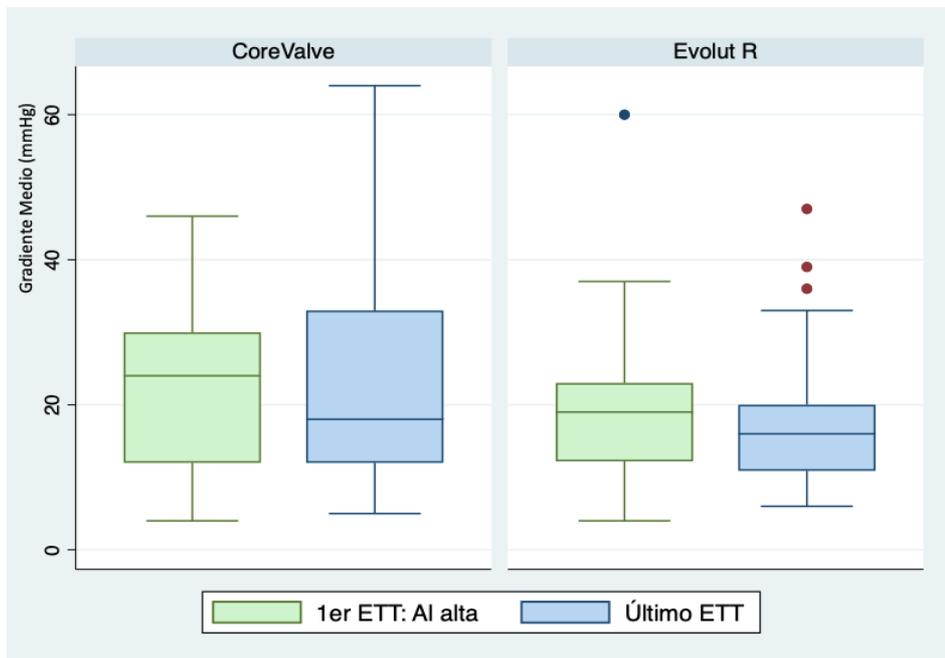


Figura 42: Diagrama de cajas de gradiente medio desde el ecocardiograma previo al alta y el ultimo ecocardiograma realizados, según subgrupos del tipo de prótesis implantada

5 DISCUSIÓN

5.1 POBLACIÓN Y CARACTERÍSTICAS BASALES.

El TAVR ha experimentado un crecimiento explosivo desde sus inicios en 2002, superando en 2019 al número de recambios valvulares aórticos quirúrgicos ⁷⁵Estos datos se reflejan de forma similar en nuestro centro que en el año 2012 se realizaron 44 procedimientos y en 2018 se realizaron 122, se ha multiplicado por tres en solo 6 años.

5.1.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y FACTORES DE RIESGO

Actualmente en los pacientes con estenosis aórtica severa sobre válvula nativa trivalva el tratamiento percutáneo está recomendado en pacientes de alto riesgo, intermedio y bajo, de hecho, se recomienda por encima de la cirugía en los mayores de 75 años. En cambio, en el grupo de pacientes portadores de prótesis aórtica biológica previa, la cirugía es el método de elección. Destinando el tratamiento percutáneo únicamente a pacientes seleccionados tras una decisión juiciosa, tomada en una sesión médico-quirúrgica para pacientes de muy alto riesgo o inoperables.

Se va a comparar los datos de nuestra muestra respecto a los grandes registros internacionales. No obstante, hay que tener en cuenta que las muestras de estos grandes de esos registros son muy heterogéneas en cuanto al tipo de pacientes, incluyen muchos tipos de prótesis biológicas y diferentes TAV. Uno de los registros más importantes, multicéntrico e internacional de pacientes sometidos a implante ViV-TAVR es el Registro VIVID. Se creó en el año 2010, recogiendo datos de pacientes desde el 2007. Los primeros datos publicados en 2012 por Dvir et al., incluyeron 202 pacientes, con una edad media de 77,7 años y 52,2 % de varones, y en el año 2014 publicaron datos de 459 pacientes con edad media muy similar a la nuestra (77,6 años) y mayor prevalencia en varones, 56 %. ¹²⁴

Nuestra muestra presenta una edad media de 80 años y con una distribución similar de hombres y mujeres, 50,75 % de varones. Presentaban una edad media ligeramente mayor y un porcentaje muy similar de hombres y mujeres. Dichos registros combinan datos de prótesis con y sin stent. En los datos publicados en 2014 en 459 pacientes, el 79,4 % de los casos eran prótesis *stented*. Respecto a la distribución de factores de riesgo cardiovascular

en los primeros datos del registro VIVID, el 30 % eran diabéticos y el 46,5 % presentaban ERC. Estos datos son prácticamente superponibles a los de nuestra muestra (28 % de DM y 46 % de ERC).¹²⁵

Un estudio publicado más recientemente por Azis et al., con los datos de este registro, incluyó un total de 1550 pacientes en el que analizan la mortalidad a los 30 días. Con una edad media muy similar de 77,6 años. En cuanto a las escalas de riesgo, los valores de nuestra muestra son inferiores a los de este registro. En el registro VIVID la mediana de STS es de 9,61 %, y el EuroScore II es de 14,59%. Mientras que en nuestra muestra era de 6,39% y 8,86 % respectivamente. El Euroscore logístico era de 29,49 y en nuestra muestra de 24,0.
126

El registro STS/ACC publica los datos de 1150 pacientes sometidos a ViV-TAVR comparados mediante análisis emparejado 1:2 con pacientes con implante de TAV sobre válvula nativa. El grupo de ViV-TAVR presentaba una edad media de 79 años y los de válvula nativa de 84 años. Estos datos son similares a los de nuestro centro (80,75 vs 83,25 años respectivamente). Respecto a la distribución de FRCV existe en estos pacientes una alta prevalencia de HTA mayor al 90 %, un 32,1 % de DM. En nuestros pacientes había un porcentaje menor de HTA y muy similar de DM. El STS score fue de 6,9 %, muy similar al de nuestra muestra 6,39%. Estos datos se asemejan aún más a los nuestros y presentan valores más bajos que los del registro VIVID. La clase funcional al diagnóstico según la escala NYHA fue > grado III/IV en el 85,4 % de los pacientes, datos muy similares a los nuestros encontrándose en NYHA III el 58,5 % y en NYHA IV el 23,1 %. El 25 % eran portadores de marcapasos, respecto al 17,8 % de los pacientes con válvula nativa, dicha diferencias eran significativas. En nuestra muestra la tasa de marcapasos previo era menor (17,2 %) ¹²⁷..

El estudio de Deeb et al., *The CoreValve US Expanded Use Study*, presentó una muestra más uniforme y similar a lo analizado en nuestros datos, con un total de 227 pacientes que presentaban en común que todos eran tratados con una prótesis auto-expandible. Su edad media era inferior con 76,7 años, y presentaban menor tasa de ERC (solamente un 12,3 %) y escalas de riesgo con menor puntuación (23, 7 en el EuroScore Logístico). Estos datos hay que tenerlos en consideración a la hora de compararlos con los nuestros a pesar de tener

una similitud tan grande como el tipo de TAV implantada. En general eran pacientes más jóvenes con menos comorbilidades, por lo que es esperable que presenten menos eventos ¹²⁸.

Los datos ofrecidos por nuestro estudio presentan una gran relevancia debido a que es una muestra totalmente uniforme y la más grande hasta la fecha, incluyendo pacientes en un único centro, con un solo tipo de prótesis biológica degenerada, a los que se les implanta el mismo tipo de válvula transcatóter auto-expandible. Si lo comparamos con estudios únicamente sobre prótesis Mitroflow degenerada, encontramos los datos de Mosquera et al., publicados en 2021 donde describen una serie de 21 pacientes tratados con un mismo tipo de prótesis balón-expandible. Sus pacientes presentan una edad media de 82,5 años, ligeramente superior a la nuestra, el IMC es de 26,7, similar a nuestros datos (IMC: 26,47). Con prevalencias de FRCV, superior en HTA (76,2%) y similar de DM (23,8%). Resulta llamativa la diferencia en cuanto al porcentaje de pacientes con MP previo, ellos solo reportan un 4,8 %, mientras que nuestras cifras son de 17,7 %. En este caso nuestros datos se asemejan más a los grandes registros. Debido a la n tan pequeña de su estudio, la variación de uno o dos pacientes produciría grandes cambios, por lo que es menos valorable. ¹²⁹

En general los pacientes en los que se realiza ViV-TAVR son añosos, aunque ligeramente más jóvenes que los que se realizaba TAVR sobre válvula nativa hace aproximadamente 10 años, con una elevada puntuación en las escalas de riesgo, que va disminuyendo en los estudios y registros más recientes y en una clase funcional avanzada en el momento del recambio. Existen series grandes de pacientes, con la debilidad que son muy heterogéneas en cuanto al tipo de prótesis previa y el tipo de TAV utilizada. Cabe destacar que no existe ningún ensayo aleatorizado que compare las distintas TAV o el tratamiento percutáneo con la cirugía, todos los datos son de estudios observacionales.

5.1.2 TIPO DE DEGENERACIÓN, TAMAÑO Y TIEMPO DESDE LA CIRUGÍA

En los datos publicados por Duncan et al, ¹³⁰ procedentes del registro VIVID, con un total de 1598 pacientes, los dividen en función del tipo de prótesis degenerada, siendo lo más

frecuente la prótesis con stent con 1307 pacientes comparado con 291 prótesis sin stent. Las prótesis sin stent eran casos más jóvenes (74,3 vs 78,4 años), el mecanismo de fracaso más frecuente era la estenosis (41%), seguido de la degeneración mixta (33,4%) y únicamente 20% de regurgitación. La más frecuentemente utilizada fue la Mitroflow (317 pacientes; 24,2 %) seguida de la prótesis CE Perimount (288 pacientes; 22%). El tipo de fallo de la bioprótesis era diferente para las prótesis sin stent donde lo más frecuente era la insuficiencia (56 %). Nuestros datos solo con prótesis Mitroflow lo más frecuente fue la degeneración mixta en el 38,1 % seguido de estenosis 34,33 % y lo menos frecuente insuficiencia 26,87 %, son comparables a los datos de prótesis similares de este estudio. La mediana a la degeneración de la bioprótesis fue de 9 años, comparable con nuestros datos donde la mediana fue de 8 años (RIC: 7-10 años). La prótesis Mitroflow es la más numerosa en esta serie y en muchas otras como veremos a continuación, de ahí el interés de nuestro estudio con esta prótesis.

En el registro STS/ACC al reportar los datos del tipo de degeneración de la bioprótesis hay un predominio claro de estenosis (61,0 %), seguido de degeneración mixta (24,6 %) y únicamente insuficiencia en un 12,2 %. El tamaño de la prótesis por frecuencia de utilización fue el número 23 mm (32,8 %), seguido de 21 mm (27,7 %), 25 mm (22,1 %), 27mm (10,1 %) y 19 mm (7 %) ¹²⁷.

En la serie de pacientes únicamente con Mitroflow degenerada de Mosquera et al., ¹²⁹ encontraron que el tipo de degeneración más frecuente era la insuficiencia en 11 pacientes, 7 con doble lesión y 3 con estenosis. Respecto al tamaño de las prótesis, en este estudio excluyeron las prótesis de tamaño 19 debido a que no eran óptimas para el tratamiento con la válvula balón-expandible que estaban utilizando. En sus datos la mayoría de los pacientes tenían prótesis número 23 mm y 25 mm (71,4%). En nuestro estudio existe una gran proporción de prótesis más pequeñas, el 65,67 % son prótesis 19 o 21 mm, ya que la prótesis Mitroflow por sus características era de elección en pacientes con anillos pequeños y estos tamaños eran más frecuentes que tamaños mayores ⁶⁷. Cabe destacar que en los análisis sobre DEV, las prótesis de pequeño tamaño 19 mm y 21 mm eran un predictor de degeneración en el seguimiento ¹⁰².

El tipo de degeneración más frecuente de las prótesis Mitroflow es la estenosis debida a la calcificación válvula ¹⁰², en cambio en nuestra serie predominaba más la degeneración mixta, seguida de la estenosis. En otras series de reintervención no predomina tanto la estenosis presentando porcentajes altos de regurgitación y doble lesión. Una posible hipótesis es que la degeneración tipo estenosis es más progresiva, el paciente se va adaptando mejor a la estenosis y en cambio tolera peor la IA. Por ello estos pacientes son más sintomáticos y requieren mayor número de reintervenciones aórticas.

En nuestra serie es más frecuente encontrar prótesis más pequeñas que en el resto de los registros y estudios, esto será un punto importante para tener en cuenta debido a los resultados a medio y largo plazo en los datos sobre la hemodinámica valvular evaluados durante el seguimiento. En cuanto al tipo de degeneración existe más variedad entre los distintos estudios, los tipos de degeneración no se encuentran muy alejados de lo descrito en grandes registros.

5.1.3 DESPROPORCIÓN PRÓTESIS PACIENTE.

En nuestra muestra el 7,46 % de los pacientes presentaba DPP severo no asociándose a peores resultados durante el seguimiento. Es factible que esto sea por falta de potencia estadística, alcanzando únicamente una tendencia hacia peores resultados.

En el estudio de Pibarot et al., con datos del registro VIVID, el DPP tenía una prevalencia del 7,9 %, datos muy similares a nuestra serie. Observo de forma significativa un aumento de la mortalidad a los 30 días y al año en los pacientes con DPP, 10,9 % y 19,3% respectivamente. En los pacientes con DPP existía un aumento significativo de gradiente post-procedimiento > 20 mmHg (47,6 % vs 29,5 %; valor $p < 0,001$). Analizando la proporción de pacientes con gradientes elevados post-procedimiento entre los tratados con prótesis auto-expandible en comparación con balón-expandible, existían diferencias significativas tanto en los pacientes sin DPP (25,1 % vs 35,3 %; valor $p < 0,001$), como en los pacientes con DPP donde las diferencias son aún mayores (33,9 % vs 78,3 %; valor $p < 0,001$). Las prótesis auto-expandibles presentan menores gradientes en toda la serie. La presencia de DPP aumenta casi al doble la mortalidad a los 30 días y al año respecto a los

pacientes tratados con ViV-TAVR sin DPP por ello la selección adecuada de pacientes es fundamental para evitar eventos en el seguimiento ¹³¹.

Otros registros como The CoreValve US Expanded Use Study presentaba tasas mayores de DPP (13 %) ¹²⁸. Es muy importante detectar a los pacientes con DPP debido a que el tratamiento mediante ViV-TAVR puede empeorar al paciente, debido a que no se trata de un caso de malfuncionamiento de la prótesis previa implantada, no es una DEV. Es una prótesis normo funcionando pero que es de tamaño insuficiente para el paciente. Una nueva diana terapéutica en estos pacientes es realizar antes o después del implante, fractura de la bioprótesis previa.

5.2 CARACTERÍSTICAS INTRAPROCEDIMIENTO

5.2.1 TIPO DE PRÓTESIS TRANSCATÉTER

En el registro STS/ACC, la más utilizada fue la prótesis auto-expandible en 647 pacientes (56,36 %), con muy poca diferencia respecto a la balón-expandible en 501 pacientes (43,64 %) ¹²⁷.

En un meta-análisis realizado con datos de 27 estudios observacionales, en el que están incluidos nuestros datos, comparan los resultados en función de utilización de prótesis balón-expandibles o auto-expandibles. Lo más frecuente es el uso de las prótesis balón-expandibles. Respecto a las características basales entre los dos tipos de prótesis, fueron más frecuente las prótesis quirúrgicas pequeñas $\leq 21\text{mm}$ en el grupo de las auto-expandibles (30,7 % vs 25,6 %). Además, si ponemos el corte en prótesis $\leq 23\text{ mm}$ el porcentaje asciende al 67,5 % en grupo de la auto-expandibles respecto al 26,90 %. ¹³² Existe una tendencia de mayor uso de prótesis auto-expandibles en bioprótesis previas más pequeñas. Quizás el hecho de que estas prótesis hayan demostrado tener mejores gradientes las hace de elección en los pacientes con anillos más pequeños, que suelen presentar gradientes más elevados. En nuestra muestra que se utiliza únicamente la prótesis auto-expandible de Medtronic, existe un alto predominio de prótesis biológicas $\leq 21\text{mm}$ y la mayoría de las TAV implantadas son de 23 mm (86,5 %), porcentaje aún mayor de prótesis de pequeño tamaño que lo descrito en la literatura.

5.2.2 ACCESO Y COMPLICACIONES VASCULARES

El acceso principal en nuestra muestra fue el femoral en el 94,03 %. En los cuatro pacientes que no se realizó acceso femoral fueron mediante acceso subclavio o axilar. El acceso femoral es el más utilizado actualmente ¹³³. Es el acceso principal en el conjunto de estudios de un meta-análisis publicado que compara las prótesis balón-expandible (61,3% de accesos transfemorales) y las auto-expandibles (95 % de accesos transfemorales) ¹³². Datos más actuales del registro VIVID en 1987 pacientes el acceso femoral fue el más utilizado en 78,3 % de los casos. ¹³⁴

En nuestra serie las complicaciones más frecuentes son las vasculares (7,46 %), siendo únicamente mayores en dos pacientes (2,98%). Estos datos se corresponden con lo descrito en la literatura, siendo la complicación más habitual junto con la necesidad del implante de marcapasos. La tasa habitual descrita en el procedimiento TAVR en general varía desde 10 al 20 % ^{135 136}.

En nuestra muestra la complicación vascular no se asoció de forma significativa a mayor mortalidad durante el seguimiento HR: 1,56 (IC: 0,29-8,29) ni a más eventos combinados durante el seguimiento. Si solo analizamos las complicaciones mayores, se observó una tendencia a más eventos durante el seguimiento HR: 2,60 (valor p: 0,37). Nuestro tamaño muestral es muy pequeño y son apenas 5 pacientes con complicaciones por lo que no podemos extraer ninguna conclusión de estos resultados. Únicamente resaltar que se asoció a una estancia media más larga de forma significativa (6,8 vs 14,75 días p: 0,001).

En diversos estudios complicaciones vasculares se han asociado claramente a mayor mortalidad. En el estudio PARTNER se vio que las complicaciones mayores aumentaban por cuatro la mortalidad a los 30 días. El avance en la tecnología de las nuevas válvulas con introductores cada vez más pequeños también producirá una reducción de estos eventos. Los factores asociados a las complicaciones vasculares son el sexo femenino y la enfermedad vascular periférica, sobre todo cuando el cociente diámetro del introductor/ diámetro de la femoral es menor de 1,05 ¹³⁷.

En nuestra serie las complicaciones vasculares más habituales fueron consecuencia del fallo del dispositivo de cierre en dos pacientes (2,98 %), descrito entre el 4,4-8,7 % de los casos en la literatura. Así como dos pseudoaneurismas (2,98%), reportados en un 2-6 % de los casos. Respecto a los pacientes con acceso subclavio, únicamente fueron 4, no presentando ninguna complicación. Existe mucha menos información con respecto a la frecuencia de las complicaciones en estos casos debido al menor volumen de procedimientos y que se realiza solo en casos seleccionados. ¹³⁷

5.2.3 RIESGO DE OBSTRUCCIÓN CORONARIA

En nuestra muestra solo una paciente requirió implante de stent en chimenea en TCI por oclusión coronaria. Esta complicación es muy poco habitual con incidencias menores al 1 %. Es mayor en los pacientes portadores de bioprótesis, mujeres y en las prótesis balón-expandibles. Los factores anatómicos predisponentes son la salida de arterias coronarias muy baja y senos de valsalva estrechos¹³⁸. En el grupo de ViV-TAVR según las series el riesgo en estos pacientes es de 2,4% ¹¹⁵. En nuestra muestra al ser reducida presento oclusión coronaria solo 1 paciente (1,49 %) ligeramente más bajo.

En el registro VIVID de 1550 pacientes se registró la frecuencia de oclusión coronaria. Al dividirla según el tipo de bioprótesis previa del paciente, se observó que las prótesis con stent con velos montados de forma externa (como la prótesis Mitroflow) son las de mayor incidencia con un 6,4 %. El tipo de prótesis implantada previamente fue una de las diferencias encontradas en las características basales en los pacientes que presentaron oclusión coronaria respecto a los que no. La otra diferencia encontrada es que los pacientes con oclusión coronaria presentaban menores tasas de cirugía de revascularización coronaria asociada. ¹³⁹

5.2.4 BAV INTRAPROCEDIMIENTO Y NECESIDAD DE MARCAPASOS

Uno de los principales inconvenientes de la TAVR es la necesidad de implante de marcapasos, que se ha asociado a mayor mortalidad y peores resultados durante el seguimiento ¹⁴⁰. En nuestra serie se observó que la presencia de BAV de alto grado intraprocimiento fue muy baja, únicamente un paciente, y la necesidad de marcapasos a los 30 días tras procedimiento fue únicamente del 5,36 % (3 pacientes). Al comparar estos datos con los pacientes TAVR sobre válvula nativa (21,97 %) fueron menores de forma significativa. Estos datos de menor incidencia de implante de marcapasos en el ViV-TAVR son acordes a lo descrito en la literatura ⁷⁸

En el estudio publicado por Alperi et al., que incluyen un total de 1987 pacientes con un seguimiento medio de 13 meses, observaron una tasa de implante de marcapasos definitivo del 6,8 %. Al comparar entre las TAV de primera generación contra las de nueva

generación, la tasa es a un menor de forma significativa (7,4 % vs 4,7 %). La edad media de los pacientes que requirieron implante de MP era mayor, la edad se asoció de forma significativa al implante de MP con una OR: 1,05 (IC: 1,02-1,07) por año. En los pacientes con implante de MP el tamaño de válvula transcatéter implantado era mayor de forma significativa que en los que no lo necesitaron ¹³⁴.

Estos datos tan bajos de implante de marcapasos en estos pacientes se podrían justificar debido a la protección ejercida por el anillo valvular previo sobre el sistema de conducción.

5.2.5 ÉXITO DEL PROCEDIMIENTO

En nuestra serie el procedimiento se consideró exitoso en el 98,5 % de los pacientes. Se consideró exitoso la ausencia de exitus durante el procedimiento y la ausencia de IAo severa. Únicamente un paciente presentó regurgitación valvular severa al finalizar el procedimiento. No hubo ningún exitus intraprocedimiento.

Es difícil comparar estos datos dado no existe una definición estandarizada. En algunos estudios que citan el éxito del procedimiento están aproximadamente en torno al 95 % como los reportados por de Freitas et al., (n= 117; 94,8 % de éxito) ¹⁴¹, similares a los datos Deeb et al., con un éxito del procedimiento del 93,3 %, ¹⁴². Nuestros datos son más comparables con el estudio realizado por Deeb et al., donde se incluyen 227 pacientes con una prótesis degenerada tratados con una misma prótesis auto-expandible (la misma TAV utilizada en nuestros pacientes).

5.2.6 IMPLANTE ÓPTIMO Y NECESIDAD DE IMPLANTE SEGUNDA VÁLVULA

En nuestra serie el implante de la TAV se consideró óptimo en el 95,52 %, según criterios VARC 2 considerándose óptimo (ausencia de muerte intraprocedimiento; gradiente medio inferior a 20 mmHg; e implante correcto de una sola prótesis). Únicamente en 3 pacientes no se consideró óptimo, en dos de ellos (2,98 %) hubo necesidad de implantar una segunda válvula. Al finalizar el procedimiento, incluyendo la necesidad de una segunda válvula, se consideró un procedimiento exitoso en el 98,50 % de los pacientes.

Estos datos son mejores que los reportados en los registros multicéntricos con elevado número de pacientes. En los datos del registro VIVID iniciales se describe la malaposición de la TAV en el 15,3% de los pacientes y requirió una segunda válvula el 8,3% ¹²⁴. En los datos del mismo registro publicados en 2019 por Duncan et al., las tasas son de 6,2% para malaposición y del 3,4 % para el implante de una segunda válvula ¹³⁰. Observan que la malaposición y el implante de una segunda válvula es más frecuente en las válvulas sin stent, posiblemente debido a la ausencia de una marca radiopaca para guiar el implante de la TAV. Además, al no conocer exactamente las medidas y no estar tan estandarizadas como las prótesis con stent, es difícil la elección correcta del tamaño de TAV y eso podría favorecer la malaposición. En un análisis de subgrupos de este estudio también se observó que el uso de una prótesis recapturable disminuía la malaposición. En el estudio de Deeb et al., en el que se implanta a todos una válvula auto-expandible, presentan un implante óptimo del dispositivo del 93,3 % y 4,48 % requirieron de una segunda válvula. ¹²⁸

El hecho de que nuestros pacientes son todos portadores de prótesis con stent y que se realizó el procedimiento a todos nuestros pacientes con una prótesis recapturable justifica las tasas tan bajas de implante subóptimo y necesidad de una segunda válvula en nuestra serie.

Registros más pequeños y actuales con un protocolo pre-procedimiento establecido similar al nuestro, que incluye el TAC y angiografía para una correcta planificación del implante observaban tasas más elevadas de éxito. Otro estudio realizado en 233 pacientes con prótesis degeneradas que divide la muestra según el tipo de TAV, presentaban unas tasas de implante de una segunda válvula inferior al 5 % ¹⁴²

5.2.7 FRACTURA DE LA BIOPRÓTESIS PREVIA.

En nuestra muestra no se realizó fractura de la prótesis previa. En los pacientes con DPP severa el ViV-TAVR no va a aportar mejoría por lo comentado previamente. Es en estos casos en los que presenta mayor indicación realizar fractura del anillo de la bioprótesis previa antes o después del implante de una TAV para aumentar el verdadero diámetro interno y conseguir mejorar la hemodinámica valvular. Se realiza con un balón no

compliant para conseguir la fractura del stent valvular. Existen escasos estudios tratando este tema. Un estudio describe el uso en una serie de 20 pacientes, entre las bioprótesis previas se encuentra la Mitroflow, con gran mejoría de los gradientes medio y el orificio valvular efectivo, no se describen complicaciones intraprocedimiento. No obstante, es necesario más información para realizar una recomendación generalizada de esta técnica, sobre todo con las potenciales complicaciones graves y temidas (ruptura del anillo aórtico) que pueden derivar de ella ¹⁴³.

5.2.8 OTRAS COMPLICACIONES

En nuestra muestra solo un paciente presento un AIT que no genero secuelas. En estos pacientes no se ha demostrado mayor riesgo de ictus que en los procedimientos sobre válvula nativa. Aunque en caso de que vayan a realizar técnicas más agresivas, como BASILICA, seria recomendado el uso de dispositivos de protección cerebral, debido a que el riesgo embolico es mayor. El análisis tras realizar BASILICA mediante resonancia magnética demostró nuevas lesiones cerebrales (sin significado clínico) de forma significativa mayores en el grupo de válvula nativa que en el de ViV ¹⁴⁴.

5.3 EVENTOS CLÍNICOS DURANTE EL SEGUIMIENTO.

5.3.1 EVENTOS Y MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIOS Y A LOS 30 DÍAS

La mediana de estancia hospitalaria de nuestros pacientes fue de 6 días, ligeramente menor a los datos del registro VIVID que fue de 8 días ¹³⁴. Uno de los predictores de estancia media son las complicaciones durante el ingreso, incluyendo la necesidad de implante de marcapasos, que en ese mismo estudio encontró una diferencia significativa de más de 4 días entre los que requerían MP y los que no. Estos datos como veremos son ligeramente inferiores a los descritos en nuestra serie y son uno de los factores que favorecen que nuestra estancia media sea menor. En cambios en el STS/ACC Registry reportan una mediana de estancia muy baja, de 3 días, pero solo un 84,8 % son dados de alta a su domicilio, por lo que posiblemente esos datos son tan bajos porque desde el hospital un 15 % de los pacientes van a residencias con cuidados intermedios, en nuestro centro las altas eran a domicilio, ya que no disponemos de esa posibilidad ¹²⁷.

Los datos del registro VIVID en 1550 pacientes publicados en 2018 respecto a eventos periprocedimiento son más altos que los nuestros. Presentan complicaciones vasculares en 3 %, que sería menor que la nuestra, pero presentan 6,3 % de hemorragia que amenaza la vida, donde posiblemente alguna sea secundaria a complicaciones vasculares mayores. Si dividimos nuestros datos entre sangrados mayores y menores, solo tendríamos un 4,47% de menores, que es comparable a sus datos, y un 2,98 % de mayores. En cuanto a la mortalidad a los 30 días presentaban una tasa de 5,3 % muy similar a la nuestra ¹²⁶. En datos más actuales de este mismo registro, con 1987 pacientes, la tasa de mortalidad a los 30 días es menor, del 2,8 % ¹⁴⁵. Nos muestra que, al incluir procedimientos más recientes, el aumento de experiencia del operador, la inclusión de más pacientes de riesgo intermedio y ligeramente más jóvenes, que los que se incluían en los inicios, disminuyen los eventos.

En un estudio realizado en 227 pacientes con bioprótesis degenerada de alto riesgo quirúrgico o inoperables a los que se les implanta una misma prótesis auto-expandible. Presentan tasas más bajas de eventos a los 30 días, mortalidad total e ictus mayor del 2,7%, pero presentaron 4 muertes intraprocedimiento ¹²⁸.

Los datos del STS/ACC Registry de 1150 pacientes ViV muestra una mortalidad intrahospitalaria de 2,1 % similar a la nuestra (2,98 %). Una tasa de complicaciones vasculares menores del 3 % y sangrado mayor de 3,3 %. En este estudio la tasa de cualquier tipo de ictus era del 1,2 %, que es significativamente menor que los pacientes con válvula nativa. Al comparar la mortalidad hospitalaria por el tamaño de prótesis previa, en los de 19 mm fue de 6,1 %; 21 mm de 2,1 %; 23 mm de 1,8%. Esta tasa tan baja de prótesis pequeñas podría explicar que sean datos algo mejores que los nuestros donde tenemos mayor proporción de prótesis 19 y 21mm. A los 30 días la mortalidad fue del 2,9 %, ictus 1,7 % e ingreso por insuficiencia cardíaca 2,4 % ¹²⁷. En nuestra muestra a los 30 días solo hubo un reingreso por IC 1,49 %, ningún ictus, únicamente un AIT durante el ingreso, y hubo un paciente que falleció a los 27 días por parada cardíaca sumado a los dos durante el ingreso, una mortalidad global a los 30 días de 4,48 %.

En nuestra muestra hubo 4 ingresos hospitalarios a los 30 días, uno por insuficiencia cardíaca, y los otros por causas no cardiológicas. Uno de ellos por insuficiencia renal, que podría estar en relación con el procedimiento. El otro fue una hemorragia digestiva y el tercer caso por isquemia crónica en miembro inferior izquierdo con infección del cuarto dedo pie izquierdo, diferente al acceso terapéutico (femoral derecho) y al acceso secundario (braquial izquierdo).

En el registro PARTNER-2 Valve in Valve Registry incluye los datos de 365 pacientes a los que se les implanta una prótesis balón-expandible. La mortalidad al mes fue de 2,7 %, y los reingresos de 5,9 % ¹⁴⁶.

La mortalidad de los estudios a los 30 días es aproximadamente del 2-5 %. Estos datos son muy buenos dado que la mayoría de los estudios mencionados son pacientes de alto riesgo o inoperables, algunos con mortalidades calculadas a los 30 días para cirugía del 50 %. La tasa de eventos es muy baja dado que se trata de pacientes seleccionados más añosos, con más comorbilidades y con puntuaciones muy altas en las escalas de riesgo. Además, en el estudio que compara VIV-TAVR contra TAVR, emparejándolos según escalas de riesgo y comorbilidades, la tasa de mortalidad a los 30 días fue menor que los pacientes con válvula nativa, concluyendo que el procedimiento ViV-TAVR no supone un riesgo añadido ¹²⁷. En

nuestro estudio la cifra es ligeramente más alta, además de por el número más bajo de pacientes, porque nuestros pacientes presentan más frecuentemente prótesis más pequeñas que en otras series y son más añosos. Si la comparamos con la serie más similar a la nuestra la de Mosquera et al., con 21 pacientes con Mitroflow degenerada a la que se les implanta una prótesis auto-expandible, sus cifras de mortalidad hospitalaria son del 9,6 % ¹²⁹.

En nuestra muestra al analizar la influencia en la mortalidad según el tamaño de la prótesis no encontramos diferencias significativas, al ser el mismo tipo de bioprótesis son resultados más homogéneos. Puede ser que los estudios que hayan mostrado diferencias en función del tamaño de la prótesis, no sea únicamente por el tamaño valvular. Podría ser con relación al tipo y tamaño de prótesis previa, en los anillos más pequeños suelen implantarse un tipo de prótesis y en los más grandes otros.

5.3.2 MORTALIDAD Y RE-INGRESO AL AÑO

En el estudio de Deeb et al., en 227 pacientes con implante de prótesis auto-expandible, la mortalidad e ictus mayor al año fue de 15,8 %. Únicamente la mortalidad total y mortalidad cardiovascular fue de 14,6 % y de 7,7 %. No encontraron diferencias según el tipo de DEV, ni el tamaño de prótesis previa, ni que la DPP influyera de forma significativa en la mortalidad. Este estudio son pocos pacientes, quizás con poca potencia estadística para demostrar una asociación. Al año de seguimiento el 93 % de los pacientes se encontraban en clase funcional NYHA II/III ¹²⁸

En el registro VIVID con los datos publicados en 2019 en 1307 pacientes con prótesis con stent, presentaban una mortalidad al año del 12,7 % ¹³⁰. Datos análisis realizado en 2017 encontraron la EA como modalidad de fallo de la bioprótesis y el tipo de prótesis quirúrgica previa pequeña estaban asociados a mayor mortalidad al año. ¹²⁵

En el *STS/ACC Registry* sus tasas de mortalidad anual eran significativamente menores en comparación a las de válvula nativa HR: 0,65 (0,51-0,84). Se asoció con mortalidad el TAVR

urgente o emergente, valores de creatinina > 2 mg/dl o diálisis, acceso distinto al femoral, anemia y plaquetas bajas. ¹²⁷

En el *PARTNER-2 ViV* la mortalidad estimada al año fue del 12,4 % según el método de Kaplan Meier. La tasa de ictus del 4,5 % y de reingreso del 15,9 %. Al año, la tasa de marcapasos fue del 2,4% (inferior que la nuestra). Este hallazgo se pone con relación a que este grupo solo utiliza prótesis balón-expandibles, que presentan menores tasas de implante de marcapasos ⁷⁶. Además, observaron que un gradiente medio superior a 20 mmHg postimplante se asociaba a mayor mortalidad durante el seguimiento. En este grupo no encontraron que las prótesis de 21 mm tuvieran mayor mortalidad.

En nuestra serie la supervivencia al año estimada por el método actuarial es del 92,54 %. Hubo un total de 5 fallecimientos durante el primer año, lo que corresponde a una mortalidad total de 7,46 %, dado que no hubo ninguna pérdida ni dato censurado durante el seguimiento coincide con la estimada por el método actuarial. Son datos muy favorables de los buenos resultados y con una mortalidad menor que otros estudios. No encontramos en nuestra muestra ningún predictor de mortalidad. Dado el número tan bajo de eventos y la n tan pequeña, la potencia estadística es muy baja para encontrar predictores de mortalidad.

Al año de seguimiento el 96,29 % de nuestros pacientes se encontraba en clase funcional NYHA I o II /IV, datos muy similares a todos los estudios.

5.3.3 SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

Nuestro seguimiento presenta una supervivencia estimada a 5 años del 71,95 %. Durante el seguimiento hubo 14 fallecimientos, un 20,90 % de la serie.

El estudio de De Freitas et al., tenía una mediana de seguimiento de 3 años en 116 pacientes recogidos de 9 centros diferentes, con una media de STS score de 8 % y edad media de 76 años, tratados aproximadamente en igual proporción con prótesis balón y auto-expandibles y el 70 % fueron transfemorales. Durante el seguimiento hubo un 25,9%

de fallecimientos (30 pacientes), siendo únicamente 20 de causa cardiovascular (17,2%). En el análisis de predictores de mortalidad la edad, enfermedad renal crónica, fracción de eyección < 50 %, accesos distintos al transfemoral y uso de válvulas balón-expandibles se asociaban a dicho evento. Las válvulas balón expandibles se utilizaron en pacientes con peor función ventricular y más comorbilidades. Al no tratarse de un estudio aleatorizado no se pueden extraer conclusiones respecto al uso de estas válvulas en pacientes ViV-TAVR. Otros estudios observacionales y meta-análisis no han encontrado diferencias significativas en cuanto a mortalidad o reingresos entre los dos tipos de válvulas. ¹⁴¹

En el PARTNER-2 Registry, los resultados a 3 años presentaban una mortalidad del 32,7 %. En nuestra muestra la supervivencia estimada a los 3 años era algo mejor con 79 % de pacientes vivos.

Existen menos estudios con seguimiento mayor a un año, nuestros pacientes tenían un seguimiento medio de 2,9 años y una mediana de 2,5 años. La supervivencia estimada a 5 años era del 71,95 %. Durante el seguimiento hubo 14 fallecimientos (20,90 %), de ellos solo 5 de causa cardiovascular, solo el 7,46 % del global de la muestra falleció de origen cardiovascular.

Los datos de nuestro estudio con un bajo número de complicaciones de mortalidad, así como de reingresos, van acordes con las series publicadas en la literatura y confirman la seguridad de este procedimiento. Reseñar que se debería evitar este procedimiento cuándo no es posible el acceso femoral. La mayoría de los estudios muestran el acceso diferente al femoral como predictor de mortalidad y eventos durante el seguimiento. En nuestra muestra el acceso distinto al femoral fue anecdótico por lo que no podemos sacar ninguna conclusión.

5.4 DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS DURANTE EL SEGUIMIENTO.

5.4.1 ÁREA DEL ORIFICIO EFECTIVO VALVULAR (AOEV)

En un meta-análisis de 27 estudios en ViV-TAVR que compara las prótesis balón expandible vs auto-expandibles con 2269 y 1671 pacientes en cada grupo respectivamente. Observa diferencias significativas en el orificio valvular efectivo a los 30 días ($1,53 \text{ cm}^2$ en las auto-expandibles comparado con $1,23 \text{ cm}^2$ en las balón-expandibles; $p < 0,001$), dichas diferencias se mantienen al año ($1,55 \text{ cm}^2$ vs $1,22 \text{ cm}^2$; $p < 0,001$)¹³².

Deeb et al., con el implante prótesis auto-expandibles observaron a un año que el área valvular efectiva aumentaba de $1,02 \text{ cm}^2$ a $1,41 \text{ cm}^2$ ¹²⁸. En el estudio PARTENER-2 ViV el área valvular fue de $1,16 \text{ cm}^2$ al año¹⁴⁶. Observaron valores más reducidos de área valvular en los pacientes que presentaban estenosis como mecanismo de degeneración. En el registro a 3 años, el área valvular es de $1,3$ a los 3 años.¹⁴⁷

En nuestro estudio el orificio efectivo valvular fue de $1,35 \text{ cm}^2$ en el primer ETT tras el implante y al año $1,34 \text{ cm}^2$ y en la última ecografía del seguimiento $1,33 \text{ cm}^2$. Nuestros valores son similares a los descritos en la literatura a pesar del alto número de prótesis 19 y 21 que representan a más del 65 % de la muestra. Es aún más relevante que estos valores se mantienen durante el seguimiento.

5.4.2 INSUFICIENCIA AÓRTICA RESIDUAL INTRA Y PARAVALVULAR

Deeb et al., en su estudio con implante prótesis auto-expandibles, presentaban tasas de IA moderada al alta de 3,5 % y al año de seguimiento del 7,4 %. El mecanismo predominante era la IA paravalvular con 4,1% de regurgitaciones paravalvulares moderadas y 0,8% de regurgitaciones transvalvulares moderadas a un año. No reportaron ningún paciente con IA severa.¹²⁸.

En nuestros pacientes tras el procedimiento ningún paciente presento IA severa, posteriormente, en la ETT al año de seguimiento tampoco había ningún paciente con IA severa. No obstante en la última ecografía en el seguimiento, dos pacientes desarrollaron

IA severa. En ambos casos la IA era paravalvular y dado que era bien tolerada, únicamente se realizó seguimiento clínico sin nuevas intervenciones. La IA paravalvular se ha visto más frecuentemente asociada las válvulas auto-expandibles y suele presentarse también con más frecuencia en implante sobre bioprótesis previa sin stent ¹³⁰.

5.4.3 GRADIENTES VALVULARES

Deeb et al., observaron que al año el gradiente medio pasaba de 37,7 mmHg a 16 mmHg. En este estudio solo el 33,4 % eran portadores de una prótesis 19 y 21 mm y en ese subgrupo presentaban mayores gradientes al alta y al primer mes de forma estadísticamente significativa. Además, los pacientes que presentaban degeneración tipo estenosis también presentaron mayores gradientes medios ¹²⁸.

En el STS/ACC Registry los gradientes medios fueron superiores en el grupo ViV-TAVR respecto a los de válvula nativa (16 mmHg vs 9 mmHg; $p < 0,001$). Los gradientes fueron distintos en función del tipo de degeneración valvular 17mmHg, 12mmHg y 15 mmHg para estenosis, insuficiencia y mixta respectivamente; datos acordes a lo descrito en otros estudios y los de nuestra muestra. En este grupo no hubo diferencias en los gradientes entre las distintas generaciones de prótesis auto-expandibles ni balón-expandibles, ni entre ellas ¹²⁷.

En el estudio PARTNER-2 el gradiente medio al año fue de 17,6 mmHg ¹⁴⁶ con mayores gradientes en los que la DEV previa era por estenosis. Las prótesis balón-expandibles presenta de forma significativa mayores gradientes en los pacientes con válvula nativa ⁷⁶. Dichos gradientes se mantienen en el seguimiento a 3 años ¹⁴⁷.

En un meta-análisis que compara las prótesis auto vs balón-expandibles; los gradientes máximo y medio fueron menores en las auto-expandibles. El gradiente máximo era de 23,0 vs 33,4 mmHg y el gradiente medio de 13,0 vs 18,4 mmHg; ambos estadísticamente significativos ¹³². En nuestra muestra los gradientes medios previo al alta fueron de 19,89 mmHg y el máximo de 39,30 mmHg. Al año de seguimiento bajaron a 13,21mmHg y 26,45mmHg respectivamente. Nuestros gradientes son similares a lo descrito, quizás algo

más altos, debido al número elevado de bioprótesis previas pequeñas. Son valores muy similares a los observados en prótesis balón-expandibles, por lo que considerando que todos los ViV-TAVR en nuestra serie se realizaron prótesis auto-expandibles, si están ligeramente más elevados. Estos gradientes no se asociaron con ningún tipo de evento en el seguimiento.

En nuestra muestra encontramos gradientes en el seguimiento menores para los pacientes con degeneración previa tipo insuficiencia, que parece bastante lógico puesto que suelen tener anillos aórticos más grandes con prótesis previas >21mm. En cambio, entre los pacientes con estenosis y degeneración mixta, eran mayores lo de degeneración mixta.

Hay menos estudios que dan datos durante el seguimiento ecocardiográfico a medio plazo. Lo más reseñable de nuestros datos es que nuestros gradientes medios y máximos se mantienen en el seguimiento. El gradiente medio en el primer año fue de 13,21 mmHg con un cambio poco relevante en el momento de la última ecocardiografía por 18,17 mmHg Y el gradiente máximo de 26,45 mmHg en el primer año y de 32,6 mmHg en el quinto año de seguimiento. El estudio de De Freitas et al., que presenta datos de las ecografías realizadas anualmente hasta los 5 años presenta datos son comparables a los nuestros. Su evolución del gradiente medio es 18,5 mmHg al alta, y se mantiene en 18, 31 mmHg al quinto año.

141

Los pacientes ViV-TAVR presentan mayores gradientes medios que los pacientes con válvula nativa. Aunque no se ha encontrado asociación entre esos gradientes más altos con mortalidad o reingresos. No existen datos a medio y largo plazo sobre la influencia de esos gradientes medios elevados. Los parámetros de área valvular y gradientes son peores en los pacientes ViV-TAVR debido a la infraexpansión de las TAV en estos pacientes, ya que en los tamaños más pequeños el diámetro interno real es menor que el diámetro de la TAV. Las prótesis balón-expandibles suelen generar mayores gradientes y menor área efectiva durante el seguimiento.

En pacientes con una prótesis previa pequeña y estenosis como modo de degeneración, se debería de planificar el implante con prótesis auto-expandibles y a nivel supranular. En los

pacientes que presentan además DPP, debería de valorar realizar fractura del stent de la bioprótesis previa.

5.5.4 DEGENERACIÓN ESTRUCTURAL VALVULAR.

En nuestra serie ningún paciente presento degeneración estructural valvular de la nueva prótesis implantada. En el estudio de De Freitas et al., únicamente el 3 % presentaron DEV clínicamente relevante y si observaron algún grado de DEV en 18,2 % ¹⁴¹.

5.4.4 OTROS PARÁMETROS ECOCARDIOGRAFICOS

-Insuficiencia Mitral

Hay varios estudios que apoyan que en los pacientes con EA severa e insuficiencia mitral moderada o severa, sobre todo en el caso de las funcionales, puede disminuir la insuficiencia mitral durante el seguimiento solo con el tratamiento de la válvula aórtica, debido a la disminución del gradiente intraventricular izquierdo. En un estudio realizado en 1587 pacientes con TAVR sobre válvula nativa, observaron que el 70 % de los pacientes con IM moderada o severa presentaban mejorías, en cambio en 20 % de los que se mantiene, presentan peores datos de reingreso y mortalidad durante el seguimiento ¹⁴⁸.

No hay datos de IM en ViV-TAVR, pero en nuestra muestra no se produjo mejoría en el seguimiento. En cambios, hubo un aumento de IM durante el seguimiento. El numero inicial de pacientes con IM era muy escaso y también es posible que la cuantificación de esta no fuera tan estricta dado que no era el objetivo del estudio.

5.5 RE-CIRUGÍA VERSUS VALVE IN VALVE EN BIOPROTESIS DEGENERADAS

El estándar actual para el tratamiento de las bioprótesis aórticas degeneradas es la re-cirugía (RC). No obstante, esta indicación está poco fundamentada puesto que hasta hace relativamente poco era la única técnica disponible en estos casos, con mayores tasas de complicación en comparación a la intervención sobre válvulas nativas y dejaba sin alternativa a los sujetos que presentaban un riesgo quirúrgico prohibitivo. El ViV-TAVR viene a ser una estrategia novedosa, con poco recorrido en comparación a la cirugía, pero con potencial de mejorar resultados en determinados casos.

Actualmente no existen estudios aleatorizados comparando la RC en contra de ViV-TAVR, no obstante, existen varios estudios observacionales que parecen favorecer fundamentalmente los resultados a corto plazo, en especial la mortalidad en los primeros 30 días, los sangrados mayores y el tiempo de hospitalización, a pesar de ser poblaciones en general con un perfil de riesgo mayor y con resultados equiparables en el seguimiento a medio plazo. Mientras que, en el caso de cirugía, la incidencia de DPP severa era mucho menor en comparación al ViV-TAVR. Los resultados a largo plazo son escasos, pero no parece existir mayor mortalidad en ambos grupos ¹²³. La tabla x resume los principales estudios observacionales realizados comparando RC versus ViV-TAVR.

Estudio	Seguimiento		N		Edad		Risk Score		Mortalidad 30 días	Mortalidad 1 año	DPP	Días de ingreso	Sangrado Mayor	Diferencias, ICTUS, implante de MP, IAM
	Meses		RC	VIV	RC	VIV	RC	VIV						
Deharo 2020	17	177	68.7±12.2	80.6±8	ES2 4.4±1.1	ES2 4.9±1.0	ES2 4.9±1.0	ES2 4.9±1.0	0.45 (0.34-0.60)	0.75 (0.55-1.02)	SR	SR	0.24 (0.1 a 0.53)	No
Wojtek 2020	12	111	58.5±14.4	76.2±8	STS 2.7±2.1	STS 8.27±6.1	STS 8.27±6.1	STS 8.27±6.1	1.14 (0.31-4.16)	0.88 (0.38-2.05)	3.28 (1.5-7.19)	-2.50 (-2.76 a -2.24)	SR	No
Tam 2020	60	344	69.1±11.42	78.3±9.3	NR	NR	NR	NR	0.22 (0.08-0.63)	0.64 (0.35-1.15)	SR	-4.5 (-4.76 a -4.24)	SR	Más MP en RC
Hirji 2020	1	337	70.0±14.0	75.2±11.8	NR	NR	NR	NR	0.55 (0.42-0.72)	SR	SR	-2.50 (-2.59 a -2.41)	0.56 (0.51 a 0.62)	No
Malik 2020	1	196	67.8±12.0	77.4±9.5	NR	NR	NR	NR	0.14 (0.02-1.05)	SR	SR	-1.55 (-1.87 a -1.23)	0.48 (0.37-0.61)	No
Sedeek 2019	25	260	72 (63-77)	79 (76-83)	STS3.0 (2.1-5.3)	STS7.5 (4.9-10.7)	STS7.5 (4.9-10.7)	STS7.5 (4.9-10.7)	0.82 (0.17-3.99)	0.67 (0.29-1.55)	5.65 (3.22-9.90)	-3.75 (-3.90 a -3.60)	0.06 (0.01 a 0.44)	No
Silaschi 2017	6	59	72.9±6.6	78.6±7.5	ES 25.1±18.9	ES 16.8±9.3	ES 16.8±9.3	ES 16.8±9.3	0.82 (0.16-4.22)	1.70 (0.55-5.21)	4.67 (0.98-22.25)	SR	0.21 (0.08 a 0.55)	No
Spaziano 2017	12	126	67.6±12.9	78.1±8.0	ES 4.4±4.4	ES 7.4±4.9	ES 7.4±4.9	ES 7.4±4.9	0.79 (0.19-3.27)	1.07 (0.46-2.52)	1.92 (0.16-22.58)	-3.19 (-3.57 a -2.81)	SR	No
Grubitzsch 2017	21	25	69±8.6	75.3±9.9	ES 8.9±6.5	ES 13±10.4	ES 13±10.4	ES 13±10.4	1.44 (0.22-9.41)	1.19 (0.28-5.06)	SR	-1.75 (-2.79 a -0.71)	0.91 (0.23 a 3.61)	No
Santarpino 2016	21	8	78.8±3	80.2±2.3	ES 36.4±24.1	ES 33.8±13.8	ES 33.8±13.8	ES 33.8±13.8	SR	SR	9.44 (0.37-244.18)	-4.20 (-10.21 a 1.81)	SR	No
Ejofor 2016	36	69	68.0±12.3	75.0±9.6	STS 7.5±3.0	STS 4.36±3.1	STS 4.36±3.1	STS 4.36±3.1	0.32 (0.01-9.19)	1.7 (3.32-34.65)	SR	-7 (-7.78 a -6.22)	SR	No
Erlebach 2015	12	52	66.2±13.1	78.1±6.7	STS 14.4±10	STS 27.4±18.7	STS 27.4±18.7	STS 27.4±18.7	5.41 (0.25-116.32)	5.49 (1.12-26.83)	SR	1.2 (-5.81 a 3.41)	SR	Más MP en RC

Tabla 18 Representación de estudios más importantes que comparan ViV-TAVR vs re-cirugía en las bioprótesis degeneradas.

Esta serie de estudios observacionales ofrecen datos muy interesantes que podrían ayudar a la tomar decisiones. El estudio más grande llevado a cabo por Hiriji et al., presenta únicamente resultados en los primeros 30 días de 6815 pacientes de una base de datos americana. Se realizó un análisis multivariado y un PSM para controlar por la diferencia en las características basales de la muestra, fundamentalmente que los pacientes en el grupo ViV-TAVR eran pacientes más añosos y con mayor sobrecarga de comorbilidades. La mortalidad a los 30 días era mayor en el grupo de RC incluso tras ajustar por factores de riesgo y mediante el PSM. En las variables secundarias se observó una mayor tasa de sangrado y hospitalizaciones más prolongadas en los pacientes sometidos a cirugía. Al tratarse de una base de datos nacional no se obtuvo datos en el seguimiento a mayor plazo, lo que limita la interpretación de estos resultados al ingreso y primeros 30 días ¹⁴⁹.

Estos resultados fueron prácticamente replicados por Malik et al., que recogieron 3305 casos de degeneración protésica y realizaron PSM finalmente obteniendo 1420 casos (710 para RC y 710 para ViV-TAVR) para analizar. En esta muestra la edad, el riesgo quirúrgico y las comorbilidades eran similares para ambos brazos, puesto que inicialmente eran mayores en el grupo de ViV-TAVR. El objetivo primario compuesto (Mortalidad por todas las causas, infarto al miocardio, nefropatía por contraste e ictus) fue significativamente mayor en el grupo de RC (14,1% vs 25,4%, $p=0,018$). La mortalidad fue menor para el tratamiento percutáneo, rozando la significación estadística (1% vs 5,2%, $P=0,05$). La tasa de sangrados mayores y transfusiones se redujo a la mitad en comparación a la cirugía, sin haber cambios relevantes en cuanto a nefropatía por contraste, implante de marcapaso, sepsis y complicaciones vasculares ¹⁵⁰.

Deharo et al., analizó la serie más larga en Europa incluyendo a 4327 pacientes y ofrece resultados a largo plazo. Debido a la diferencia tan amplia en cuanto a los riesgos basales y edad media de la muestra se decidió realizar un PSM analizando finalmente a 717 pacientes en cada brazo. El compuesto de mortalidad por todas las causas, ictus, infarto al miocardio y sangrado mayor fue significativamente menor en el grupo de ViV-TAVR (OR: 0,62 IC 95% 0,44-0,88; $p=0,03$) en los primeros 30 días. Este riesgo se normalizaba en el seguimiento (media de 516 días) entre ambos grupos (OR 1,18; IC95% 0,99-1,41; $P 0,26$).

En esta serie la tasa de marcapasos para pacientes sometidos a tratamiento percutáneo fue mayor 18,4% vs 5,7%; $p < 0,0001$ ¹⁵¹.

En un meta-análisis llevado a cabo por Pompeu et al donde se incluyeron 12 estudios observacionales para un total de 16 207 pacientes (ViV-TAVR, n = 8048 RC, n=8159) se observó que la tasa de mortalidad a 30 días era significativamente menor en los pacientes sometidos a TAVR (OR 0,52, IC95% 0,39-0,68; $p < 0,001$) y si se realizaba el mismo análisis en la población normalizada por PSM este efecto se mantenía (OR 0,42, IC 95% 0,27-0,63; $P = 0,003$), con menor frecuencia de sangrado mayor e ingresos hospitalarios menores. No hubo diferencias en la mortalidad a 1 año, no obstante, la cantidad de estudios que reportaba eventos a más de 30 días era muy bajo, por lo tanto, no se pueden extraer conclusiones categóricas en este sentido. En contraposición a estos resultados, la tasa de DPP severo (definido como una AVA indexado $< 0,65$) fue significativamente menor en el grupo quirúrgico (OR 4,63, IC 95% 3,03-7,03; $p < 0,001$). Estos hallazgos probablemente sean un reflejo de la restauración quirúrgica del anillo aórtico en la cirugía, no siendo una opción viable en el ViV-TAVR. No obstante, este hallazgo no parece afectar la mortalidad a un año, pero estudios aleatorizados con mayor tiempo de seguimiento se deberían de realizar para estimar el impacto real ¹²³.

Son múltiples las causas que pueden derivar en DPP, pero aquellos pacientes con prótesis quirúrgicas previas pequeñas, prótesis con stent y aquellos como estenosis como mecanismo de fracaso parecen tener el mayor riesgo. El DPP es un factor de riesgo de evolución desfavorable en el seguimiento en incluso de necesidad de re-intervención, es por ello, que, para pacientes más jóvenes, con anillos aórticos pequeños probablemente la RC sea una opción más favorable ¹⁵²⁻¹⁵⁴.

6 CONCLUSIONES

1. El implante de válvula aórtica percutánea auto-expandible en pacientes con bioprótesis Mitroflow degenerada es eficaz y seguro, con una tasa de éxito del procedimiento superior al 95 % y presenta bajo número de complicaciones periprocedimiento, similar a lo descrito en la literatura en este tipo de procedimientos y sobre válvula nativa.
2. La mortalidad cardiovascular durante el primer año es baja, así como el número de re-hospitalizaciones. Al año del implante más del 95 % de los pacientes se encuentra en clase funcional NYHA I-II/IV.
3. Los pacientes portadores de prótesis biológica degenerada candidatos a recambio valvular presentan una edad media elevada, distribución similar por sexo, y con una puntuación alta en las escalas de riesgo quirúrgico, además de otras comorbilidades como tener realizada una cirugía previa.
4. Tras el procedimiento se produce una gran mejoría de los parámetros hemodinámicos valvulares, gradientes medio, máximo y orificio efectivo valvular, que se mantienen estables durante el periodo de seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson RH. Clinical anatomy of the aortic root. *Heart*. 2000;84(6):670-673. doi:10.1136/HEART.84.6.670
2. Loukas M, Bilinsky E, Bilinsky S, Blaak C, Tubbs RS, Anderson RH. The anatomy of the aortic root. *Clin Anat*. 2014;27(5):748-756. doi:10.1002/CA.22295
3. Sievers HH, Hemmer W, Beyersdorf F, et al. The everyday used nomenclature of the aortic root components: the tower of Babel? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012;41(3):478-482. doi:10.1093/EJCTS/EZR093
4. Blevins TL, Carroll JL, Raza AM, Grande-Allen KJ. Phenotypic characterization of isolated valvular interstitial cell subpopulations. *J Heart Valve Dis*. 2006;15(6):815-822. Accessed August 1, 2022. <https://europepmc.org/article/med/17152790>
5. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine.
6. Acierno LJ. History of Cardiology (Panoramic View of Cardiology). Published online 1994:51–4.
7. Goody PR, Hosen MR, Christmann D, et al. Aortic Valve Stenosis: From Basic Mechanisms to Novel Therapeutic Targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(4):885-900. doi:10.1161/ATVBAHA.119.313067
8. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromsø Study. *Heart*. 2013;99(6):396-400. doi:10.1136/HEARTJNL-2012-302265
9. Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, et al. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990–2017. *Circulation*.
10. Llandroos M, Kupari M, Valvanne J, Strandberg T, Heikkilä J, TIlvis R. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J*. 1994;15(7):865-870. doi:10.1093/OXFORDJOURNALS.EURHEARTJ.A060602
11. Ferreira-González I, Pinar-Sopena J, Ribera A, et al. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: a population-based study in a Mediterranean area. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(6):1022-1030. doi:10.1177/2047487312451238
12. Goody PR, Hosen MR, Christmann D, et al. Aortic valve stenosis: From basic mechanisms to novel therapeutic targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Published online 2020:885-900. doi:10.1161/ATVBAHA.119.313067
13. New SEP, Aikawa E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. *Circ Res*. 2011;108(11):1381-1391. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.234146
14. Driscoll K, Cruz AD, Butcher JT. Inflammatory and Biomechanical Drivers of Endothelial-Interstitial Interactions in Calcific Aortic Valve Disease. *Circ Res*. 2021;128(9):1344. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318011

15. Cao K, Sucosky P. Computational comparison of regional stress and deformation characteristics in tricuspid and bicuspid aortic valve leaflets. *Int J Numer Method Biomed Eng.* 2017;33(3). doi:10.1002/CNM.2798
16. Kraler S, Blaser MC, Aikawa E, Camici GG, Lüscher TF. Calcific aortic valve disease: from molecular and cellular mechanisms to medical therapy. *Eur Heart J.* 2022;43(7):683-697. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAB757
17. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(3):630-634. doi:10.1016/S0735-1097(96)00563-3
18. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, et al. Calcific Aortic Valve Disease: Not Simply a Degenerative Process A Review and Agenda for Research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. *Circulation.* 2011;124(16):1783. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.006767
19. Ortlepp JR, Schmitz F, Mevissen V, et al. The amount of calcium-deficient hexagonal hydroxyapatite in aortic valves is influenced by gender and associated with genetic polymorphisms in patients with severe calcific aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2004;25(6):514-522. doi:10.1016/J.EHJ.2003.09.006
20. Ortlepp JR, Hoffmann R, Ohme F, Lauscher J, Bleckmann F, Hanrath P. The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis. *Heart.* 2001;85(6):635-638. doi:10.1136/HEART.85.6.635
21. Nordström P, Glader CA, Dahlén G, et al. Oestrogen receptor alpha gene polymorphism is related to aortic valve sclerosis in postmenopausal women. *J Intern Med.* 2003;254(2):140-146. doi:10.1046/J.1365-2796.2003.01179.X
22. Novaro GM, Sachar R, Pearce GL, Sprecher DL, Griffin BP. Association between apolipoprotein E alleles and calcific valvular heart disease. *Circulation.* 2003;108(15):1804-1808. doi:10.1161/01.CIR.0000097560.96431.3E
23. Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005 437:7056. 2005;437(7056):270-274. doi:10.1038/nature03940
24. Dutta P, James JF, Kazik H, Lincoln J. Genetic and Developmental Contributors to Aortic Stenosis. *Circ Res.* 2021;128:1330-1343. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317978
25. Otto CM, Prendergast B. Aortic-Valve Stenosis — From Patients at Risk to Severe Valve Obstruction. *New England Journal of Medicine.* 2014;371(8):744-756. doi:10.1056/NEJMRA1313875/SUPPL_FILE/NEJMRA1313875_DISCLOSURES.PDF
26. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2022;43(7):561-632. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAB395

27. Rusinaru D, Malaquin D, Maréchaux S, Debry N, Tribouilloy C. Relation of Dimensionless Index to Long-Term Outcome in Aortic Stenosis With Preserved LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(7):766-775. doi:10.1016/J.JCMG.2015.01.023
28. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804602>. 2008;359(13):1343-1356. doi:10.1056/NEJMoa0804602
29. Dichtl W, Alber HF, Feuchtner GM, et al. Prognosis and risk factors in patients with asymptomatic aortic stenosis and their modulation by atorvastatin (20 mg). *Am J Cardiol*. 2008;102(6):743-748. doi:10.1016/J.AMJCARD.2008.04.060
30. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation*. 2010;121(2):306-314. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900027
31. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. A Randomized Trial of Intensive Lipid-Lowering Therapy in Calcific Aortic Stenosis. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043876>. 2005;352(23):2389-2397. doi:10.1056/NEJMoa043876
32. Brandenburg VM, Reinartz S, Kaesler N, et al. Slower Progress of Aortic Valve Calcification With Vitamin K Supplementation: Results From a Prospective Interventional Proof-of-Concept Study. *Circulation*. 2017;135(21):2081-2083. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027011
33. Pawade TA, Doris MK, Bing R, et al. Effect of Denosumab or Alendronic Acid on the Progression of Aortic Stenosis: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2021;143(25):2418-2427. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053708
34. Raggi P, Bellasi A, Bushinsky D, et al. Slowing progression of cardiovascular calcification with snf472 in patients on hemodialysis: Results of a randomized phase 2b study. *Circulation*. Published online 2020:728-739. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044195/FORMAT/EPUB
35. Bull S, Loudon M, Francis JM, et al. A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS trial). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(8):834-841. doi:10.1093/EHJCI/JEV043
36. Lindman BR, Sukul D, Dweck MR, et al. Evaluating Medical Therapy for Calcific Aortic Stenosis JACC State-of-the-Art Review. Published online 2021. doi:10.1016/j.jacc.2021.09.1367
37. A Study Evaluating the Effects of Ataciguat (HMR1766) on Aortic Valve Calcification - ClinicalTrials.gov.. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02481258>
38. lung B, Delgado V, Rosenhek R, et al. Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease. *Circulation*. 2019;140(14):1156-1169. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041080

39. Flint N, Wunderlich NC, Shmueli H, Ben-Zekry S, Siegel RJ, Beigel R. Aortic Regurgitation. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(7):1-12. doi:10.1007/S11886-019-1144-6/FIGURES/3
40. Akinseye OA, Pathak A, Ibebuogu UN. Aortic Valve Regurgitation: A Comprehensive Review. *Curr Probl Cardiol.* 2018;43(8):315-334. doi:10.1016/J.CPCARDIOL.2017.10.004
41. Mullen M, Jin XY, Child A, et al. Irbesartan in Marfan syndrome (AIMS): a double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet.* 2019;394(10216):2263-2270. doi:10.1016/S0140-6736(19)32518-8
42. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC. Angiotensin II Blockade and Aortic-Root Dilation in Marfan's Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2008;358(26):2787-2795. doi:10.1056/NEJMOA0706585/SUPPL_FILE/NEJM_BROOKE_2787SA1.PDF
43. Nadeau-Routhier C, Marsit O, Beaudoin J. Current Management of Patients with Severe Aortic Regurgitation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2017;19(2):1-14. doi:10.1007/S11936-017-0508-8/TABLES/1
44. Aicher D, Fries R, Rodionychewa S, Schmidt K, Langer F, Schäfers HJ. Aortic valve repair leads to a low incidence of valve-related complications. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2010;37(1):127-132. doi:10.1016/J.EJCTS.2009.06.021
45. Rimmer L, Ahmad MU, Chaplin G, Joshi M, Harky A. Aortic Valve Repair: Where Are We Now? *Heart Lung Circ.* 2019;28(7):988-999. doi:10.1016/j.hlc.2019.02.007
46. Roy DA, Schaefer U, Guetta V, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation for Pure Severe Native Aortic Valve Regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(15):1577-1584. doi:10.1016/J.JACC.2013.01.018
47. Yoon SH, Schmidt T, Bleiziffer S, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Pure Native Aortic Valve Regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(22):2752-2763. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.006
48. Santos-Martínez S, Amat-Santos IJ. New Challenging Scenarios in Transcatheter Aortic Valve Implantation: Valve-in-valve, Bicuspid and Native Aortic Regurgitation. *European Cardiology Review.* 2021;16. doi:10.15420/ECR.2021.12
49. Takagi H, Hari Y, Kawai N, Ando T. Meta-Analysis and Meta-Regression of Transcatheter Aortic Valve Implantation for Pure Native Aortic Regurgitation. *Heart Lung Circ.* 2020;29(5):729-741. doi:10.1016/j.hlc.2019.04.012
50. Liu H, Yang Y, Wang W, et al. Transapical transcatheter aortic valve replacement for aortic regurgitation with a second-generation heart valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156(1):106-116. doi:10.1016/J.JTCVS.2017.12.150
51. Costanzo P, Bamborough P, Peterson M, Deva DJ, Ong G, Fam N. Transcatheter Aortic Valve Implantation for Severe Pure Aortic Regurgitation with Dedicated Devices. *Interventional Cardiology: Reviews, Research, Resources.* 2022;17. doi:10.15420/ICR.2021.19

52. Rajput FA, Zeltser R. Aortic Valve Replacement. *StatPearls [internet]*. Published online 2022. Accessed September 14, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725821/>
53. Morís C, Pascual I, Avanzas P. Will TAVI Be the Standard of Care in the Treatment of Aortic Stenosis? *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2016;69(12):1131-1134. doi:10.1016/J.REC.2016.09.012
54. Bonow RO, Greenland P. Population-wide trends in aortic stenosis incidence and outcomes. *Circulation*. 2015;131(11):969-971. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.014846
55. Grunkemeier GL, Furnary AP, Wu Y, Wang L, Starr A. Durability of pericardial versus porcine bioprosthetic heart valves. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012;144(6):1381-1386. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.08.060
56. Tavakoli R, Danial P, Ahmed , et al. Biological aortic valve replacement: advantages and optimal indications of stentless compared to stented valve substitutes. A review. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;66:247-256. doi:10.1007/s11748-018-0884-3
57. Tavakoli R, Danial P, Oudjana AH, et al. Biological aortic valve replacement: Advantages and optimal indications of stentless compared to stented valve substitutes. A review. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;66(5):247-256. doi:10.1007/S11748-018-0884-3/TABLES/5
58. Mohammadi S, Kalavrouziotis D, Voisine P, et al. Bioprosthetic valve durability after stentless aortic valve replacement: The effect of implantation technique. *Annals of Thoracic Surgery*. 2014;97(6):2011-2018. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.02.040
59. Bilkhu R, Borger MA, Briffa NP, Jahangiri M. Sutureless aortic valve prostheses. *Heart*. 2019;105(Suppl 2):s16-s20. doi:10.1136/HEARTJNL-2018-313513
60. Yang B, Makkejad A, Fukuhara S, et al. Stentless Versus Stented Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2022;114(3). doi:10.1016/J.ATHORACSUR.2022.01.029
61. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JAH, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: Changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2009;137(1):82-90. doi:10.1016/J.JTCVS.2008.08.015
62. Kaneko T, Cohn LH, Aranki SF. Tissue valve is the preferred option for patients aged 60 and older. *Circulation*. 2013;128(12):1365-1371. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002584
63. Carnero-Alcázar M, Maroto-Castellanos LC, Hernández-Vaquero D, et al. Isolated aortic valve replacement in Spain: national trends in risks, valve types, and mortality from 1998 to 2017. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2021;74(8):700-707. doi:10.1016/J.REC.2020.06.008
64. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, et al. Long-term safety and effectiveness of mechanical versus biologic aortic valve prostheses in older patients: results from the

- Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database. *Circulation*. 2013;127(16):1647-1655. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002003
65. Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, et al. Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(19):1847-1857. doi:10.1056/NEJMOA1613792/SUPPL_FILE/NEJMOA1613792_DISCLOSURES.PDF
 66. Chiang YP, Chikwe J, Moskowitz AJ, Itagaki S, Adams DH, Egorova NN. Survival and long-term outcomes following bioprosthetic vs mechanical aortic valve replacement in patients aged 50 to 69 years. *JAMA*. 2014;312(13):1323-1329. doi:10.1001/JAMA.2014.12679
 67. Vaidya YP, Cavanaugh SM, Sandhu AA. Surgical aortic valve replacement in small aortic annulus. *J Card Surg*. 2021;36(7):2502-2509. doi:10.1111/JOCS.15555
 68. Harky A, Wong CHM, Hof A, et al. Stented versus Stentless Aortic Valve Replacement in Patients with Small Aortic Root: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery*. 2018;13(6):404-416. doi:10.1097/IMI.0000000000000569
 69. Jamieson WRE, Yankah CA, Lorusso R, et al. Clinical and Hemodynamic Performance of the Sorin Mitroflow Pericardial Bioprosthesis. *Aortic Valve*. Published online December 9, 2011. doi:10.5772/24766
 70. Pomar JL, Eric Jamieson WR, Conrad Pelletier L, Gerein AN, Castellá M, Brownlee RT. Mitroflow pericardial bioprosthesis: clinical performance to ten years. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(2 Suppl). doi:10.1016/0003-4975(95)00307-7
 71. Mazzucotelli JP, Bertrand PC, Loisanse DY. Durability of the Mitroflow pericardial valve at ten years. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(2 Suppl). doi:10.1016/0003-4975(95)00222-7
 72. Gerosa G, Tarzia V, Rizzoli G, Bottio T. Small aortic annulus: The hydrodynamic performances of 5 commercially available tissue valves. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006;131(5):1058-1064.e2. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.12.034
 73. García-Bengochea J, Sierra J, González-Juanatey JR, et al. Left ventricular mass regression after aortic valve replacement with the new Mitroflow 12A pericardial bioprosthesis. *J Heart Valve Dis*. 2006;15(3):446-451; discussion 451. Accessed August 29, 2022. <https://europepmc.org/article/med/16784087>
 74. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis. *Circulation*. 2002;106(24):3006-3008. doi:10.1161/01.CIR.0000047200.36165.B8
 75. Davidson LJ, Davidson CJ. Transcatheter Treatment of Valvular Heart Disease: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2021;325(24):2480-2494. doi:10.1001/JAMA.2021.2133
 76. Abdel-Wahab M, Landt M, Neumann FJ, et al. 5-Year Outcomes After TAVR With Balloon-Expandable Versus Self-Expanding Valves: Results From the CHOICE

- Randomized Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(9):1071-1082. doi:10.1016/J.JCIN.2019.12.026
77. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363(17):1597-1607. doi:10.1056/NEJMOA1008232
 78. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364(23):2187-2198. doi:10.1056/NEJMOA1103510
 79. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9986):2477-2484. doi:10.1016/S0140-6736(15)60308-7
 80. Mieghem NM van, Deeb GM, Søndergaard L, et al. Self-expanding Transcatheter vs Surgical Aortic Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients: 5-Year Outcomes of the SURTAVI Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* Published online August 24, 2022. doi:10.1001/JAMACARDIO.2022.2695
 81. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, et al. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med.* 2020;382(9):799-809. doi:10.1056/NEJMOA1910555
 82. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1695-1705. doi:10.1056/NEJMOA1814052
 83. Yerasi C, Rogers T, Forrestal BJ, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Young, Low-Risk Patients With Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(11):1169-1180. doi:10.1016/J.JCIN.2021.03.058
 84. Halim SA, Edwards FH, Dai D, et al. Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Bicuspid Aortic Valve Disease: A Report From the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *Circulation.* 2020;141(13):1071-1079. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040333
 85. Yoon SH, Kim WK, Dhoble A, et al. Bicuspid Aortic Valve Morphology and Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(9):1018-1030. doi:10.1016/J.JACC.2020.07.005
 86. Akins CW, Miller DC, Turina MI, et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2008;135(4):732-738. doi:10.1016/J.JTCVS.2007.12.002
 87. Pibarot P, Herrmann HC, Wu C, et al. Standardized Definitions for Bioprosthetic Valve Dysfunction Following Aortic or Mitral Valve Replacement: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(5):545-561. doi:10.1016/J.JACC.2022.06.002

88. VARC-3 WRITING COMMITTEE:, Généreux P, Piazza N, et al. Valve Academic Research Consortium 3: Updated Endpoint Definitions for Aortic Valve Clinical Research. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(21):2717-2746. doi:10.1016/j.jacc.2021.02.038
89. Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, et al. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2017;52(3):408-417. doi:10.1093/EJCTS/EZX244
90. Herrmann HC, Pibarot P, Wu C, et al. Bioprosthetic Aortic Valve Hemodynamics: Definitions, Outcomes, and Evidence Gaps: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(5):527-544. doi:10.1016/J.JACC.2022.06.001
91. Côté N, Pibarot P, Clavel MA. Incidence, risk factors, clinical impact, and management of bioprosthesis structural valve degeneration. *Curr Opin Cardiol.* 2017;32(2):123-129. doi:10.1097/HCO.0000000000000372
92. Baldwin ACW, Tolis G. Tissue Valve Degeneration and Mechanical Valve Failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2019;21(7). doi:10.1007/S11936-019-0735-2
93. Foroutan F, Guyatt GH, O'Brien K, et al. Prognosis after surgical replacement with a bioprosthetic aortic valve in patients with severe symptomatic aortic stenosis: systematic review of observational studies. *BMJ.* 2016;354. doi:10.1136/BMJ.I5065
94. Salaun E, Mahjoub H, Girerd N, et al. Rate, timing, correlates, and outcomes of hemodynamic valve deterioration after bioprosthetic surgical aortic valve replacement. *Circulation.* 2018;138(10):971-985. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035150/FORMAT/EPUB
95. Persson M, Glaser N, Nilsson J, Friberg Ö, Franco-Cereceda A, Sartipy U. Comparison of Long-term Performance of Bioprosthetic Aortic Valves in Sweden from 2003 to 2018. *JAMA Netw Open.* Published online 2022:E220962. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.0962
96. della Barbera M, Pettenazzo E, Livi U, et al. Structural valve deterioration and mode of failure of stentless bioprosthetic valves. *Cardiovascular Pathology.* 2021;51:107301. doi:10.1016/J.CARPATH.2020.107301
97. Boskovski MT, Gleason TG. Current Therapeutic Options in Aortic Stenosis. *Circ Res.* 2021;128:1398-1417. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318040
98. Blackman DJ, Saraf S, MacCarthy PA, et al. Long-Term Durability of Transcatheter Aortic Valve Prostheses. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(5):537-545. doi:10.1016/J.JACC.2018.10.078
99. Yankah CA, Pasic M, Musci M, et al. Aortic valve replacement with the Mitroflow pericardial bioprosthesis: Durability results up to 21 years. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.05.022

100. Lorusso R, Gelsomino S, DeCicco G, et al. The Italian study on the Mitroflow postoperative results (ISTHMUS): a 20-year, multicentre evaluation of Mitroflow pericardial bioprosthesis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39(1):18-26. doi:10.1016/J.EJCTS.2010.03.069
101. Alvarez JR, Sierra J, Vega M, et al. Early calcification of the aortic Mitroflow pericardial bioprosthesis in the elderly. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9(5):842-846. doi:10.1510/ICVTS.2009.204958
102. Sénage T, le Tourneau T, Foucher Y, et al. Early structural valve deterioration of mitroflow aortic bioprosthesis: Mode, incidence, and impact on outcome in a large cohort of patients. *Circulation.* 2014;130(23):2012-2020. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010400/FORMAT/EPUB
103. Fischlein T, Pfeiffer S, Bagnardi V, Santarpino G. Patterns of use and durability for the Mitroflow aortic valve: A systematic review of the literature. *Journal of Cardiovascular Surgery.* 2017;58(6):916-930. doi:10.23736/S0021-9509.17.09920-7
104. Díaz R, Hernández-Vaquero D, Silva J, et al. La degeneración real de la prótesis aórtica Mitroflow: análisis con riesgos competitivos. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(12):1074-1081. doi:10.1016/J.RECESP.2017.01.035
105. Butany J, Feng T, Luk A, Law K, Suri R, Nair V. Modes of failure in explanted mitroflow pericardial valves. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(5):1621-1627. doi:10.1016/J.ATHORACSUR.2011.06.092
106. Siddiqui RF, Abraham JR, Butany J. Bioprosthetic heart valves: modes of failure. *Histopathology.* 2009;55(2):135-144. doi:10.1111/J.1365-2559.2008.03190.X
107. Luk A, Cusimano RJ, Butany J. Pathologic Evaluation of 28 Mitroflow Pericardial Valves: A 12-Year Experience. Published online 2015. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.07.031
108. della Barbera M, Valente M, Basso C, Pettenazzo E, Thiene G. The pathology of early failure in Mitroflow pericardial valve bioprosthesis (12A/LX). *Cardiovascular Pathology.* 2021;55. doi:10.1016/J.CARPATH.2021.107373
109. Cunanan CM, Cabiling CM, Dinh TT, et al. Tissue characterization and calcification potential of commercial bioprosthetic heart valves. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:S417-S421.
110. Mosquera VX, Bouzas-Mosquera A, Velasco-García C, et al. Impacto del tratamiento anticalcificación en la durabilidad de la bioprótesis Mitroflow y factores de riesgo para el deterioro valvular estructural. *Cirugía Cardiovascular.* 2017;24(2):63-70. doi:10.1016/J.CIRCV.2016.11.050
111. Nielsen PH, Hjortdal V, Modrau IS, et al. Durability after aortic valve replacement with the Mitroflow versus the Perimount pericardial bioprosthesis: A single-centre experience in 2393 patients. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.* 2016;49(6):1705-1710. doi:10.1093/ejcts/ezv432

112. Axtell AL, Chang DC, Melnitchouk S, et al. Early structural valve deterioration and reoperation associated with the mitroflow aortic valve. *J Card Surg.* 2018;33(12):778-786. doi:10.1111/JOCS.13953
113. Tarantini G, Dvir D, Tang GHL. Transcatheter aortic valve implantation in degenerated surgical aortic valves. *EuroIntervention.* 2021;17(9):709-719. doi:10.4244/EIJ-D-21-00157
114. Simonato M, Webb J, Kornowski R, et al. Transcatheter Replacement of Failed Bioprosthetic Valves. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(6). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003651
115. Ribeiro HB, Rodés-Cabau J, Blanke P, et al. Incidence, predictors, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves: Insights from the VIVID registry. *Eur Heart J.* 2018;39(8):687-695. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHX455
116. Dvir D, Leipsic J, Blanke P, et al. Coronary obstruction in transcatheter aortic valve-in-valve implantation: preprocedural evaluation, device selection, protection, and treatment. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(1). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002079
117. Tang GHL, Komatsu I, Tzemach L, et al. Risk of coronary obstruction and the need to perform BASILICA: The VIVID classification. *EuroIntervention.* 2021;16(9):E757-E759. doi:10.4244/EIJ-D-20-00067
118. Khan JM, Babaliaros VC, Greenbaum AB, et al. Preventing Coronary Obstruction During Transcatheter Aortic Valve Replacement: Results From the Multicenter International BASILICA Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(9):941-948. doi:10.1016/J.JCIN.2021.02.035
119. Ziccardi MR, Groves EM. Bioprosthetic Valve Fracture for Valve-in-Valve Transcatheter Aortic Valve Replacement: Rationale, Patient Selection, Technique, and Outcomes. *Interv Cardiol Clin.* 2019;8(4):373-382. doi:10.1016/J.ICCL.2019.05.004
120. Allen KB, Chhatrwalla AK, Cohen DJ, et al. Bioprosthetic Valve Fracture to Facilitate Transcatheter Valve-in-Valve Implantation. *Ann Thorac Surg.* 2017;104(5):1501-1508. doi:10.1016/J.ATHORACSUR.2017.04.007
121. Dvir D, Webb J, Brecker S, et al. Transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves: Results from the global valve-in-valve registry. *Circulation.* 2012;126(19):2335-2344. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104505/-/DC1
122. Tuzcu EM, Kapadia SR, Vemulapalli S, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement of Failed Surgically Implanted Bioprostheses: The STS/ACC Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(4):370-382. doi:10.1016/J.JACC.2018.04.074
123. Sá MPBO, van den Eynde J, Simonato M, et al. Valve-in-Valve Transcatheter Aortic Valve Replacement Versus Redo Surgical Aortic Valve Replacement: An Updated

- Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(2):211-220. doi:10.1016/J.JCIN.2020.10.020
124. Dvir D, Webb J, Brecker S, et al. Transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves: Results from the global valve-in-valve registry. *Circulation.* 2012;126(19):2335-2344. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104505/-/DC1
 125. Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation in Failed Bioprosthetic Surgical Valves. *JAMA.* 2014;312(2):162-170. doi:10.1001/JAMA.2014.7246
 126. Aziz M, Simonato M, Webb JG, et al. Mortality prediction after transcatheter treatment of failed bioprosthetic aortic valves utilizing various international scoring systems: Insights from the Valve-in-Valve International Data (VIVID). *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* 2018;92(6):1163-1170. doi:10.1002/CCD.27714
 127. Tuzcu EM, Kapadia SR, Vemulapalli S, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement of Failed Surgically Implanted Bioprostheses: The STS/ACC Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(4):370-382. doi:10.1016/J.JACC.2018.04.074
 128. Deeb GM, Chetcuti SJ, Reardon MJ, et al. 1-Year Results in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement With Failed Surgical Bioprostheses. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(10):1034-1044. doi:10.1016/J.JCIN.2017.03.018
 129. Mosquera VX, Bouzas-Mosquera A, Vilela-González Y, et al. Balloon-expanding transcatheter aortic valve implantation for degenerated Mitroflow bioprostheses: clinical and echocardiographic long-term outcomes. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2021;33(2):173. doi:10.1093/ICVTS/IVAB065
 130. Duncan A, Moat N, Simonato M, et al. Outcomes Following Transcatheter Aortic Valve Replacement for Degenerative Stentless Versus Stented Bioprostheses. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(13):1256-1263. doi:10.1016/J.JCIN.2019.02.036
 131. Pibarot P, Simonato M, Barbanti M, et al. Impact of Pre-Existing Prosthesis-Patient Mismatch on Survival Following Aortic Valve-in-Valve Procedures. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(2):133-141. doi:10.1016/J.JCIN.2017.08.039
 132. Lee HA, Chou AH, Wu VCC, et al. Balloon-expandable versus self-expanding transcatheter aortic valve replacement for bioprosthetic dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(6):e0233894. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0233894
 133. Walther T, Hamm CW, Schuler G, et al. Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements: Prospective Data From the GARY Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(20):2173-2180. doi:10.1016/J.JACC.2015.03.034
 134. Alperi A, Rodés-Cabau J, Simonato M, et al. Permanent Pacemaker Implantation Following Valve-in-Valve Transcatheter Aortic Valve Replacement: VIVID Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(18):2263-2273. doi:10.1016/J.JACC.2021.03.228
 135. Génèreux P, Head SJ, van Mieghem NM, et al. Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement Using Valve Academic Research Consortium Definitions: A

- Weighted Meta-Analysis of 3,519 Patients From 16 Studies. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(25):2317-2326. doi:10.1016/J.JACC.2012.02.022
136. van Mieghem NM, Tchetché D, Chieffo A, et al. Incidence, predictors, and implications of access site complications with transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2012;110(9):1361-1367. doi:10.1016/J.AMJCARD.2012.06.042
 137. Mach M, Okutucu S, Kerbel T, et al. Vascular Complications in TAVR: Incidence, Clinical Impact, and Management. *J Clin Med*. 2021;10(21). doi:10.3390/JCM10215046
 138. Ribeiro HB, Webb JG, Makkar RR, et al. Predictive factors, management, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: insights from a large multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(17):1552-1562. doi:10.1016/J.JACC.2013.07.040
 139. Ribeiro HB, Rodés-Cabau J, Blanke P, et al. Incidence, predictors, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves: insights from the VIVID registry. *Eur Heart J*. 2018;39(8):687-695. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHX455
 140. Faroux L, Chen S, Muntané-Carol G, et al. Clinical impact of conduction disturbances in transcatheter aortic valve replacement recipients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2020;41(29):2771-2781. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHZ924
 141. de Freitas Campos Guimarães L, Urena M, Wijeyesundera HC, et al. Long-Term Outcomes After Transcatheter Aortic Valve-in-Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11(9). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007038
 142. Deeb GM, Chetcuti SJ, Reardon MJ, et al. 1-Year Results in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement With Failed Surgical Bioprostheses. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(10):1034-1044. doi:10.1016/J.JCIN.2017.03.018
 143. Chhatrwalla AK, Allen KB, Saxon JT, et al. Bioprosthetic Valve Fracture Improves the Hemodynamic Results of Valve-in-Valve Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(7). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005216/-/DC1
 144. Eitan A, Brinkmann C, Haselbach T, Witt J, Schofer J. Does valve in valve TAVR carry a higher risk for thromboembolic events compared to native valve TAVR? *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;95(5):1017-1021. doi:10.1002/CCD.28391
 145. Pascual I, Almendárez M, Álvarez Velasco R, et al. Long term follow up of percutaneous treatment for degenerated Mitroflow prosthesis with self-expanding transcatheter aortic valve implantation. *Ann Transl Med*. 2020;8(15):955-955. doi:10.21037/ATM.2020.02.120
 146. Webb JG, Mack MJ, White JM, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation Within Degenerated Aortic Surgical Bioprostheses: PARTNER 2 Valve-in-Valve Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(18):2253-2262. doi:10.1016/J.JACC.2017.02.057

147. Webb JG, Murdoch DJ, Alu MC, et al. 3-Year Outcomes After Valve-in-Valve Transcatheter Aortic Valve Replacement for Degenerated Bioprostheses: The PARTNER 2 Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(21):2647-2655. doi:10.1016/J.JACC.2019.03.483
148. Miura M, Yamaji K, Shirai S, et al. Clinical Impact of Preprocedural Moderate or Severe Mitral Regurgitation on Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Can J Cardiol.* 2020;36(7):1112-1120. doi:10.1016/J.CJCA.2019.12.022
149. Hirji SA, Percy ED, Zogg CK, et al. Comparison of in-hospital outcomes and readmissions for valve-in-valve transcatheter aortic valve replacement vs. reoperative surgical aortic valve replacement: a contemporary assessment of real-world outcomes. *Eur Heart J.* 2020;41(29):2747-2755. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAA252
150. Malik A, Yandrapalli S, Zaid S, ... SSTA journal of, 2020 undefined. Valve-in-valve transcatheter implantation versus redo surgical aortic valve replacement. *Elsevier.* Accessed September 11, 2022. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914920301156?casa_token=BH3NBryrDmYAAAAA:EI032dTUF6WhblybDyXguPmR4OyuR7H5L0aWVpkM_fy0KIAOnOON8dl8wjB8hZaqWC_Vo0WmhuM
151. Deharo P, Bisson A, Herbert J, et al. Transcatheter Valve-in-Valve Aortic Valve Replacement as an Alternative to Surgical Re-Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(5):489-499. doi:10.1016/J.JACC.2020.06.010
152. Silaschi M, Wendler O, ... MSI, 2017 undefined. Transcatheter valve-in-valve implantation versus redo surgical aortic valve replacement in patients with failed aortic bioprostheses. *academic.oup.com.* Accessed September 11, 2022. <https://academic.oup.com/icvts/article-abstract/24/1/63/2835922>
153. Woitek F, Stachel G, Kiefer P, ... SHIJ of, 2020 undefined. Treatment of failed aortic bioprostheses: an evaluation of conventional redo surgery and transfemoral transcatheter aortic valve-in-valve implantation. *Elsevier.* Accessed September 11, 2022. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527319324702?casa_token=7Fd7P2hZKusAAAAA:O1uiQ5VVe8YwEEd9-IQqhTpS04-bgyjF7SG_MSKi3ZaAyHGBTYerB5Et2SrGX6R_HHutT7JM4rc
154. Tam DY, Dharma C, Rocha R v., et al. Transcatheter ViV Versus Redo Surgical AVR for the Management of Failed Biological Prosthesis: Early and Late Outcomes in a Propensity-Matched Cohort. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(6):765-774. doi:10.1016/J.JCIN.2019.10.030

ANEXOS

ABREVIATURAS

Antagonistas de receptores de angiotensina II	ARA-II
Área orificio efectivo valvular	AOEV
Área valvular aórtica	AVA
Bloqueo aurículo-ventricular	BAV
Degeneración estructural valvular	DEV
Desproporción prótesis paciente (mismatch)	DPP
Desviación estándar	DE
Ecocardiografía transesofágica	ETE
Ecocardiografía transtorácica	ETT
Estenosis aórtica	EA
Fracción de eyección ventricular izquierda	FEVI
Índice de volumen sistólico	IVS
inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	IECAs
Insuficiencia aórtica	IA
Integral velocidad tiempo	ITV
Lipoproteína (a)	Lp (a)
Marcapasos	MP
prótesis transcáteter	PTC
Puntuaciones de riesgo emparejado conocido como Propensity Score Matching	PSM
Rango intercuartilico	RIC
Recambio valvular aórtico transcáteter (conocido por Transcatheter aortic valve replacement)	TAVR
Recambio valvular aórtico	RVAo
Re-cirugía	RC
Tomografía axial computarizada multicorte	TCMD
Tracto de salida de ventrículo izquierdo	TSVI
Valve academic Research Consortium II	VARC-II

Valve in valve (Implante de válvula percutánea sobre valvular protésica
previa)

ViV

Válvula aórtica

VA

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Figura 1: Prótesis aórtica Mitroflow™.

Figura 2: Representación gráfica de degeneración no estructural o estructural (adaptada de Pibarot et Al ⁸⁷).

Figura 3: Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio.

Figura 4: Histograma de frecuencias de implante de válvula aórtica 2012-2018 (Solo se incluyen años completos). Se representan porcentajes respecto al total de válvulas implantadas.

Figura 5: Diagrama de cajas de la edad al implante en ambos grupos de TAVR

Figura 6: Gráfico de barras del sexo en ambos grupos

Figura 7: Grafica de sectores representa prevalencia de A) hipertensión arterial B) dislipemia C) diabéticos D) consumo de tabaco en nuestra muestra.

Figura 8: A) Diagrama de barras representando los porcentajes del tamaño de Mitroflow™ degenerada.

B) Diagrama de barras representado el tipo de degeneración valvular.

Figura 9: Histograma representado la variable continua tiempo des la cirugía de recambio valvular con implante de Mitroflow™ hasta el implante de válvula aórtica percutánea.

Figura 10: Distribución en función del tiempo al implante de TAVI, del tipo de degeneración valvular.

Figura 11: Grafico de sectores representando el porcentaje de pacientes en cada grupo de clase funcional según la escala NYHA

Figura 12: Grafico de sectores representando el porcentaje de pacientes con enfermedad renal crónica.

Figura 13: Diagrama de cajas de los valores de gradiente máximo, medio y área valvular estimada en el total de la muestra y en los distintos subgrupos según el tipo de degeneración valvular.

Figura 14: Grafico de sectores representa A) Proporción de los distintos accesos terapéuticos. B) Proporción de tipo de prótesis C) proporción del tamaño

Figura 15: Prótesis percutáneas auto-expandibles utilizadas y proporción de cada una de ellas

Figura 16: Gráfico de sectores representando las proporciones de necesidad de protección coronaria e implante de stent en chimenea.

Figura 17: Diagrama de cajas de estancia media.

Figura 18: Diagrama de barras de complicaciones durante el ingreso

Figura 19: Diagrama de sectores de tasa de bloqueo avanzado intraprocedimiento y de implante de marcapasos definitivo, según los dos grupos (válvula nativa vs Mitroflow™)

Figura 20: Histograma de tiempo de seguimiento en meses.

Figura 21: Diagrama de barras de la clase funcional antes y después de la intervención

Figura 22: Gráfico de supervivencia según Kaplan-Meier

Figura 23: Gráfico de supervivencia Kaplan-Meier según el sexo.

Figura 23: Diagrama de barras de las causas de mortalidad.

Figura 24: Representación de exitus según línea temporal.

Figura 25: Proporción de supervivencia y área sombreada con su intervalo de confianza al 95% según el método actuarial.

Figura 26: Gráfico de supervivencia Kaplan-Meier según desproporción prótesis-paciente

Figura 27: Gráfico de supervivencia Kaplan-Meier según el tamaño.

Figura 28: Gráfico de supervivencia Kaplan-Meier según clase funcional preintervención

Figura 29: Gráfico de supervivencia Kaplan-Meier según presencia enfermedad renal crónica.

Figura 30: Ingresos en los primeros 6 meses de seguimiento.

Figura 31: Gráfico de supervivencia libre de eventos cardiovasculares Kaplan-Meier

Figura 32: Diagrama de cajas del gradiente máximo de la primera ecocardiografía y la última de cada paciente.

Figura 33: Diagrama de cajas del gradiente medio de la primera ecocardiografía y la última de cada paciente.

Figura 34: Diagrama de cajas del área valvular de la primera ecocardiografía y la última de cada paciente.

Figura 35: Representación de las medias de los valores de gradiente máximo, medio y área valvular durante las ecografías realizadas en los distintos años de seguimiento

Figura 36: Diagrama de barras de la prevalencia de insuficiencia aórtica a lo largo del seguimiento.

Figura 37: Diagrama de cajas de gradiente máximo desde el ecocardiograma previo, al alta y el ultimo ecocardiograma realizados, según subgrupos del tipo de degeneración valvular

Figura 38: Diagrama de cajas de gradiente medio desde el ecocardiograma previo, al alta y el ultimo ecocardiograma realizados, según subgrupos del tipo de degeneración valvular.

Figura 39: Diagrama de cajas del área valvular desde el ecocardiograma previo, al alta y el ultimo ecocardiograma realizados, según subgrupos del tipo de degeneración valvular.

Figura 40: Diagrama de cajas del área valvular desde el ecocardiograma previo al alta y el ultimo ecocardiograma realizados, según subgrupos del tipo de prótesis implantada

Figura 41: Diagrama de cajas de gradiente máximo desde el ecocardiograma previo al alta y el ultimo ecocardiograma realizados, según subgrupos del tipo de prótesis implantada

Figura 42: Diagrama de cajas de gradiente medio desde el ecocardiograma previo al alta y el ultimo ecocardiograma realizados, según subgrupos del tipo de prótesis implantada

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Definiciones estandarizadas de los estadios de disfunción valvular de prótesis biológica aórtica (adaptada de Génèreux P et Al ⁸⁸).

Tabla 2: Descripción de estudios más importantes sobre seguimiento y degeneración de prótesis Mitroflow.

Tabla 3: Características basales.

Tabla 4. Medidas antropométricas. Media, máximo, mínimo y desviación estándar

Tabla 5. Representación de media (\pm DE) de los valores de gradiente medio, máximo y área valvular estimada en el total de la muestra y en los distintos subgrupos según el tipo de degeneración valvular

Tabla 6: Tabla resumen de características basales tipo de prótesis y degeneración y los valores ecocardiográficos basales. Las variables cuantitativas se representan como media \pm desviación estándar y las cualitativas con n y su proporción

Tabla 7: Descripción complicaciones vasculares

Tabla 8: Descripción datos sobre el procedimiento.

Tabla 9: Descripción de los pacientes que presentaron exitus intrahospitalario

Tabla 10: Incidencia de bloqueo avanzado intraprocedimiento y de necesidad de marcapasos. Valor P representa comparación de la incidencia entre las dos muestras, según chi cuadrado

Tabla 12: Causas de mortalidad total.

Tabla 13: Secuencia temporal de mortalidad.

Tabla 14: Supervivencia por periodos anuales según método actuarial.

Tabla 15: Análisis multivariable de supervivencia. ERC: Enfermedad renal crónica

Tabla 16: representación de los valores medios y proporciones de los parámetros ecocardiográficos tras el implante y en la última ecografía realizada en el seguimiento.

Tabla 17: Gradientes y orificio efectivo, desde el primer ETT al último, en función del tipo de degeneración.

Tabla 18 Representación de estudios más importantes que comparan ViV vs re-cirugía en las bioprótesis degeneradas.



Long term follow up of percutaneous treatment for degenerated Mitroflow prosthesis with self-expanding transcatheter aortic valve implantation

Isaac Pascual^{1,2,3}, Marcel Almindárez^{1,3}, Rut Álvarez Velasco^{1,3}, Antonio Adeba^{1,3}, Daniel Hernández-Vaquero^{1,2,3}, Rebeca Lorca^{1,3}, Rocío Díaz^{1,3}, Alberto Alperi¹, Héctor Cubero-Gallego^{1,3}, Jose Rozado^{1,3}, César Morís^{1,3,4}, Pablo Avanzas^{1,3,4}

¹Heart Area, Hospital Universitario Central de Asturias, Asturias, Spain; ²Functional Biology Department, University of Oviedo, Asturias, Spain; ³Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Asturias, Spain; ⁴Medicine Department, University of Oviedo, Asturias, Spain

Contributions: (I) Conception and design: I Pascual, P Avanzas, D Hernández-Vaquero; (II) Administrative support: All authors; (III) Provision of study materials or patients: All authors; (IV) Collection and assembly of data: All authors; (V) Data analysis and interpretation: All authors; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

Correspondence to: Daniel Hernández-Vaquero. Heart Area, Hospital Universitario Central de Asturias, Avda Roma sn, 33011 Oviedo, Principado de Asturias, Spain. Email:

Background: The durability of aortic valve bioprosthesis and the structural valve deterioration (SVD) are could be treated with valve-in-valve (VIV) transcatheter aortic valve implantation (TAVI). This technique has been proven to be a feasible procedure with good results in selected patients. The aim of this work was to assess the long-term results of this TAVI with an autoexpandable valve in patients with failed Mitroflow (MF) bioprosthetic aortic valves.

Methods: Single center, observational and prospective study that included 65 consecutive patients with symptomatic failed MF bioprosthetic aortic valve, treated with VIV-TAVI. The primary endpoints were clinical long-term events including all-cause mortality, cardiovascular mortality, re-hospitalization due to heart failure, stroke/transient ischemic attack (TIA) and endocarditis. Secondary endpoints were the absence of SVD or patient-prosthesis mismatch (PPM) and valve hemodynamics analysis at follow-up.

Results: Between March 2012 to July 2019, 65 symptomatic patients (age 80.4±5.9 years) with degenerated MF valves (numbers 19: 27.7%; 21: 38.5%; 23: 21.5%; 25: 12.3%) underwent CoreValve (n=11) or Evolut R (n=54) implantation (23, 26 and 29 mm sizes). The STS predicted risk of mortality was 6.39%±5.62%. The primary combined endpoint occurred in 32.3% of the cases. A total of 13 patients (20%) died during follow-up, but 4 (7.3%) from cardiovascular causes. Two patients were reported of having a stroke/TIA and 5 readmissions for cardiovascular causes were reported (2 of them within the first 30 days). Twenty-five patients (38.5%) presented PPM during follow-up, being PPM severe in 15 (23.1%).

Conclusions: Self-expanding TAVI for degenerated MF bioprosthesis has favourable long-term outcomes. It is a good option in order to avoid the risks of redo surgery in selected patients.

Keywords: Long-term; Mitroflow (MF); valve-in-valve (VIV); transcatheter aortic valve implantation (TAVI); degeneration

Submitted Dec 13, 2019. Accepted for publication Feb 15, 2020.

doi: 10.21037/atm.2020.02.120

View this article at: <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2020.02.120>

Introduction

Valvular heart disease accounts for up to 10–20% of cardiac surgeries, being severe aortic stenosis the leading cause for heart valve replacement (1).

Over the last years, there has been a relative increase in the use of bioprosthesis that could be explained by the ageing population and the possibility to avoid oral anticoagulation therapy, among other causes. However, the durability of this type of prosthesis and possible structural valve deterioration (SVD) are its major concerns (2-4).

Nowadays, the standard of care for degenerated bioprosthesis remains surgical aortic valve replacement. Nevertheless, this would involve all associated risks of cardiovascular re-interventions (5).

In this context, an emerging option is valve-in-valve transcatheter aortic valve implantation (VIV-TAVI). This technique has been proven to be a feasible procedure with good results in selected patients (6-8).

The Mitroflow (MF) bovine pericardial prosthesis valve (Sorin Group Inc., Mitroflow Division; Vancouver, Canada) is known to be prone to early SVD. A recent study showed that 15.8% of MF prostheses had signs of SVD 8 years after follow-up (9). Taking into account that up to 100,000 of these valves have been implanted in Europe throughout the last 20 years, a substantial increase in the prevalence of degenerated prosthesis is expected.

There are three patterns of SVD: stenosis (40%), regurgitation (30%) or both (30%). All of them have been associated with worse clinical outcomes and irreversible damage if adequate treatment is not performed (4,10,11). Therefore, a prompt diagnosis and an appropriate treatment of this challenging group of patients is imperative (12,13).

The main objective of this study is to evaluate the late clinical outcomes of patients with SVD MF bioprosthesis treated with VIV-TAVI.

Methods

Data was collected from all consecutive patients undergoing VIV-TAVI due to symptomatic MF bioprosthetic SVD in a single high-volume center from March 2012 to June 2019. The VIV-TAVI indication was made by a multidisciplinary heart valve team composed by experienced interventional cardiologists, clinical cardiologists, cardiac surgeons and geriatricians, following current available protocols and guidelines. Patients were prospectively included in the study and followed-up was planned. Informed consent was obtained from each patient.

Baseline evaluation

The baseline routine evaluation for anatomical characteristics included data gathered from transthoracic echocardiogram (TTE), coronary and peripheral angiography and ECG-gated contrast-enhanced multi-slice computed tomography (since 2014). All the studies were performed by an experienced operator and analyzed by the same team.

VIV-TAVI procedure

Patients were admitted the day before of the procedure for preparation. Prophylactic antibiotic coverage with cephalosporins or with vancomycin in allergic patients was administered. Patients at high risk for contrast induced acute kidney injury (CI-AKI) were submitted to a hydration protocol as per standard of care.

In the catheterization laboratory, superficial sedation was intended, sparing general anesthesia for high risk patients (e.g., hemodynamically unstable, chronic obstructive lung disease), following the heart team criteria. The preferred vascular access was the femoral artery only in cases with severe calcification, tortuosity or a diameter less than 6 mm, a surgical subclavian approach was performed. The valve size was selected according to the inner diameter of the previous prosthesis. For MF 19, 21 and 23, Evolut/Corevalve 23 valves were selected, while for MF 25, Evolut/Corevalve 26 were used. Femoral accesses were performed under ultrasound or angiography guidance and a percutaneous closure device, either the Prostar[®] XL percutaneous vascular surgical system (Abbott, Abbott Park, Illinois, US) or the Perclose ProGlide[®] (Abbott, Abbott Park, Illinois, USA) was used. Since 2018 the MANTA[®] (Essential Medical, Malvern, PA, USA) vascular closure device became available at our centre and ever since then it was the routine closing device. Valve positioning and liberation followed the manufacturers recommendations. In cases with coronary ostium height less than 6 mm or if the virtual distance from the valve to the ostium was less than 4 mm, a wire was placed inside the left main in order to assure coronary protection.

Endpoints

All events were classified according to the Valve Academic Research Consortium (VARC-2) definitions (12). The primary endpoints were clinical long-term events including all-cause mortality, cardiovascular mortality, re-hospitalization due to heart failure, stroke/transient

ischemic attack (TIA) and endocarditis. Secondary endpoints were the absence of SVD or patient-prosthesis mismatch (PPM) and valve hemodynamics analysis at follow-up.

Definitions

Mortality: all-cause mortality during the follow-up period.

Cardiovascular mortality: mortality defined by at least one of these criteria: every death due to a cardiac cause, unexpected or with unknown cause, deaths related to any procedure complication or caused by treatment of any complication of the procedure and deaths due to vascular but non-coronary cause (14).

Late prosthetic failure: mean aortic valve gradient ≥ 20 mmHg from baseline with a concomitant decrease in the aortic valve area >0.6 cm² or moderate to severe aortic regurgitation (15).

PPM: indexed orifice area ≤ 0.85 cm²/m² and severe PPM as an indexed effective orifice area ≤ 0.65 cm²/m² (15).

Procedural success: absence of significant aortic regurgitation, intraprocedural death and optimal implantation according to the primary operator.

Follow-up

Periodical clinical follow-ups at 3 months and yearly from the baseline procedure were performed personally by a trained interventional cardiologist or cardiac surgeon with TAVI experience. Routine echocardiographic was performed yearly. There were no losses reported.

Statistical analysis

The statistical analysis was performed using Stata 15.2 (Stata Corp. LP, USA). Categorical variables are expressed as numbers (percentages). Quantitative variables were analyzed descriptively reporting mean \pm standard deviation (SD) in case of normal distribution and median; 25th to 75th interquartile range (IQR) otherwise. Wilcoxon's rank sum test was used to compare ordinal variables and paired Student's *t*-test for continuous variables. Univariable Cox proportional hazard models were used to identify the factors associated with the cumulative primary end-point. Time to event curves was calculated using Kaplan-Meier curves. A P value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

Baseline characteristics

Between March 2012 and July 2019, 65 consecutive patients were referred for VIV-TAVI procedure and included in this study. The mean age was 80.4 ± 5.9 years, with a similar sex distribution (50.8% were male). Baseline characteristics are represented in *Table 1*. The average STS score was 6.39 ± 5.62 and EuroSCORE II 8.86 ± 5.17 . All the patients were diagnosed with SVD. A combined mechanism of stenosis and regurgitation was the most frequent form of dysfunction (38.5%), followed by regurgitation (33.9%) and stenosis (27.7%).

Procedural and short-term results

The procedure was performed without general anaesthesia in 66.1%. The preferred vascular access was femoral (93.8%). Evolut R was implanted in 83.1% and the Corevalve revalving system in the rest of patients. For MF sizes 19, 21 and 23 mm a number 23 valve was implanted (87%). Only 13% of patients had a MF 25 mm, requiring a number 26 valve. Procedural data is detailed in *Table 2*.

The procedure was successful in 98.5% of the cases. In the first 30 days there were 2 cardiovascular deaths (3.1%), 1 TIA (1.5%) and 5 readmissions (7.7%), but only 2 of them for cardiovascular causes. There were no cases of severe valve dysfunction. According to VARC-2 definitions, 4 major and 2 minor vascular access complications occurred. The mean gradient, peak gradient, and valve area at discharge were 13.3 mmHg, 27.2 mmHg and 1.14 cm², respectively. Only 3 patients required a permanent pacemaker at discharge (4.62%). PPM was observed in 34 patients (52.3%), with severe PPM in 21 (32.3%).

Late clinical outcomes

The median follow-up was 28.3 months (IQR, 16.9 to 60.4 months). The primary combined endpoint (all cause death, stroke/TIA, re-hospitalization due to heart failure, stroke/TIA and endocarditis) occurred in 32.3% of the cases. A total of 13 patients (20%) died during follow-up, but only 4 (7.3%) from cardiovascular causes. Only 2 patients were reported of having a stroke/TIA and 5 readmissions for cardiovascular causes were reported (2 of them within the first 30 days). The Kaplan-Meier curves detailing the main events are shown in *Figure 1*. In the univariate

Table 1 Basal clinical characteristics (n=65)

Variable	Value
Age, years (range)	80.4 5.9
Male gender, n (%)	33 (50.8)
Body mass index, kg/m ²	26.4 3.7
Cardiovascular risk factors, n (%)	
Arterial hypertension	34 (52.3)
Diabetes mellitus	18 (27.7)
Dyslipidemia	27 (41.5)
Smoking habit	6 (9.2)
Cardiovascular history, n (%)	
Extracardiac arteriopathy	3 (4.6)
Prior stroke	5 (7.7)
Prior AMI	7 (10.8)
Chronic kidney failure, n (%)	31 (47.7)
Pacemaker implantation, n (%)	11 (16.9)
Risk score	
STS score, %	6.4 5.6
EuroSCORE II, %	8.9 5.2
Logistic EuroSCORE, %	24.0 15.1
Functional class at SVD diagnosis, n (%)	
NYHA I/IV	0 (0)
NYHA II/IV	12 (18.5)
NYHA III/IV	38 (58.5)
NYHA IV/IV	15 (23.1)
Mitroflow bioprosthesis sizes (mm)	
19	18 (27.7)
21	25 (38.5)
23	14 (21.5)
25	8 (12.3)
Parameters of degenerated Mitroflow bioprosthesis	
Type of degeneration	
Regurgitation	22 (33.9)
Stenosis	18 (27.7)
Mixed	25 (38.5)

Table 1 (continued)**Table 1** (continued)

Variable	Value
Peak gradient, mmHg	62.5 28.4
Mean gradient, mmHg	34.4 16.0
Aortic valve area	1.02 0.41
Aortic regurgitation (grade III–IV), n (%)	42 (64.6)
LVEF, %	54.7 12.6
Time from surgery to degeneration, years	8.4 2.2

Table 2 Procedural data

Variable	Value
General anesthesia, n (%)	22 (33.9)
Vascular access, n (%)	
Right femoral	55 (84.6)
Left femoral	6 (9.2)
Left axilar	4 (6.2)
Devices, n (%)	
Corevalve	11 (16.9)
Evolut	54 (83.1)
Valve sizes (mm), n (%)	
23	56 (86.2)
26	8 (12.3)
29	1 (1.5)
Peak to peak post TAVI gradient, mmHg	14.09.1
Aortic regurgitation post TAVI, n (%)	
Grade 0	39 (60.0)
Grade I	22 (33.8)
Grade II	3 (4.6)
Grade III	1 (1.5)
Grade IV	0 (0)

analysis there were no significant predictors (*Table 3*). However, age (HR 1.09; CI: 0.96–1.24), a higher STS score (HR 1.06; CI: 0.99–1.13) and the presence of previous chronic kidney disease (HR 2.33; CI: 0.96–5.67) showed a tendency towards the combined clinical events at follow-up.

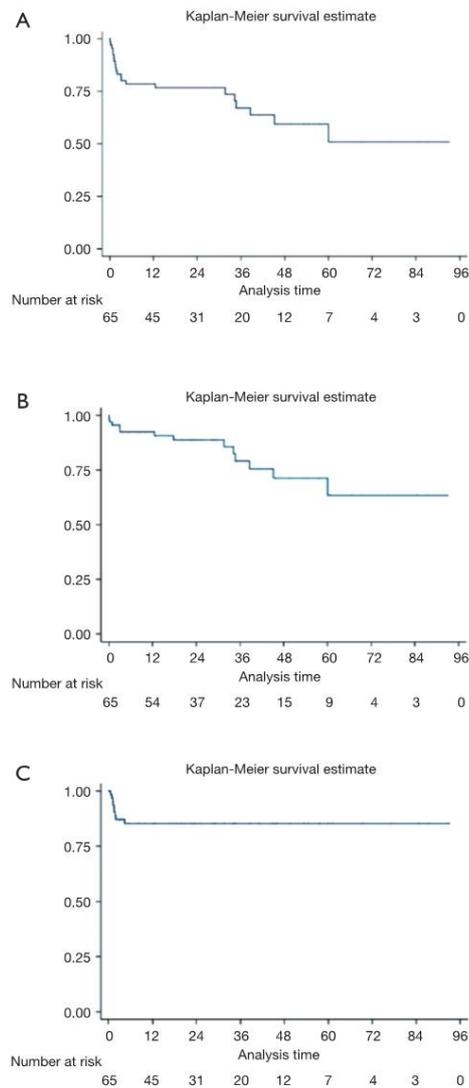


Figure 1 Kaplan-Meier curves for clinical events up to 7-year follow-up. (A) Primary End-point: all-cause mortality, stroke/TIA and cardiovascular re-hospitalization; (B) all-cause mortality; (C) cardiovascular re-hospitalization free survival.

Table 3 Univariable model for determining the factors associated with late cumulative primary end-point

Factors	Univariable model	
	Hazard ratio (95% CI)	P value
Age, years	1.09 (0.96–1.24)	0.18
Chronic kidney disease	2.33 (0.96–5.67)	0.06
LVEF <50%	1.54 (0.54–3.33)	0.52
Previous PPM	1.78 (0.66–4.81)	0.26
STS	1.06 (0.99–1.13)	0.08
VIV PPM	1.02 (0.43–2.42)	0.97

The main valve hemodynamics are outlined in *Table 4* and *Figure 2*. All echocardiographic data was obtained from the latest study performed. The median time from the TAVI procedure to the latest TTE was 24.2 months (IQR, 13–38 months). The mean gradient, peak gradient and valve area remained steady over time: 20.3 *vs.* 18.8 ($P=0.175$), 39.6 *vs.* 35.2 ($P=0.013$) and 1.3 *vs.* 1.3 ($P=0.728$), respectively. The same tendency was observed in aortic regurgitation (*Figure 3*). There were only 2 patients (3.1%) presenting with valve deterioration. Nevertheless, 25 patients (38.5%) presented PPM during follow-up, being PPM severe in 15 (23.1%). There were no significant changes in left ventricular ejection fraction after VIV-TAVI implantation.

At baseline, 43 patients (81.54%) were in NYHA class III–IV, whereas on the last follow-up, 49 patients (94%) were in NYHA class I–II ($P<0.00001$). There were no new permanent pacemaker implantations in the long-term evaluation.

Discussion

The main objective was to assess the late outcomes of patients with SVD treated with VIV-TAVI. This study confirmed the safety and feasibility of the VIV-TAVI procedure. However, the main result of this study was the ascertainment of an overall low rate of adverse events and the maintenance of a stable hemodynamic profile over the time, suggesting an acceptable long-term durability of these procedures.

All of the patients included were carriers of a MF bioprosthesis and showed a similar distribution of SVD mechanism (stenosis, regurgitation or both). We designed this prospective registry to include all consecutive patients

Table 4 Valve hemodynamic data examinations at discharge and follow-up

Variable	Discharge	Follow-up	P value
Peak gradient*	39.6 (34.9–44.2)	35.2 (30.1–40.3)	0.013
Mean gradient*	20.3 (17.3–23.1)	18.8 (15.5–22.0)	0.175
Aortic valve area*	1.3 (1.1–1.4)	1.3 (1.1–1.5)	0.728
Aortic regurgitation			
None/trivial**	63.4%	70.6%	0.96
Mild**	36.5%	25.5%	
Moderate**	0%	3.9%	
Severe**	0%	0%	
LV function*	54.2 (51.0–57.4)	57.5 (54.3–60.7)	0.017

Data are shown as % or median (range). *, Paired *t*-test for quantitative variables; **, Wilcoxon matched-pairs signed rank test for ordinal variables.

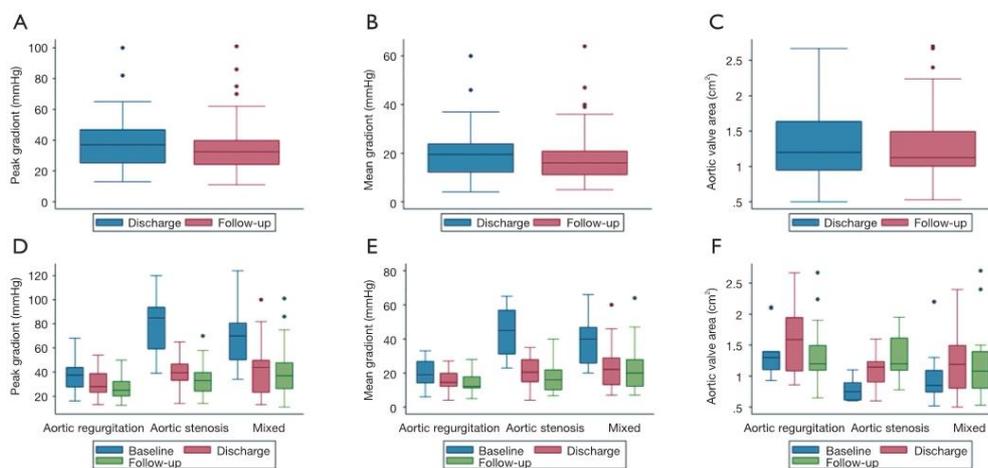


Figure 2 Box plot of echocardiographic data. (A) Peak gradient; (B) mean gradient; (C) aortic valve area at discharge and follow-up. Box plot of echocardiographic data. (D) Peak gradient; (E) mean gradient; (F) aortic valve area at baseline, discharge and follow-up by type of degeneration.

being treated with a VIV-TAVI. All the patients were treated with the Medtronic CoreValve Revalving System and its upgraded version the Evolut R System (Medtronic Inc, Minneapolis, Minnesota, USA). One of the main strengths of this study is the homogenous sample achieved: a cohort of patients with SVD from the same kind of bioprosthesis (MF valve), all treated with the same self-

expanding system.

Procedural was successful in 98.5% of the cases (1 patient presented grade III aortic regurgitation after TAVI), with a 30-day mortality rate of 3.1%. This results are similar to those published in previous VIV studies (8,16,17). Like other VIV-TAVI studies, the rate of new permanent pacemaker at discharge was lower than the one reported in

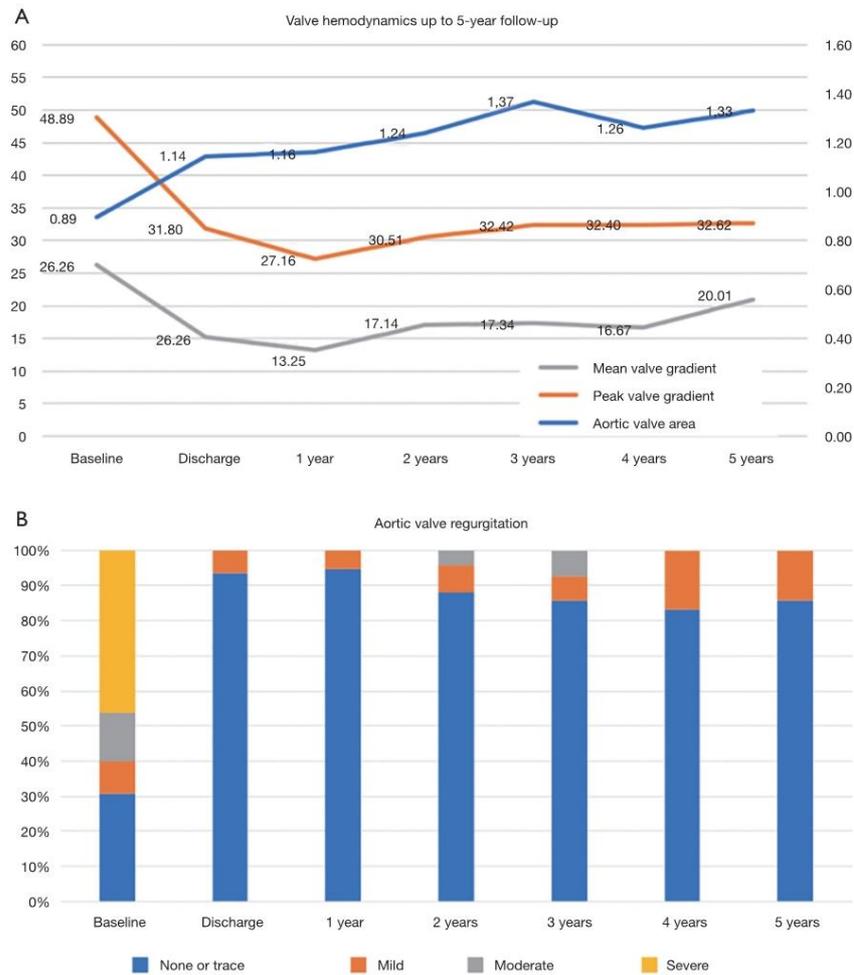


Figure 3 Valve hemodynamics at baseline, discharge and up to 5-year follow-up. (A) Mean aortic gradient, peak aortic gradient and aortic valve area; (B) aortic valve regurgitation.

TAVI for native valves (4.62%). This could be explained by the possible protective effect that the previous bioprosthesis may exert (18–20).

The long-term follow-up was 28.8 months (IQR, 17.4–60.9 months) and all combined events including all-

cause mortality, cardiovascular mortality, stroke/TIA and readmissions were present in 21 patients (32.3%). The rate of all-cause mortality was 20% (13 deaths during the follow-up), and the overall rate of cardiovascular death was 7.3% (21,22). In comparison to TAVI in native valves, the

mortality rate seems lower than reported. However, as these samples are not comparable due to significant differences in baseline characteristics, caution should be taken when interpreting this data. Previous VIV-TAVI registries have demonstrated slightly higher mortality rates. However, those studies analyzed different types of bioprosthesis and used a wide range of self-expandable and balloon-expandable valves (23).

Initial gradients after VIV-TAVI implantation were higher compared to those after TAVI in native valves, and AVA was smaller. However, these values remained definitely stable throughout the follow-up. Previous PPM and smaller valve sizes have been associated with this phenomenon. On that account, the MF valve frame in which the new self-expanding prosthesis is to be deployed may be playing a pivotal role in determining such gradients (8,10,19).

PPM after VIV-TAVI was observed in 25 patients (38.5%) during follow-up and only 15 (23.1%) presented severe PPM. Previous studies have reported rates ranging from 24.6% to 58.4%, and it has been associated with worse clinical outcomes (6,24). This association was not significant in this analysis, probably due to the sample size. Novel strategies that aim to reduce PPM, such as fracturing of the previous valve ring, are being developed with promising results. However, larger clinical trials are required and there is still limited experience to identify the patients that would benefit from this strategy (25,26).

This study has two main limitations. On the one hand, it is a single-centre study with a small sample size. On the other hand, although the data collection of the registry is prospective, the analysis of variables and predictors was performed in a retrospective manner. Despite these limitations, this is the largest cohort of patients reported to date with SVD of MF bioprostheses treated with a self-expanding VIV-TAVI.

Conclusions

VIV-TAVI for SVD MF bioprosthesis is a safe procedure and a valid alternative to surgery in a selected group of patients in order to avoid the risks of redo surgery. This registry showed a high rate of success, low intraprocedural complications, low prevalence of long-term clinical adverse events and stable valve hemodynamics over time.

Acknowledgments

Funding: None.

Footnote

Provenance and Peer Review: This article was commissioned by the Guest Editor (Daniel Hernández-Vaquero) for the series “Structural Heart Disease: The Revolution” published in *Annals of Translational Medicine*. The article was sent for external peer review organized by the Guest Editor and the editorial office.

Conflicts of Interest: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form (available at <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2020.02.120>). The series “Structural Heart Disease: The Revolution” was commissioned by the editorial office without any funding or sponsorship. DHV served as the unpaid Guest Editor of the series and serves as an unpaid editorial board member of *Annals of Translational Medicine* from Aug 2019 to Jul 2021. CM reports other from Medtronic, outside the submitted work. The authors have no other conflicts of interest to declare.

Ethical Statement: The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (as revised in 2013). The study was approved by the IRB of our institution with the reference number 29/16. Informed consent was obtained from each patient.

Open Access Statement: This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0), which permits the non-commercial replication and distribution of the article with the strict proviso that no changes or edits are made and the original work is properly cited (including links to both the formal publication through the relevant DOI and the license). See: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

References

1. Jung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:162-72.
2. Maganti M, Rao V, Armstrong S, Feindel CM, Scully HE, David TE. Redo Valvular Surgery in Elderly Patients. *Ann Thorac Surg* 2009;87:521-5.
3. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis - From patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med*

- 2014;371:744-56.
4. Diaz R, Hernandez-Vaquero D, Alvarez-Cabo R et al. Long-term outcomes of mechanical versus biological aortic valve prosthesis: Systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;158:706-714.e18.
 5. Lopez S, Meyer P, Teboul J, et al. Transcatheter valve-in-valve implantation in a degenerated very small Mitroflow prosthesis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018;27:850-5.
 6. Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, et al. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *JAMA* 2014;312:162-70.
 7. Leontyev S, Borger MA, Davierwala P, et al. Redo aortic valve surgery: Early and late outcomes. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1120-6.
 8. de Freitas Campos Guimarães L, Urena M, Wijeyesundera HC, et al. Long-Term Outcomes After Transcatheter Aortic Valve-in-Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:e007038.
 9. Díaz R, Hernández-Vaquero D, Silva J, et al. Early Structural Valve Deterioration of the Mitroflow Aortic Bioprosthesis: Will the New Anticalcification Treatment Change Anything? Response. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017;70:1153.
 10. Pascual I, Avanzas P, Hernández-Vaquero D, et al. Self-expanding transcatheter aortic valve implantation for degenerated Mitroflow bioprosthesis: Early outcomes. *Int J Cardiol* 2019;287:53-8.
 11. Díaz R, Hernandez-Vaquero D, Silva J, et al. Real Structural Valve Deterioration of the Mitroflow Aortic Prosthesis: Competing Risk Analysis. *Rev Esp Cardiol* 2017;70:1074-81.
 12. Sénage T, Le Tourneau T, Foucher Y, et al. Early structural valve deterioration of mitroflow aortic bioprosthesis: Mode, incidence, and impact on outcome in a large cohort of patients. *Circulation* 2014;130:2012-20.
 13. Joshi V, Prosser K, Richens D. Early prosthetic valve degeneration with Mitroflow aortic valves: Determination of incidence and risk factors. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;19:36-40.
 14. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document†. *Eur Heart J* 2012;33:2403-18.
 15. Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, et al. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: A consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017;38:3382-90.
 16. Spaziano M, Mylotte D, Thériault-Lauzier P, et al. Transcatheter aortic valve implantation versus redo surgery for failing surgical aortic bioprostheses: A multicentre propensity score analysis. *EuroIntervention* 2017;13:1149-56.
 17. Gozdek M, Raffa GM, Suwalski P, et al. Comparative performance of transcatheter aortic valve-in-valve implantation versus conventional surgical redo aortic valve replacement in patients with degenerated aortic valve bioprostheses: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:495-504.
 18. Auffret V, Puri R, Urena M, et al. Conduction disturbances after transcatheter aortic valve replacement: Current status and future perspectives. *Circulation* 2017;136:1049-69.
 19. Sang SLW, Beute T, Heiser J, et al. Early Outcomes for Valve-in-valve Transcatheter Aortic Valve Replacement in Degenerative Freestyle Bioprostheses. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2018;30:262-8.
 20. Adamo M, Fiorina C, Curello S, et al. Self-expanding transcatheter aortic valve implantation for degenerated small Mitroflow bioprosthesis: Early and midterm outcomes. *EuroIntervention* 2017;13:e1032-e1039.
 21. Virtanen MPO, Eskola M, Jalava MP, et al. Comparison of Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement vs Surgical Aortic Valve Replacement Among Patients With Aortic Stenosis at Low Operative Risk. *JAMA Netw open* 2019;2:e195742.
 22. Gleason TG, Reardon MJ, Popma JJ, et al. 5-Year Outcomes of Self-Expanding Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2687-96.
 23. Didier R, Eltchaninoff H, Donzeau-Gogue P, et al. Five-year clinical outcome and valve durability after transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients FRANCE-2 registry. *Circulation* 2018;138:2597-607.
 24. Pibarot P, Simonato M, Barbanti M, et al. Impact of Pre-Existing Prosthesis-Patient Mismatch on Survival Following Aortic Valve-in-Valve Procedures. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:133-41.
 25. Sathananthan J, Sellers S, Barlow AM, et al. Valve-in-Valve Transcatheter Aortic Valve Replacement and Bioprosthetic Valve Fracture Comparing Different Transcatheter Heart Valve Designs: An Ex Vivo Bench Study. *JACC Cardiovasc*

- Interv 2019;12:65-75.
26. Nielsen-Kudsk JE, Andersen A, Therkelsen CJ, et al. High-pressure balloon fracturing of small dysfunctional

Mitroflow bioprostheses facilitates transcatheter aortic valve-in-valve implantation. *EuroIntervention* 2017;13:e1020-e1025.

Cite this article as: Pascual I, Almendárez M, Álvarez Velasco R, Adebá A, Hernández-Vaquero D, Lorca R, Díaz R, Alperi A, Cubero-Gallego H, Rozado J, Moris C, Avanzas P. Long term follow up of percutaneous treatment for degenerated Mitroflow prosthesis with self-expanding transcatheter aortic valve implantation. *Ann Transl Med* 2020;8(15):955. doi: 10.21037/atm.2020.02.120

COMUNICACIÓN ORAL EN CONGRESO EUROPEO

i248

European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care (2021) 10, Supplement 1

30.3 - Noncoronary Cardiac Intervention

Intraprocedural high degree atrioventricular block after transcatheter aortic valve replacement in patients with native versus bioprosthetic aortic valves.

Alvarez Velasco R.; Pascual Calleja I.; Avanzas Fernandez P.; Almendarez Lacayo M.; Adeba Garcia A.; Persia Paulino YR.; Vigil-Escalera Diaz M.; Moris De La Tassa C.

UNIVERSITY HOSPITAL CENTRAL DE ASTURIAS, Oviedo, Spain

Funding Acknowledgements: Type of funding sources: None.

Introduction: One of the most frequent intraprocedural complication of patients undergoing transcatheter aortic valve replacement (TAVR) is high degree atrioventricular block (HDAVB). The incidence varies from 5-20% depending on the type of valve, previous surgical valve replacement (SVR) and basal conduction disturbances.

Purpose:

The purpose of this study was to evaluate the incidence of intraprocedural HDAVB in patients undergoing TAVR in native valves versus patients with previous SVR derived for valve-in-valve TAVR (VIV-TAVR).

Methods:

Data was collected from all the patients undergoing TAVI in a single center from December 2007 to July 2019. The primary endpoint was to compare the incidence of HDAVB in patients undergoing TAVR versus patients undergoing VIV-TAVI. The secondary endpoint was to describe the differences in the baseline characteristics of patients that presented with HDAVB vs patients without HDAVB.

Results: A total of 661 patients were derived for TAVR and separated into 2 groups for analysis. 596 patients with native valves treated with TAVR and 65 patients with previous SVR treated with VIV-TAVI. The primary outcome was present in 87 patients (14,6%) in the TAVR group vs 1 patient (1,54%) in the VIV-TAVR group (p: 0,0033).

Patients with HDAVB (n = 88) had a mean age of 83,1 ± 6,26 years. The baseline EKG showed a conduction disturbance in 47,6% of the cases (50% of right bundle branch block; 21,8% of first degree AVB; 15,09% of left bundle branch block and 35,85% of left anterior fascicular block). A new permanent pacemaker was implanted in 77 (87,5%) patients.

Patients without HDAVB (n = 573) had a mean age of 82,5 ± 6,14 years. The baseline EKG showed a conduction disturbance in 28,91% of the cases (22,73% of Right bundle branch block; 25,68% of first degree AVB; 31,70% of left bundle branch block and 21,25% of left anterior fascicular block). A new permanent pacemaker was implanted in 59 (10,30%) patients.

Conclusions:

There is a very low incidence of intraprocedural HDAVB in patients undergoing VIV-TAVR compared to the rest of TAVR procedures (1,54% vs 14,6% p:0,0033). Moreover, the only predictors that associated with the development of HDAVB were previous right bundle branch block and left anterior fascicular hemiblock. The development of intraprocedural HDAVB is associated with the need of a new permanent pacemaker.

Table 1: Basal Characteristics

	No HDAVB	HDAVB	p VALUE
Age, yrs	82,6	83,1	0,453
Basal conduction disturbance	28,91 %	47,62 %	<0,0001
PPM implantation	10,3 %	85,2 %	<0,0001

Basal characteristics

Abstract Figure. Clinical characteristics by groups

Downloaded from <https://academic.oup.com/ehj/advance-article/doi/10.1093/ehj/ehab020/2141625/2260> by Hospital Universitario Central de Asturias user on 15 September 2022

