

Facultad de Medicina y Odontología
Departamento de Medicina
Programa de Doctorado en Medicina nº 3139



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

TESIS DOCTORAL

Efecto de la modificación de los niveles de antígeno
carbohidrato 125 antes del implante de prótesis valvular aórtica
percutánea sobre el pronóstico tras el implante.

Autor:

Vicente Pernias Escrig

Directores:

Prof. D. Juan Sanchis Forés

Prof. D. Julio Núñez Villota

INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

1.- Apellidos y nombre: Julio Eduardo Núñez Villota

N.I.F. 21702071-F,

Departamento/Instituto: Medicina

Centro: Universitat de Valencia. Hospital Clínic Universitari de Valencia

2.- Apellidos y nombre: Juan Sanchis Forés

N.I.F. 73941269-H,

Departamento/Instituto: Medicina

Centro: Universitat de Valencia. Hospital Clínic Universitari de Valencia

Tutor o tutora (si procede)

1.- Apellidos y nombre: Julio Eduardo Núñez Villota

N.I.F. 21702071-F,

Departamento/Instituto: Medicina

Centro: Universitat de Valencia. Hospital Clínic Universitari de Valencia

Directores/as y tutor/a, respectivamente, de la tesis doctoral: "EFECTO DE LA MODIFICACIÓN DE LOS NIVELES DE ANTÍGENO CARBOHIDRATO 125 ANTES DEL IMPLANTE DE PRÓTESIS VALVULAR AÓRTICA PERCUTÁNEA SOBRE EL PRONÓSTICO TRAS EL IMPLANTE" de D/Dña. Vicente Pernias Escrig, estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe Favorable para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: 21/11/24

Fdo.: 
JULIO
EDUARDO
NUÑEZ
VILLOTA - DNI
21702071F
Firmado digitalmente por
JULIO EDUARDO
NUÑEZ VILLOTA -
DNI 21702071F
Fecha: 2024.11.21
10:44:30 +01'00'

Director/a

Fdo.: 
JUAN|
SANCHIS|
S|FORES
Firmado digitalmente
por JUAN|
SANCHIS|FORES
Fecha:
2024.11.20
18:25:31 +01'00'

Director/a

Fdo.: 
JULIO EDUARDO
NUÑEZ VILLOTA
- DNI 21702071F
Firmado digitalmente
por JULIO EDUARDO
NUÑEZ VILLOTA - DNI
21702071F
Fecha: 2024.11.21
10:45:19 +01'00'

Tutor/a

ESCUELA DOCTORAL
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Agradecimientos:

A mi padre, a quien tanto echo de menos, que sigue siendo ejemplo desde el recuerdo.

A mi madre, por su fuerza, su constancia y su cariño infinitos, que nos ha permitido a todos seguir adelante.

A mi hermano, por haber sido el modelo a seguir durante tanto años.

A Laura, por quererme y acompañarme durante este camino y confiar en mí, incluso cuando yo no lo hacía.

Por último al Dr. Sanchis y Dr. Núñez por depositar su confianza en mí para realizar este proyecto y guiarme a lo largo de toda su elaboración.

ÍNDICE:

1. TABLAS	8
2. FIGURAS	10
3. LISTADO DE ABREVIATURAS	13
4. RESUMEN	16
5. INTRODUCCIÓN	19
5.1. Base racional y justificación	20
5.2. CA-125.	
5.2.1. Estructura y función	23
5.2.2. CA-125 como marcador no cardiaco	24
5.2.3. CA-125 como marcador en cardiología	25
5.3. Estenosis aórtica severa.	
5.3.1. Epidemiología, historia natural y síntomas	29
5.3.2. Diagnóstico	32
5.4. Tratamiento de la estenosis aórtica severa.	
5.4.1. Historia de la TAVI	33
5.4.2. TAVI vs cirugía valvular aórtica	34
5.4.3. Evaluación preTAVI.	37
5.4.3.1. Riesgo quirúrgico	37
5.4.3.2. Fragilidad	41
5.4.3.3. Comorbilidad	44
5.4.3.4. Estado funcional y calidad de vida	45
5.5. Pronóstico y eventos adversos tras la TAVI	48
6. HIPÓTESIS	53
6.1. Hipótesis principal	54

7. OBJETIVOS	55
7.1. Objetivo principal	56
7.2. Objetivo secundario	56
8. MÉTODOS	57
8.1. Diseño y población del estudio	58
8.2. Procedimientos del estudio y recogida de datos	59
8.3. Grupos de estudio	64
8.4. Tamaño muestral	65
8.5. Descripción de variables	66
8.6. Procesado de datos y análisis estadístico	72
9. RESULTADOS	74
9.1. Características basales de la población a estudio:	75
9.1.1. Distribución de subgrupos y respuesta de CA-125 a la optimización terapéutica	75
9.1.2. Características basales de la población y ajuste terapéutico	77
9.1.3. Implante de la TAVI	83
9.2. Objetivo principal:	85
9.2.1. Análisis de la variación en la calidad de vida	85
9.2.2. Análisis del pronóstico adverso	89
9.3. Objetivo secundario: Análisis de la variable muerte o ingreso por IC	91
9.3.1. Análisis de la variable muerte o ingreso por IC	91
9.3.2. Clase funcional de la NYHA	94
9.3.3. KCCQ	95
9.3.4. Mortalidad	106
9.3.5. Análisis de la evolución de los biomarcadores	108
9.3.5.1. Análisis de la variación de CA-125	108
9.3.5.2. Análisis de la variación de Nt-ProBNP	110
10. DISCUSIÓN	112
11. LIMITACIONES	125

12. CONCLUSIONES	129
-------------------------	------------

13. BIBLIOGRAFÍA	131
-------------------------	------------

14. APÉNDICES	164
----------------------	------------

14.1.	Concesión de la Beca Alfonso Medina al proyecto	165
14.2.	Kansas City cardiomyopathy questionnaire	166
14.3.	EuroSCORE	168
14.4.	EuroSCORE II	169
14.5.	Informe del comité ético de investigación de HCU Valencia	170
14.6.	Hoja de información al paciente	171

1. -TABLAS:

Tabla 1: Clinical Frailty Scale. Página: 43

Tabla 2: Distribución de las características basales y factores de riesgo cardiovascular. Página: 78

Tabla 3: Distribución de las pruebas complementarias en la visita basal. Página: 80

Tabla 4: Distribución de la puntuación de las escalas de riesgo, clase funcional, fragilidad y comorbilidad. Página: 82

Tabla 5: Distribución de las variables del ingreso e implante de TAVI. Página: 84

Tabla 6: Análisis categorizado de la evolución del KCCQ Quality of Life. Página: 87

Tabla 7: Análisis comparativo de mortalidad. Página: 106

Tabla 8: Distribución de los valores de CA-125 por subgrupos. Página: 108

Tabla 9: Distribución de los valores de Nt-ProBNP por subgrupos. Página: 110

2. -FIGURAS:

Figura 1: Estructura molecular de CA-125. Página: 24

Figura 2: Diagrama explicativo del estudio. Página: 60

Figura 3: Ajuste terapéutico según el valor basal de CA-125. Página: 62

Figura 4: Distribución de los valores basales de CA-125. Página: 75

Figura 5: Distribución del cambio del CA-125 según su nivel basal.

Página: 76

Figura 6: Distribución final de los pacientes en subgrupos. Página: 77

Figura 7: Comparación de la evaluación del riesgo preimplante. Página: 81

Figura 8: Distribución del ajuste terapéutico por subgrupos. Página: 81

Figura 9: Evolución temporal de KCCQ Quality of Life. Página: 85

Figura 10: Distribución de la evolución de KCCQ Quality of Life Score categorizado a los 3 meses. Página: 88

Figura 11: Distribución de la evolución de KCCQ Quality of Life Score categorizado a los 3 meses. Página: 88

Figura 12: Distribución del evento pronóstico adverso. Página: 90

Figura 13: Curva Kaplan-Meier de mortalidad o ingreso por insuficiencia cardíaca durante el seguimiento. Página: 91

Figura 14: Distribución del evento combinado muerte o ingreso. Página: 93

Figura 15: Evolución del % de pacientes en clase funcional NYHA I-II.

Página: 94

Figura 16: Porcentaje de mejoría cada categoría del KCCQ a 12 meses por subgrupos. Página: 95

Figura 17. Evolución temporal de KCCQ Physical Limitation Score. Página: 96

Figura 18: Análisis categorizado KCCQ Physical Limitation Score a 12 meses.
Página: 97

Figura 19: Evolución temporal de KCCQ Total Symptom Score. Página: 98

Figura 20: Distribución de la evolución de KCCQ Total Symptom Score categorizado a los 12 meses. Página: 99

Figura 21: Evolución temporal de KCCQ Social Limitation Score. Página: 100

Figura 22: Evolución temporal de KCCQ Social Limitation Score. Página: 101

Figura 23: Evolución temporal de KCCQ Overall Summary Score.
Página: 102

Figura 24: Distribución de la evolución del KCCQ Overall Summary Score categorizado a los 12 meses. Página: 103

Figura 25: Evolución temporal de KCCQ Clinical Summary Score.
Página: 104

Figura 26: Distribución de la evolución de KCCQ Clinical Summary Score categorizado a los 12 meses. Página: 105

Figura 27: Distribución de mortalidad por subgrupos. Página: 107

Figura 28: Variación de los niveles plasmáticos (U/mL) medios de CA-125.
Página: 109

Figura 29: Variación de los niveles plasmáticos medios (pg/mL) de Nt-ProBNP.
Página: 111

3. -LISTADO DE ABREVIATURAS:

- Angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP).
- Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II).
- Antígeno carbohidrato 125 (CA-125).
- Bloqueo completo de rama derecha del haz de Hiss (BCRDHH).
- Bloqueo completo de rama izquierda del haz de Hiss (BCRIHH).
- Canadian Cardiovascular Society (CCS).
- Cirugía de bypass aorto coronario (CABG).
- Clinical Frailty Scale (CFS).
- Diabetes mellitus (DM).
- Dislipemia (DLP).
- Estenosis aórtica (EAO).
- European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE).
- Fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP).
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).
- Filtrado Glomerular (FG).
- Hipertensión arterial (HTA).
- Índice de masa corporal (IMC).
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).
- Insuficiencia aórtica (IAo).
- Insuficiencia cardiaca (IC).
- Insuficiencia mitral (IM).
- Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)
- New York Heart Association (NYHA).
- Presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP).

- Proteína C reactiva (PCR).
- Prótesis valvular aórtica transcatéter (TAVI).
- Society of Thoracic Surgeons predicted risk of mortality (STS) o (STS-PROM).
- Tomografía axial computerizada (TAC).
- Valve Academic Research Consortium (VARC).

4. -RESUMEN:

Introducción: El marcador tumoral antígeno carbohidrato 125 (CA-125) es un biomarcador cardíaco emergente que se asocia a eventos adversos independientemente de los factores de riesgo conocidos de mal pronóstico. En el implante de prótesis valvular aórtica transcatéter (TAVI), los valores basales elevados de CA-125 se asocian con la mortalidad o reingresos por insuficiencia cardíaca tras la TAVI. Se desconoce si la modificación de los niveles de CA-125, intensificando el tratamiento de la insuficiencia cardíaca antes del implante, podría ser una estrategia útil para seleccionar a los mejores candidatos y en el mejor momento para el TAVI.

Hipótesis: La modificación de los niveles de CA-125 mediante la optimización del tratamiento de insuficiencia cardíaca (IC) y aumento del tratamiento diurético previamente al implante de la TAVI puede tener impacto pronóstico. Los pacientes con CA-125 basal elevado y que no se reduce tras 10 días de tratamiento intenso de la IC previo a la TAVI podrían tener peor evolución.

Objetivos:

Evaluar la influencia en el pronóstico tras la TAVI de la modificación de los valores de CA-125 previamente al implante, en la mejoría en la calidad de vida según el apartado QoL (Quality of Life) del cuestionario KCCQ analizado de forma continua, categórica y como parte de la variable pronóstico adverso a los 3 y 12 meses tras el implante de la TAVI.

Material y métodos:

Estudio cuasi-experimental, analítico, longitudinal y prospectivo en pacientes con estenosis aórtica severa e indicación de TAVI. 10 días antes del implante de la TAVI se midieron los niveles basales de CA-125 y se dividió a los pacientes según los niveles (<20 U/mL o ≥ 20 U/mL). Los pacientes con valores CA-125 ≥ 20 U/mL recibieron tratamiento intensivo de IC y se dividieron según la respuesta del marcador en pacientes respondedores (redujeron sus niveles) y no respondedores (no redujeron sus niveles). Se siguió a los pacientes durante 12 meses y se registró la puntuación en el cuestionario KCCQ a los 3 y a los 12 meses, el pronóstico adverso (muerte, o KCCQ QoL <45 o descenso ≥ 10 puntos) y la variable combinada de muerte o ingreso por IC.

Resultados:

Se incluyó 184 pacientes (115 con CA-125<20 U/mL, 46 Respondedores y 23 No Respondedores). Los pacientes con CA-125<20 U/mL y Respondedores mostraron una mejoría precoz y sostenida de la puntuación de calidad de vida en el KCCQ (18,9 puntos [IC95%, 15,7-22,1; $p<0,001$] a los 90 días, y 18,1 puntos [IC95%, 14,9-21,4; $p<0,001$] al año) y (21,1 puntos [IC95%, 15,4-26,7; $p<0,001$] y 19,5 puntos [IC95%, 13,9-25,1; $p<0,001$]) respectivamente. El grupo de No Respondedores no mejoró significativamente a 90 días ($p=0,12$), pero sí mostró una mejoría similar a los otros subgrupos al año (17,8 puntos; IC95%, 5,9-29,6; $p=0,003$).

El grupo con CA-125<20U/mL y el grupo Respondedor mostraron a los 3 meses menor probabilidad de presentar pronóstico adverso frente al grupo No Respondedor (CA-125<20U/mL vs No Respondedor OR=0,12; IC95%, 0,03-0,42; $p=0,001$; Respondedor vs No Respondedor, OR=0,27; IC95%, 0,08-0,94; $p=0,04$). En el seguimiento anual se observaron resultados similares para los CA-125<20U/mL y No Respondedor (OR = 0,28; IC95%, 0,09-0,83; $p=0,022$), mientras que la comparación entre Respondedores y No Respondedores no mostró significación estadística (OR = 0,46; IC95%, 0,15-1,48; $p=0,196$).

Durante una mediana de seguimiento de 20,7 meses, se dieron 63 (27,83%) muertes o ingresos por insuficiencia cardiaca. El análisis multivariante evidenció un menor riesgo de acontecimientos en el grupo CA-125<20 U/mL frente a no respondedores (HR = 0,28; IC95%, 0,14-0,58; $p<0,001$), y en respondedores frente a no respondedores (HR = 0,24; IC95%, 0,11-0,55; $p<0,001$).

Conclusiones:

Los pacientes con cifras elevadas de CA-125 que persisten elevadas a pesar del tratamiento diurético intensivo previamente al implante de la TAVI, presentan una mejoría en la calidad de vida más lenta y peores resultados clínicos en el seguimiento a un año.

5. -INTRODUCCIÓN:

5.1: BASE RACIONAL Y JUSTIFICACIÓN:

El marcador tumoral antígeno carbohidrato 125 (CA-125), una glicoproteína ampliamente utilizada en el seguimiento del cáncer de ovario, ha surgido como posible biomarcador de utilidad clínica en insuficiencia cardiaca (1). Las concentraciones de CA125 en plasma están correlacionadas con parámetros clínicos, hemodinámicos y ecocardiográficos relacionados con la gravedad de la enfermedad (1,2). Tiene especial interés la correlación con los signos y síntomas de sobrecarga de líquidos y la actividad inflamatoria (1). De hecho, se ha observado concentraciones elevadas de esta glicoproteína en un porcentaje elevado de los pacientes ingresados por IC aguda y que se asocian de manera independiente con mortalidad y rehospitalizaciones por IC aguda (1–3). Por ejemplo, en una reciente cohorte de 1.111 pacientes no seleccionados que ingresaron por una IC aguda, el 65% presentó valores elevados de CA-125 (3). En este contexto, el CA-125 se ha relacionado con los signos y síntomas de sobrecarga de líquidos y la mortalidad y los reingresos a los 6 meses de manera independiente de los péptidos natriuréticos y otros factores de riesgo tradicionales (1–3). Además, estudios recientes han resaltado que los cambios de este biomarcador tras los primeros meses del ingreso por IC se asocian sólidamente con el pronóstico de una manera más intensa que los cambios en los péptidos natriuréticos (4,5). Del mismo modo, esta glicoproteína he surgido como una potencial herramienta clínica para guiar el tratamiento en pacientes tras un episodio de IC. Por ejemplo, un reciente ensayo clínico aleatorizados que incluyó 380 pacientes con un ingreso reciente por IC aguda, mostró que una terapia guiada por los niveles plasmáticos de CA-125 vs. una estrategia convencional, implicó una mayor modificación de dosis de diuréticos (tanto a la alza como a la baja) y esto se tradujo en una disminución sustancial (cerca del 50%) del riesgo de reingreso por IC aguda a 1 año de seguimiento (6). Además, determinadas características, como la amplia disponibilidad, el bajo coste y la estrecha correlación entre los cambios plasmáticos y la evolución clínica, han aumentado el interés de los investigadores por el potencial de esta glicoproteína para monitorizar y guiar el tratamiento en la IC (1,4–6). En este sentido, existen evidencias que indican que los pacientes con una elevación de las concentraciones de CA-125 podrían beneficiarse de un

tratamiento descongestivo más agresivo; mientras que en aquellos con valores bajos habría que ser más prudente y evitando tratamiento depletivo intenso (6).

La predicción del riesgo en el implante percutáneo de válvula aórtica continúa siendo un verdadero reto en los pacientes ancianos con una carga de comorbilidad importante. Es probable que la identificación de los pacientes de riesgo alto o incluso prohibitivo, para los que la intervención puede resultar inútil, tenga consecuencias importantes para la selección de los pacientes (7). Los biomarcadores podrían ser un instrumento útil para su inclusión en nuevas puntuaciones de riesgo para el TAVI, con objeto de mejorar la predicción de los resultados clínicos y diferenciar por un lado a aquellos pacientes que obtendrán el máximo beneficio, y por el otro, en los que la TAVI no ofrezca beneficios clínicos. Se han evaluado los péptidos natriuréticos para la predicción del riesgo del TAVI, con resultados contradictorios (8–10). Anteriormente, se observó una asociación de la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) con la mortalidad por cualquier causa después del TAVI, que desaparecía tras un ajuste por CA-125 y otras covariables (11). La breve semivida y la alta prevalencia de edad avanzada y disfunción renal en la población tratada con TAVI podrían explicar la cuestionable utilidad de los péptidos natriuréticos para la estratificación a nivel pronóstico, la monitorización e incluso el momento de la intervención. La elevación de las troponinas cardíacas después del TAVI se ha asociado también a resultados clínicos negativos (12). No obstante, dado que esta información se obtiene después de haber realizado la intervención, este marcador no sería apropiado para la predicción del riesgo basal ni para guiar el tratamiento.

Algunas características sugieren que el CA-125 podría ser un biomarcador para predecir el riesgo en el paciente candidato a TAVI: La disponibilidad de este marcador es amplia, su empleo es coste-efectivo, tiene una semivida larga y sus niveles no parecen influirse de manera relevante por la edad, la función renal o el índice de masa corporal (1). En los pacientes con estenosis aórtica sintomática, según series recientes, el CA-125 podría estar elevado en un porcentaje importante de casos. Sus valores en este contexto muestran correlación con la intensidad de los síntomas y los resultados clínicos (13). En el TAVI, el grupo de investigación del Dr. Sanchis y Dr. Núñez ha sugerido que los valores de CA-125 elevados en

situación basal, así como su evaluación longitudinal, se asocian de manera independiente con los resultados clínicos adversos (11). Además, la información que ofrece sobre el pronóstico es independiente y adicional a la que se obtiene con sistemas de puntuación clásicamente utilizados en estos pacientes, como el Euroscore logístico (14). También hemos demostrado, que la capacidad predictiva del CA-125 es superior a la del NT-proBNP en el paciente candidato a TAVI (15).

Los mecanismos que relacionan los valores de CA-125 elevados con el aumento del riesgo de mortalidad tras el TAVI no están claros. Se han observado cifras de CA-125 altas en presencia de una mayor congestión sistémica y actividad proinflamatoria, y su presencia también tiene fuerte relación con la gravedad de la enfermedad y los resultados clínicos adversos en la insuficiencia cardiaca (1). Así pues, a los pacientes con valores altos de CA-125 en la situación inicial pre-TAVI se les puede considerar pacientes con una insuficiencia cardiaca más avanzada y con mayor grado de congestión venosa sistémica.

Tras haberse demostrado el impacto pronóstico de los niveles elevados de CA-125 pre TAVI (11,13,15). En este proyecto se investigará el efecto de la respuesta al tratamiento médico óptimo de la insuficiencia cardiaca en términos de niveles de CA-125 antes del TAVI, sobre el pronóstico tras el TAVI. Nuestra hipótesis es que una estrategia de optimización del tratamiento y la congestión previo al implante de la TAVI guiado por los valores plasmáticos de CA-125 mejorará los resultados clínicos tras el implante y podría identificar un subgrupo de pacientes (resistencia a la disminución del CA-125 con el tratamiento médico pre-TAVI) de mal pronóstico, en los que se habría que meditar cuidadosamente la indicación del TAVI.

5.2: CA-125

5.2.1: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN:

El antígeno carbohidratado 125 es una glicoproteína de membrana compleja codificada por el gen MUC16. Fue descubierta en 1981 y es la mucina asociada a membrana de mayor tamaño descrita hasta el momento. Su estructura está compuesta por un dominio extracelular altamente glicosilado, un dominio transmembrana y una cola citoplasmática corta. El dominio extracelular se divide en 3 segmentos: el N-terminal constituido por 12070 aminoácidos con alto contenido en glúcidos, seguido de un dominio formado por múltiples repeticiones en tándem de 156 aminoácidos (fundamentalmente serina, prolina y treonina) conocido como *Tandem repeat domain* y por último un dominio transmembrana al que se une través del módulo SEA (*Sea urchin Sperm protein, Enterokinasa and Agrin*) con capacidad autoproteolítica (16,17).

El CA-125 es sintetizado fundamentalmente por células mesoteliales que derivan del epitelio celómico en pleura, epicardio, trompas de Falopio, endometrio y endocérnix (18). Su rol principal en el organismo sigue sin estar completamente esclarecido. Sin embargo, si se sabe que como ocurre con el resto de mucinas transmembrana sus principales funciones son mantener la hidratación y lubricación de la superficie epitelial así como crear una barrera antiadhesiva entre los epitelios, tareas que consigue gracias a la abundante glicosilación de sus dominios extracelulares (19).

Este antígeno carbohidratado tiene además cierto rol en la respuesta inmunocelular. Se ha demostrado que atenúa la lisis por complemento de células sensibilizadas por anticuerpos (20), es capaz de inhibir la respuesta citotóxica de células Natural Killer (21) y se cree que puede tener un papel importante en la prevención del rechazo inmunológico del feto por parte de la madre durante el embarazo (22). También es capaz de unirse a la mesotelina y dicha interacción juega un papel importante en la implantación peritoneal de las células tumorales de origen ovárico (23).

5.2.2: CA-125 COMO MARCADOR NO CARDIACO

El CA-125 fue descubierto en 1981 por Bob Bast (24) y comenzó a utilizarse inicialmente como marcador para el screening de cáncer de ovario (25). Posteriormente se expandió su uso en la monitorización, la estratificación de riesgo y el pronóstico tras el tratamiento (17,26).

Sin embargo su papel no se limita al cáncer de ovario, se han demostrado valores elevados en otras neoplasias malignas como el cáncer de mama (27), mesotelioma (28), linfoma no Hodgkin (29), cáncer gástrico (30) y leiomiosarcoma (31), así como en otras patologías benignas como ascitis (32), derrame pleural (25), cirrosis (33) endometriosis (34), embarazo (35) o durante el ciclo ovulatorio (36).

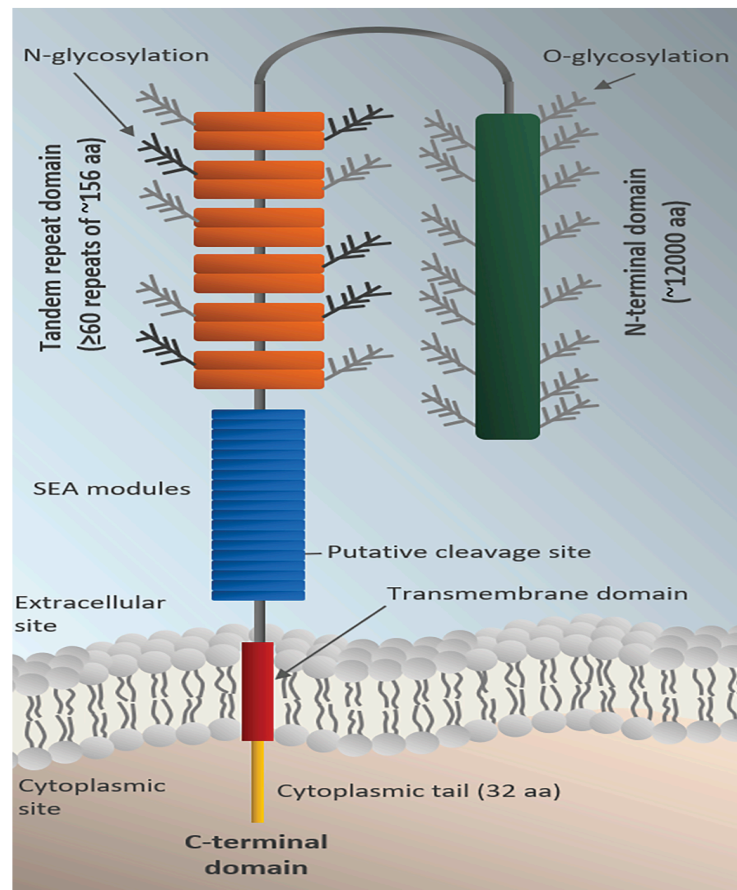


Figura 1: Estructura molecular de CA-125 (37). Imagen reproducida con permiso del autor.

5.2.3: CA-125 COMO MARCADOR EN CARDIOLOGÍA

En los últimos años este marcador ha cobrado gran relevancia en la cardiología como marcador diagnóstico y pronóstico en la insuficiencia cardiaca. El CA-125 es liberado por superficies formadas por células mesoteliales como respuesta a un estímulo de estrés mecánico o un estímulo inflamatorio y no por el músculo cardíaco (11). Existe la hipótesis de que las células mesoteliales epicárdicas inician la síntesis de CA-125 como consecuencia del daño causado por la sobrecarga de fluido y la elevada presión venosa que se produce en la insuficiencia cardiaca (38). El estrés sufrido por la sobrecarga provoca que se liberen múltiples moléculas proinflamatorias como la interleukina 1, 6 y 10 y factores de necrosis tumoral. Dichas moléculas proinflamatorias, por medio de la vía citoplasmática c-Jun N-terminal-kinasa (39) y mediante la regulación ejercida por la oxidoreductasa del retículo endoplásmico 1L (EROL1L) favorecen la expresión del gen MUC16 que a su vez regula la síntesis de CA-125 (40).

En el ámbito de la cardiología, la concentración plasmática de CA-125 informa sobre el grado de congestión extravascular presente en la IC. Fue descrito por primera vez en 1993 en pacientes con derrame pericárdico, y sus niveles séricos se relacionaron con el grado de derrame independientemente de la etiología (41). En sus inicios, se demostró la existencia de una relación positiva entre la concentración de CA-125 y la presencia de presiones altas de llenado en pacientes con insuficiencia cardiaca en lista de espera para trasplante cardíaco. Curiosamente la concentración volvía a la normalidad en la mayoría de los pacientes tras el trasplante cardíaco (42). Múltiples estudios posteriores han demostrado una asociación positiva entre los valores séricos de CA-125 y determinados parámetros clínicos como la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) (2,43) y la presencia de congestión (44). También con parámetros ecocardiográficos relacionados con la gravedad de la enfermedad, como el tamaño de la aurícula izquierda (45), el patrón de llenado mitral (46), el tamaño y función del ventrículo derecho (47,48), la gravedad de la insuficiencia tricuspídea (49), así como las presiones de llenado y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (50). Los niveles más elevados de CA-125 se dan en la fase aguda de IC y existe una relación proporcional con la clase funcional y la

duración del ingreso por IC. Se trata además de un marcador con relevancia pronóstica, sus valores se asocian de manera independiente con el riesgo de ingreso por IC aguda y con la mortalidad (2,37,47,51).

Una de las mayores ventajas que ofrece este marcador, es su potencial para monitorizar el curso clínico tras una descompensación por IC aguda, ya que los valores séricos de CA-125 se modifican paralelamente al estado clínico. Además la trayectoria longitudinal de medidas repetidas de CA-125 predice el riesgo de mortalidad a largo plazo (2,4,5,42,52). El valor de referencia ofrecido por el laboratorio como punto corte es 30U/mL, sin embargo el valor que ha demostrado hasta el momento actual ser el más útil para identificar a los pacientes con bajo riesgo de muerte o el compuesto de muerte reingreso por IC a 1 mes de <23 U/mL (53). Las variaciones de sus niveles durante las primeras semanas permiten estratificar el riesgo a corto y largo plazo (52), de hecho los pacientes con reducciones hasta valores ≤ 35 U/mL presentan menor riesgo de mortalidad en comparación con aquellos que disminuyen sus valores sin llegar a normalizar o los aumentan (4). No obstante el perfil de riesgo asociado a las concentraciones séricas elevadas de CA-125 no muestra un patrón lineal. El riesgo de ingreso por IC y mortalidad aumenta de manera exponencial conforme lo hace el CA-125, hasta llegar a un valor plateau establecido en 200 U/mL a partir del cual el riesgo aumenta en menor proporción (54).

La cinética del marcador muestra además implicaciones terapéuticas: la intensidad del tratamiento diurético se correlaciona de forma paralela al descenso de sus niveles séricos (55). En un estudio aleatorizado en pacientes ambulatorios tras un ingreso por ICA aguda, el tratamiento guiado por CA-125 produjo una mayor modificación de dosis de diuréticos y demostró reducir el riesgo del compuesto de mortalidad a 1 año o reingreso por IC aguda en comparación con el tratamiento estándar (6).

Ofrece además ventajas en comparación con otros marcadores como el NT-ProBNP. El CA-125 no presenta variaciones significativas a lo largo del espectro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (49).

En el ámbito de la estenosis aórtica (EAO) severa han sido numerosos los biomarcadores analizados para lograr una mejor estratificación del riesgo de los

pacientes previamente al implante. Entre ellos destacan los péptidos natriuréticos, las troponinas y la Galectina-3, que han demostrado una estrecha relación con mayor mortalidad (56).

Por encima de los previos sobresale el CA-125 como el más rentable y de mayor utilidad (57). El CA-125 fue relacionado con la severidad de la valvulopatía por primera vez en 2003 por D'Aloia *et al* (2). Fue estudiado en 2008 por Antonini-Canterin, *et al* (13) en 64 pacientes con EAO severa sintomática, demostrando que los niveles de CA-125 aumentaban conforme lo hacía la clase funcional de la NYHA y que los pacientes con valores más elevados presentaban peor clase funcional, peor FEVI y mayor número de eventos durante el seguimiento. Posteriormente en 2013 Husser, *et al* (11) midieron los valores de CA-125 antes del implante de una prótesis aórtica transcáteter y durante el seguimiento en 228 pacientes. Demostraron que los pacientes con valores basales elevados (>30 U/mL) presentaban tres veces más riesgo de presentar el endpoint combinado de muerte por cualquier causa, ingreso por insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o ictus. Además, se evidenció que durante el seguimiento, los pacientes que sufrieron un evento mostraban un aumento de los niveles sanguíneos de CA-125 previo al desenlace. El mismo grupo en 2016, demostró que valores elevados de CA-125 (>30 U/mL) se asociaban a mayor mortalidad tras la TAVI, y que su capacidad discriminatoria era similar al EuroSCORE logístico. La combinación de ambos parámetros permitía una mejor discriminación del riesgo de mortalidad de los pacientes que se iban a someter a una TAVI (58).

En la discriminación del riesgo preimplante, los valores aumentados de CA-125 se asocian a mayor fragilidad analizada con el Fried Physical Frailty Phenotype y supera su capacidad de discriminación de eventos adversos en pacientes sometidos a TAVI (59). El CA-125 ha demostrado su superioridad frente al NT-ProBNP para discriminar el riesgo de muerte o ingreso por IC, tanto en una medición basal aislada previa al implante como en mediciones seriadas, donde el gradiente de riesgo aumentaba conforme aumentaban los valores del marcador (15). A su vez, ha demostrado ser superior a galectina-3 en la predicción de eventos adversos tras el implante percutáneo de una válvula aórtica (60).

Los pacientes con valores elevados de CA-125 previos al implante de la

TAVI tienen en general peor perfil clínico y peor clase funcional de la NYHA, mayor prevalencia de anemia y valores elevados de proteína C reactiva (PCR) así como peor FEVI y mayor prevalencia de insuficiencia tricuspídea severa (61). Tras el implante de la TAVI, los valores de CA-125 disminuyen independientemente del valor basal al igual que ocurre con el Nt-ProBNP (62).

5.3: ESTENOSIS AÓRTICA SEVERA

5.3.1: EPIDEMIOLOGÍA, HISTORIA NATURAL Y SÍNTOMAS.

La EAO severa es la patología valvular primaria más común que requiere intervención en Europa y Norte América. Su prevalencia aumenta rápidamente como consecuencia del envejecimiento poblacional (63,64). Alrededor de dos tercios de todas las operaciones en valvulares son sustituciones aórticas, sobre todo por estenosis aórtica. La EAO tiene tres causas principales: una válvula bicúspide congénita con calcificación superpuesta, la calcificación degenerativa de una válvula anatómicamente normal y la patología reumática. La EAO calcificada o degenerativa es la causa más frecuente de EAO en adultos (65). La prevalencia de EAO moderada o grave varía entre 0,02% a 0,1% en individuos <45 años y alcanza entre un 2.8% y 4.6% de la población ≥75 años (66,67).

La valvulopatía aórtica degenerativa calcificada se caracteriza por un remodelado y engrosamiento progresivo de los velos con calcificación y fibrosis. Causado por depósito y oxidación de lipoproteínas, inflamación crónica y transformación de células intersticiales en osteoblásticas(68). Su patogenia consiste en la aparición de cambios proliferativos e inflamatorios, con acumulación de lípidos, aumento de la actividad de la enzima convertidora de angiotensina, aumento del estrés oxidativo e infiltración de macrófagos y linfocitos T; que finalmente conlleva a la formación de hueso de una forma similar a la calcificación vascular (69). La calcificación progresiva a lo largo de las bases inicialmente y posteriormente de todo el aparato valvular desemboca en la inmovilización gradual de las cúspides (65). La EAO degenerativa muestra factores de riesgo superponibles a los de la aterosclerosis vascular: elevación de los niveles plasmáticos de colesterol de lipoproteína de baja densidad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión (70). Su presencia se asocia además a factores inflamatorios y componentes del síndrome metabólico (71), y se conoce que existe cierta predisposición genética a la calcificación valvular (72). No obstante los estudios centrados en el control estricto de los factores de riesgo de progresión en la EAO, principalmente con estatinas, no han mostrado datos concluyentes sobre mejoría en el pronóstico ni han logrado una reducción en la velocidad de progresión de la enfermedad (73–75).

La calcificación progresiva de la válvula aórtica comporta una obstrucción al flujo de salida del ventrículo izquierdo que aumenta de forma gradual. La obstrucción al flujo se considera grave cuando existe una velocidad de flujo $>4\text{m/s}$, un gradiente de presión sistólica $>40\text{mmHg}$, en presencia de un gasto cardiaco normal, o un orificio aórtico eficaz calculado por ecuación de continuidad $<1\text{cm}^2$, o $<0,6\text{cm}^2/\text{m}^2$ ajustado por superficie corporal. No obstante el grado de estenosis asociado al comienzo de los síntomas varía en cada paciente y no hay ningún valor que defina la EAO sintomática. Las decisiones clínicas se basan en el estado sintomático y la situación del ventrículo izquierdo a la sobrecarga de presión junto a la gravedad hemodinámica de la obstrucción (65).

La sobrecarga de presión crónica como consecuencia de la obstrucción al flujo de salida, desencadena la hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo. El aumento del espesor miocárdico permite normalizar la poscarga de manera que se mantiene la función contráctil. Sin embargo, la hipertrofia miocárdica y la fibrosis intersticial ocasionan una disfunción diastólica que se persiste incluso tras solucionar la obstrucción (76). La respuesta del ventrículo izquierdo a la sobrecarga de presión varía según el sexo, en las mujeres predomina la hipertrofia concéntrica con paredes más gruesas y disfunción diastólica; y los hombres tienden a presentar hipertrofia excéntrica con sobrecarga parietal que evoluciona a disfunción sistólica y dilatación ventricular (65).

Los síntomas principales de la EAO son la disnea de esfuerzo, la angina de pecho, el síncope y finalmente la insuficiencia cardiaca (77,78). En muchas ocasiones el diagnóstico precede a la aparición de síntomas debido al hallazgo de un soplo sistólico. Los síntomas suelen aparecer pasados los 70 años, una o dos décadas antes si se trata de una válvula bicúspide.

La sintomatología más frecuente e inicial suele ser una menor tolerancia gradual al ejercicio físico. La disnea puede estar causada por una incapacidad para aumentar el gasto cardiaco durante el esfuerzo o bien por disfunción diastólica que conlleva a la aparición de congestión pulmonar (76).

La angina de esfuerzo ocurre en aproximadamente dos tercios de las estenosis aórticas graves y solo el 50% presentan obstrucción coronaria significativa asociada. No obstante, la presencia de angina es más común en

aquellos pacientes que combinan EAo severa y enfermedad coronaria. El angor causado por una EAo grave presenta características superponibles a la angina por enfermedad coronaria, precipitada por el ejercicio y con mejoría en reposo. En pacientes sin enfermedad coronaria asociada, la angina es secundaria a un aumento de la demanda de oxígeno por el músculo hipertrofiado combinado con un menor aporte debido a la compresión de los vasos coronarios. Su intensidad y aparición se correlaciona con el gradiente máximo de presión y el grosor del septo interventricular.

El síncope está causado por una reducción en la perfusión cerebral ocasionada durante el ejercicio. Los mecanismos fisiopatológicos que ocasionan el síncope son: el descenso de la presión arterial por vasodilatación sistémica durante el ejercicio ante un gasto cardíaco patológicamente invariable; la disfunción del mecanismo barorreceptor; y la respuesta vasodepresora secundaria a una elevación marcada de la presión sistólica del ventrículo izquierdo durante el ejercicio (65).

Existen además otras manifestaciones como la aparición de fibrilación auricular, la hipertensión pulmonar o síntomas de insuficiencia cardíaca como ortopnea, disnea paroxística nocturna, edema pulmonar o congestión venosa periférica, pero son relativamente tardíos. Por último, puede desencadenar en muerte súbita aunque de manera infrecuente y suele ocurrir en pacientes con síntomas previos.

La gravedad de la estenosis aórtica aumenta gradualmente a lo largo de 10-15 años. Existe un periodo de latencia, durante el cual la gravedad de obstrucción solo es leve a moderada y el pronóstico es similar a pacientes a aquellos sin valvulopatía (79). Conforme progresa la obstrucción, el pronóstico sigue siendo bueno mientras el paciente persista asintomático, aunque la estenosis sea grave (80). No obstante una vez aparecen los síntomas, el pronóstico empeora rápidamente a no ser que se resuelva la obstrucción. El intervalo de supervivencia entre el inicio de los síntomas y el fallecimiento es de 2 años en pacientes con IC, 3 años en aquellos con síncope y 5 años si su sintomatología es angor. La supervivencia media sin tratamiento tras la aparición de síntomas varía de 1 a 3 años (81).

5.3.2: DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EAo se fundamenta en el resultado conjunto de la exploración física y pruebas complementarias, fundamentalmente la ecocardiografía.

La exploración física se debe centrar en 4 aspectos fundamentales que son la auscultación del soplo sistólico, la evaluación del desdoblamiento del segundo tono, la palpación del latido carotídeo y la búsqueda de signos de IC. El latido carotídeo representa la onda de presión arterial. En el caso de una EAo grave el pulso carotídeo será de ascenso lento, con pico tardío y de amplitud reducida, conocido como *parvus et tardus*. Se trata de un signo de alta especificidad diagnóstica. El soplo sistólico se caracteriza por ser rudo, de intensidad mayor al final de la sístole y con irradiación a las carótidas. El estudio del segundo tono permite caracterizar la gravedad de la EAo. La calcificación e inmovilidad de los velos aórticos presentes en una EAo grave pueden hacer que el cierre valvular sea inaudible y que el sonido del cierre de la válvula pulmonar quede sepultado por el soplo sistólico o bien, que el la prolongación de la sístole del VI haga coincidir el cierre de ambas válvulas. La presencia de desdoblamiento fisiológico del segundo tono cardiaco excluye la presencia de una EAo grave.

El diagnóstico y seguimiento de la valvulopatía aórtica es fundamentalmente ecocardiográfico. Los ultrasonidos permiten definir las características anatómicas de la válvula y determinar la etiología; así como establecer la gravedad de la calcificación y el grado de hipertrofia del ventrículo izquierdo junto a la función sistólica. La ecocardiografía doppler posibilita determinar la velocidad del chorro transvalvular, calcular el gradiente de presión y estimar el área eficaz del orificio. Para establecer el diagnóstico de EAo severa se deben cumplir los siguientes parámetros: gradiente medio ≥ 40 mmHg, velocidad pico ≥ 4.0 m/s o área valvular ≤ 1 cm² (o ≤ 0.6 cm²/m²).

5.4: TRATAMIENTO DE LA ESTENOSIS AÓRTICA SEVERA

Uno de los aspectos más relevantes en el tratamiento de los adultos con EAo severa es la información al paciente sobre el curso de su enfermedad y los síntomas típicos (77,82). El paciente debe ser consciente de la relevancia de informar sobre la aparición de cualquier síntoma con la mayor brevedad posible, y aconsejar que eviten actividades físicas intensas (83).

El tratamiento de elección en adultos con EAo grave sintomática es la sustitución valvular aórtica. La sustitución valvular se debe ofrecer igualmente a pacientes con EAo grave y disfunción ventricular o cuando presenten una respuesta hipotensiva o síntomas en la prueba de esfuerzo, o bien cuando existe marcadores de progresión rápida o la EAo sea muy grave (63-65).

5.4.1: HISTORIA DE LA TAVI

La cirugía de recambio valvular aórtico fue desarrollada a partir de 1965 y ha sido la única opción terapéutica para pacientes con EAo grave durante décadas (84). Más adelante, a mitad de la década de 1980 se introdujo la valvuloplastia con balón como alternativa para pacientes inoperables con EAo significativa (85). La valvuloplastia ofrecía resultados hemodinámicos favorables inicialmente, pero pobres a largo plazo, ya que aproximadamente en 6-12 meses se producía un deterioro clínico por restenosis que obligaba a repetir el procedimiento (86,87). No fue hasta 2002 cuando se realizó el primer implante percutáneo en humanos de una válvula aórtica de pericardio bovino montada sobre un stent (88). Se implantó en un paciente de 57 años con EAo severa inoperable, con buen resultado hemodinámico. El éxito del procedimiento desencadenó la aparición de estudios posteriores que analizaron la viabilidad de esta técnica. El primero estudio concluyó con el implante exitoso en 5 de 6 pacientes de una válvula de pericardio bovino montada sobre un stent de acero inoxidable, con sistema de liberación balón expandible, por vía transeptal y acceso venoso femoral anterógrado (89). Durante 2006 y 2007 se describió por primera vez el implante exitoso de TAVI vía arterial femoral retrógrada (90) y vía transapical de válvula balón expandible (91), y se desarrollaron las válvulas percutáneas autoexpandibles (92,93).

Su uso fue progresando basándose en el riesgo quirúrgico de los pacientes.

La clasificación más extendida determina a un paciente como de bajo riesgo si su mortalidad estimada a 30 días es <4%, de riesgo , si es de 4-10%, riesgo alto si >10% y riesgo muy alto si su mortalidad estimada es >15% (94). Inicialmente se trataba de una terapia relegada a pacientes de riesgo quirúrgico extremo como opción superior al tratamiento médico (95). Poco a poco fue expandiéndose al demostrar ser no inferior a la cirugía en pacientes de muy alto y alto riesgo (96–99), de riesgo intermedio (100–107) y finalmente de bajo riesgo (108–111) hasta establecerse como una opción válida de tratamiento en pacientes con EAO severa sintomática (112). Actualmente en pacientes >75 años se considera la técnica de elección independientemente del riesgo individual (64).

5.4.2: TAVI vs. CIRUGÍA VALVULAR AÓRTICA

El incremento del uso de la TAVI ha sido escalonado. Las indicaciones han ido aumentando desde tratarse de una opción terapéutica paliativa relegada a pacientes de muy alto riesgo, hasta convertirse en una opción válida en casi todos los pacientes subsidiarios de ser tratados con una prótesis aórtica biológica (64). Decantarse entre una sustitución valvular quirúrgica o percutánea se debe basar en una valoración pormenorizada de los riesgos y beneficios de cada abordaje. Teniendo en cuenta la edad, el riesgo quirúrgico, la esperanza de vida, las comorbilidades, fragilidad y la calidad de vida, así como aspectos anatómicos y técnicos (64). La cirugía se suele recomendar en pacientes más jóvenes con bajo riesgo quirúrgico o no candidatos a TAVI (<75 años y puntuaciones en los scores de riesgo <4%) (113) y la TAVI se recomienda en general en pacientes añosos (≥75 años) o en aquellos de riesgo quirúrgico elevado (puntuaciones en los scores de riesgo >8%) (95–104) en las guías europeas (64). Las guías americanas (63) sin embargo, recomiendan para pacientes con EAO severa y <65 años o esperanza de vida >20 años, cirugía de sustitución valvular aórtica (110,114). En pacientes con EAO severa sintomática entre 65 y 80 años, sin contraindicaciones anatómicas para TAVI transfemoral, se recomienda decidir entre cirugía abierta o sustitución valvular percutánea de forma conjunta teniendo en cuenta el balance entre la longevidad esperada del paciente y la durabilidad de la válvula. En pacientes con EAO severa >80 años o con esperanza de vida <10 años y sin contraindicación para TAVI vía femoral se recomienda esta como primera opción (97–

99,101,102,108,114).

El primer estudio aleatorizado comparando ambas estrategias fue el estudio PARTNER I, con prótesis balón expandibles en pacientes con riesgo muy alto. El estudio se dividía en 2 cohortes de pacientes, la cohorte A comparaba de forma aleatoria a pacientes con riesgo alto a recibir tratamiento con TAVI transapical o transfemoral, o bien cirugía de sustitución valvular aórtica (96). La cohorte B asignaba de manera aleatoria a pacientes inoperables a ser tratado de manera conservadora o bien a someterse a un implante de TAVI transfemoral (95). En la cohorte B el uso de TAVI frente al tratamiento médico se asoció a una reducción del 20% del riesgo absoluto de muerte por cualquier causa tras 1 año de seguimiento. Tras 5 años se mantuvo la superioridad en la reducción de la mortalidad del tratamiento percutáneo (115). En la cohorte A, el uso de TAVI demostró ser no inferior a la cirugía de sustitución valvular aórtica con respecto a la mortalidad tras 1 año de seguimiento y la similitud se mantuvo tras 5 años, sobre todo en el subgrupo de acceso femoral. Tampoco hubo diferencias en el riesgo de rehospitalización, ictus, infarto de miocardio y estado funcional (98).

Posteriormente se llevó a cabo el estudio US CoreValve High Risk que comparó el tratamiento de cirugía de sustitución valvular con una prótesis percutánea autoexpandible en pacientes de alto riesgo (99). El uso de TAVI autoexpandible se asoció a un menor riesgo de mortalidad por cualquier causa durante el 1 año, siendo los resultados similares entre ambas estrategias tras 5 años de seguimiento (116).

Más adelante se confrontó el tratamiento con TAVI balón expandible y cirugía de sustitución valvular aórtica en pacientes de riesgo intermedio. El estudio PARTNER II demostró que la TAVI es no inferior a la cirugía en el compuesto de mortalidad por cualquier causa e ictus incapacitante a los 2 años de seguimiento (101). Los resultados a 5 años no mostraron diferencias en el endpoint primario combinado de mortalidad e ictus incapacitante, así como en la mejoría de la calidad de vida, sin embargo los pacientes sometidos a TAVI presentaron mayor tasa de rehospitalización y reintervención sobre la válvula aórtica (104). El estudio SURTAVI confirmó la no inferioridad de las prótesis autoexpandibles percutáneas tras 2 años de seguimiento (103).

Por último, se diseñaron estudios para comparar el tratamiento mediante el uso de TAVI con el recambio quirúrgico valvular aórtico. Inicialmente, el estudio NOTION incluyó por primera vez pacientes de bajo riesgo quirúrgico y los trató con válvulas autoexpandibles (100) o cirugía. No hubo diferencias en el endpoint combinado de infarto de miocardio, ictus o mortalidad por cualquier causa al año de seguimiento, y los resultados se mantuvieron en el seguimiento a 5 años (105). Más adelante se publicó el estudio PARTNER III, con válvulas balón expandibles en pacientes de bajo riesgo (108), los resultados mostraron un mejor resultado en los pacientes sometidos a TAVI con menor tasa de muerte por cualquier causa, ictus o rehospitalización a 1 año de seguimiento. Finalmente el estudio Evolut Low Risk analizó en pacientes exclusivamente de bajo riesgo los resultados de las prótesis percutáneas autoexpandibles (109) demostrando la no inferioridad comparado con cirugía cardíaca a 2 años.

5.4.3: EVALUACIÓN PRETAVI

La estenosis aórtica es una patología heterogénea, la elección de la mejor estrategia terapéutica debe ser estudiada por el Heart Team de forma cuidadosa en todos los pacientes (63). Cuando ambas opciones son válidas, una de las consideraciones principales es el ratio entre la durabilidad de la válvula y la esperanza de vida del paciente. Los límites de edad son solo un punto de partida ya que la esperanza y la calidad de vida se puede ver afectada por diversos factores como comorbilidades, fragilidad, demencia y el riesgo quirúrgico.

5.4.3.1: Riesgo quirúrgico

En la práctica clínica habitual, la elección del abordaje percutáneo o quirúrgico de la estenosis aórtica severa según el riesgo del paciente se basa en una combinación de juicio clínico, índices de fragilidad y varias escalas de riesgo quirúrgico. Entre ellas destacan el Society of Thoracic Surgeons – predicted risk of mortality (STS-PROM) score (117,118), el EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) (119), EuroSCORE logístico (120) y el EuroSCORE II (121). Las escalas de riesgo quirúrgico han sido utilizadas en los registros TAVI desde sus inicios (95,96,122), estableciéndose como herramienta principal de discriminación a la hora de determinar la mejor estrategia terapéutica. Sin embargo, su capacidad de predecir riesgo no es idónea (123,124) debido a que han surgido a partir de cohortes de pacientes que van a someterse a cirugía cardíaca y tienden sobreestimar el riesgo real (96,101,125). Además, se han demostrado incapaces de discernir entre los pacientes de alto riesgo y aquellos en los que puede ser fútil la TAVI. A pesar de que han surgido diversos modelos predictivos específicos para TAVI como el GAVS-II (126), OBSERVANT (127), FRANCE-2 (128) o el TVT (129) que han sido posteriormente validados (130,131), ninguno ha desbancado al STS-PROM y EuroSCORE II, y actualmente son los scores recomendados por el documento de consenso europeo sobre TAVI: Valve Academic Research Consortium (VARC -2) (132) y por las guías de práctica clínica europeas (64) y americanas (63).

El STS-PROM calcula el riesgo de mortalidad y morbilidad quirúrgica en

pacientes que se van a someter a cirugía cardíaca basándose en características clínicas y demográficas (133). La escala de riesgo se basa en los resultados de las cirugías cardíacas realizadas en EEUU durante el período entre 2002 y 2006. Presenta dos características diferenciales con respecto al resto de scores de riesgo quirúrgico, por un lado ofrece un modelo de riesgo distinto para cada una de las posibles cirugías cardíacas. Por otro lado, estima diversos riesgos como la insuficiencia renal, ictus permanente, ventilación prolongada, infección de la herida esternal, reintervención, morbilidad y mortalidad, y que la duración de ingreso sea corta o larga y no se limita solo a la mortalidad quirúrgica.

Las guías de práctica clínica europeas y americanas defienden que el STS aporta una medida útil sobre el grado de comorbilidad y puede ayudar a identificar a los pacientes que se beneficiarían de la TAVI (63,64). No obstante, tiende a sobrestimar la mortalidad en pacientes ancianos. Ha sido comparado previamente con EuroSCORE y EuroSCORE II (134) con resultados contradictorios; han demostrado adecuada correlación entre ellos en el ámbito de la TAVI (125) aunque en general parece que el STS-PROM tiene mayor capacidad de predicción mortalidad a 30 días en pacientes sometidos a TAVI (135).

Las variables que tiene en cuenta el STS-PROM son las siguientes: edad, género, raza, financiación, peso y altura, hematocrito, recuento de células blancas y plaquetas, creatinina, presencia de hipertensión arterial, necesidad de diálisis, inmunosupresión, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular, antecedentes personales de radiación mediastínica, antecedentes personales de cáncer en los 5 años previos, antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz, síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS), enfermedad hepática, estado neurológico, síncope, diabetes, endocarditis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), distribución y severidad de enfermedad carotídea, consumo de drogas ilegales, abuso de tabaco, necesidad de oxigenoterapia domiciliaria, antecedentes de cardiopatía isquémica, distribución y grado de afectación así como su situación al ingreso, insuficiencia cardíaca y clase funcional de la NYHA, presencia de shock cardiogénico, fibrilación o flutter, presencia de bloqueo auriculoventricular de 2º o 3º grado o bien enfermedad del seno, presencia de taquicardia o fibrilación ventricular, necesidad de drogas inotrópicas, tratamiento con P2Y12, Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

(IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II), tratamiento con betabloqueantes, esteroides, fármacos que actúan sobre la glicoproteína anti IIb/IIIa, necesidad de resucitación cardiopulmonar, número de arterias coronarias enfermas y grado de afectación de la arteria descendente anterior, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, presencia de valvulopatías y grado de severidad, etiología de las valvulopatías, tipo de intervención valvular (1ª intervención o reintervenciones), urgencia de la intervención y la necesidad de sistemas de asistencia ventricular. El cálculo se puede realizar en la web creada por la sociedad de cirujanos torácicos: The Society of Thoracic Surgeons.

El EuroSCORE es una herramienta aceptada para estimar el riesgo quirúrgico en pacientes que van a someterse a TAVI. La estimación del riesgo se obtiene de los resultados observados en 19030 pacientes consecutivos intervenidos de cualquier tipo de cirugía cardíaca en 8 países europeos distintos durante 1995, fue publicado inicialmente como un modelo aditivo (119) y posteriormente se desarrolló como modelo logístico (120). Permite estimar el riesgo de mortalidad quirúrgico a 30 días e intrahospitalario durante el ingreso, pero tiende a sobrestimar la mortalidad (136). Para solucionar dicho inconveniente, se actualizó el score y se creó 10 años más tarde el EuroSCORE II. Basado en 22381 pacientes sometidos a cirugía cardíaca en 43 países de todo el mundo durante 2010, que introdujo nuevas variables como la limitación de movilidad, convirtiéndose en una herramienta más fiable en pacientes de alto riesgo (137). El EuroSCORE y EuroSCORE logístico se realizan de igual manera, el cuestionario se divide en 3 apartados:

Factores del paciente: edad, sexo, antecedente de enfermedad pulmonar crónica (requiere tratamiento prolongado con broncodilatadores o esteroides), antecedente de arteriopatía extracardíaca (uno o más de las siguientes: claudicación de miembros inferiores, oclusión carotídea o estenosis >50% o cirugía vascular previa o prevista sobre la aorta abdominal, carótidas o arterias periféricas), presencia de disfunción neurológica (daño neurológico que afecte severamente a la deambulación o a la actividad cotidiana), antecedente de cirugía cardíaca previa (cirugía cardíaca que haya requerido apertura del pericardio), creatinina >2,3mg/dL en el preoperatorio, endocarditis activa (tratamiento

antibiótico por endocarditis en el momento de la cirugía), y situación preoperatoria crítica (una o más de las siguientes: taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o muerte súbita recuperada, masaje cardiaco preoperatorio, ventilación mecánica previa a la anestésica, inotrópicos preoperatorios, balón de contrapulsación preoperatorio o fracaso renal agudo preoperatorio (oliguria <10 ml/h o anuria)).

Factores cardiacos: angina inestable (angina de reposo que requiere nitratos intravenosos hasta la llegada a quirófano), FEVI, infarto agudo de miocardio reciente (en los últimos 90 días) y presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) >60mmHg.

Factores operatorios: situación de emergencia (cirugía realizada antes del próximo día de trabajo), cirugía distinta a la coronaria aislada, cirugía sobre aorta torácica y rotura septal postinfarto.

El EuroSCORE II, al igual que EuroSCORE se divide en 3 apartados y con ciertas modificaciones con respecto a su predecesor, calcula igualmente el riesgo de muerte:

Factores del paciente: modifica la creatinina >2,3mg/dL en el preoperatorio por el cálculo del aclaramiento de creatinina, sustituye la disfunción neurológica por el factor movilidad (afectación grave de la movilidad secundaria a disfunción musculoesquelética o neurológica) y añade la presencia de diabetes mellitus insulín dependiente, quedando de la siguiente manera: Edad, sexo, antecedente de enfermedad pulmonar crónica (requiere tratamiento prolongado con broncodilatadores o esteroides), antecedente de arteriopatía extracardíaca (uno o más de las siguientes: claudicación de miembros inferiores, oclusión carotídea o estenosis >50% o cirugía vascular previa o prevista sobre la aorta abdominal, carótidas o arterias periféricas), antecedente de cirugía cardiaca previa (cirugía cardiaca que haya requerido apertura del pericardio), endocarditis activa (tratamiento antibiótico por endocarditis en el momento de la cirugía), y situación preoperatoria crítica (una o más de las siguientes: taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o muerte súbita recuperada, masaje cardiaco preoperatorio,

ventilación mecánica previa a la anestésica, inotrópicos preoperatorios, balón de contrapulsación preoperatorio, aclaramiento de creatinina, movilidad (afectación grave de la movilidad secundaria a disfunción musculoesquelética o neurológica) y diabetes mellitus insulino dependiente.

Factores cardiacos: angina clase IV de la Canadian Society of Cardiology (angina de reposo, FEVI (mayor 50%, moderadamente deprimida 31-50%, pobre 21-30% y muy pobre $\leq 20\%$), infarto agudo de miocardio reciente (en los últimos 90 días) y presencia de hipertensión pulmonar (ausencia, presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) 31-55mmHg y PSAP $>55\text{mmHg}$).

Factores operatorios: cirugía en aorta torácica, urgencia (electiva: ingreso ambulatorio para cirugía; urgente: ingreso no electivo, requiere cirugía durante el ingreso actual y no pueden ser enviados a su domicilio sin haber sido intervenidos; emergente: la cirugía debe ser realizada en el mismo día; salvaje: el paciente requiere reanimación cardiopulmonar durante el traslado al quirófano) y peso de la intervención (cirugía de bypass aislado, cirugía no coronaria aislada, 2 intervenciones o 3 intervenciones). Ambos scores se pueden calcular online en la página web oficial de euroscore.

5.4.3.2: Fragilidad

La fragilidad es otro determinante fundamental que se debe valorar previamente al implante de la TAVI. Se define como el síndrome de reserva fisiológica disminuida y respuesta reducida a los estresores. Se compone de 4 componentes básicos: inactividad, debilidad, lentitud y malnutrición.

La fragilidad afecta a la mortalidad postimplante a corto y largo plazo en pacientes sometidos a TAVI (138–143), con una relación lineal y positiva. Además cada componente de la fragilidad por separado se asocia a mayor mortalidad post implante (138). Su valor pronóstico no se limita a la mortalidad; afecta también al estado funcional, la duración de la estancia hospitalaria, la calidad de vida y a la incidencia de eventos cardio y cerebrovasculares. Además la fragilidad no es una variable estable, se puede modificar con distintas intervenciones o con el tratamiento, se ha demostrado que las puntuaciones en los scores de fragilidad

durante el seguimiento disminuyen a los 6 meses, conforme disminuyen los síntomas tras la TAVI (144).

Se recomienda evaluarla como parte del estudio pre implante en todos los pacientes, para identificar a aquellos en los que la intervención puede ser fútil o con alto riesgo de presentar eventos adversos (141). Sin embargo, no existe consenso sobre cómo evaluar la fragilidad en pacientes que se van a someter al implante de una TAVI (145). Son múltiples las herramientas y puntuaciones utilizadas en la literatura (146); Ewe *et al*, demostraron que la fragilidad preoperatoria evaluada con el score Fried (147) era un predictor independiente de eventos cardiovasculares mayores (148). También se han utilizado scores complejos formados por test que evalúan el estado mental y nutricional y la actividad diaria (139), como el score Katz que mide la actividad diaria, la fuerza de prensión, la velocidad de deambulación y la albúmina sérica y que ha sido utilizado en estudios multicéntricos (149,150). Entre los distintos scores más utilizados para evaluar la fragilidad destacan el score Fried (147), Clinical Frailty Scale (CFS) (151,152), Short Physical Performance Battery (153), Bern (139), Columbia (140) y el Essential Frailty Toolset (141).

Los parámetros de fragilidad que se asocian a peor pronóstico tras el implante de TAVI son: la albúmina baja en suero (<3,5 mg/dL), que se asocia a mayor mortalidad a corto y largo plazo, seguido de la baja velocidad caminando 5 metros y la presencia de anemia (154–161).

Los índices de Fried (147) y CFS (151,152) son las dos herramientas más utilizadas para evaluar la fragilidad previamente a la intervención. El índice Fried ha demostrado de manera consistente su capacidad para identificar a los pacientes con riesgo de presentar eventos adversos (162). Además, permite identificar a los que presentan peor funcionalidad, mayor incapacidad y desnutrición así como mayor riesgo de muerte, hospitalización, sangrado y eventos cardiovasculares adversos independientemente de la edad (163). El índice de Fried identifica la fragilidad en presencia de 3 o más de los siguientes criterios: pérdida de peso no intencionada, fatiga crónica autorreferida, escasa actividad física habitual, velocidad de la marcha lenta y debilidad muscular medida mediante la fuerza de prensión manual. En caso de presentar 1 o 2 criterios se clasificará al paciente

como prefrágil. La pérdida de peso no intencionada se considera positiva cuando es superior a 4,54 kg en un año o bien si se trata de una pérdida $\geq 5\%$ del peso corporal. La fatiga crónica autorreferida la frecuencia con la que las actividades suponen un gran esfuerzo o no puede ponerse en marcha, y se considera positiva si ocurre al menos 1 o 2 días a la semana. La marcha lenta se evalúa midiendo el tiempo que tardan en caminar 4,6 metros. La actividad física habitual se mide con el cuestionario de actividad física de tiempo libre de Minnesota. Y por último, la fuerza muscular se mide mediante dinamometría de presión manual en ambas manos, ajustando el resultado según el índice de masa corporal (IMC) medido en Kg/m^2 y el sexo. A pesar de haber sido utilizado en diversos estudios sobre TAVI (149,164) como única medida de fragilidad, el índice de Fried no valora la función cognitiva y el estado psicosocial. Por ello, para obtener un estudio de fragilidad completo se debería ampliar con el análisis del CFS.

El CFS analiza dominios específicos que incluyen comorbilidad, funcionalidad y estado cognitivo. La versión actualizada de 2007 organiza a los sujetos en 9 estados de fragilidad de menor a mayor grado (165,166) (Tabla 1), frente a la original de 7 dominios (151). Valores aumentados en CFS se asocian a más eventos adversos en pacientes con estenosis aórtica severa que se van a someter a sustitución valvular, siendo mayor su capacidad predictiva en aquellos tratados con TAVI frente a los sometidos a sustitución valvular quirúrgica (167).

1: Muy en forma	Robusto, activo, energético, muy motivado y en forma. Realiza ejercicio con regularidad y en el grupo más adecuado para su edad.
2: En forma	Sin síntomas de enfermedad activa, pero menos aptos que los de la categoría 1. Muy activos ocasionalmente.
3: En forma	Con patología de base tratada. Síntomas de la enfermedad bien controlados en comparación con los de la categoría 4. No regularmente activos más allá de andar.
4: Vulnerable	Síntomas de enfermedad que limitan las actividades pero sin dependencia. No necesitan ayuda para las actividades básicas de la vida diaria. Suelen quejarse de ser “lentos”, ayuda de bastón, estar cansados durante el día.
5: Ligeramente frágil	Dependencia limitada de otros para las actividades instrumentales de la vida diaria (finanzas, transportes, actividades domésticas pesadas, administración de fármacos). Progresivamente van teniendo dificultad para salir solos, realizar compras, preparar las comidas y las actividades domésticas.

6: Moderadamente frágil	Gente que necesita ayuda para dos actividades instrumentales y no instrumentales de la vida diaria. Para realizar actividades fuera del domicilio y el cuidado del hogar. Habitualmente requieren ayuda para subir escaleras, ducharse o supervisión para vestirse.
7: Gravemente frágil	Completamente dependiente para el cuidado personal independientemente de la causa. Estable y con esperanza de vida >6 meses.
8: Fragilidad muy severa	Completamente dependiente, esperanza de vida corta y elevada vulnerabilidad a cualquier proceso.
9: Enfermedad terminal	Dependencia completa, o esperanza de vida corta (<6 meses) incluso en paciente sin fragilidad severa.

Tabla 1: Clinical Frailty Scale

5.4.3.3: Comorbilidad

La comorbilidad es un factor trascendental a tener en cuenta en la selección de los candidatos a TAVI, sobre todo en pacientes ancianos (168). Las escalas de riesgos quirúrgico no fueron diseñadas para analizar el riesgo en el abordaje percutáneo de la estenosis aórtica severa. Por tanto, hay factores primordiales en el estudio de los pacientes ancianos con EAo severa que se escapan al análisis ofrecido por los scores de riesgo quirúrgico (169). El índice de comorbilidad de Charlson (170) es un medidor global de la carga de comorbilidad. Consta de 19 componentes, con carácter sumatorio y con distinta importancia. Variables que suman 1 punto: infarto de miocardio previo, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, demencia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad reumática o del tejido conectivo, úlcera péptica y hepatopatía leve. Variables que suman 2 puntos: diabetes mellitus con o sin daño orgánico, enfermedad renal crónica moderada o grave, hemiplejía o paraplejía y tumores malignos sólidos o discrasias sanguíneas. La enfermedad hepática moderada o grave suma 3 puntos, y cualquier enfermedad tumoral sólida metastásica o la presencia de SIDA suman 6 puntos. El objetivo de este índice es clasificar las patologías concomitantes que pueden alterar la mortalidad. Conforme aumenta la puntuación de la escala, aumenta la mortalidad anual y a los 10 años. En el estudio piloto, la mortalidad a 10 años pasó de un 8% en los pacientes que presentaban una puntuación de 0, hasta el 59% en aquellos con una puntuación ≥ 3 .

Ha sido desarrollado y validado para evaluar el pronóstico y los posibles

eventos adversos en un amplio espectro de pacientes, incluidos aquellos que se van a someter a intervenciones valvulares (171,172). En el ámbito de la TAVI, el índice de Charlson se ha estudiado en una amplia cohorte de pacientes, observando que la mayoría presentan alta carga de comorbilidad, generalmente ≥ 3 puntos. Existe mala correlación con las escalas de riesgo preoperatorio, principalmente Euroscore logístico, Euroscore II y STS. La puntuación del Charlson se asocia a mayor mortalidad a largo plazo tras el implante de la prótesis, sin encontrar relación con la mortalidad a 30 días o la duración de la estancia hospitalaria (173).

5.4.3.4: Estado funcional y calidad de vida

El objetivo final de la TAVI es mejorar la calidad de vida de los pacientes. Múltiples estudios han demostrado la mejoría en calidad de vida y en supervivencia que ofrece el tratamiento percutáneo de la estenosis aórtica severa en pacientes no candidatos a cirugía (95,174–176). La evaluación de la calidad de vida y el estado funcional se realiza principalmente con dos herramientas, la clasificación de la (NYHA) sobre los síntomas de IC y el Kansas City cardiomyopathy questionnaire (KCCQ) que es una escala que evalúa los síntomas y el estado de calidad de vida. Aunque los pacientes con EAO severa pueden presentar otros síntomas, los síntomas de IC son los que predominan entre los pacientes que se someten a reemplazo valvular. Por tanto, el uso de escalas que valoran los síntomas de insuficiencia cardíaca parece ser el método más apropiado para evaluar la sintomatología y la calidad de vida en esta población.

La clasificación de la NYHA fue descrita por primera vez en 1921 (177) y se utiliza para evaluar los síntomas de IC. Clasifica a los pacientes según el criterio del médico en 4 clases funcionales: Clase I: el paciente tiene enfermedad cardíaca pero sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa fatiga, palpitaciones, disnea o angina. Clase II: el paciente tiene enfermedad cardíaca que ocasiona limitación leve de la actividad física. Se encuentran cómodo en reposo, pero la actividad física ordinaria implica fatiga, palpitaciones, disnea o angina. Clase III: el paciente tiene enfermedad cardíaca que ocasiona una limitación marcada de la actividad física. La actividad física leve implica fatiga, palpitaciones, disnea o angina. Clase IV: el paciente tiene enfermedad cardíaca que ocasiona la

incapacidad de llevar a cabo cualquier actividad física sin presentar molestias. Los síntomas de IC o angina pueden estar presentes en reposo y cualquier actividad física empeora los síntomas. Su uso ha sido amplio durante décadas en estudios sobre IC no obstante, se trata de una herramienta que ofrece una valoración aproximada sobre el estado funcional del paciente desde el punto de vista del médico (178), con un nivel de reproducibilidad bajo (56%) entre distintos médicos (179). Por tanto, al no aportar la perspectiva personal del paciente, se debe considerar preferiblemente como una medida del estado funcional más que de calidad de vida (180-181).

El método más desarrollado y utilizado para evaluar los resultados del tratamiento desde la perspectiva del paciente es el KCCQ (182). Es una herramienta que evalúa la calidad de vida relacionada con el estado de salud (health-related quality of life: HRQoL). Se trata de un cuestionario de 23 preguntas (apéndice 1) que cuantifica la limitación física, los síntomas, la autoeficacia, la interferencia social y calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardiaca. Ha sido utilizado y validado para pacientes con estenosis aórtica severa (183) que se van a someter a TAVI (184–186).

El KCCQ se divide en diferentes dominios y cada uno de ellos evalúa diversos aspectos de la repercusión de la enfermedad: la limitación física (pregunta 1); los síntomas (frecuencia: preguntas 3, 5, 7 y 9; gravedad: preguntas 4, 6 y 8; y variación con el tiempo: pregunta 2); la autoeficacia y conocimiento de la enfermedad (preguntas 11 y 12); la interferencia social (pregunta 16) y la calidad de vida (preguntas 13, 14 y 15). Las preguntas 1 y 15 se dividen en 6 y 4 apartados respectivamente. Existen además dos dominios extra; el Clinical Summary Score, que se calcula combinando los dominios de limitación física con los de frecuencia y carga sintomática; y el Overall Summary Score formado por la limitación física, frecuencia y carga sintomática, la calidad de vida y la limitación social.

El cuestionario puntúa de manera sumatoria. Se asigna a cada respuesta un valor ordinal de menor a mayor, con peor puntuación para la respuesta que implica peor funcionalidad y finalmente se suman las puntuaciones de cada dominio. A las respuestas en blanco se les asigna la puntuación media obtenida dentro de cada dominio. El sumatorio de las respuestas se transforma en una escala de rango 0 a 100 que se obtiene restando la puntuación de la escala más

baja posible, dividiendo por el rango de la escala y multiplicando por 100. Puntuaciones más altas indican menos síntomas y mayor calidad de vida. La puntuación del KCCQ se corresponde de manera adecuada con la clase funcional de la NYHA de la siguiente manera: clase I: score 75 a 100; clase II: score 60 a 74; clase III: score 45 a 59; y clase IV: score 0 a 44 (187).

Para facilitar el análisis de la variabilidad en las puntuaciones, se han creado 6 categorías ordinales para determinar los cambios relevantes (187): muerte, peor (descenso >5 puntos con respecto al basal), invariable (cambios entre -5 y 5 puntos), ligeramente mejor (aumentos entre 5 y 10 puntos), moderadamente mejor (aumentos entre 10 y 20 puntos) y mejoría sustancial (aumentos >20 puntos).

5.5: Pronóstico y eventos adversos tras la TAVI.

Durante los primeros años de la TAVI y en los análisis posteriores centrados en la evaluación del pronóstico y los eventos adversos, ha existido una gran discrepancia a la hora de medir los resultados (188-198). Con el fin de unificar y estandarizar las definiciones de los eventos adversos tras la TAVI se desarrolló en 2011 el compendio de la Valve Academic Research Consortium (199,200). Posteriormente han surgido 2 actualizaciones, VARC-2 en 2012 (132) y VARC-3 en 2021 (201). El compendio recomienda recoger numerosos eventos clínicos durante el seguimiento: mortalidad, eventos neurológicos, hospitalización o reingreso, hemorragias y transfusiones, complicaciones vasculares y relacionadas con el acceso, complicaciones cardíacas estructurales, otras complicaciones valvulares o relacionadas con el procedimiento, trastornos de la conducción o arritmias de nueva aparición, fallo renal agudo, infarto de miocardio, disfunción valvular protésica con engrosamiento de los velos y movilidad reducida, trombosis valvular clínicamente significativa, estado propioceptivo de salud del paciente y endpoints compuestos.

Es cierto que la mayoría de estudios se centran en la mortalidad como objetivo final tras la TAVI. No obstante, dada la avanzada edad de los pacientes y la alta carga de comorbilidad, la mejoría del estado funcional y la calidad de vida puede ser incluso más importante que alargar el tiempo de vida. En los pacientes con buen estado funcional previo a la TAVI, el principal beneficio radicaría en la mejoría de la supervivencia. Sin embargo, en aquellos pacientes con muy mala calidad de vida previa, la principal motivación para la TAVI sería una mejoría en la calidad de vida, y no alcanzarla se podría considerar como un fracaso. Por ello cada vez se tiende más a integrar la calidad de vida dentro de la definición de los objetivos y las variables pronósticas tras la TAVI. En este contexto, surgió la definición de “pronóstico adverso”. Dicho endpoint pretende discriminar a los pacientes que a pesar de no obtener un claro beneficio en supervivencia, van a mostrar mejoría suficiente en la calidad como para ser candidatos al tratamiento percutáneo. Ya que hasta el momento no se ha establecido cómo identificar a los pacientes que no van a mejorar funcionalmente o no van a mejorar en la supervivencia y por tanto quizá no se les debería implantar la TAVI. Con el fin de

definir qué pacientes no deberían ser candidatos al implante de la TAVI, en un subanálisis posterior del estudio PARTNER (184,202,203) se definió como “pronóstico adverso” que el paciente falleciera o presentara una puntuación en la variable calidad de vida del KCCQ <45 o si presentaba un descenso (empeoramiento) ≥ 10 puntos, por ser el endpoint que mejor reflejaba el fracaso de la TAVI. Existen otras definiciones de pronóstico adverso o futilidad como el evento compuesto de mortalidad, ictus y ausencia de mejoría en la clase NYHA (204), no obstante el pronóstico adverso es el más extendido y aceptado.

De entre los demás eventos pronósticos tras el implante de la TAVI destacan:

Mortalidad: En pacientes sometidos a TAVI establecer la causa exacta de éxitus puede resultar complejo (205) por lo que se recomienda recoger la mortalidad por todas las causas como evento clínico principal. No obstante se debe clasificar en mortalidad cardiovascular y no cardiovascular. Se considera mortalidad cardiovascular aquella que ocurre durante el procedimiento, muerte repentina o de causa desconocida o bien aquella muerte relacionada con IC, shock cardiogénico, disfunción valvular bioprostética, infarto de miocardio, ictus, tromboembolismo, hemorragia, taponamiento cardíaco, arritmia o alteración del sistema de conducción, infección cardiovascular. Si el éxitus ocurre en los 30 primeros días tras el implante o bien pasados los 30 días si el paciente permanece ingresado se considera muerte periprocedimiento. Se considera mortalidad precoz si ocurre pasados los 30 primeros días hasta 1 año tras el implante, y mortalidad tardía si ocurre pasado un 1 año.

Ingreso o rehospitalización: El reingreso hospitalario tras un procedimiento es un evento adverso de gran importancia clínica y económica. Especialmente cuando se debe a un empeoramiento por insuficiencia cardíaca como consecuencia de enfermedad valvular o miocárdica debido a su estrecha relación con un aumento de mortalidad precoz y de reingreso frecuente (206,207). Se considera rehospitalización a cualquier ingreso hospitalario o estancia en urgencias ≥ 24 h. Las hospitalizaciones programadas por patologías preexistentes se excluyen a menos que se deban a un empeoramiento de las mismas. Se considera reingreso las visitas a urgencias <24 h que implique una intensificación sustancial del tratamiento diurético o inicio de nuevas terapias. La relación de la intensificación

del tratamiento en urgencias con mortalidad cardiovascular y por cualquier causa es similar al ingreso por IC (208).

Hemorragias o transfusiones: Las complicaciones hemorrágicas son frecuentes tras una TAVI y se asocian con un aumento de mortalidad a corto y medio plazo (209–214). Más allá del propio procedimiento, son múltiples los factores que predisponen al paciente al sangrado como la insuficiencia renal, la angiodisplasia o fármacos antiagregantes y anticoagulantes (215,216). Pueden ser precoces si ocurren en los 30 primeros días o durante el tiempo que dure el ingreso, o bien tardías si ocurren más allá del día 30 tras el implante.

Complicaciones vasculares: Las complicaciones vasculares se asocian a peor pronóstico a corto y medio plazo tras el implante de TAVI. La tasa de complicaciones se sitúa en torno a 6%, siendo más frecuente en mujeres y pacientes con enfermedad arterial periférica. La mayor experiencia de los centro implantadores y la mejoría de los dispositivos de liberación de la TAVI han recudido drásticamente la aparición de complicaciones vasculares periprocedimiento (217–219). Se consideran complicaciones mayores a cualquiera de las siguientes: disección o rotura aórtica. Daño vascular arterial o venoso (perforación, rotura, disección, estenosis, isquemia, trombosis, fístula, pseudoaneurisma, hematoma) o síndrome compartimental que desencadene en muerte, sangrado mayor, isquemia visceral o de un miembro o bien daño neurológico irreversible. Embolización distal no cerebral que ocasione muerte, amputación isquemia visceral o de un miembro o bien daño visceral irreversible. Intervención vascular quirúrgica o percutánea, o bien fallo del sistema de cierre vascular que ocasione muerte, sangrado mayor, isquemia visceral o de un miembro o bien daño neurológico irreversible (220–223).

Trastornos de la conducción y arritmias: La aparición de arritmias y de nuevas alteraciones de la conducción en el electrocardiograma como el bloqueo completo de rama izquierda del haz de Hiss (BCRIHH), bloqueo completo de rama derecha del haz de Hiss (BCRDHH) o bloqueos auriculoventriculares y de arritmias como la fibrilación auricular, se encuentran entre las principales complicaciones tras la TAVI. Entre los trastornos de conducción adquieren mayor relevancia los de mayor gravedad como la aparición de un bloqueo completo de

rama o un bloqueo auriculoventricular de 3º grado debido a su estrecha relación con la necesidad de implantar un marcapasos tras el procedimiento y a que conllevan un empeoramiento pronóstico (224–233). El manejo de los trastornos de conducción sigue siendo un tema de debate hoy en día, a pesar de existir documentos de consenso para su manejo sigue sin existir un criterio unificado. En la actualidad se recomienda el manejo de las alteraciones eléctricas y la evaluación de la necesidad de implantar un marcapasos según las alteraciones basales y el desarrollo de nuevos bloqueos tras el implante (234). La nueva aparición de fibrilación auricular o flutter se define como cualquier arritmia durante la hospitalización índice con características electrocardiográficas de fibrilación o flutter auricular y dura lo suficiente para ser registrada en un electrocardiograma de 12 derivaciones o dura al menos 30 segundos en una tira de ritmo. Su manejo en el contexto de TAVI debe seguir las mismas recomendaciones clínicas que en el resto de pacientes (235-236).

Infarto de miocardio: El implante de una válvula aórtica percutánea se asocia de manera sistemática a elevación de marcadores de daño miocárdico, siendo más frecuente cuando se realiza un abordaje transapical y en pacientes con insuficiencia renal. La elevación de marcadores de daño miocárdico se asocia a menor mejoría de la FEVI y mayor mortalidad durante el seguimiento (12). El daño miocárdico perimplante se ha demostrado hasta en un 66% de los pacientes sometidos a TAVI (237). No obstante la prevalencia de síndrome coronario agudo tras el implante de una válvula percutánea se encuentra en torno al 10% siendo la mayoría de casos infarto agudo de miocardio tipo II sin elevación del segmento ST, seguido de angina inestable. Los pacientes varones y con enfermedad coronaria previa tiene más posibilidades de sufrir un IAM tras el procedimiento (238). El estudio del daño miocárdico en relación con el implante de TAVI presenta diversos retos a la hora de diagnosticarlo, clasificarlo y establecer su impacto pronóstico. Además su presencia se ve afectada por el tipo de abordaje y la prevalencia de enfermedad coronaria en pacientes que se van a someter a TAVI. Por lo que en general se recomienda el uso de la cuarta definición universal de infarto de miocardio (238) a excepción de los infartos miocardio tipo 4A y tipo 5 en los que se recomienda utilizar las definiciones modificadas de SCAI (238) y ARC-2 (239-241).

Disfunción valvular protésica: La disfunción valvular protésica es un proceso progresivo que requiere para su diagnóstico evaluaciones seguidas para determinar el estado clínico del paciente, la morfología valvular, la función y el estado hemodinámico (240). Los datos sobre la durabilidad a largo plazo de la TAVI son escasos debido a su reciente aparición y generalización, y a su uso principal en paciente ancianos. Los datos publicados en los primeros estudios sobre TAVI tanto en prótesis balón expandibles (98) como en autoexpandibles (97) demostraron que los gradientes transvalvulares permanecían similares durante el seguimiento. Registros posteriores han demostrado tasas muy bajas de disfunción valvular estructural (<5%) (241). Su aparición tras el implante de la TAVI tiene relevancia pronóstica variable pudiendo ser asintomática o bien desencadenar un desenlace fatal (242). Para su diagnóstico se recomienda el estudio ecocardiográfico seriado al mes y posteriormente anual y su comparación con un estudio basal tras el implante de TAVI que permita un adecuado seguimiento. Es conveniente que coincidan varios parámetros ecográficos para poder establecer el diagnóstico definitivo de disfunción valvular protésica (243-246). La regurgitación paravalvular es una de las complicaciones más frecuentes tras el implante de TAVI. Su incidencia se estima cercana al 50%, no obstante la regurgitación moderada o grave se encuentra alrededor del 15%. Su relevancia recae en su asociación con un aumento en la mortalidad a 30 días, al año y a dos años de seguimiento cuando se trata de una insuficiencia moderada o grave, no obstante la presencia de regurgitación leve no ha demostrado un claro impacto en el pronóstico (243,244).

6. -HIPÓTESIS:

|

6.1 Hipótesis principal:

En pacientes con estenosis aórtica severa e indicación de TAVI, la optimización del tratamiento de insuficiencia cardiaca guiado por los niveles de CA-125 antes del implante, puede tener impacto en la calidad de vida y el pronóstico durante el seguimiento. Los pacientes con valores plasmáticos de CA-125 elevados que no reducen sus niveles tras la intensificación del tratamiento de IC previamente al implante de una TAVI, podrían tener peor calidad de vida y pronóstico en el seguimiento a corto y medio plazo.

7. -OBJETIVOS:

|

7.1 Objetivo principal:

- La mejoría en la calidad de vida según el apartado QoL (Quality of Life) del cuestionario KCCQ analizado de forma continua, categórica y como parte de la variable pronóstico adverso a los 3 y 12 meses tras el implante de la TAVI.

7.2 Objetivo secundario:

- La variable combinada de muerte o ingreso hospitalario a causa de IC durante el periodo máximo de seguimiento.

-Evolución de la clase funcional NYHA.

-Cambios en la puntuación de las otras categorías del KCCQ.

-Variación en los niveles plasmáticos de CA-125 y Nt-ProBNP.

-Análisis de la mortalidad.

8. -MÉTODOS:

8.1 Diseño y población del estudio:

Estudio de intervención sin enmascaramiento. Llevado a cabo en el Hospital Clínico de Valencia, incluyendo a todos aquellos pacientes con EAo severa con indicación de TAVI procedentes del mismo centro o remitidos desde distintos hospitales de los que es centro de referencia para TAVI. Los criterios de exclusión fueron la negativa del paciente a firmar el consentimiento informado y participar en el estudio, y la presencia de un estado clínico crítico que requiriese de un procedimiento emergente. El periodo de inclusión de pacientes fue de mayo de 2018 hasta marzo de 2021. El periodo de seguimiento comenzó en agosto de 2018 y terminó en junio de 2022.

El protocolo del estudio cumple con la Declaración de Helsinki (247) y fue aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica del Hospital Clínico de Valencia el 27 de febrero de 2018.

8.2 Procedimientos del estudio y recogida de datos:

La figura 2 describe el protocolo establecido del estudio y el seguimiento realizado. Una vez los pacientes aceptaron entrar en el estudio y firmaron el consentimiento informado se les extrajo la primera analítica donde se midió el nivel de CA-125 basal.

Durante la primera visita se recopilaban las características basales de los pacientes (sexo y edad), se les pesó, se les talló y se calculó el índice de masa corporal (IMC). Se registraron los antecedentes médicos relevantes (hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DLP), diabetes mellitus (DM), tabaquismo, arteriopatía periférica, antecedente personal de accidente cerebrovascular, necesidad de diálisis, cardiopatía isquémica crónica, antecedente de angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) o cirugía de bypass aorto coronario (CABG) así como cirugía de sustitución valvular; y el tratamiento (betabloqueantes, IECA/ARA II, diurético (dosis) y antialdosterónico) expuestos tanto en el informe de solicitud de TAVI como los descritos en el sistema de información de la asistencia ambulatoria de la Conselleria de Sanitat (Abucasis).

Se realizó un ECG y se interpretó in situ, registrando el ritmo (sinusal, o fibrilación auricular/flutter auricular), la duración del intervalo PR y QRS, la presencia de bloqueos completos de rama del haz de Hiss así como la existencia de un ritmo ventricular estimulado. Se recogieron los datos del TAC (Área del anillo aórtico, diámetro del anillo aórtico y diámetro mínimo femoral) y de la coronariografía (Número de vasos enfermos, presencia de enfermedad severa de tronco coronario izquierdo). Se registraron los datos relevantes de la última ecocardiografía realizada: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, presencia de valvulopatía aórtica bicúspide, gradiente aórtico máximo y gradiente medio, área valvular aórtica, Insuficiencia mitral (IM), Insuficiencia aórtica (IAo) y presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP).

Se evaluó la clase funcional NYHA y CCS. A continuación se realizaron los test de fragilidad (Fried y Clinical Frailty Scale), se calculó el riesgo quirúrgico (STS, Euroscore log y Euroscore II), el índice de comorbilidad de Charlson y la escala de estado funcional y calidad de vida KCCQ.

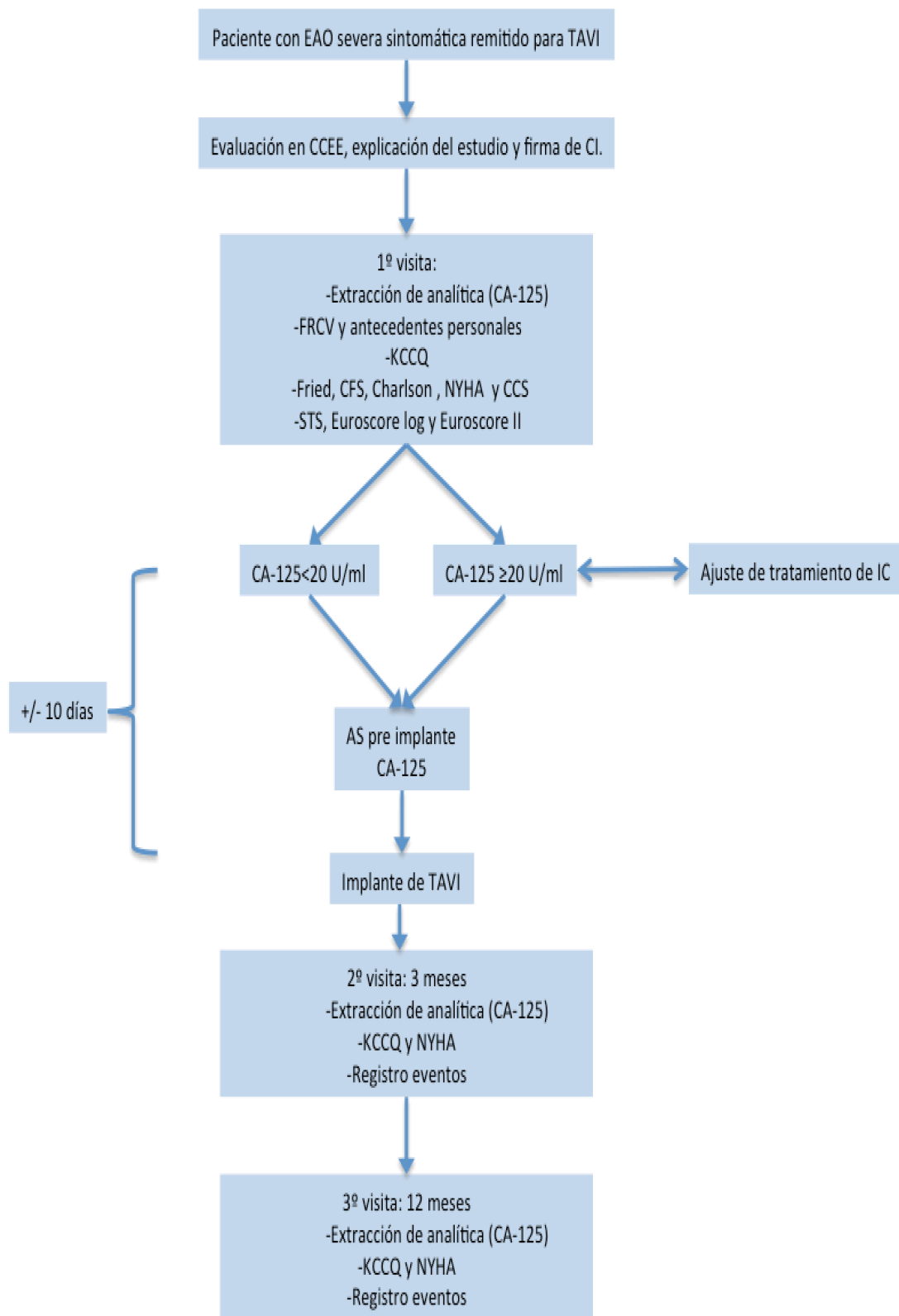


Figura 2: Diagrama explicativo del estudio.

El índice de Fried se realizó mediante entrevista con el paciente. Se preguntó por la presencia de pérdida de peso no intencionada, fatiga crónica autorreferida y se llevó a cabo el cuestionario de Minnesota sobre la actividad física de tiempo libre. Se evaluó la velocidad de la marcha midiendo cuánto tiempo tardaban en caminar 4,6 metros, se realizó la medida 3 veces y se calculó la media. Por último la fuerza muscular se midió con un dinamómetro de presión manual homologado digital Smedley III Digital Grip Strenght Tester (Creative Health®).

El CFS se analizó según los datos obtenidos durante la entrevista inicial y las respuestas ofrecidas tanto por el paciente como por sus acompañantes para evaluar el grado de fragilidad. A partir de la historia clínica se calculó el índice de comorbilidad de Charlson.

Para el cálculo del KCCQ se les realizaron los cuestionarios a los pacientes en privado para que no se vieran influenciados por sus familiares en las respuestas.

El estudio del riesgo quirúrgico se calculó en las respectivas páginas webs de cada uno de los scores. Tanto el Euroscore logístico como el Euroscore II se calcularon en: <http://www.euroscore.org/calc.html>. En todo los casos, el *weight of operation* se clasificó como *single non CABG* en Euroscore II, y como *other than isolated CABG* en el Euroscore log. El STS se calculó a través de la página web específica: <https://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/calculate>. Se eligió la opción quirúrgica: *Isolated AVR*, la raza *hispanic or latino or spanish ethnicity* y como *primary payor: non-U.S. Plan*.

Ajuste del tratamiento según el CA 125 basal:

Según el resultado de CA-125 basal se clasificó a los pacientes en 2 grupos. El grupo I estaba formado por aquellos pacientes con un valor basal de CA-125 < 20 U/ml, y el grupo II por aquellos con un valor CA-125 ≥ 20 U/ml. A los pacientes con CA-125 < 20 U/ml no se les modificó el tratamiento. Este valor se fijó como límite a partir de un trabajo previo del mismo grupo de investigación que estableció 18,4 U/ml como el punto de corte que mejor predijo muerto o reingreso por IC al año tras el implante de la TAVI (11). Los pacientes del grupo II con CA-125 ≥ 20 U/ml

fueron avisados telefónicamente o citados de nuevo para ajustarles el tratamiento según el protocolo del estudio (figura 3):

Ajuste terapéutico según valor de CA-125 basal

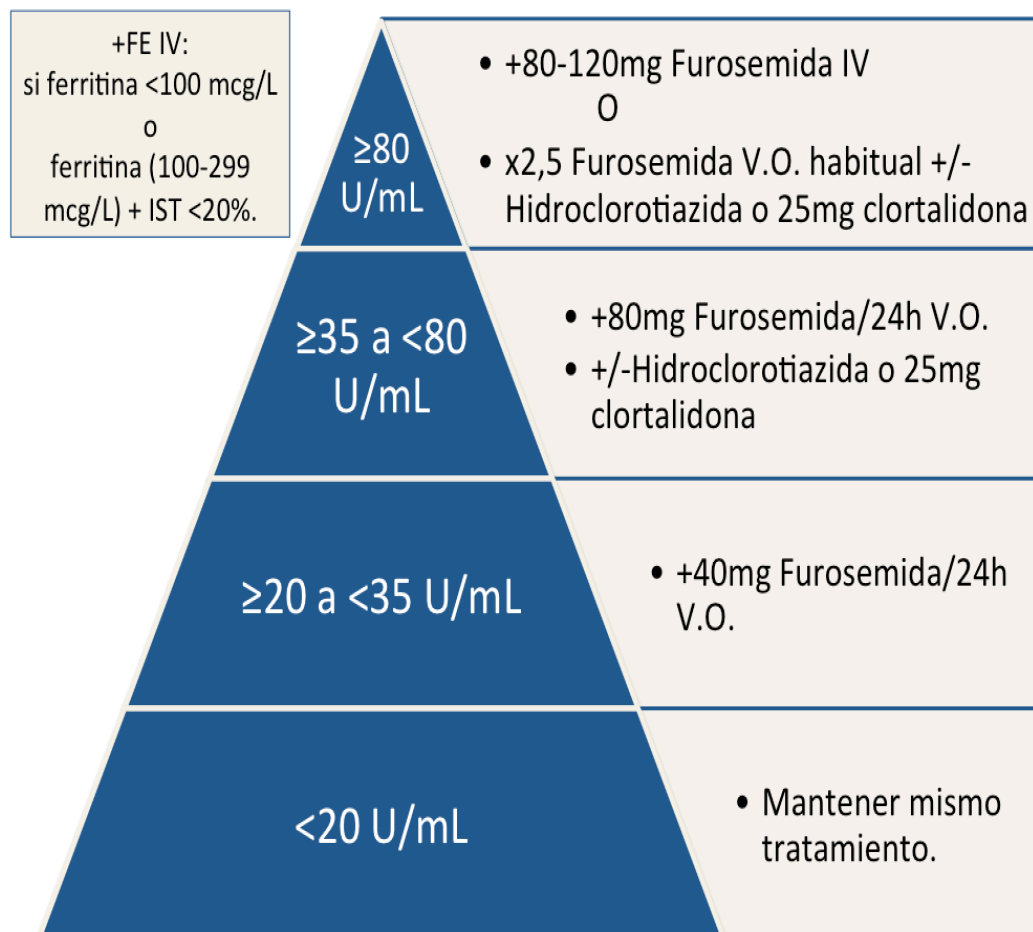


Figura 3: Ajuste terapéutico según el valor basal de CA-125.

En pacientes con CA-125 ≥ 20 pero ≤ 35 U/ml, se aumentó en 40 mg/día oral la dosis de furosemida. Si CA-125 ≥ 35 pero ≤ 80 U/ml, se aumentó al menos 80 mg/día oral la dosis de furosemida, y según el estado clínico se consideró la adición de tiazidas (hidroclorotiazida o clortalidona 25/mg/día) con seguimiento clínico y electrolítico estrecho. Por último, en pacientes con CA-125 > 80 U/ml se administró furosemida endovenosa (80-120 mg/día) o se aumentó en 2,5 veces la dosis oral de diurético que llevaba el paciente considerando la adición de tiazidas (hidroclorotiazida o clortalidona 25/mg/día). El ajuste de dosis se llevó a cabo en el hospital de día de insuficiencia cardiaca, con administración ambulatoria de furosemida iv en caso de ser necesario y con seguimiento clínico y electrolítico estrecho. Por último se consideró la administración de hierro intravenoso ante la

presencia de ferropenia definida por ferritina <100 mcg/L o ferritina entre 100-299 mcg/L con índice saturación de transferrina <20%.

Procedimiento TAVI:

Tras aproximadamente 10 días recibiendo tratamiento médico optimizado se implantó la TAVI. Previamente al implante se extrajo una nueva AS con función renal (creatinina y Filtrado Glomerular (FG)), Iones, CA-125 y NT-ProBNP. El implante de la TAVI se realizó según el protocolo habitual del centro.

Durante el proceso de implante se recogió la necesidad de predilatación y postdilatación según las características de la válvula nativa y el grado de insuficiencia aórtica angiográfica tras el implante. Se registró el tipo de vía de acceso percutáneo y el sistema de cierre de la zona de punción. Tras permanecer unas horas en la unidad de reanimación ingresaron en planta de cardiología donde se realizó la ecocardiografía previa al alta. Se consignó tanto la duración del ingreso como las posibles complicaciones surgidas durante el implante y el postimplante inmediato: complicación vascular mayor, sangrado mayor, obstrucción coronaria y shock cardiogénico según los criterios establecidos por el compendio VARC-3. Además de la necesidad de implantar un marcapasos y la presencia de éxitus durante el ingreso. El tratamiento al alta se dejó a discreción del médico responsable.

Seguimiento:

El primer seguimiento se realizó a los 90 días. Se citó a los pacientes en el hospital de día de IC donde se les extrajo la muestra sanguínea (creatinina, FG, CA-125 y Nt-ProBNP), se repitió el KCCQ, se calculó el estado funcional de la NYHA y se registraron los eventos clínicos: ingreso por IC. En caso de fallecimiento del paciente se a través de la historia clínica se recogía la fecha del exitus y el motivo del mismo. A los 12 meses se repitió el proceso de forma idéntica. Durante el estado de alarma no se implantaron TAVI de forma programada, no se incluyeron pacientes en el estudio ni se realizaron seguimientos.

8.3 Grupos de estudio:

La cohorte se dividió en 3 grupos en función de las concentraciones de CA-125. Formaron el grupo I los pacientes con un valor inicial de CA-125 < 20 U/ml. El grupo II fue constituido por los pacientes con un valor inicial de CA-125 $\geq$ 20 U/ml y se dividió posteriormente en función de la respuesta de la concentración plasmática de CA-125 a la intensificación del tratamiento diurético en dos subgrupos. Los pacientes respondedores fueron aquellos que consiguieron reducir los valores basales, los pacientes no respondedores fueron aquellos cuyos valores séricos permanecieron igual o aumentaron. Se estipuló que la reducción de los valores séricos de CA-125 tras el tratamiento fuera el determinante para clasificar a los pacientes como respondedores y no respondedores basándonos en los hallazgos de dos estudios previos. Por un lado el estudio CHANCE-HF (6) de Núñez *et al.* en el que observaron que la reducción de los valores séricos de CA-125 mediante la optimización de tratamiento diurético se asociaba a mejor pronóstico reduciendo los ingresos por IC. Y por otro lado los hallazgos de Miñana *et al.* (52) que demostraron que la ausencia de reducción de los valores seriados de CA-125 se asociaba a mayor riesgo de ingreso por IC.

8.4 Tamaño muestral:

La estimación del tamaño muestral se basó en estudios previos en los que observaron diferencias significativas en los índices del estado de salud como el KCCQ a partir del primer mes después de la TAVI y en el pronóstico adverso (184,203).

Por un lado Reynolds *et al* (184) observaron cambios significativos a 1, 6 y 12 meses en los subapartados del KCCQ en 179 pacientes sometidos a TAVI con un nivel de pérdidas <12%. Por otro lado Arnold *et al.* (203) observaron una tasa de pronóstico adverso a los 6 meses mayor al 30% y cercana al 51% al año de seguimiento.

Por último Husser *et al.* (11) establecieron que la distribución de valores elevados de CA-125 en pacientes con EAo severa sometidos a TAVI era cercana al 50%, dicha frecuencia era similar a la encontrada por Rheude *et al* (15,60).

Teniendo en cuenta una tasa de pronóstico adverso cercana al 50% y una prevalencia de valores de CA-125 elevados en pacientes con EAo severa subsidiarios de TAVI superior al 50% se calculó que el tamaño muestral necesario para un nivel del confianza de 95% y un poder estadístico del 80% eran 183 pacientes.

8.5 Descripción de variables:

8.5.1 Variables sociodemográficas:

- Sexo: Variable cualitativa dicotómica. Hombre o mujer.
- Peso: Variable cuantitativa continua medida en Kg.
- Talla: Variable cuantitativa continua medida en cm.
- Edad: Variable cuantitativa discreta medida en años.
- Índice de Masa Corporal (IMC): Variable cuantitativa continua medida en Kg/cm².

8.5.2 Factores de riesgo cardiovascular y antecedentes de interés:

- Hipertensión Arterial: Variable cualitativa, dicotómica, nominal. Definida por el diagnóstico previo o uso de tratamiento antihipertensivo.
- Dislipemia: Variable cualitativa, dicotómica, nominal. Definida por el diagnóstico previo o uso de tratamiento hipolipemiente.
- Diabetes Mellitus: Variable cualitativa, dicotómica, nominal. Definida por el diagnóstico previo o uso de tratamiento antidiabético o insulina.
- Tabaquismo: Variable cualitativa, nominal dividida en 3 categorías. Definida por el consumo actual, previo o ausente de tabaco. Se clasificó en: fumador, exfumador, no fumador.
- Arteriopatía periférica: Variable cualitativa, dicotómica, nominal. Definida por la presencia de enfermedad arterioesclerótica extracoronaria.
- Accidente Cerebrovascular: Variable cualitativa, dicotómica, nominal. Antecedente de Ictus o accidente isquémico transitorio.
- Diálisis: Variable cualitativa, dicotómica, nominal. Insuficiencia renal terminal que requiere terapia renal sustitutiva.
- Cardiopatía isquémica crónica: Variable cualitativa, dicotómica, nominal. Antecedente de Infarto agudo de miocardio, o síndrome coronario agudo.
- Angioplastia coronaria transluminal percutánea: Variable cualitativa, dicotómica, nominal. Antecedente de enfermedad coronaria revascularizada con implante de stent, balón farmacoactivo o balón simple.
- Cirugía de bypass aorto coronario: Variable cualitativa, dicotómica, nominal. Haber sido sometido a cirugía de revascularización mediante bypass aorto

coronario.

-Cirugía de sustitución valvular: Variable cualitativa, dicotómica, nominal.

Antecedente de haber sido sometido a cirugía de sustitución valvular.

8.5.3 Pruebas complementarias:

Electrocardiograma:

-Ritmo: Variable cualitativa, dicotómica, nominal. Ritmo sinusal o fibrilación auricular/flutter auricular.

-Marcapasos: Variable cualitativa, dicotómica, nominal. Presencia de ritmo ventricular estimulado.

-PR: Variable cuantitativa continua medida ms.

-QRS: Variable cuantitativa continua medida ms.

-Bloqueo Completo de Rama Derecha del Haz de Hiss o Bloqueo Completo de Rama izquierda del Haz de Hiss: Variable cualitativa, dicotómica, nominal.

Analítica sanguínea:

-Creatinina: Variable cuantitativa continua, medida en mg/dL

-Filtrado Glomerular: Variable cuantitativa continua, medida en ml/min/m²

-NA⁺: Variable cuantitativa continua, medida en mmol/L

-K⁺: Variable cuantitativa continua, medida en mmol/L

-Ferritina: Variable cuantitativa continua, medida en ng/mL

-Índice Saturación Transferrina: Variable cuantitativa continua, medida en %.

-Hemoglobina: Variable cuantitativa continua, medida en g/dL

-Leucocitos: Variable cuantitativa continua, medida en unidades x 10³/μL.

-CA-125: Variable cuantitativa continua, medida en U/mL.

-Nt-ProBNP: Variable cuantitativa continua, medida en pg/mL.

-Proteína C reactiva (PCR) Variable cuantitativa continua, medida en mg/L.

-Albúmina: Variable cuantitativa continua, medida en g/dL.

Ecocardiografía preimplante:

-Fracción de eyección del ventrículo izquierdo: Variable cuantitativa continua, medida en %.

-Válvula aórtica bicúspide: Variable cualitativa dicotómica. Presencia de fusión de velos aórticos.

-Gradiente máximo: Variable cuantitativa continua, medida en mmHg.

- Gradiente medio: Variable cuantitativa continua, medida en mmHg.
- Área valvular aórtica: Variable cuantitativa continua, medida en mm².
- Insuficiencia mitral: Variable cualitativa ordinal, dividida en 4 categorías: ausencia de IM, IM leve, IM moderada, IM grave.
- Insuficiencia aórtica: Variable cualitativa ordinal, dividida en 4 categorías: ausencia de IAo, IAo leve, IAo moderada, IAo grave.
- Presión sistólica de la arteria pulmonar: Variable cuantitativa continua, medida en mmHg.

TAC:

- Área del anillo aórtico: Variable cuantitativa continua, medida en mm².
- Diámetro del anillo aórtico: Variable cuantitativa continua, medida en mm.
- Diámetro mínimo femoral: Variable cuantitativa continua, medida en mm.

Coronariografía:

- Número de vasos enfermos: Variable cuantitativa discreta, de 0 a 3 vasos.
- Presencia de enfermedad severa de tronco coronario izquierdo: Variable cualitativa dicotómica.

8.5.4 Estado funcional preimplante y escalas de riesgo:

- Clase funcional New York Heart Association de insuficiencia cardiaca: Variable cualitativa, ordinal dividida en 4 categorías. NYHA I a IV.
- Clase funcional Canadian Cardiovascular Society de angina de esfuerzo: Variable cualitativa, ordinal dividida en 4 categorías. CCS I a IV.
- Fried: Variable cuantitativa discreta. De 0 a 5 puntos.
- Clinical Frailty Scale: Variable cuantitativa discreta. De 1 a 9 puntos.
- Índice de comorbilidad de Charlson: Variable cuantitativa discreta. De 0 a 37 puntos.
- Euroscore II: Variable cuantitativa continua. Medida en %.
- Euroscore log: Variable cuantitativa continua. Medida en %.
- STS: Variable cuantitativa continua. Medida en %.
- Kansas City cardiomyopathy questionnaire: Divide en Physical Limitation score, Total Symptom score, Quality of life score, Social limitation Score, Clinical summary score y Overall symptoms score. Todas variables cuantitativas discretas. De 0 a 100 puntos.

8.5.5 Tratamiento:

- Furosemida: Dosis máxima de furosemida total recibida en 24h. Variable cuantitativa discreta.
- Furosemida IV: Si el paciente recibe o no furosemida intravenosa. Variable cualitativa dicotómica.
- Antialdosterónico: Si el paciente recibe o no espironolactona o eplerenona. Variable cualitativa dicotómica.
- Betabloqueantes: Si el paciente recibe o no betabloqueantes. Variable cualitativa dicotómica.
- IECA/ARA II: Si el paciente recibe o no IECA/ARA II. Variable cualitativa dicotómica.
- Hierro IV: Si el paciente recibió o no ferroterapia intravenosa. Variable cualitativa dicotómica.

8.5.6 Variables del implante:

- Fecha de implante y duración del protocolo: Se recogió el día en el que se implantó la prótesis y se calculó el tiempo transcurrido desde que se realizó la analítica al aceptar participar en el estudio. Variable cuantitativa discreta, recogida en días.
- Analítica sanguínea preimplante: incluía las siguientes variables descritas previamente: Creatinina, Filtrado Glomerular, Na^+ , K^+ , CA-125 y Nt-ProBNP
- Tipo de prótesis: Balón expandible o autoexpandible. Variable cualitativa dicotómica.
- Predilatación: Necesidad de predilatación previa al implante. Variable cualitativa dicotómica.
- Postdilatación: Necesidad de postdilatación inmediata al implante. Variable cualitativa dicotómica.
- Insuficiencia aórtica angiográfica: Variable cualitativa ordinal, dividida en 4 categorías: ausencia de IAo, IAo leve, IAo moderada, IAo grave.
- Acceso percutáneo: Variable cualitativa dicotómica. Femoral u otro.
- Tipo de cierre: Variable cualitativa dicotómica. Descripción de la forma de abordar el cierre del acceso para el implante de la TAVI, puede ser quirúrgico

o con dispositivo de cierre percutáneo.

-Complicación vascular mayor: Variable cualitativa dicotómica. Según criterios VARC-3.

-Sangrado mayor: Variable cualitativa dicotómica. Sangrado mayor o de riesgo vital según criterios VARC-3.

-Obstrucción coronaria: Variable cualitativa dicotómica. Según criterios VARC-3.

-Shock cardiogénico: Variable cualitativa dicotómica. Según criterios VARC-3.

-Implante de marcapasos: Variable cualitativa dicotómica. Necesidad de estimulación cardíaca permanente tras el implante de la prótesis y antes del alta hospitalaria.

-Éxito hospitalario: Variable cualitativa dicotómica.

8.5.7 Variables al alta hospitalaria.

-Fecha al alta y duración del ingreso: Se recogió el día en el que el paciente se marchaba del alta hospitalaria y se calculaba la duración total del ingreso.

Variable cuantitativa discreta, recogida en días.

-Ecocardiografía al alta: Se recogieron las siguientes variables descritas previamente: FEVI, gradiente transprotésico máximo, gradiente transprotésico medio, insuficiencia mitral e insuficiencia aórtica.

8.5.8 Variables analizadas en el seguimiento:

En el seguimiento a los 90 días y a los 12 meses se recogieron las mismas variables:

-Fecha de seguimiento y tiempo transcurrido: Se recogió el día en el que se extrajo la analítica sanguínea y se realizaron los test del protocolo. Se calculó el tiempo total transcurrido hasta el seguimiento. Recogido en días.

-Analítica sanguínea: incluyó las siguientes variables descritas previamente: Creatinina, Filtrado Glomerular, CA-125 y Nt-ProBNP.

-Evaluación de fragilidad y estado funcional: incluyó las siguientes variables descritas previamente: Fried, CFS, NYHA y KCCQ.

-Calidad de vida: Puntuación en el apartado Quality of Life Score de la escala KCCQ.

- Pronóstico adverso: Variable cualitativa dicotómica. Definida ante la presencia de éxitus o una puntuación en la variable calidad de vida del KCCQ <45 o un descenso (empeoramiento) ≥ 10 puntos.
- Éxitus y fecha de éxitus: Variable cualitativa dicotómica. Definida según criterios VARC-3. Se calculaba el tiempo total transcurrido hasta el éxitus. Recogido en días.
- Ingreso por Insuficiencia cardiaca y fecha de ingreso: Variable cualitativa dicotómica. Definida según criterios VARC-3. Se calculó el tiempo total transcurrido hasta el ingreso. Recogido en días.

8.6 Procesado de datos y análisis estadístico:

Todos los datos del estudio se recogieron en las hojas de recogida de cálculo Microsoft® Excel® 2011 para MAC versión 14.5.7 (151005).

Las características basales de los pacientes correspondientes a variables continuas se presentan en forma de media $\pm$ desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] y las de variables cualitativas, en forma de frecuencia (porcentaje). Todas las variables se describieron tanto para la muestra total como para cada uno de los grupos de estudio. Las diferencias entre los grupos de CA125 se evaluaron con la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas y con las pruebas de Kruskal-Wallis, Wilcoxon o ANOVA para las cuantitativas.

Se utilizó un modelo de regresión mixta lineal para el análisis del objetivo principal como variable continua, para las comparaciones dentro del grupo y entre los distintos grupos a los 90 días y al año. Todos los análisis de variables de valoración continuas incluyeron el valor inicial de la variable como covariable (modelo mixto, dentro del marco del ANCOVA). Los resultados del modelo de regresión mixto lineal se presentan en forma de medias de mínimos cuadrados con los intervalos de confianza del 95% (IC95%) y los valores de p. Las covariables incluidas en los modelos de regresión mixta lineal final fueron los valores iniciales de KCCQ y las siguientes variables pronósticas cuyo interés ha sido ampliamente reconocido en este contexto: puntuación STS, puntuación de Fried, valor inicial de NT-proBNP, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, gradiente aórtico medio y dosis de furosemida.

Se aplicó un análisis de regresión logística multivariable para la variable dicotómica que combinaba la KCCQ y la muerte (pronóstico adverso), con la inclusión de las siguientes covariables: puntuación STS, puntuación de Fried, valor inicial de NT-proBNP, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, gradiente aórtico medio y dosis de furosemida.

Para el objetivo combinado secundario (muerte o reingreso hospitalario por IC), se elaboró un modelo de regresión de Cox que incluyó variables de interés ampliamente reconocido y variables que mostraron una asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante, utilizando el método escalonado retrógrado. Las covariables incluidas en el modelo de Cox final fueron las siguientes: edad, clase

funcional de la New York Heart Association, fibrilación auricular, marcapasos previo, bloqueo de rama derecha, puntuación de Fried, puntuación STS, KCCQ inicial, hemoglobina inicial, concentraciones de NT-proBNP y CA125, filtrado glomerular, gradiente aórtico medio, revascularización coronaria previa, fracción de eyección del ventrículo izquierdo y tratamiento con antagonistas del receptor de mineralocorticoides.

Para el análisis de mortalidad se realizó un análisis de regresión logística multivariable similar al utilizado para el análisis del evento principal. Se trata de un análisis puramente descriptivo, el estudio no posee la potencia estadística suficiente para obtener conclusiones del mismo.

Todos los análisis se llevaron a cabo con el programa STATA 15.1 (Stata Statistical Software, Release 15 [2017]; StataCorp LP, Estados Unidos).

9.-RESULTADOS:

9.1 Características basales de la población a estudio.

9.1.1 Distribución de subgrupos y respuesta de CA-125 a la optimización terapéutica.

El estudio final se realizó con 184 pacientes de los 258 a los que inicialmente se les implantó una TAVI durante el periodo de reclutamiento. 25 pacientes rechazaron participar en el estudio y 49 pacientes no cumplieron los requisitos del protocolo por ausencia de determinación de CA-125 basal o de evaluación del KCCQ.

Según el protocolo del estudio, inicialmente se dividió a los pacientes en 2 subgrupos según los niveles basales de CA-125. 115 pacientes (62,5%) presentaron niveles basales de CA-125 <20 U/ml y 69 pacientes valores ≥ 20 U/ml (37,5%). Entre los pacientes con valores elevados, 31 se encontraron entre ≥ 20 U/ml y <35 U/ml, 21 se encontraron en el rango entre ≥ 35 U/ml y <80 U/ml, y 17 pacientes presentaron valores ≥ 80 U/ml. A los pacientes con valores basales de CA-125 ≥ 20 U/ml se les optimizó el tratamiento, a expensas fundamentalmente de un aumento de la dosis de furosemida. Tras una mediana de 13 [8,5] días de ajuste de la medicación, se midió de nuevo el valor plasmático de CA-125.

La figura 4 muestra un gráfico representativo de la distribución de los valores basales de CA-125.

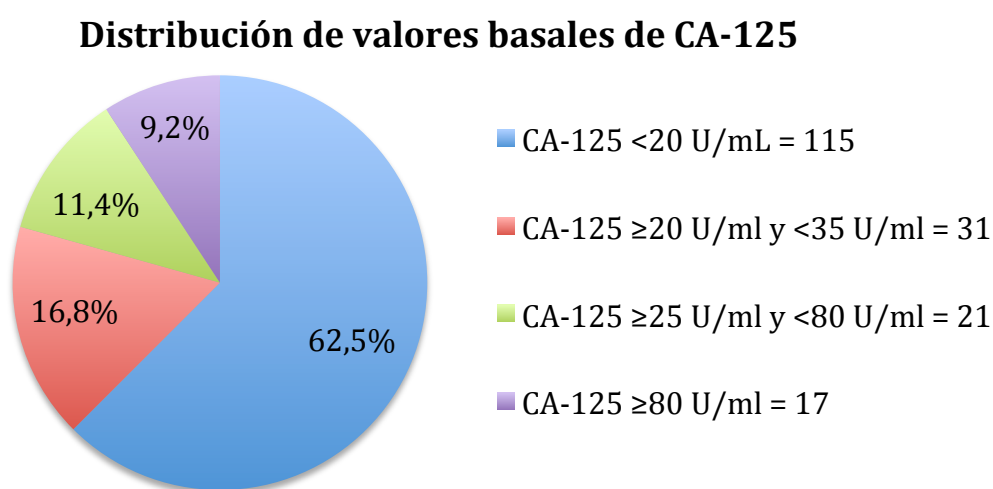


Figura 4: Distribución de los valores basales de CA-125.

Se analizó la variación de los niveles del marcador entre ambas mediciones; de los 184 pacientes, 117 (63,2%) redujeron los valores, en 27 (15,3%) no varió, y en 40 pacientes (21,5%) se produjo un aumento.

En el grupo de 115 pacientes con CA-125 <20 U/ml el valor medio en la primera medición fue de 10,95 U/mL; 68 pacientes (59,37%) redujeron los valores, 23 (19,53%) no variaron y 24 (21,1%) aumentaron. A los 10 días el valor medio fue 10,92 U/mL. Entre ambas mediciones no se encontraron cambios significativos ($p=0,342$).

En el grupo de 69 pacientes con CA-125 ≥ 20 U/ml el valor medio en la primera medición fue de 69,35 U/mL; 46 pacientes (66,67%) redujeron sus niveles, 8 pacientes (11,59%) permanecieron invariables y 15 (21,73%) sufrieron un incremento, el valor medio a los 10 días fue 73,68 U/mL, No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas mediciones ($p=0,162$).

A nivel de toda la muestra no hubo diferencias entre los niveles basales y los inmediatamente previos al implante ($33,55 \pm 5,2$ vs $35,34 \pm 6,59$) estadísticamente significativas: $p=0,84$.

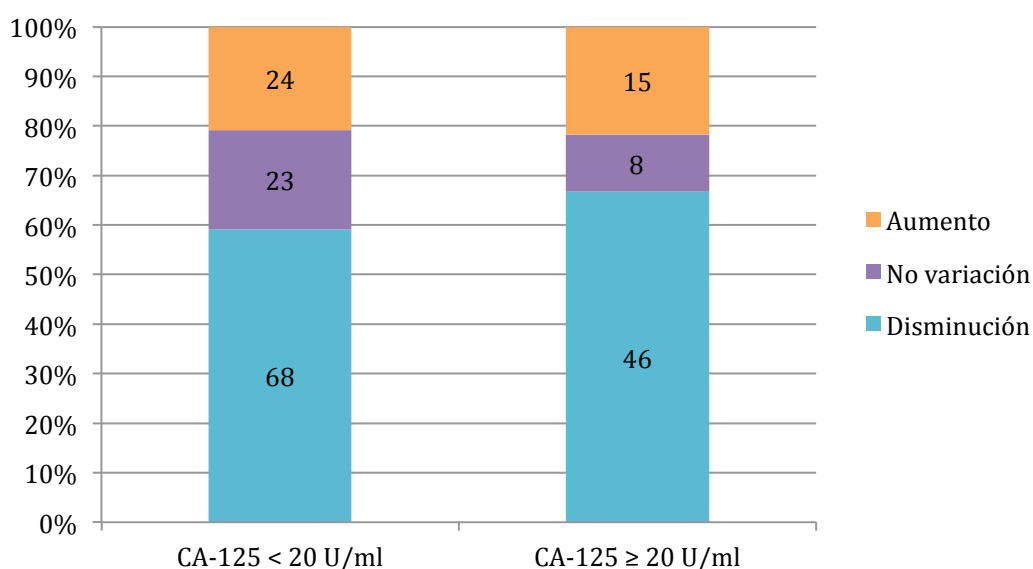


Figura 5: Distribución del cambio del CA-125 según su nivel basal.

Quedaron así tres grupos establecidos dentro de la muestra: el grupo de pacientes con valor inicial de CA-125 <20 U/ml ($n=115$; 62%), el grupo de pacientes con valor inicial ≥ 20 U/ml y que tras el ajuste terapéutico consiguió

reducir sus valores “RESPONDEDORES” (n=46; 25%), y el grupo de pacientes con valor inicial ≥ 20 U/ml y que tras el ajuste terapéutico no consiguió una reducción de sus valores “NO RESPONDEDORES” (n=23 13%).

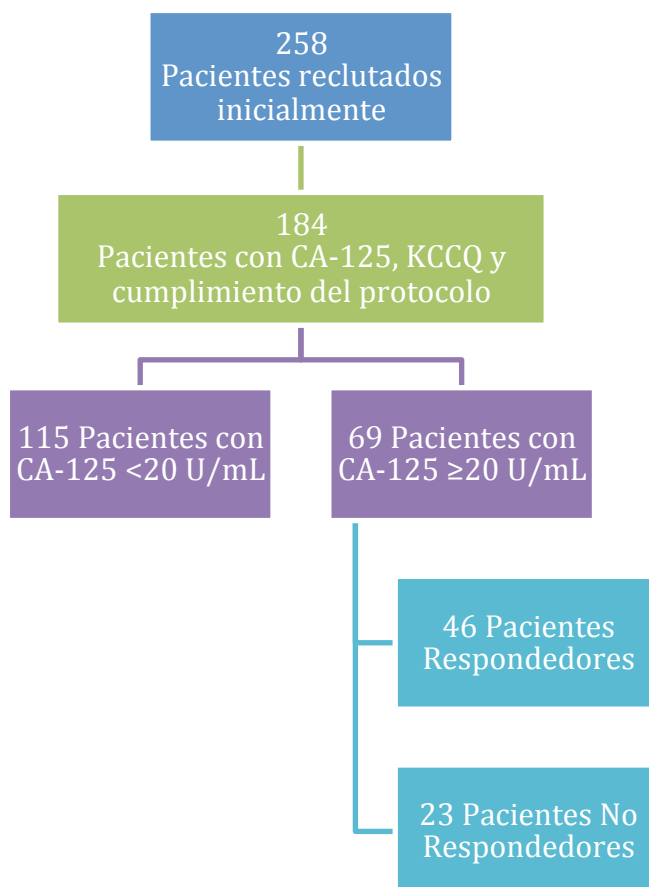


Figura 6: Distribución final del número de pacientes en subgrupos.

9.1.2 Características basales de la población y ajuste terapéutico.

De los 184 pacientes que finalmente formaron parte del estudio, más de la mitad fueron mujeres (52,2%), con una edad media en torno a los 82 años. Destacó una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, sobre todo HTA (91%), dislipemia (63%) y una alta tendencia al sobrepeso, con un IMC medio en torno a 28 Kg/m². El análisis de la distribución de las características demográficas, los factores de riesgo cardiovascular y el tratamiento previo al implante entre los tres grupos no mostró diferencias significativas a excepción de una mayor prevalencia de diálisis en pacientes con CA-125 elevado y un mayor uso de betabloqueantes en los respondedores. La tabla 2 recoge las características

basales, los factores de riesgo cardiovascular y el tratamiento de la muestra divididas por subgrupos.

CARACTERÍSTICAS BASALES					
VARIABLE	MEDIA y DESVIACIÓN ESTÁNDAR o N y (%)				P
	Total	CA-125<20 U/mL	CA-125 ≥20 U/mL Respondedores	CA-125 ≥20 U/mL No Respondedores	
Edad (años)	82,1 ±4,6	82,3 ±4,3	82,3 ±5,2	81,2 ±5	0,98
IMC (kg/m ²)	27,9 ±3,7	28 ±3,8	27,3 ±3,2	28 ±4,5	0,46
Varón	88 (47,8%)	55 (47,8%)	20 (43,5%)	13 (56,5%)	0,60
HTA	167 (91%)	104 (90,4%)	42 (91,3%)	21 (91,3%)	0,98
DLP	116 (63%)	69 (60%)	34 (73,9%)	13 (56,5%)	0,20
DM	69 (37,5%)	42 (36,5%)	18 (39,1%)	9 (39,0%)	0,93
Tabaquismo	29 (15,7%)	19 (16,5%)	6 (13%)	4 (17,4%)	0,84
Arteriopatía periférica	12 (6%)	6 (5,2%)	4 (8,7%)	1 (4,3%)	0,66
ACV	14 (6,7%)	7 (5,5%)	1 (3,8%)	6 (10,9%)	0,33
Diálisis	6 (3%)	1 (0,9%)	3 (6,5%)	2 (8,7%)	0,04*
IAM	22 (12%)	16 (13,9%)	4 (8,7%)	2 (8,7%)	0,57
Revascularización coronaria previa	34 (18%)	26 (22,6%)	4 (8,7%)	4 (17,4%)	0,12
Cirugía valvular	3 (1,6%)	1 (0,9%)	1 (2,2%)	1 (4,3%)	0,46
Betabloqueante	77 (41,8%)	43 (37%)	27 (58,7%)	7 (30,4%)	0,02*
IECA/ARA II	129 (70%)	83 (72%)	34 (74%)	12 (65%)	0,74
Antialdosterónico	21 (11,4%)	12 (10,4%)	5 (23,8%)	4 (19%)	0,63
Fe IV	16 (8,7%)	7 (6%)	7 (15%)	2 (9%)	0,17

p-valor procedente de una prueba Chi² para variables categóricas y un ANOVA factorial para variables continuas. Los valores de p expresan comparaciones globales. *p<0,05.

Tabla 2: Distribución de las características basales y factores de riesgo cardiovascular.

El análisis del ECG inicial (tabla 3) mostró una prevalencia de fibrilación auricular o flutter superior al 20% siendo mayor en el grupo de no respondedores

que en respondedores (39,1% vs 28,3%; $p<0,05$) y una prevalencia de trastornos de la conducción ventricular cercana al 25%, con mayor frecuencia de BCRDHH en no respondedores que en respondedores (31,8% VS 8,7%; $p<0,05$). La analítica sanguínea mostró FG medio de $58,4 \pm 20,6$ ml/min/m² compatible con insuficiencia renal leve-moderada y valores bajos de los marcadores del metabolismo férrico. Destaca un peor filtrado glomerular en pacientes no respondedores que en respondedores ($45,2 \pm 23,2$ mL/min/m² vs $56,7 \pm 21,9$ mL/min/m²; $p<0,005$).

En la ecocardiografía se evidenció una FEVI media en torno al 60%, aunque se observó menor prevalencia de pacientes con $FEVI \geq 50\%$ en el grupo de no respondedores frente a respondedores (65% vs 75%; $p<0,01$) con una prevalencia del 25% de IM al menos moderada e IAo al menos moderada, siendo más frecuente la IM en el grupo de respondedores que en no respondedores (39% vs 26,1%; $p<0,05$) y la presencia de IAo al menos moderada fue menos frecuente en no respondedores que en respondedores (10,9% vs 43,9%; $p<0,05$).

El análisis del estado funcional, scores de riesgo, fragilidad y comorbilidad mostró una baja prevalencia de angina, siendo en la mayoría de los casos no limitante. La gran mayoría de los pacientes se encontraron en clase funcional NYHA II y III. Los scores de riesgo quirúrgico clasificaron a los pacientes como de riesgo bajo o intermedio, no obstante se observó una alta prevalencia de fragilidad y vulnerabilidad, considerando a más de tres cuartas partes de la población estudiada como frágil. En el estudio por subgrupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la clase funcional, los scores de riesgo quirúrgico ni en las escalas de fragilidad y comorbilidad. La figura 7 y la tabla 4 muestran la distribución de los scores de riesgo así como el análisis de la evaluación de riesgo, fragilidad y comorbilidad preimplante según la respuesta del CA-125.

Los pacientes con $CA-125 \geq 20$ U/mL aumentaron una media de 40mg ($41,54 \pm 60,91$ (respondedores) vs $40,36 \pm 41$ (no respondedores); $p=0,89$) de furosemida diaria, triplicando así la dosis que recibían previamente. Los pacientes con CA-125 inicial elevado se sometieron a la misma optimización terapéutica. No se encontraron diferencias significativas en el aumento de dosis de furosemida, en los mg de furosemida total ni en el porcentaje de administración IV (figura 8).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS BASALES					
VARIABLE	MEDIA y DESVIACIÓN ESTÁNDAR o N y (%)				P
	Total	CA-125<20 U/mL	CA-125 ≥20 U/mL Respondedores	CA-125 ≥20 U/mL No Respondedores	
FA/Flutter	42 (23%)	20 (17,4%)	13 (28,3%)	9 (39,1%)	0,04*
BCRDHH	24 (13,1%)	13 (11,3%)	4 (8,7%)	7 (31,8%)	0,02*
BCRIHH	22 (12%)	9 (7,8%)	10 (21,7%)	3 (13,6%)	0,05
Portador marcapasos	11 (6%)	6 (5%)	3 (6,5%)	2 (8,7%)	0,60
Creatinina (mg/dL)	1,2 ± 0,88	1,06 ± 0,4	1,33 ± 1,2	1,47 ± 1,3	0,009*
FG basal (mL/min/m ²)	58,4 ±20,6	61,8 ±18,5	56,7 ±21,9	45,2 ±23,2	0,002*
Hb basal (g/dL)	12,5 ±1,6	12,7 ±5	12,2 ±1,8	11,8 ±1,6	0,04*
IST (%)	21,73 ± 10,68	23,3 ± 10,9	17,4 ± 7,5	20,3 ± 10,9	0,001*
Leucocitos (Ux10 ³ /μL)	7,87 ± 3,68	7,29 ± 2,3	10,42 ± 7,6	7,99 ± 3,0	0,04*
PCR (mg/L)	13,36 ± 25,83	9,61 ± 25,7	22,06 ±35,6	17,2 ± 19,5	0,1
Albúmina (g/dL)	3,75 ± 0,52	3,9 ± 0,5	3,38 ± 0,8	3,6 ± 0,4	0,001*
FEVI (%)	60,1 ±10,8	62,2 ±8,7	57,4 ±13,1	55,2 ±12,8	0,02*
FEVI≥50%	156 (85%)	106 (92%)	35 (76%)	15 (65%)	0,001*
G. Max preTAVI (mmHg)	79,45 ± 15,1	78,78 ± 13,6	83,27 ± 25,1	79,22 ± 11,8	0,66
G. Med preTAVI (mmHg)	47,1 ±11,2	46,6 ±10,8	49,0 ±13,4	45,9 ±7,4	0,39
Área valvular (cm ²)	0,75 ±0,15	0,77 ±0,15	0,7 ±0,18	0,74 ±0,15	0,12
IM al menos moderada	46 (25%)	22 (19%)	18 (39%)	6 (26,1%)	0,03*
IAo al menos moderada	47 (25,5%)	25 (21,7%)	5 (10,9%)	17 (43,9%)	0,04*
PSAP (mmHg)	44 ±13,5	41,3 ±14	46,6 ±14	49 ±14,4	0,08
Diámetro anillo aórtico (mm)	22,98 ± 2,5	22,63 ± 2,4	23,19 ± 3,2	23,71 ± 2,5	0,041*
Enf. coronaria significativa	57 (31%)	36 (32%)	14 (30,4%)	7 (30,4%)	0,98

p-valor procedente de una prueba Chi² para variables categóricas y un ANOVA factorial para variables continuas. Los valores de p expresan comparaciones globales. *p<0,05.

Tabla 3: Distribución de las pruebas complementarias en la visita basal.

Evaluación del riesgo preimplante

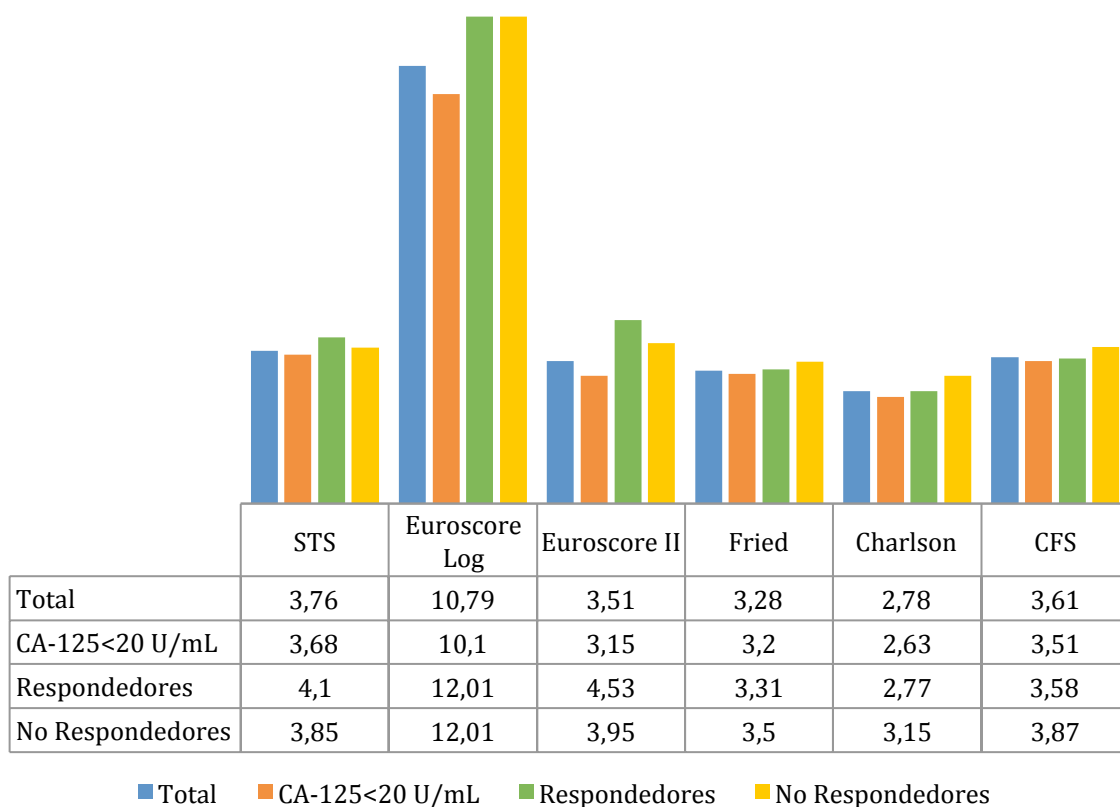


Figura 7: Comparación de la evaluación del riesgo preimplante.

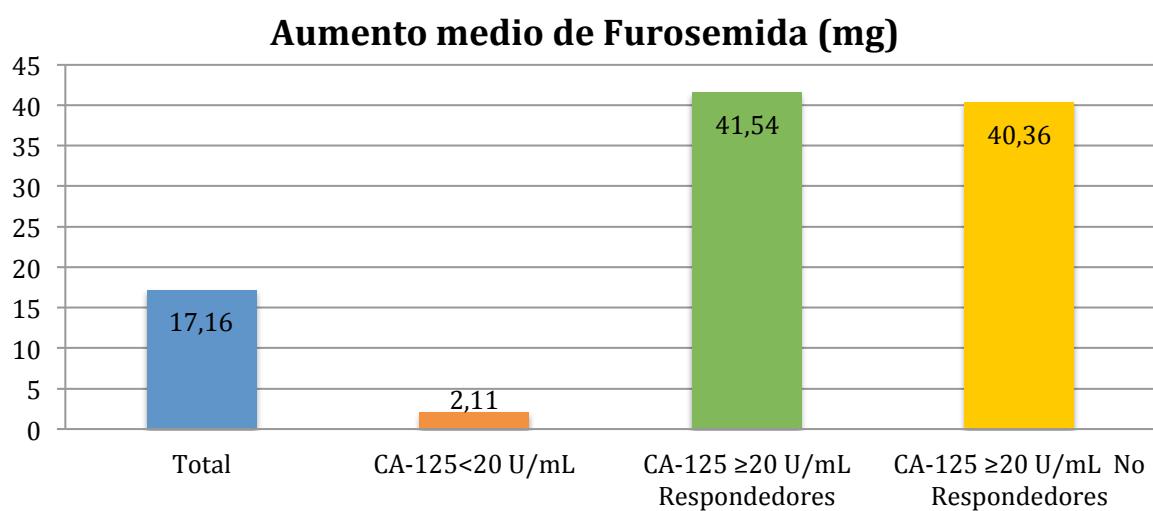


Figura 8: Distribución del ajuste terapéutico por subgrupos.

CLASE FUNCIONAL, FRAGILIDAD, COMORBILIDAD Y ESCALAS DE RIESGO					
VARIABLE	MEDIA y DESVIACIÓN ESTÁNDAR o N y (%)				P
	Total	CA-125<20 U/mL	CA-125 ≥20 U/mL Respondedores	CA-125 ≥20 U/mL No Respondedores	
CCS I	33 (17,9%)	20 (17,4%)	3 (11,5%)	10 (18,2%)	0,349
CCS II	16 (8,7%)	14 (12,2%)	0	2 (3,6%)	
CCS III	3 (1,6%)	2 (1,7%)	0	1 (1,8%)	
NYHA I	16 (9%)	13 (11%)	2 (4,3%)	1 (4,3%)	0,524
NYHA II	102 (57%)	68 (59%)	26 (56,5%)	8 (34,8%)	
NYHA III	60 (31%)	31 (27%)	15 (32,6%)	14 (60,9%)	
NYHA IV	6 (3%)	3 (2,6%)	3 (6,5%)	0	
STS	3,76 ± 3,3	3,68 ± 3,9	4,1 ± 2	3,85 ± 2,2	0,08
EUROSCORE LOG	10,83 ± 5,42	10,1 ± 4,6	12,01 ± 6,4	12,01 ± 6,4	0,065
EUROSCORE II	3,53 ± 2,81	3,15 ± 2,3	4,53 ± 3,9	3,95 ± 3	0,06
FRIED	3,28 ± 1,14	3,2 ± 1,1	3,31 ± 1,46	3,5 ± 1,03	0,214
FRIED ≥ 3 (Frágil)	147 (79%)	87 (76%)	38 (82,6%)	22 (95,7%)	0,08
CHARLSON	2,78 ± 1,76	2,63 ± 1,7	2,77 ± 1,7	3,15 ± 1,9	0,213
CLINICAL FRAILTY SCALE	3,61 ± 1	3,51 ± 0,93	3,58 ± 0,99	3,87 ± 1,04	0,079

p-valor procedente de una prueba Chi2 para variables categóricas y un ANOVA factorial para variables continuas. Los valores de p expresan comparaciones globales. *p<0,05.

Tabla 4: Distribución de la puntuación de las escalas de riesgo, clase funcional, fragilidad y comorbilidad.

9.1.3: Implante de la TAVI.

La mediana de tiempo entre la inclusión y el implante de la TAVI fue de 19 días. Los pacientes con CA-125 alto tanto respondedores como no respondedores fueron sometidos a la intervención de manera más precoz que los pacientes con CA-125<20 U/mL ($p<0,05$) sin diferencias significativas entre ambos subgrupos. Casi el 60% de las prótesis implantadas fueron balón-expandibles, cerca del 70% precisaron predilatación y casi un 20% postdilatación. La mayoría de las prótesis se implantaron por vía femoral y se utilizó un dispositivo de cierre percutáneo. Un total de 7 pacientes sufrieron una complicación vascular mayor (sangrado mayor, 4 en el grupo CA-125<20 y 3 en los no respondedores) y 2 pacientes presentaron shock cardiogénico durante el ingreso, uno del grupo de respondedores por disfunción ventricular grave que requirió drogas vasoactivas durante el postoperatorio inmediato y otro perteneciente al grupo no respondedor con disfunción ventricular grave complicado con hemorragia mayor de la zona de punción. Hubo que implantar un marcapasos previamente al alta en 12 pacientes. La mediana de la duración del ingreso fue de 4 días. La FEVI media al alta fue en torno al 62%, con gradiente anterógrado protésico medio <12mmHg, y la presencia de IAo significativa <10% e IM significativa <25%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tipo de prótesis utilizada, en la necesidad de pre o postdilatación, el acceso, ni tampoco en la aparición de complicaciones mayores, así como en a las variables ecocardiográficas al alta. La tabla 5 recoge las características del implante de la TAVI.

Se registraron 2 exitus intrahospitalarios que ocurrieron en el grupo de no respondedores (8,7% vs 0%, $p<0,01$).

IMPLANTE DE LA TAVI					
VARIABLE	MEDIA y DESVIACIÓN ESTÁNDAR o N y (%)				P
	Total	CA-125<20 U/mL	CA-125 ≥20 Respondedores	CA-125 ≥20 No Respondedores	
Tiempo inclusión-implante TAVI (días)	25,47 ± 22,3	28,42 ± 25,9	22,19 ± 16,3	20,16 ± 12,3	0,014*
Prótesis balón expandible	105 (57,1%)	70 (60,9%)	23 (50%)	12 (52,2%)	0,6
Predilatación	126 (68,4%)	75 (64,8%)	33 (69,2%)	18 (76,4%)	0,305
Postdilatación	36 (19,6%)	24 (20,3%)	6 (11,5%)	6 (21,8%)	0,526
Acceso femoral percutáneo	170 (92,4%)	106 (92%)	42 (93,1%)	22 (95,7%)	0,89
Complicación vascular mayor	7 (3,8%)	4 (3,5%)	0	3 (13%)	0,06
Sangrado mayor	7 (3,8%)	4 (3,5%)	0	3 (13%)	0,06
Obstrucción coronaria	0	0	0	0	----
Shock cardiogénico	2 (1,1%)	0	1 (2,2%)	1 (4,3%)	0,77
Implante marcapasos	12 (6,9%)	6 (5,5%)	5 (11,6%)	1 (4,8%)	0,22
Éxito hospitalario	2 (1,1%)	0	0	2 (8,7%)	0,008*
Días ingreso (mediana)	4 (3)	4 (3)	5 (3)	7 (11)	0,23
FEVI	62,11 ± 8,57	63,2 ± 7,9	59,2 ± 10,4	60,94 ± 8,9	0,079
G. Med	11,5 ± 5	11,6 ± 5	11,8 ± 5	10 ± 4	0,33
IAO grado 0	95 (51,6%)	58 (50,4%)	28 (60,9%)	9 (39,1%)	0,57
IAO grado I	68 (37%)	45 (39,1%)	13 (28,3%)	10 (43,5%)	
IAO grado II	17 (9,2%)	10 (8,7%)	4 (8,7%)	3 (13,0%)	
IAO grado III	1 (0,5%)	1 (0,9%)	1 (2,2%)	0	
IM grado I	122 (59,2%)	77 (60,6%)	15 (60%)	30 (55,6%)	0,084
IM grado II	35 (17%)	15 (11,8%)	5 (20%)	15 (27,8%)	
IM grado III	12 (5,8%)	6 (4,7%)	2 (8%)	4 (7,4%)	

p-valor procedente de una prueba Chi2 para variables categóricas y un ANOVA factorial para variables continuas. Los valores de p expresan comparaciones globales. *p<0,05.

Tabla 5: Distribución de las variables del ingreso e implante de TAVI.

9.2: Objetivo principal.

9.2.1 Análisis de la variación en la calidad de vida:

Los valores iniciales de la calidad de vida según el KCCQ Quality of Life Score fueron diferentes entre los 3 subgrupos de manera que la calidad de vida fue mejor en los pacientes de con CA-125 inicial <20 U/mL y peor en los del grupo no respondedor (mediana de KCCQ: grupo CA-125<20U/mL 51 [29]; grupo Respondedor 45 [27], y No respondedor 43 [18]; $p=0,029$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación inicial entre respondedores y no respondedores, $p=0,32$.

A los 3 meses se obtuvo la evaluación del KCCQ en 156 pacientes (84,7%), de los cuales 105 (91,3%) pertenecían al grupo de CA-125<20 U/mL, 36 al grupo Respondedor (78,3%) y 15 al No Respondedor (65,2%). A los 12 meses se evaluó a 153 pacientes que corresponde al 97,5% de los supervivientes, 103 con CA-125<20 U/mL (99%), 37 pacientes Respondedores (97,4%) y 13 No Respondedores (100%).

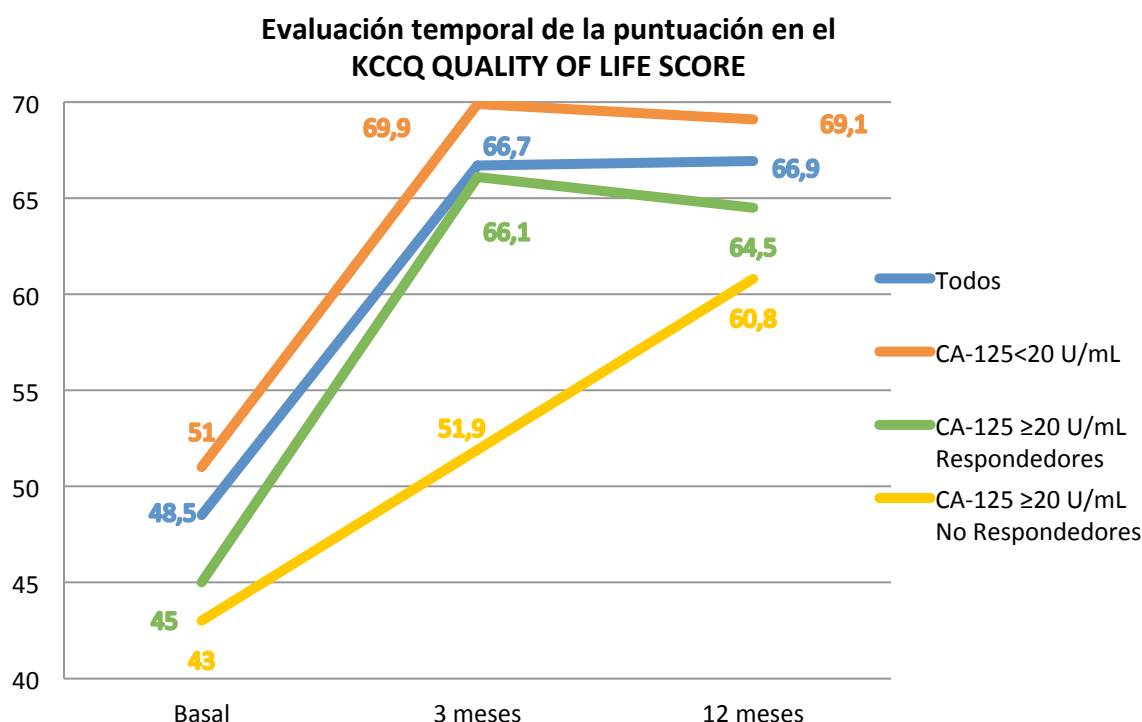


Figura 9: Evolución temporal de KCCQ Quality of Life.

Tras el implante de la TAVI, los pacientes con CA-125<20U/mL inicial y los respondedores presentaron una mejora significativa del KCCQ en comparación con

sus correspondientes valores iniciales (figura 9). Concretamente, en el grupo de CA-125<20U/mL inicial se observó una mediana de ganancia de 18,9 puntos a los 3 meses (IC95%, 15,7-22,1; $p<0,001$), que se mantuvo al año con un aumento de 18,1 puntos (IC95%, 14,9-21,4; $p<0,001$). En el grupo Respondedor se observó un aumento de la puntuación con una mediana de 21,1 puntos a los 3 meses (IC95%, 15,4-26,7; $p<0,001$), y esta tendencia persistió al año, con una mediana de aumento de 19,5 puntos (IC95%, 13,9-25,1; $p<0,001$). Por el contrario, los pacientes del grupo No Respondedor no presentaron una mejoría significativa de la calidad de vida según el KCCQ a los 3 meses (aumento de 8,9 puntos, IC95%, -2,3 - 20,1; $p=0,12$); sin embargo, se si se observó una mejoría significativa en la evaluación al año, con un aumento de la puntuación KCCQ hasta los 17,8 puntos en comparación con el valor inicial (IC95%, 5,9-29,6; $p=0,003$).

A los 3 meses de seguimiento, las comparaciones entre los grupos mostraron un valor de KCCQ superior en el grupo con CA-125<20U/mL (11,9 puntos; IC95%, 1,9-22; $p=0,019$) y en el grupo Respondedor (12,1 puntos; IC95%, 1,7-22,6; $p=0,022$) en comparación con el grupo No Respondedor. Sin embargo, las diferencias entre los grupos dejaron de ser significativas en el seguimiento al año (CA-125<20U/mL frente a No Respondedor, (4,4; IC95%, -5,8 - 14,8; $p=0,396$); Respondedor frente a No Respondedor, (3,44; IC95%, -7,2 - 14,1; $p=0,529$)).

El análisis de la calidad de vida como variable categórica a los 3 meses (figura 10, tabla 6) muestra que los pacientes no respondedores presentan una peor respuesta. Existe un mayor porcentaje de pacientes sin mejoría (peor e invariable) en comparación con los pacientes con CA-125<20U/mL y los respondedores [No respondedores vs CA-125<20U/mL (31,6% vs 20,6% $p=0,03$); No respondedores vs Respondedores (31,6% vs 17,83% $p=0,008$)]. Además los pacientes no respondedores muestran menor porcentaje de mejoría sustancial [No respondedores vs CA-125<20U/mL (21,1% vs 45,8% $p=0,012$); No respondedores vs Respondedores (21,1% vs 46,2% $p=0,006$)]. En cambio a los 12 meses los tres subgrupos muestran un porcentaje similar de mejoría sustancial [No respondedores vs CA-125<20U/mL (36,4% vs 39,3% $p=0,3$); No respondedores vs Respondedores (36,4% vs 37,8% $p=0,7$)] y las diferencias vienen motivadas por la mayor mortalidad en No respondedores (figura 11, tabla 6).

Distribución de la evolución del KCCQ Quality of Life Score como variable categórica										
		Total		CA 125<20		CA 125>=20 respondedor		CA 125>=20 no respondedor		p
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Muerte	3m	11	5,72%	2	1,9%	4	7,7%	5	21,1%	0,002*
	12m	27	14,58%	9	8%	8	17,8%	10	40,9%	
Peor	3m	14	7,8%	9	7,5%	2	5,1%	3	15,8%	
	12m	18	10,5%	12	10,7%	4	8,9%	2	13,6%	
Invariable	3m	24	13,3%	15	13,1%	6	12,8%	3	15,8%	
	12m	17	9,6%	12	10,7%	4	8,9%	1	4,6%	
Ligeramente mejor	3m	19	10,4%	11	9,4%	6	12,8%	2	10,5%	
	12m	17	9,6%	11	9,8%	6	15,6%	0	0%	
Moderadamente mejor	3m	36	19,9%	26	22,4%	7	15,4%	3	15,8%	
	12m	30	17,2%	25	21,4%	5	11,1%	1	4,6%	
Mejoría sustancial	3m	78	43%	53	45,8%	21	46,2%	5	21,1%	
	12m	67	38,7%	44	39,3%	16	37,8%	6	36,4%	

El valor de p expresa comparaciones globales. *p<0,05.

Tabla 6: Análisis categorizado de la evolución del KCCQ Quality of Life.

**Distribución de la evolución
KCCQ QUALITY OF LIFE SCORE
en variables categóricas a los 3 m**

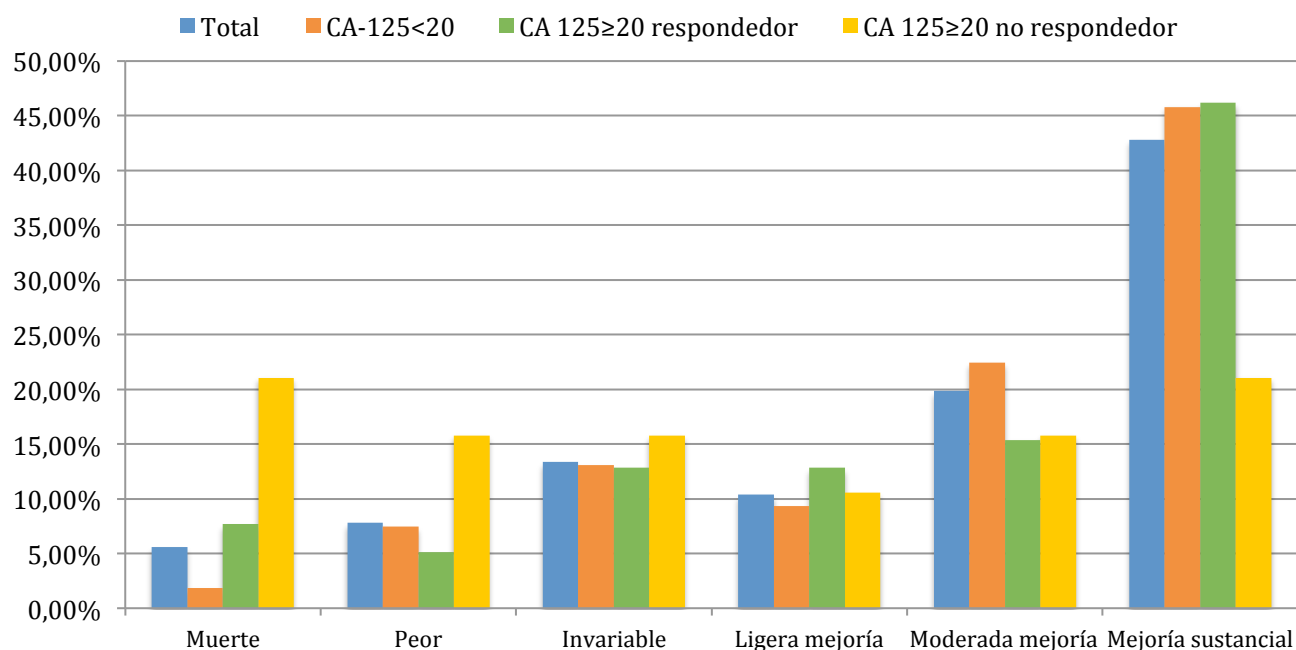


Figura 10: Distribución de la evolución de KCCQ Quality of Life Score categorizado a los 3 meses.

**Distribución de la evolución
KCCQ QUALITY OF LIFE SCORE
en variables categóricas a los 12 m**

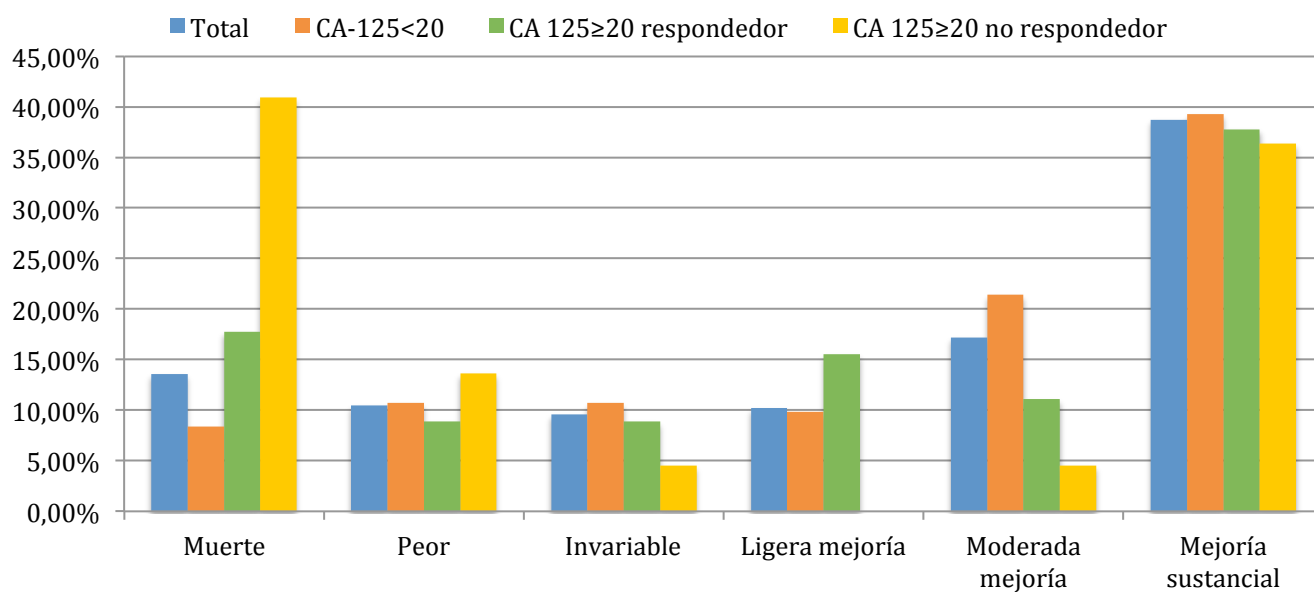


Figura 11: Distribución de la evolución de KCCQ Quality of Life Score categorizado a los 12 meses.

9.2.2 Análisis del pronóstico adverso:

Se consideró pronóstico adverso siempre y cuando el paciente falleciera o presentara una puntuación en la variable calidad de vida del KCCQ <45 o bien si presentaba un descenso (empeoramiento) ≥ 10 puntos.

En el grupo con CA-125 <20 U/mL, se clasificó al 18,7% como pacientes con pronóstico adverso a los 90 días, y este porcentaje aumentó hasta un 25% al cabo de 1 año. En el grupo Respondedor estas proporciones fueron superiores, el 33,3% a los 90 días y el 40% al año. Las cifras más altas fueron las observadas en el grupo No Respondedor, con el 63,2% de los pacientes con pronóstico adverso a los 90 días y el 54,5% en el seguimiento al año.

A los 3 meses, en comparación con los pacientes del grupo No Respondedor, tanto el grupo con CA-125 <20U/mL como el grupo Respondedor mostraron de manera independiente una menor probabilidad de presentar pronóstico adverso (CA-125 <20U/mL frente a grupo No Respondedor, odds ratio[OR] = 0,12; IC95%, 0,03-0,42; p=0,001; grupo Respondedor frente a grupo No Respondedor, OR = 0,27; IC95%, 0,08-0,94; p=0,04). En el seguimiento anual se observaron resultados similares para los CA-125 <20U/mL y No Respondedor (OR = 0,28; IC95%, 0,09-0,83; p=0,022), mientras que la comparación entre Respondedores y No Respondedores no mostró significación estadística (OR = 0,46; IC95%, 0,15-1,48; p=0,196).

En el análisis univariante los factores que se asociaron a pronóstico adverso fueron; los niveles de albúmina basal (OR = 0,88; IC 95% (0,56 - 0,98); p=0,04), la puntuación en el Clinical Frailty Scale (OR = 1,31; IC 95% (1,11 - 1,62); p=0,046), Euroscore II (OR = 1,1; IC 95% (1,01 - 1,32); p=0,023) y Fried, (OR = 1,27; IC 95% (1,1 - 1,52); p=0,02), los valores basales y preimplante de CA-125 (OR: 1,45; IC 95% (1,12 - 1,86) p=0,004 y OR: 2,01; IC 95% (1,87 - 3,37) p=0,001) y Nt-ProBNP basal (OR: 1,48; IC 95% (1,17 - 1,87) p=0,001), la creatinina basal (OR: 1,42; IC 95% (1,02 - 2,42) p=0,046) y el FG previo al implante (OR: 0,86; IC 95% (0,83 - 0,96) p=0,033), la edad (OR: 1,13; IC 95% (1,01-1,3) p=0,022), la concentración basal de PCR (OR: 2,99; IC 95% (1,09 - 8,17) p=0,033), así como el antecedente personal de HTA (OR: 1,3; IC 95% (1,01 - 1,79); p=0,049, la clase funcional NYHA previa al implante (OR: 0,36; IC 95% (0,16 - 0,82) p=0,015), y tanto la necesidad de implante de MP (OR: 1,24; IC

95% (1,01 – 2,43); $p=0,002$) como ser portador previo del mismo (OR: 2,56; IC 95% (1,29 – 6,05) $p=0,018$).

En el análisis multivariante el valor de CA-125 previo al implante y la edad se comportaron como factores de riesgo para el evento pronóstico adverso (CA-125 inicial: OR = 1,014; IC 95% (1,003 - 1,02); $p=0,016$; edad: OR = 1,137; IC95% (1,027 - 1,259); $p=0,013$). Por último el FG se comportó como factor protector (OR = 0,93; IC95% (0,89 – 0,95); $p=0,014$).

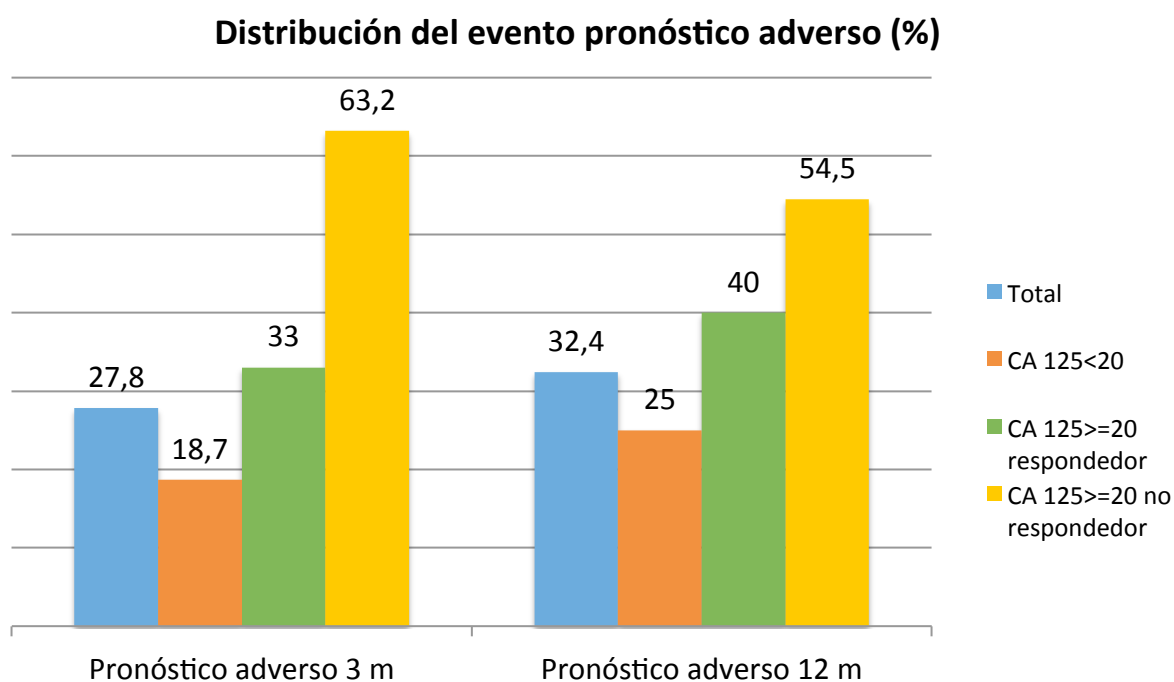


Figura 12: Distribución del evento pronóstico adverso.

9.3: Objetivo secundario:

9.3.1 Análisis de la variable muerte o ingreso por IC.

El análisis del evento combinado de muerte o ingreso por IC mostró la presencia de 63 eventos (34,2%) tras una mediana de 20,7 meses. La tasa de incidencia fue de 0,14 por persona y año en el grupo CA-125<20U/mL, 0,18 en el grupo Respondedor y 0,62 en el grupo No Respondedor ($p<0,001$). Las curvas de Kaplan-Meier expuestas en la figura 13 muestran una diferencia significativa en la frecuencia de aparición de eventos entre los diferentes grupos ($p<0,001$).

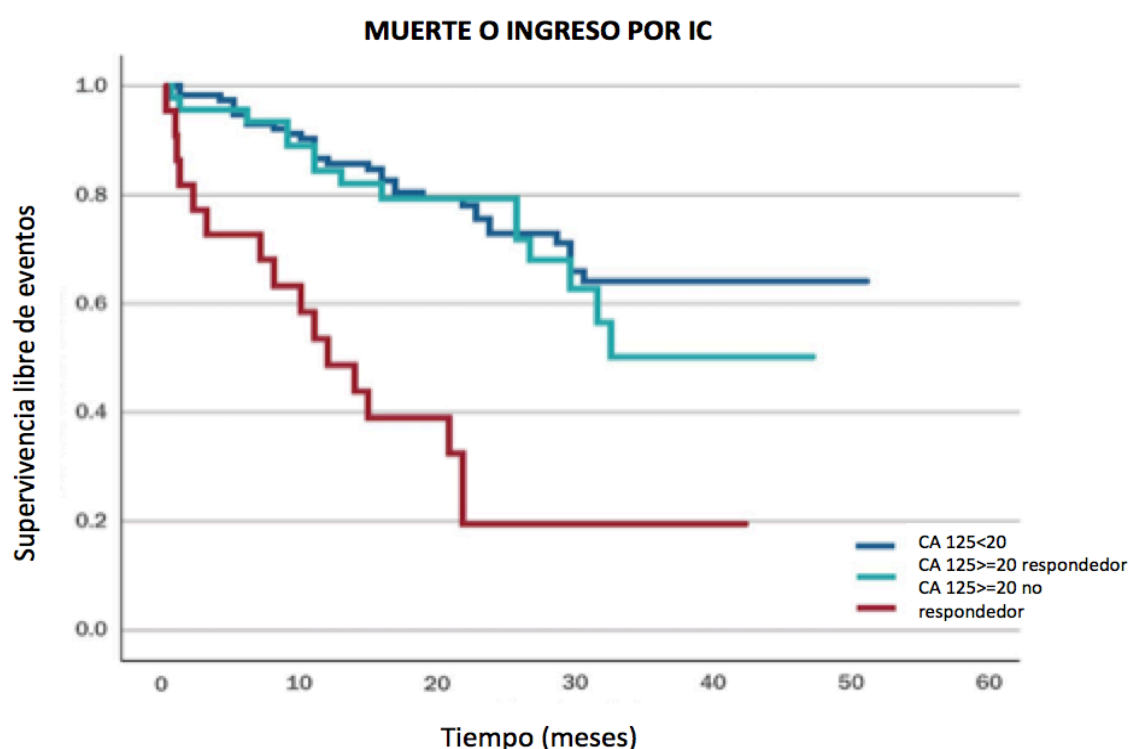


Figura 13: Curva Kaplan-Meier de mortalidad o ingreso por insuficiencia cardiaca durante el seguimiento.

A los 3 meses de seguimiento la incidencia de muerte o ingreso por IC fue mayor en el grupo de No Respondedores en comparación con los Respondedores (27,3% vs 12,1%; $p<0,005$) y con los pacientes con CA-125<20 U/mL (27,3% vs 10,1%; $p=0,003$). A los 12 meses se repitió el mismo patrón, siendo mayor la incidencia en No respondedores frente a Respondedores (56,5% vs 32,6%; $p=0,032$) y CA-125<20U/mL (56,5% vs 30,4%; $p<0,001$). No hubo diferencias significativas

entre Respondedores y CA-125<20U/mL ni a los 3 (19,2% vs 14,1%; p=0,32) ni a los 12 meses (32,6% vs 30,4%; p=0,76). La figura 14 muestra la distribución de la aparición del evento combinado de muerte o ingreso por IC según los subgrupos del CA-125 a 3 y 12 meses.

En el análisis bivalente los factores que se asociaron a mayor evento combinado de muerte o ingreso fueron la edad (hazard ratio [HR] = 1,06; IC 95%: 1,01-1,12; p=0,04), la revascularización percutánea previa (HR = 1,94; IC 95%: 1,13-3,32; p=0,02), la fibrilación auricular (HR = 3,21; IC 95%: 1,92-5,38; p<0,001), la presencia de BCRDHH en ECG basal (HR = 2,32; IC 95%: 1,28-4,20, p=0,006), la clase funcional de la NYHA (HR = 2,09; IC 95%: 1,47-2,96; p<0,001) y el tratamiento con antagonistas del receptor mineralcorticoide (HR = 3,07; IC 95%: 1,66-5,67; p<0,001. Se comportaron como factores protectores el FG (HR = 0,98; IC 95%: 0,97-0,99, p<0,001) y la hemoglobina (HR = 0,81; IC 95%: 0,69-0,93, p=0,004).

El análisis multivariante respaldó la asociación independiente de los subgrupos de CA-125 con la muerte o el reingreso hospitalario por IC, y concretamente el menor riesgo de eventos en el grupo CA-125<20U/mL con respecto al No Respondedor (HR = 0,20; IC95%: 0,10-0,38; p<0,001) y en el grupo Respondedor en comparación con el No Respondedor (HR = 0,25; IC95%: 0,12-0,52; p<0,001), mientras que no se observaron diferencias entre los grupos CA-125<20U/mL y Respondedor (HR = 0,81; IC95%: 0,44-1,49; p=0,49). Hubo además otras variables que mostraron asociación independiente con el objetivo combinado que fueron la edad (HR = 1,07; IC95%: 1,02-1,13; p=0,01), la revascularización coronaria previa (HR = 2,26; IC95%: 1,28-3,97; p=0,005), la clase funcional de la New York Heart Association (HR = 2,04; IC95%: 1,39-3,00; p<0,0001) y el tratamiento con antagonistas del receptor de mineralocorticoides (HR = 2,68; IC95%: 1,02-1,13; p=0,01).

Distribución de evento combinado muerte o ingreso por IC (%)

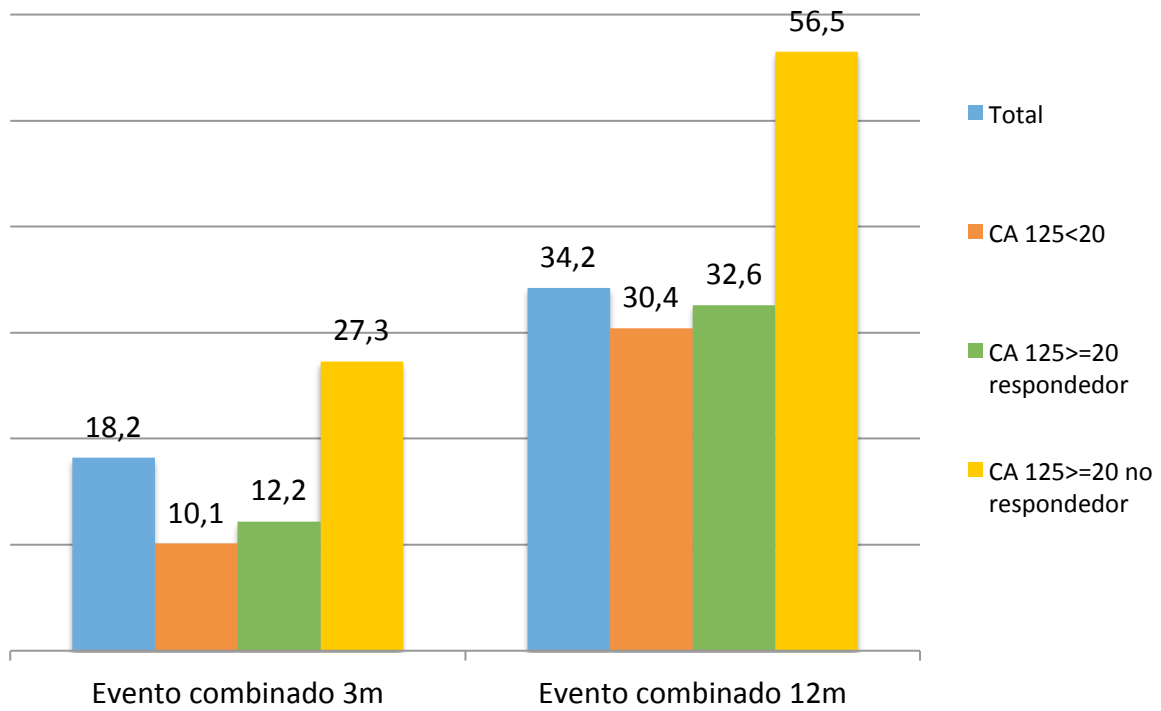


Figura 14: Distribución del evento combinado muerte o ingreso.

9.3.2 Clase funcional de la NYHA:

Para facilitar el análisis de la clase funcional NYHA se combinaron las variables originales de manera que se incluyeron a los pacientes NYHA I Y II en la misma categoría y a los pacientes en clase funcional III y IV en una categoría distinta.

Al inicio del estudio el 66% de los pacientes se encontraron en clase funcional NYHA I-II, y el 34% de pacientes en NYHA III-IV. En el grupo CA-125<20 el número de pacientes en clase funcional NYHA I-II alcanzó el 71%, el 65,4% en el grupo de Respondedores y el 54,5% en el de No Respondedores. A los 3 meses se evidenció una clara mejoría alcanzando el 94% de los pacientes una clase funcional NYHA I-II sin diferencias entre grupos (93,7% en el grupo CA-125<20, 95% en Respondedores y 94,6% en No Respondedores). Dicha situación se mantuvo a los 12 meses donde el 94,4% estuvo en clase funcional NYHA I-II, de nuevo sin diferencias entre grupos (94,9% en el grupo CA-125<20, 90,5% en Respondedores y 95,2% en No Respondedores). No se encontraron diferencias significativas entre grupos ($p=0,095$)

Como se muestra en la figura 15, se produjo una mejora de la clase funcional tras el implante de la TAVI, que se mantuvo hasta el año de seguimiento. Esta mejoría se produjo igual en los tres grupos, independientemente del valor de CA-125 y su modificación terapéutica.

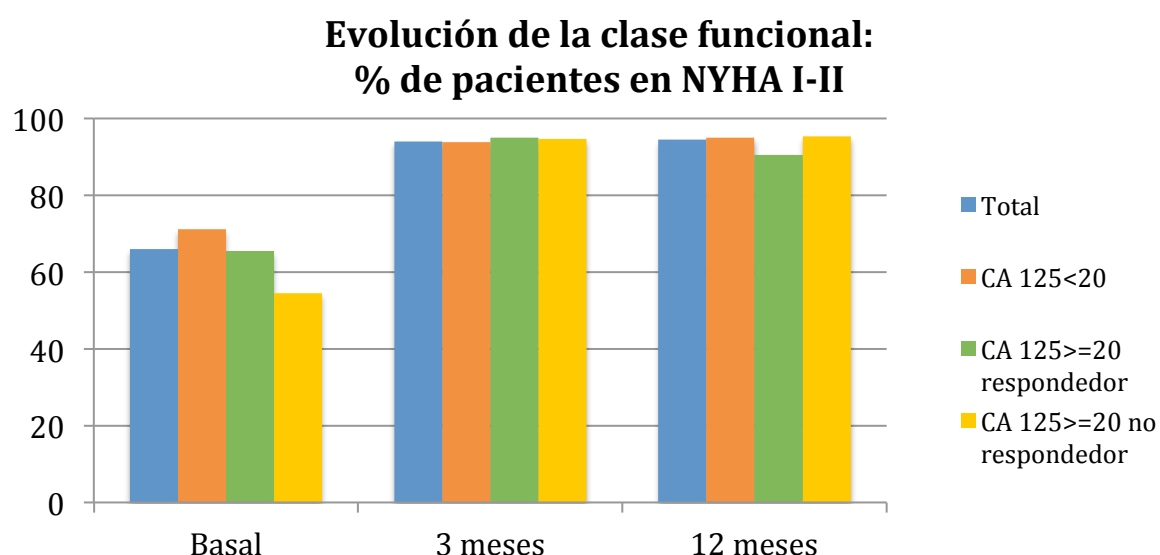


Figura 15: Evolución del % de pacientes en clase funcional NYHA I-II.

9.3.3 KCCQ:

El análisis de las categorías del KCCQ se realizó como variable continua y como variable categórica. El análisis como variable categórica que se dividió en dos apartados: Se realizó un análisis simplificado que distribuyó las posibles respuestas en 3 variables para facilitar el análisis: muerte, empeoramiento o invariable y mejoría. Además se completó el análisis en cada categoría del KCCQ analizando las 6 posibles variables ordinales basadas en límites previamente establecidos: muerte, peor (descenso >5 puntos con respecto al basal), invariable (cambios entre -5 y 5 puntos), ligeramente mejor (aumentos entre 5 y 10 puntos), moderadamente mejor (aumentos entre 10 y 20 puntos) y mejoría sustancial (aumentos >20 puntos).

En el análisis simplificado (figura 16) solamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de mejora al año entre los grupos Respondedor y No Respondedor en las siguientes categorías: Physical Limitation Score (61,5% vs 45,5%; $p<0,05$), Overall Summary Score (73,1% vs 56,4%, $p<0,05$) y en el Quality of Life (73,1% vs 61,8%, $p<0,05$).

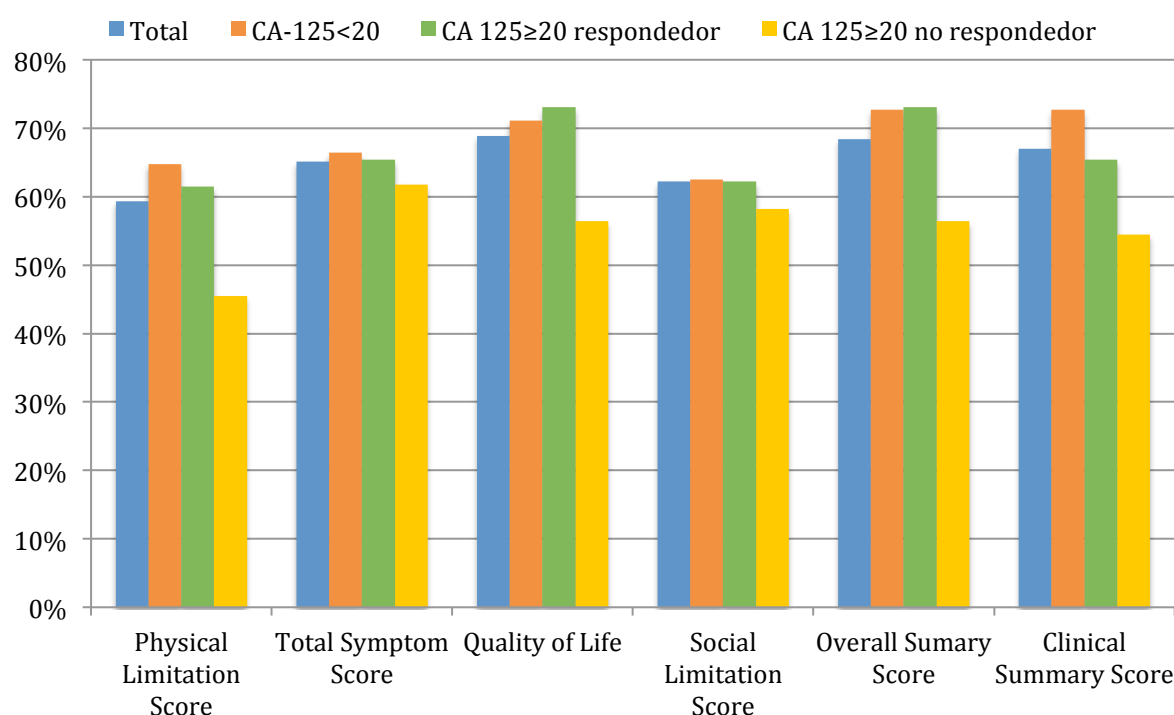


Figura 16: Porcentaje de mejoría cada categoría del KCCQ a 12 meses por subgrupos.

-Physical Limitation Score: El análisis de la evolución global de los valores mostró un aumento inicial a los 3 meses (13,192; IC 95% (7,69 – 18,69); $p<0,001$) y una reducción posterior a los 12 meses (-7,61; IC 95% (-12,688 – -2,522); $p<0,001$). En total se observó una tendencia no significativa al aumento a los 12 meses (5,58; IC 95% (-0,62 – 11,8); $p=0,078$).

Al evaluar cada uno de los subgrupos por separado vimos que los pacientes con $CA-125<20$ mostraron una mejoría inicial (15,55; IC 95% (11,03 – 20,1); $p<0,001$), seguido de una reducción posterior al año (-5,1; IC 95% (-9,65 – -0,38); $p<0,001$) que se tradujo en un aumento final significativo (10,53; IC 95% (5,1 – 15,97); $p<0,001$). En el grupo respondedor se produjo un aumento inicial los 3 meses (19,44; IC 95% (6,44 – 32,44); $p<0,003$) y una tendencia a la reducción al año (-12,01; IC 95% (-25,12 – 1,1); $p=0,072$) que resultó en una ausencia de mejoría global (7,43; IC 95% (-8,32 – 23,17); $p=0,354$). En el grupo No Respondedor no se observaron cambios significativos entre las distintas mediciones. Los valores del grupo $CA-125<20$ fueron significativamente mayores que en los otros dos grupos durante todo el seguimiento ($p=0,001$).

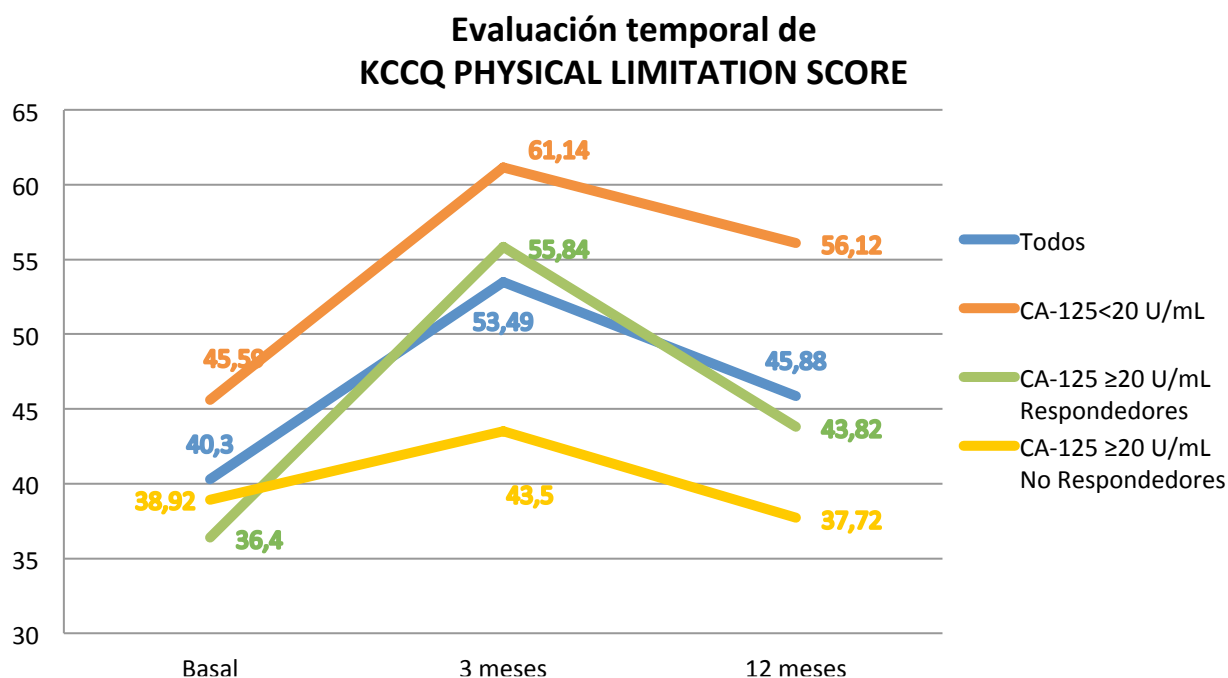


Figura 17. Evolución temporal de KCCQ Physical Limitation Score.

Distribución de la evolución KCCQ PHYSICAL LIMITATION SCORE en variables categóricas a los 12 m

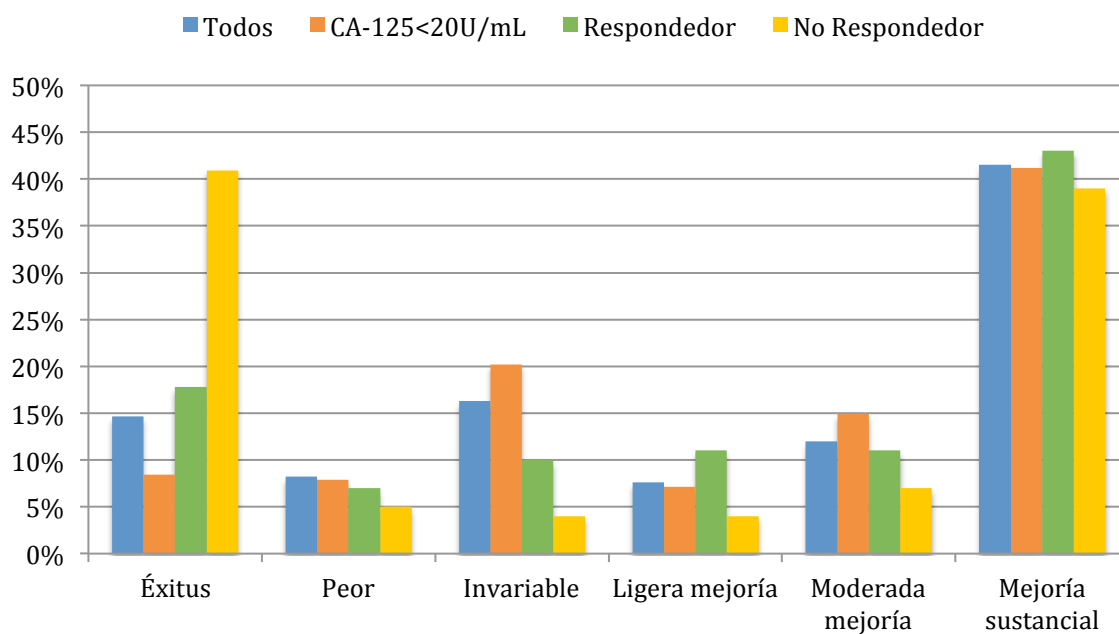


Figura 18: Análisis categorizado KCCQ Physical Limitation Score a 12 meses.

El estudio de la distribución en variables categóricas mostró a los 12 meses diferencias a expensas de una mayor mortalidad en los No Respondedores. Se observó también un mayor porcentaje de pacientes con moderada mejoría en pacientes con CA-125<20 y respondedores, sin alcanzar la significación estadística.

-Total Symptom score: El análisis de la evolución global de los valores mostró un aumento significativo a los 3 meses (16,432; IC95% (11,86- 21,1); $p<0,001$) y una reducción posterior a los 12 meses (-9,87; IC95% (-14,888 - -4,85); $p<0,001$) que se tradujo en una mejoría significativa a lo largo del seguimiento (6,56; IC95% (0,73- 12,4); $p=0,028$). En el grupo CA 125<20 U/mL se produjo tanto un aumento significativo los 3 meses (16,37; IC95% (13,04 - 19,69); $p<0,001$); como una reducción posterior al año (-4,45; IC95% (-8,154 - -0,743); $p=0,019$). En seguimiento total se observó un aumento significativo de 11,915 puntos (IC95% (7,36 - 16,471); $p<0,001$). En el grupo Respondedor se produjo un aumento a los 3 meses (13,476; IC95% (3,254 - 24,263); $p=0,01$) seguido de una reducción al año (-12,451; IC95% (-241,82 - -0,2); $P<0,05$) que se tradujo en una invariación global a lo largo del seguimiento. En el grupo No Respondedor hubo un aumento a los 3 meses (19,17; IC95% (11,22 - 27,13); $p<0,001$) seguido de una reducción al año (-12,65; IC95% (-20,34 - -4,97); $P<0,001$) que conllevó una ausencia de cambio al final del seguimiento. A lo largo del seguimiento los valores del grupo CA 125<20 fueron significativamente mayores que en los otros dos grupos ($p<0,05$).

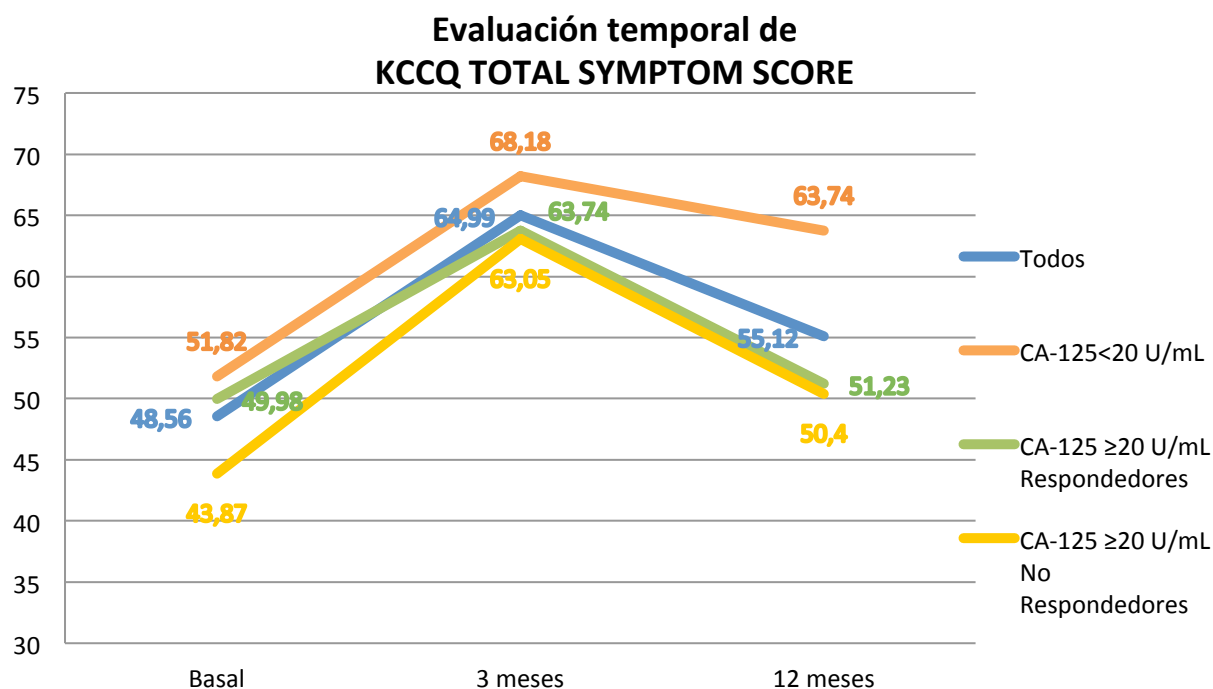


Figura 19: Evolución temporal de KCCQ Total Symptom Score.

El estudio del Total Symptom Score analizado como variable categórica mostró únicamente diferencias en la mortalidad sin evidenciarse diferencias estadísticamente significativas entre las otras categorías.

Distribución de la evolución KCCQ TOTAL SYMPTOM SCORE en variables categóricas a los 12 m

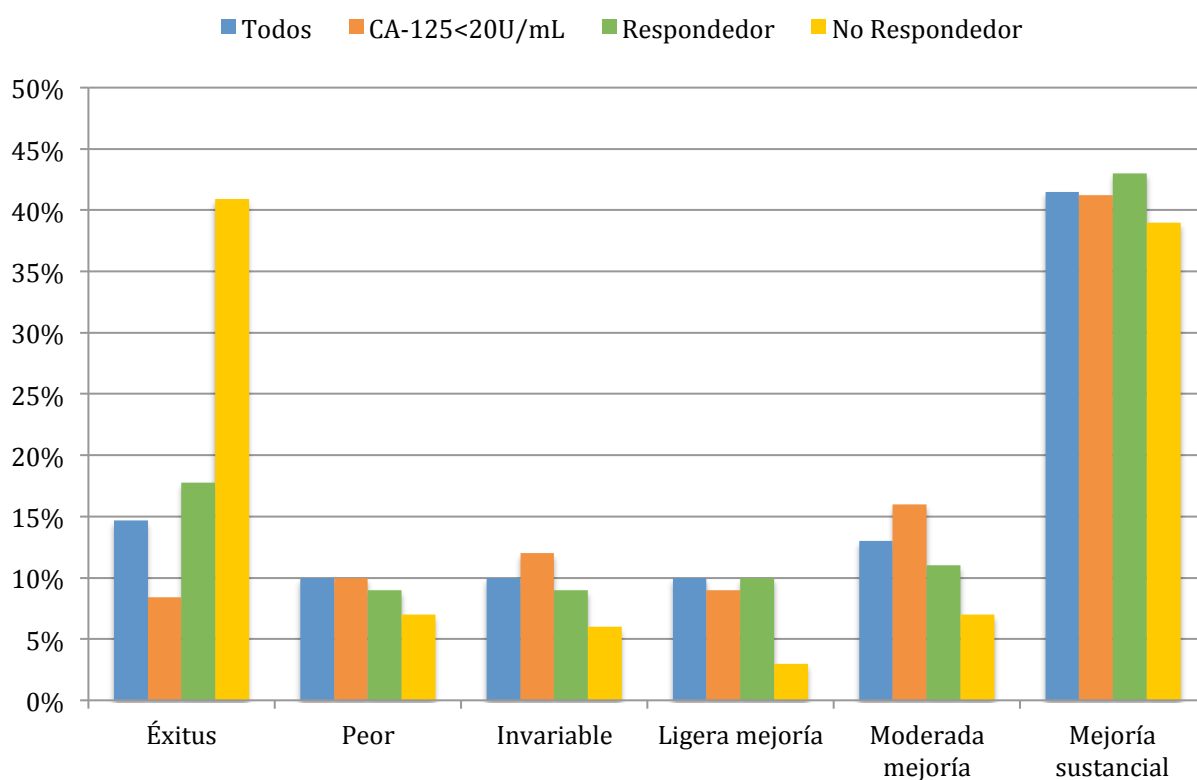


Figura 20: Distribución de la evolución de KCCQ Total Symptom Score categorizado a los 12 meses.

-Social Limitation Score: A nivel global se produjo un aumento significativo entre la primera medición y el seguimiento a los 3 meses (17,8; IC95% (11,31 – 24,28); $p < 0,001$) y una reducción significativa posterior a los 12 meses (-7,60, IC95% (-14,31 - -0,9); $p = 0,026$); que se tradujo en un aumento significativo a lo largo del seguimiento (10,19; IC95% (2,86 – 17,53); $p = 0,007$). En el grupo CA-125<20 se produjo un aumento significativo a los 3 meses (17,96; IC95% (11,96 – 23,96); $p < 0,001$) y se mantuvo estable hasta los 12 meses, lo cual se tradujo en un aumento global significativo al año (13,64; IC95% (6,60 – 20,67); $p < 0,001$). En el grupo Respondedor se produjo un aumento significativo a los 3 meses (26,45; IC95% (13,72 – 39,21); $p < 0,001$), seguido de una tendencia no significativa a la reducción que supuso una tendencia no significativa al aumento final. En el grupo No Respondedor no se observaron cambios significativos entre ninguna de las distintas mediciones.

Las puntuaciones en el grupo CA 125<20 fueron significativamente mayores que en el grupo de no respondedores a los 3 meses y al año ($p < 0,05$ para la diferencia global y en cada medición), sin encontrar diferencias significativas con los respondedores.

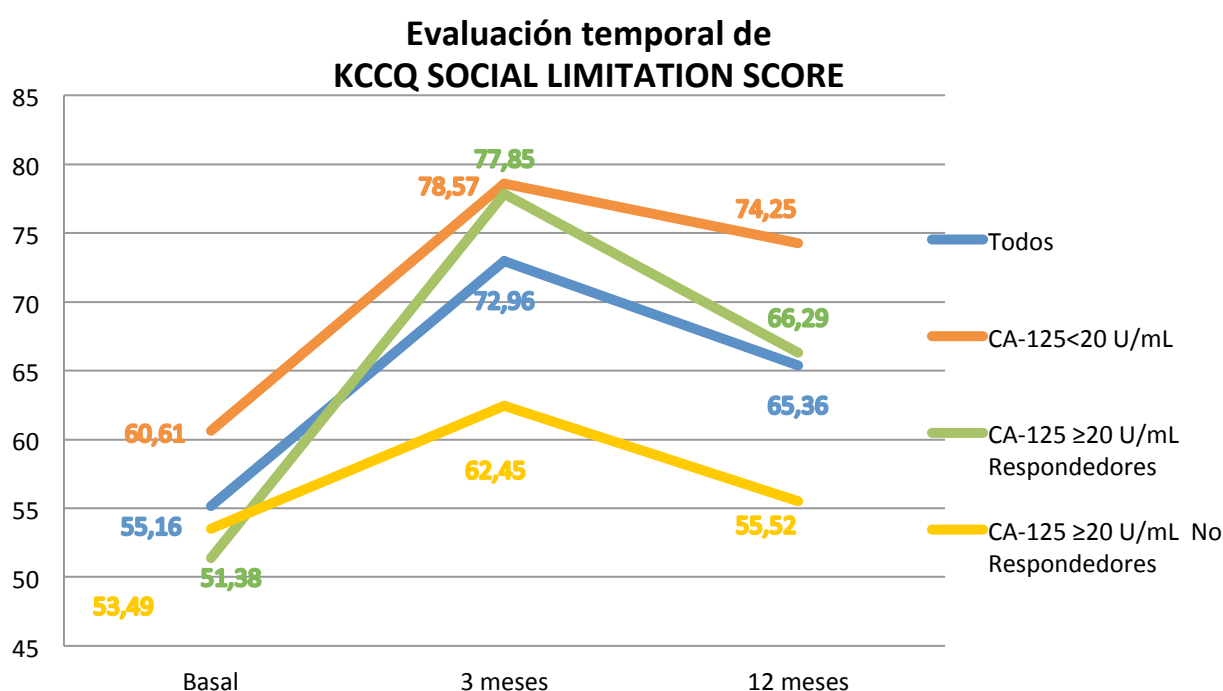


Figura 21: Evolución temporal de KCCQ Social Limitation Score.

El análisis categorizado del Social Limitation Score mostró únicamente diferencias en la mortalidad sin evidenciarse diferencias estadísticamente significativas entre las otras categorías.

Distribución de la evolución KCCQ SOCIAL LIMITATION SCORE en variables categóricas a los 12 m

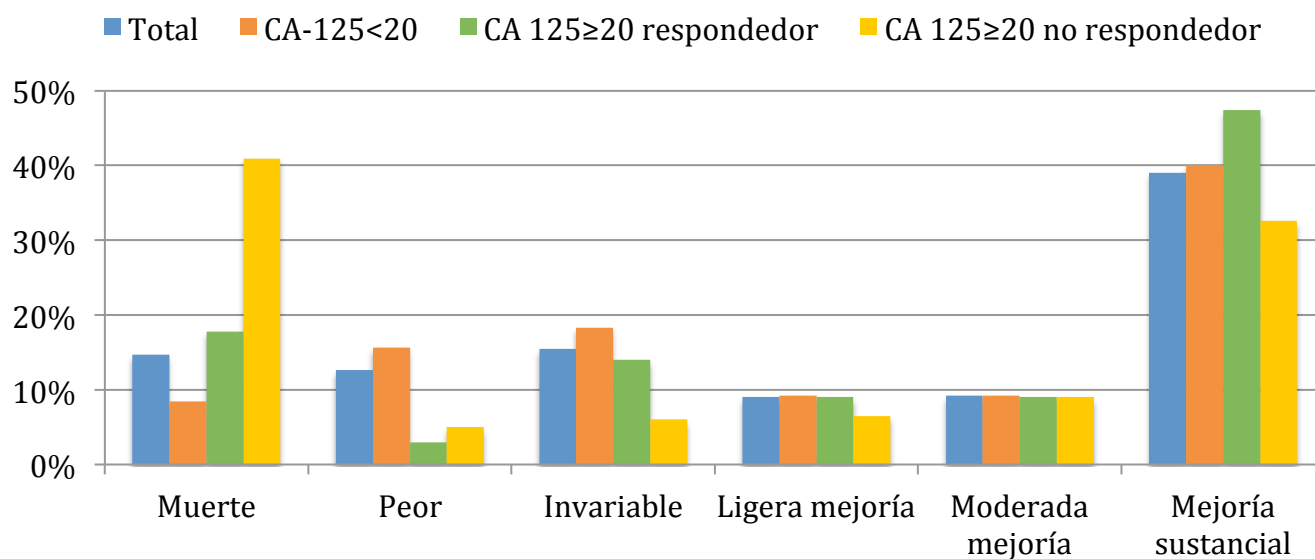


Figura 22: Distribución de la evolución de KCCQ Social Limitation Score categorizado a los 12 meses.

-Overall Summary Score: A lo largo del seguimiento existió a nivel de toda la muestra una mejoría significativa de Overall Summary Score (7,92; IC95% (2,26 – 13,58); $p=0,006$). A los 3 meses se produjo un aumento significativo (16,65; IC95% (11,98 – 21,31); $p<0,001$) y una reducción posterior significativa (-8,73; IC95% (-13,83 – -3,63); $p=0,001$). En el grupo CA 125<20 se produjo tanto un aumento a los 3 meses (17,78; IC95% (14,29 - 21,26); $p<0,001$) como una reducción posterior (-5,09; IC95% (-8,88 - -1,30); $p=0,009$) que resultó en un aumento total final significativo (12,69; IC95% (7,80 – 17,57); $p<0,001$). En el grupo Respondedor se produjo un aumento a los 3 meses (20,95; IC95% (10,53 – 31,38); $p<0,001$) seguido de una tendencia no significativa a la reducción que en el cómputo global supuso una tendencia no significativa al aumento. En el grupo No Respondedor se produjo un aumento significativo inicial (11,22; IC95% (2,67 – 19,76); $p=0,010$) seguido de reducción significativa posterior (-8,46; IC95% (-15,12 - -1,81); $p<0,05$) que resultó en una ausencia de cambio global.

Los valores del grupo CA 125<20 fueron significativamente mayores que en el grupo de no respondedores en los 3 instantes de tiempo, y que en los respondedores en el momento inicial y final ($p=0,002$ para la diferencia global y en cada medición).

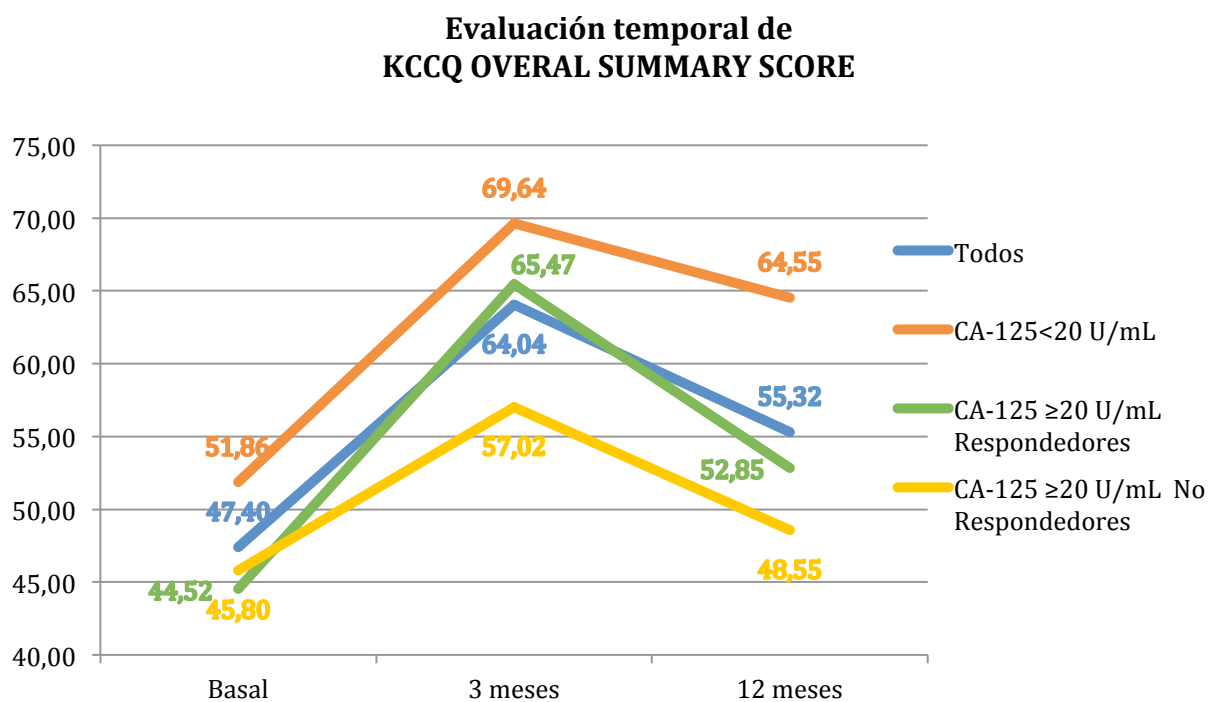


Figura 23: Evolución temporal de KCCQ Overall Summary Score.

Distribución de la evolución KCCQ OVERALL SUMMARY SCORE en variables categóricas a los 12 m

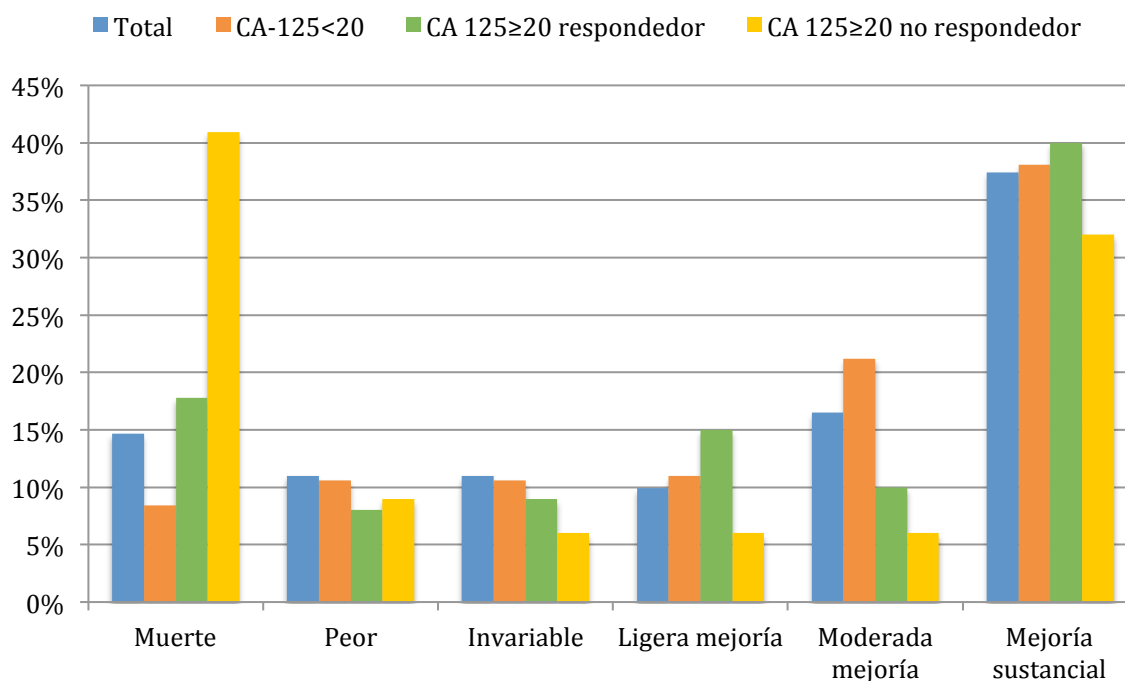


Figura 24: Distribución de la evolución de KCCQ Overall Summary Score categorizado a los 12 meses.

La evaluación del Overall Summary Score como variable categórica mostró que al año las diferencias entre grupos se dieron fundamentalmente por la diferencia en el número de muertes.

-Clinical Summary Score: El análisis de la evolución temporal del Clinical Summary Score arrojó un aumento significativo a lo largo del seguimiento (5,80; IC95% (0,30 – 11,31); $p<0,05$). Entre la medición basal y los 3 meses se produjo una mejoría en las puntuaciones (14,62; IC95% (10,26 – 18,96); $p<0,001$) seguido de una posterior reducción hasta los 12 meses (-8,81; IC95 (-13,65 - -3,98); $p=0,001$). En el grupo CA 125<20 se produjo un aumento a los 3 meses (15,78; IC95% (12,56 – 19,01); $p<0,001$) y una reducción hasta el año (-4,84; IC95% (-8,46 - -1,22); $p=0,009$). Lo que se tradujo en un aumento significativo durante todo el seguimiento (10,94; IC95% (6,42 – 15,46); $p<0,001$). En el grupo Respondedor se produjo un aumento significativo (16,58; IC95% (6,34 – 26,82); $p=0,002$) seguido de una tendencia no significativa a la reducción, que resultó en una invariación global. En el grupo No Respondedor se produjo un aumento a los 3 meses (11,49; IC95% (4,12 – 18,85); $p=0,002$) y una reducción posterior (-9,32; IC95% (-15,60 - -1,04); $p=0,004$) que resultaron en una invariación global. Los valores del grupo CA 125<20 fueron significativamente mayores que en los otros dos grupos en los 3 instantes de tiempo ($p<0,05$ para la diferencia global y en cada medición).

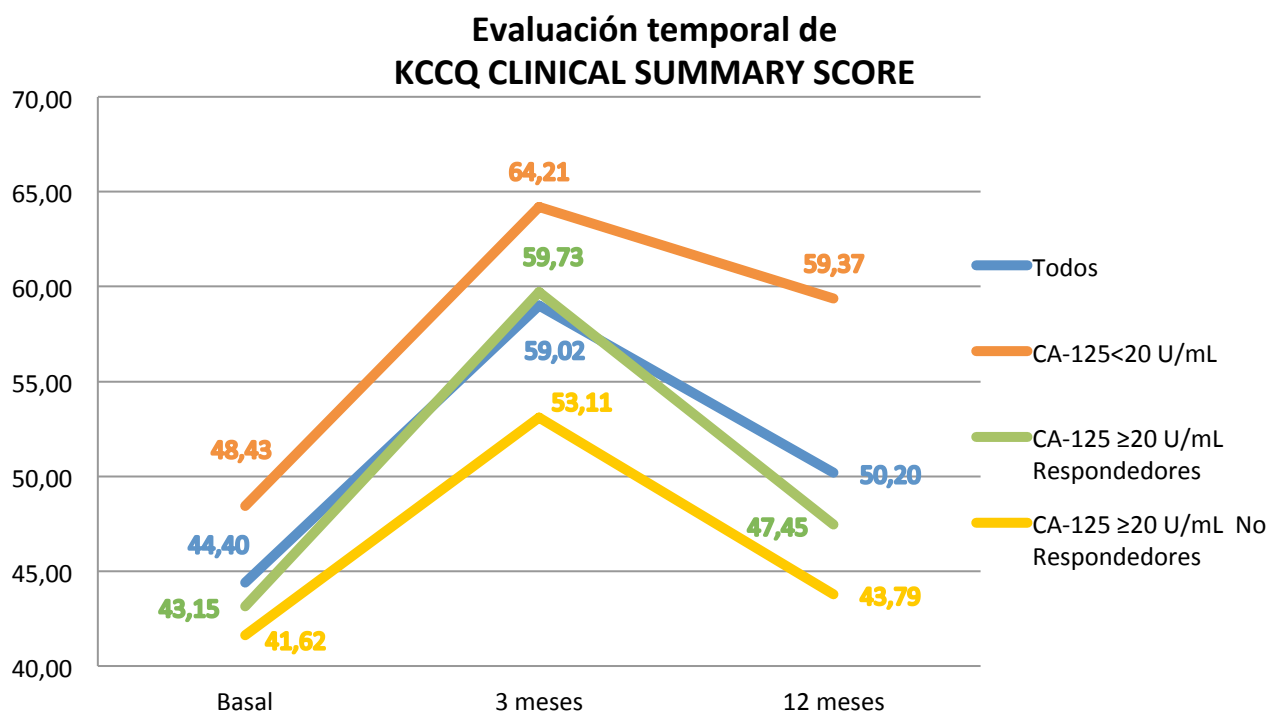


Figura 25: Evolución temporal de KCCQ Clinical Summary Score.

La evaluación del Clinical Summary Score como variable categórica mostró diferencias únicamente en la mortalidad.

Distribución de la evolución KCCQ CLINICAL SUMMARY SCORE en variables categóricas a los 12 m

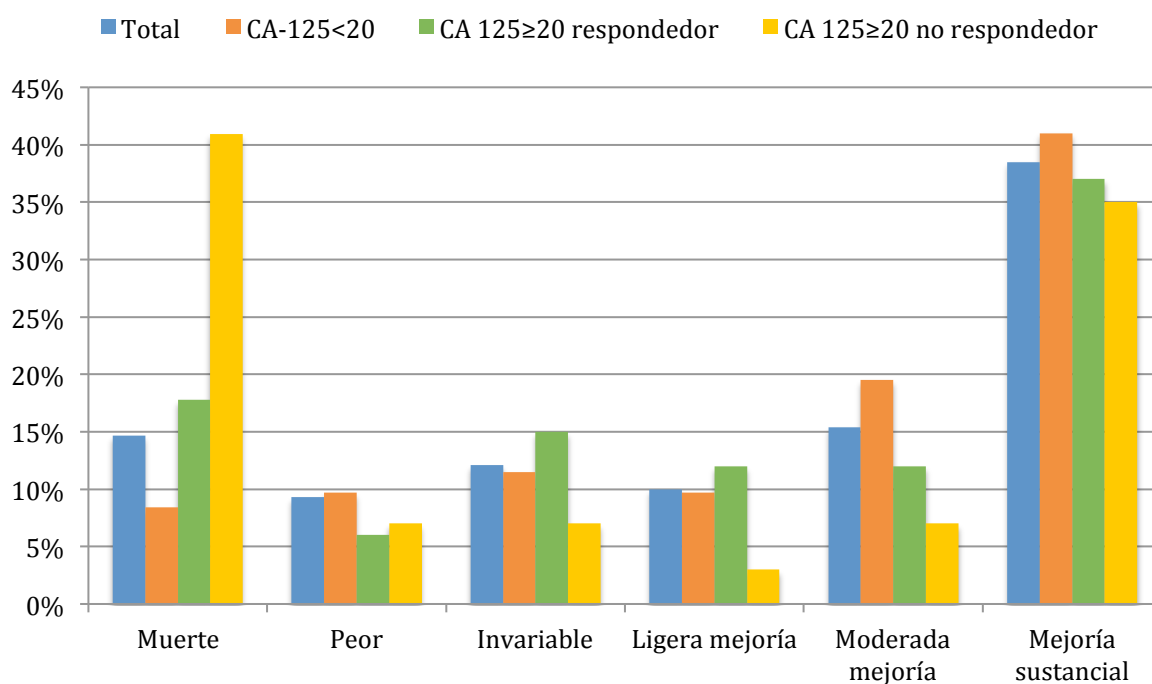


Figura 26: Distribución de la evolución de KCCQ Clinical Summary Score categorizado a los 12 meses.

9.3.4 Mortalidad:

Durante el seguimiento se produjeron un total de 27 fallecimientos, 2 de ellos durante el ingreso, 9 en los 3 primeros meses y los 16 restantes entre los 3 y los 12 meses (tabla 7).

	Total		CA 125<20		CA 125≥20 respondedor		CA 125≥20 no respondedor		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
exitus hospitalario	2	1,1%	0	0%	0	0%	2	8,7%	0,019
éxitus 3M	11	5,72%	2	1,87%	4	7,69%	5	21,05%	0,011
éxitus 1a	27	13,56%	9	8,04%	8	17,78%	10	40,91%	0,012

Tabla 7: Análisis comparativo de mortalidad.

A los 3 meses la tasa de mortalidad fue menor tanto el grupo con CA-125<20U/mL como el grupo Respondedor en comparación con los pacientes del grupo No Respondedor (1,87% vs 21,05 p<0,001 y 7,69% vs 21,05% p=0,034). A los 12 meses de seguimiento ocurre lo mismo (8,04% vs 40,91% p<0,001 y 17,78% vs 40,91% p<0,001) respectivamente. Al final del seguimiento los pacientes con CA-125<20U/mL mostraron menor probabilidad de éxitus frente a los del grupo No Respondedor (OR = 0,19; IC95%, 0,079-0,38; p=0,004). Los pacientes respondedores mostraron menor probabilidad de éxitus que los del grupo No Respondedor (OR = 0,43; IC95%, 0,1-0,94; p=0,036).

Las variables que se asociaron de manera estadísticamente significativa a mayor tasa de mortalidad en el análisis bivariante fueron: la necesidad de diálisis (OR: 5,93; IC 95% (1,33 – 26,52) p=0,02), la presencia de fibrilación auricular o flutter (OR: 4,56; IC 95% (1,31 – 16,06) p=0,018), necesitar el implante de un marcapasos (OR: 3,42; IC 95% (1,02 – 11,42) p=0,046), la clase funcional NYHA previa al implante de la TAVI (OR: 1,48; IC 95% (1,17 – 1,87) p=0,001) así como los niveles de CA-125 basales (OR: 1,28; IC95%: 1,02-1,45; p=0,01) y previos al implante (OR: 1,15; IC95%: 1,09-1,36; p=0,02), los valores de creatinina basales (OR: 2,68;

IC95%: 1,02-1,13; $p=0,01$), la puntuación en la escala Fried (OR: 1,06; IC 95% (1,03 – 1,2); $p=0,016$), el NT-ProBNP basal (OR: 1,14; IC95% (1,03 – 1,26); $p=0,013$) y previo al implante (OR: 1,97; IC95% (1,53 – 2,99); $p=0,014$) y el valor de PCR basal (OR: 1,41; IC 95% (1,23 – 1,72); $p=0,014$). La concentración plasmática de albúmina basal se relacionó con menor tasa de mortalidad (OR: 0,3; IC 95% (0,03 – 0,83); $p=0,012$).

El análisis multivariante mostró una relación entre mayor mortalidad y los valores de CA-125 previos al implante (OR: 1,08; IC 95% (1,01 – 1,17); $p=0,049$), y la presencia de FA o flutter (OR: 3,23; IC 95% (1,91 – 6,39); $p=0,002$), y una relación inversamente proporcional entre mortalidad y los valores de albúmina basal, que se comportó como variable protectora (OR: 0,2; IC 95% (0,06 – 0,65); $p=0,007$).

Distribución de mortalidad (%)

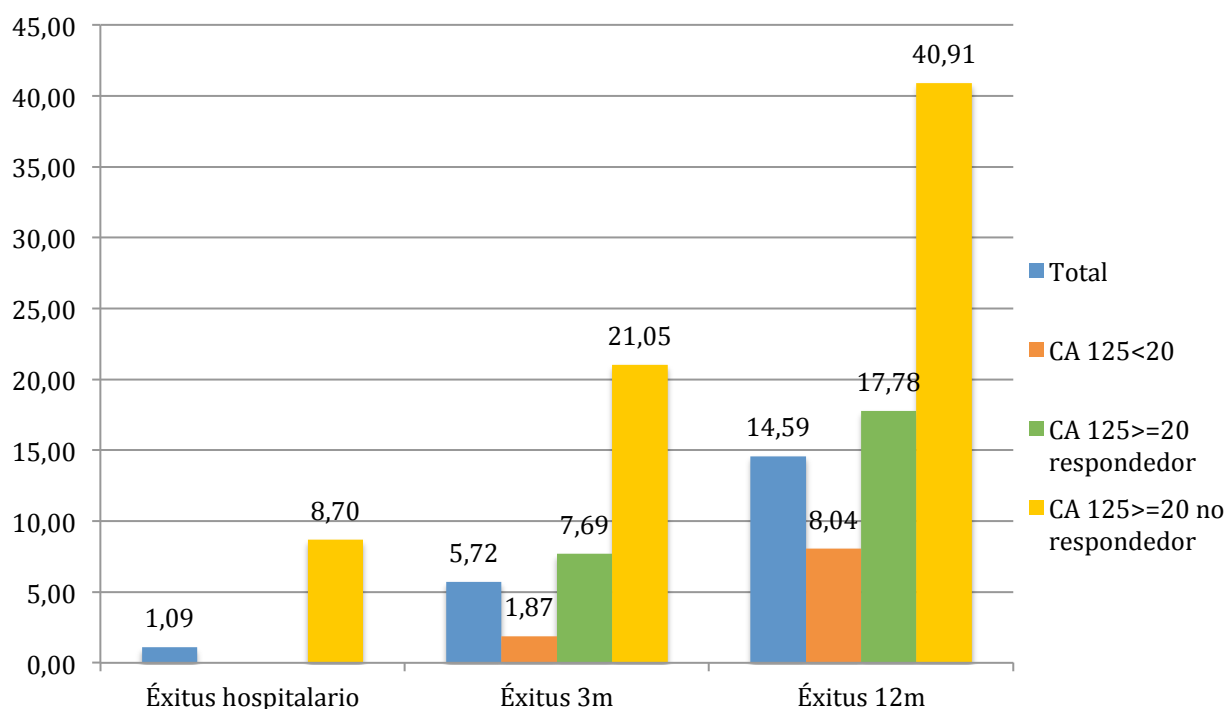


Figura 27: Distribución de mortalidad por subgrupos.

9.3.5: Análisis de la evolución de los biomarcadores:

9.3.5.1 Análisis de la variación de CA-125:

El estudio global de la variación del marcador CA-125 demostró una reducción significativa de los valores tras el implante de la TAVI (-15; IC95% (-42,429– -8,53) $p<0,001$). No obstante no hubo a nivel global una disminución significativa a entre los niveles basales y los previos al implante, es decir durante la época de ajuste terapéutico (-3,221; IC 95% (-9,866 – 3,426) $p=0,342$) debido fundamentalmente al aumento observado en el grupo de pacientes No respondedores.

La tabla 8 muestra la distribución de los valores de CA-125 a lo largo de todas las mediciones.

	Mediana [rango intercuartílico]						
	Basal	Pre Implante	Cambio absoluto	% de cambio	p	3 meses	12 meses
Total	21 [27]	22 [26]	-1 [-0,25]	-4,5% [11,6]	0,3	14,8 [18]	13,7 [15]
CA-125<20 U/mL	11 [6]	9 [7]	-1 [2]	-10% [21,4]	0,007	10 [7]	10 [7]
CA-125 ≥20 U/mL Respondedores	31,5 [56]	23 [32]	-11 [15]	-26,5% [25]	<0,001	19 [20]	16,5 [14]
CA-125 ≥20 U/mL No Respondedores	51 [77]	84 [107]	18 [38]	22% [64]	<0,001	30 [68]	26,5 [57]

Tabla 8: Distribución de los valores de CA-125 por subgrupos.

Los pacientes del grupo CA-125<20 U/mL mostraron una reducción inicial significativa, posteriormente tras el implante de la TAVI permanecieron estables. Los pacientes del grupo Respondedor mostraron una reducción significativa previa al implante y posteriormente permanecieron invariables entre los 3 y los 12 meses. Dándose globalmente una reducción significativa entre los niveles basales y a los 12 meses (-26,701; IC 95% (-40,781 – -12,622); $p<0,001$). En el grupo No Respondedor se produjo un aumento significativo entre el valor basal y el valor previo al implante, y posteriormente presentó una reducción significativa tras el implante de la válvula (-32,202; IC 95% (-57,362 – -7,042); $p<0,05$).

El siguiente gráfico muestra las variaciones de la mediana de CA-125 por subgrupos.

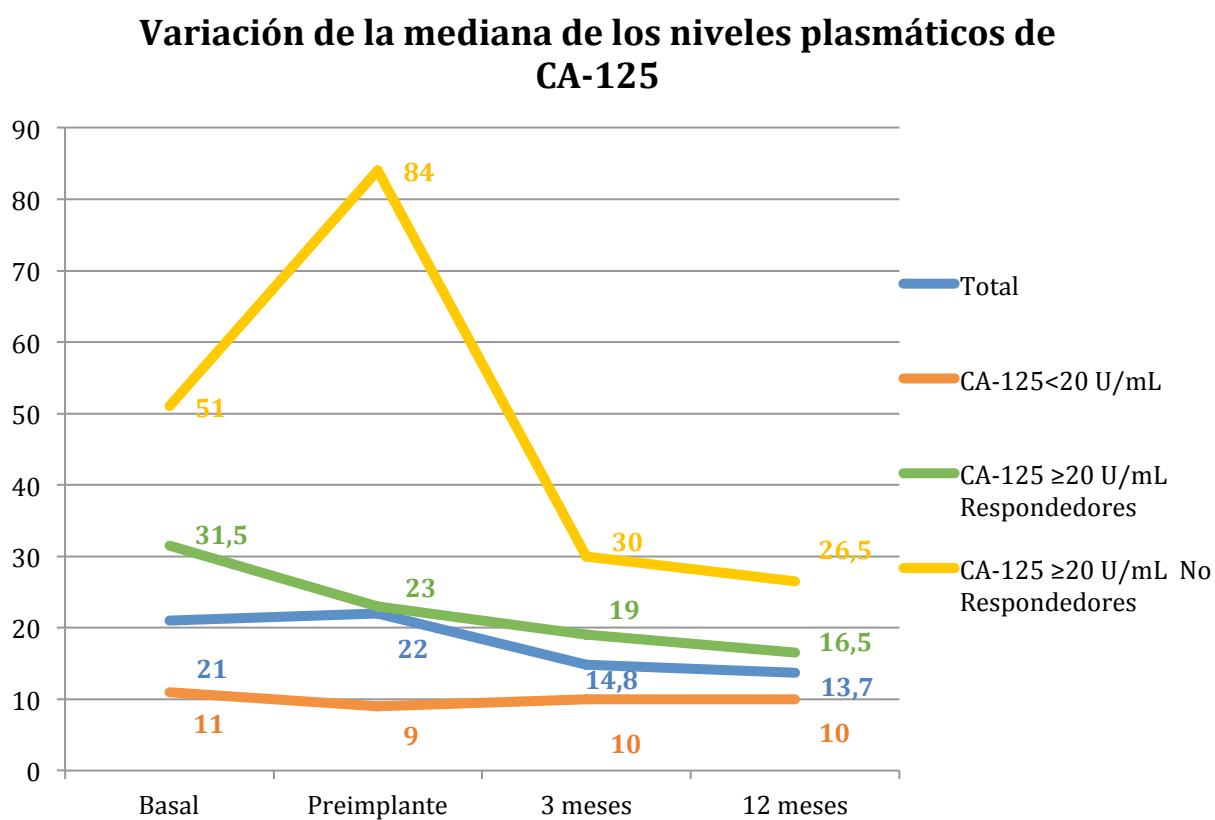


Figura 28: Variación de los niveles plasmáticos (U/mL) medios de CA-125.

9.3.5.2 Análisis de la variación de Nt-ProBNP:

	Mediana [rango intercuartílico.]						
	Basal	Pre Implante	Cambio absoluto	% de cambio	p	3 meses	12 meses
Total	2023 [2901]	1868 [2759]	-105 [971]	-8,9 [47]	0,7	1754 [2775]	1617 [2637]
CA-125<20 U/mL	901 [1051]	872 [1142]	-49 [342]	-6,8% [4]	0,06	946 [2173]	1092 [1685]
CA-125 ≥20 U/mL Respondedores	3052 [4782]	2960 [3862]	-295 [2118]	-18,6% [47]	<0,001	2541 [2819]	1955 [2988]
CA-125 ≥20 U/mL No Respondedores	5571 [8385]	4664 [8635]	0 [1823]	0% [51]	0,82	4224 [6218]	3565 [6183]

Tabla 9: Distribución de los valores de Nt-ProBNP por subgrupos.

El análisis global de los niveles plasmáticos de Nt-ProBNP mostró una reducción significativa entre el valor basal y el previo al implante (-105; IC 95% (1633,6 - -35,5) $p=0,011$) y posteriormente permanecieron estables hasta los 12 meses. En el grupo CA-125<20 U/mL no se observó ningún cambio significativo durante el seguimiento, en el grupo respondedor se produjo un descenso significativo inicial seguido de un nuevo descenso hasta los 12 meses de 943 pg/mL (IC95% (-3204,33 - -681,77) $p<0,05$). El grupo no respondedor no mostró variación hasta el implante de la TAVI pero se redujeron de manera estadísticamente significativa al final del seguimiento (-1965,02; IC95% (-4145,45 - -1184,59) $p=0,001$).

Los niveles plasmáticos de Nt-proBNP fueron significativamente menores en el grupo de CA-125<20 U/mL con respecto al grupo Respondedor ($p=0,045$ para la diferencia global) y al No Respondedor ($p<0,001$ para la diferencia global). A su vez los valores en el grupo Respondedor fueron significativamente menores con respecto al No Respondedor ($p=0,002$ para la diferencia global).

La siguiente gráfica muestra el análisis comparativo de la variación de los valores plasmáticos del Nt-ProBNP según la respuesta al CA-125.

Variación de la mediana de los niveles plasmáticos de Nt-ProBNP

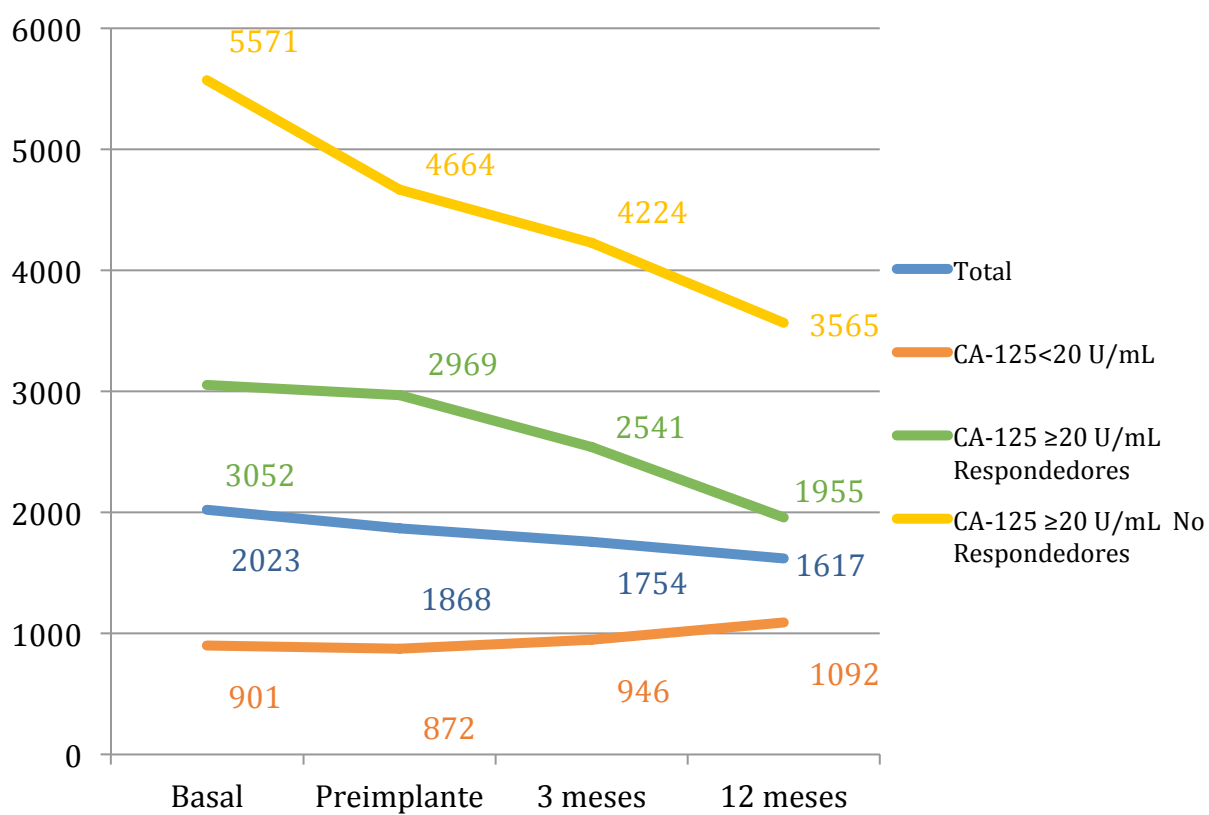


Figura 29: Variación de los niveles plasmáticos medios (pg/mL) de Nt-ProBNP.

10. -DISCUSIÓN:

Este estudio supone un paso adelante en la estratificación del riesgo y el tratamiento óptimo de los pacientes con estenosis aórtica grave sintomática remitidos a TAVI. La novedad de la investigación radica en la demostración de que una estrategia de optimización terapéutica guiada por los niveles séricos de CA-125 puede tener relevancia en los resultados tras la TAVI fundamentalmente en la calidad de vida y en los eventos adversos clínicos. Los pacientes con valores de CA-125 <20 U/mL y aquellos con valores superiores pero que reducen sus concentraciones tras ajustar el tratamiento (Respondedores) muestran un patrón similar de mejoría precoz y mantenida de las puntuaciones en el KCCQ QoL. Sin embargo los pacientes con valores ≥ 20 U/mL que no consiguen reducir los valores (No Respondedores) no muestran una mejoría significativa a los 90 días de seguimiento. No obstante los pacientes supervivientes de este subgrupo consiguen cifras similares en las puntuaciones de calidad de vida a los 12 meses de seguimiento. Además los pacientes No respondedores presentaron mayor incidencia de pronóstico adverso que los Respondedores y CA-125 <20U/mL a los 3 meses y una mayor incidencia de evento combinado de muerte o ingreso hospitalario por IC al final del seguimiento.

El uso de la TAVI se ha extendido, pasando de ser un procedimiento restringido para pacientes de muy alto riesgo considerados inoperables (88) hasta convertirse en una técnica de primera línea para pacientes de bajo riesgo. No obstante existe un grupo de pacientes con EAO severa sintomática que no obtienen el beneficio esperado tras la intervención.

La predicción del riesgo en el implante percutáneo de TAVI continúa siendo un verdadero reto en los pacientes ancianos con una carga de comorbilidad importante. Identificar a los pacientes con riesgo prohibitivo para los que la intervención puede resultar inútil, es de crucial importancia.

Las herramientas que evalúan el riesgo y la idoneidad del implante se basan principalmente en escalas que no son específicas de TAVI. Las escalas de riesgo quirúrgico como el STS y el EuroSCORE muestran solamente una correlación débil con el riesgo verdadero del implante (131,135). Las escalas de fragilidad como el Frail y CFS han demostrado resultados satisfactorios en la TAVI (141,145,167), pero por si

mismas no son capaces de recoger el riesgo absoluto de los pacientes. Las escalas de comorbilidad como el índice de Charlson muestran escasa correlación con el riesgo quirúrgico y moderada con la mortalidad a largo plazo (170,173) pero no son suficientes para ofrecer una valoración completa del paciente y discriminar la futilidad del implante.

En los últimos años se han llevado a cabo estudios que incluyen biomarcadores que podrían ser de ayuda en el proceso de la evaluación del riesgo. El CA-125 puede ser un biomarcador óptimo para este contexto: tiene una vida media prolongada; sus niveles no parecen estar influenciados por la edad, la función renal o el índice de masa corporal y se trata de un marcador fácilmente disponible (37).

En el campo de la cardiología, la monitorización de los niveles séricos de CA-125 tras una descompensación aguda por IC ha demostrado ser útil tanto en el seguimiento como para guiar el tratamiento de los pacientes. Los cambios absolutos en las concentraciones plasmáticas del marcador se asocian a mayor mortalidad tras ingreso por IC. Su cinética a lo largo del seguimiento ofrece una excelente capacidad para predecir episodios adversos y para guiar el tratamiento. La normalización de su concentración tras el tratamiento se asocia a mejoría clínica y menor riesgo de eventos clínicos adversos, independientemente del valor inicial. El aumento de sus niveles o la falta de normalización se asocia a mayor riesgo de muerte y reingreso por IC (5). Respecto al tratamiento, guiar la terapia diurética según los valores de CA-125 parece ser una estrategia óptima que ha demostrado reducir la tasa de reingresos en IC (5,6,248,249).

En el ámbito de la TAVI, valores elevados CA-125 se asocian a mayor mortalidad y eventos cardiovasculares adversos (11). Ofrece además información pronóstica relevante adicional a la proporcionada por puntuaciones clásicas como el EuroSCORE (58). Con una sola medición de los valores séricos previamente al implante de la TAVI, el CA-125 ofrece una capacidad discriminatoria relevante. Pero además, dicha capacidad mejora con el estudio de su variación longitudinal durante el seguimiento, ya que los cambios tras el implante se han relacionado estrechamente con eventos adversos (11). Hasta el momento se ha demostrado que los valores séricos de CA-125 se reducen tras el implante de la TAVI independientemente del valor basal (62) y que la ausencia de mejoría clara se asocia a peor pronóstico (11).

No obstante, sigue siendo una incógnita si actuar sobre la concentración plasmática de CA-125 ofrece algún beneficio a los pacientes. Este es el primer estudio que analiza el valor pronóstico de la modificación terapéutica de la concentración sérica de CA-125 previa al implante de la TAVI.

Un aspecto a tener en cuenta es el punto de corte establecido para identificar a los pacientes de menor riesgo. Los valores de referencia de CA-125 han sufrido variaciones a lo largo del tiempo. Inicialmente, se utilizaron valores superiores a 65 U/mL para diferenciar a pacientes que padecían patología ovárica benigna de aquellos con carcinoma de ovario. Posteriormente, se instauró el valor de CA-125 >35 U/mL como el punto de corte aceptado para el diagnóstico de cáncer de ovario (17), y esta cifra es el punto de corte establecido por la empresa fabricante de los kits de laboratorio. En IC, el límite establecido para determinar que un paciente es de bajo riesgo es <23 U/mL. Dicha cifra se relaciona con menor mortalidad y menor tasa de muerte e ingreso por IC independientemente de la FEVI, la función renal, el sexo y el nivel de NT-proBNP (53). En TAVI no existe límite unánime, Husser *et al* demostraron que valores >30 U/mL se asociaban a mayor mortalidad (13). Previamente, observaron que los valores con mejor capacidad discriminativa eran >28 U/mL para mortalidad y >23 U/mL para eventos cardiovasculares mayores. Utilizando como punto de corte la mediana de su muestra (15,7 U/mL) encontraron una diferencia significativa del 19% en la tasa cruda de eventos cardiovasculares mayores (11). En un estudio del mismo grupo de investigación (61) y otro llevado a cabo por Ayhan *et al.* (62), se utilizó la concentración >35 U/mL como punto de corte. Antonini *et al.* en cambio, observaron que usando >10,3 U/mL conseguían la mejor discriminación para la supervivencia libre de eventos (13). Por último; Rheude *et al.* establecieron 18,4 U/mL como el valor que mejor discriminaba la mortalidad e ingreso por IC (15,60) y Romero *et al.* demostraron que un punto de corte de 18,2 U/mL era el valor que mejor predecía la aparición de un evento combinado de muerte por cualquier causa y reingreso por IC, mejorando la capacidad de predicción de los índices de fragilidad (59). Debido a la heterogeneidad en los valores de referencia en estudios previos, se decidió utilizar el valor CA-125≥20 U/mL como punto de corte porque es el valor de referencia en sujetos sano (250).

La distribución del CA-125 en nuestra población fue la siguiente: el 37,5% de los pacientes presentaba inicialmente valores ≥ 20 U/ml y un 20,6% superiores a 35 U/ml. Dicha disposición es similar a la encontrada por Husser *et al*, con un 26% de pacientes con valores >30 U/ml (58) y por Rheude *et al*, con un 28% de los pacientes con valores >35 U/mL (61).

En nuestro estudio, los valores iniciales de CA-125 tienen relevancia en dos aspectos. Por un lado permite clasificar a los pacientes según su riesgo basal. En nuestra población, los pacientes con $CA-125 \geq 20$ U/ml representan un subgrupo de mayor riesgo, con una mayor tasa de fibrilación auricular, cifras más elevadas de creatinina, leucocitos y Nt-ProBNP. Valores más bajos de hemoglobina, de albúmina y de filtrado glomerular, así como mayor PSAP e IAo e IM al menos moderada. Presentan también una situación basal peor con puntuaciones menores en cuatro de los 6 apartados del KCCQ (Physical Limitation Score, Total Symptom Score, Overall Summary Score y Clinical Summary Score). Estos hallazgos van en consonancia con estudios previos que han relacionado los valores elevados de CA-125 (>35 U/mL) con un peor perfil clínico y sintomático, con un mayor porcentaje de pacientes en clase funcional NYHA III/IV, niveles más bajos de Hb, cifras más altas de PCR, porcentajes más bajos de FEVI y la presencia de insuficiencia tricuspídea severa (61). Pero además observamos que los niveles iniciales tienen también relevancia pronóstica. Observamos que los valores iniciales de CA-125 se asocian de manera estadísticamente significativa en el análisis bivalente con más pronóstico adverso. Estos hallazgos van en consonancia con análisis previos donde los pacientes con valores elevados presentaban más eventos durante el seguimiento (11,14). Podemos afirmar que los pacientes con $CA-125 \geq 20$ U/ml tiene un riesgo mayor basal y presentan un peor pronóstico en la evolución. Es la primera vez que se relacionan las cifras de CA-125 con el endpoint específico para pacientes ancianos en el contexto de la TAVI “pronóstico adverso” y se demuestra que conforme mayores son los valores basales de CA-125, mayor es la tasa de pronóstico adverso al año de seguimiento.

Todos los pacientes con $CA-125 \geq 20$ U/ml recibieron la misma dosis de tratamiento diurético, y de furosemida IV. Además, no hubo diferencias en el resto de tratamiento previo a excepción de los betabloqueantes, que fueron usados con más frecuencia en los pacientes respondedores. Del total de 69 pacientes con $CA-125 \geq 20$

U/ml, 46 pacientes (66,7%) consiguieron reducir sus niveles tras el ajuste terapéutico y 23 (33,3%) se mantuvieron estables o aumentaron. Tras la optimización terapéutica el grupo Respondedor mostró una disminución del CA-125 significativa de 11 U/mL, en cambio los pacientes No Respondedores mostraron un aumento significativo en torno a 18 U/mL. Esta diferencia en la evolución preimplante es similar a la observada en el Nt-ProBNP. La menor respuesta de los marcadores de congestión y sobrecarga a un mismo tratamiento pone de manifiesto que los pacientes No Respondedores muestran un grado más avanzado de enfermedad cardiaca. La no mejoría de los valores de CA-125 junto a los de Nt-ProBNP tras el tratamiento diurético pone de manifiesto la existencia de un estado de sobrecarga mantenida que les podría otorgar un peor pronóstico. Esta teoría ya fue expuesta por Miñana *et al.* (52) tras comprobar que los pacientes que no conseguían reducir los valores de CA-125 y aquellos que los reducían sin llegar a normalizarlos, mostraban un riesgo mayor de mortalidad tras un episodio de IC aguda. Los hallazgos de Nägele *et al.* (42) y de D'Aloia *et al.* (2) refuerzan el concepto de que la ausencia de mejoría implica mayor gravedad. Por un lado observaron que tras un trasplante cardiaco o tras la estabilización clínica, los valores se reducían significativamente y por el contrario, aumentaban tras el empeoramiento de la IC. Por otro lado, objetivaron que las variaciones de los nivel de CA-125 después del tratamiento, se relacionaba con el estado funcional según la NYHA. Además de la sobrecarga refractaria, existe cierto componente inflamatorio añadido en pacientes con CA-125 elevado, que podría explicar el grado más avanzado de enfermedad cardiaca. Se ha demostrado la asociación entre los valores elevados de CA-125 y la mortalidad a los 6 meses independientemente del estado de sobrecarga hídrica (251). La liberación de CA-125 se ha relacionado con múltiples marcadores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral α , interleukina 6 y 10 (252), y con la supresión de células Natural killer y de la actividad de la Galectina (253). Aparte, se ha comprobado que juega un papel importante en el remodelado cardiaco, modificando a través de la galectina-3 la masa y rigidez de la matriz intracelular ante una situación de mayor estrés parietal (254).

Concluimos por tanto que los pacientes No Respondedores, a pesar de ser basalmente similares a los Respondedores, presentan una fase más avanzada de enfermedad cardiaca. Determinada por un componente de congestión refractaria

junto a cierto estado inflamatorio, que se manifiesta como una menor reducción de los marcadores de congestión al tratamiento diurético. Además, parece tener relación con el pronóstico, presentando menor mejoría sintomática y más eventos clínicos en el seguimiento.

La generalización del uso de la TAVI puede acarrear la aparición de un subgrupo de pacientes en los que la sustitución valvular no alcanza el impacto positivo esperado en calidad y cantidad de vida. La gran mayoría de estudios basan el beneficio del procedimiento en el efecto sobre la mortalidad. Debido a la edad avanzada y la gran carga de comorbilidad que presentan los pacientes sometidos a TAVI, el análisis de la calidad de vida, los síntomas y el estado funcional adquiere quizá mayor relevancia que en otras poblaciones. Se han desarrollado diversas herramientas con el fin de poder evaluar correctamente el posible beneficio de la TAVI. Debido a que el síntoma predominante en los pacientes que van a someterse a TAVI es la insuficiencia cardiaca, parece razonable el uso de una herramienta específica de IC para analizar el beneficio de la sustitución valvular (199). Entre ellos destaca el análisis del pronóstico adverso, que combina los dos aspectos fundamentales que se buscan con la TAVI, mejorar la calidad y aumentar la esperanza de vida. La definición de pronóstico adverso nace de un subanálisis del estudio PARTNER (202,203) en 463 pacientes, en el que se analizaron 4 posibles combinaciones de eventos pronósticos y variaciones del KCCQ. Observaron que la opción que mejor reflejaba el beneficio real del implante valvular era la variable combinada formada por el exitus del paciente o una puntuación en la variable calidad de vida del KCCQ <45 o un descenso ≥ 10 puntos. Previamente, el mismo grupo de investigación demostró en 955 pacientes la validez de los cambios en la puntuación del KCCQ a la hora de evaluar la sintomatología, en pacientes con EAo grave sintomática sometidos a TAVI (183). Nuestro estudio es el primero que relaciona un biomarcador validado como el CA-125 con el análisis de la calidad de vida y del pronóstico adverso tras la TAVI.

El análisis de la variable pronóstico adverso pone de manifiesto que los pacientes con valores elevados de CA-125 que no reducen sus concentraciones tras el ajuste terapéutico, muestra un peor pronóstico a los 3 meses comparado con los pacientes con valores iniciales bajos y con aquellos que si son capaces de reducir las

cifras tras el tratamiento diurético. No obstante a los 12 meses estas diferencias desaparecen con el grupo Respondedor, pero se mantienen si los comparamos con los pacientes con CA-125<20U/mL. La tasa de pronóstico adverso observada en nuestra población es de 32,4%, en el estudio para validar el modelo de riesgo sobre pronóstico adverso llevado a cabo por Arnold S *et al.* (203) en 2830 pacientes, se obtuvo una tasa anual del 50,8%, dicho valor es más aproximado al obtenido en los pacientes No Respondedores (54,5%).

Son múltiples los factores asociados a un mayor pronóstico adverso, todos ellos ampliamente estudiados. Hay factores relacionados con un peor estado basal como los niveles basales de albúmina y Nt-ProBNP, CA-125 basal e preimplante, creatinina y filtrado glomerular, edad, HTA, ser portador de MP, PCR basal, clase funcional NYHA, Euroscore II, Fried y CFS y otros asociados a la evolución tras el implante como la necesidad de implantar un MP. De todos ellos, los que adquieren mayor relevancia en el análisis multivariante son la edad; que es un factor estrechamente relacionado con mayor mortalidad tras la TAVI (274), el filtrado glomerular que en este caso se comporta como factor protector (203) y por último los niveles previos al implante (tras el ajuste terapéutico) de CA-125.

Podemos afirmar por tanto que los pacientes con CA-125<20 U/mL previamente al implante de la TAVI presentan mejor pronóstico a los 3 y 12 meses que aquellos con cifras superiores. Los pacientes Respondedores tienen mejor pronóstico a los 3 meses que los pacientes No Respondedores pero los resultados se igualan al año de seguimiento.

Al analizar la calidad de vida mediante el KCCQ observamos que las puntuaciones a los 3 meses muestran un patrón de mejoría similar entre Respondedores y CA-125<20 U/mL. Dicha mejoría fue superior a la observada en los pacientes No Respondedores, no obstante estas diferencias desaparecieron a los 12 meses. De forma similar ocurre cuando analizamos la calidad de vida mediante el KCCQ como variable categórica. A los 3 meses los pacientes con CA-125 <20U/mL y los Respondedores muestran un porcentaje similar de mejoría sustancial y superior al de No Respondedores. Pero al final del seguimiento el porcentaje de mejoría sustancial es similar en los 3 subgrupos.

El análisis del resto de variables del KCCQ demuestra al final del seguimiento, que los pacientes Respondedores obtuvieron mayor porcentaje de mejora que los No Respondedores en 3 de las 6 categorías en el Physical Limitation Score, Quality of Life y el Overall Summary Score en el análisis categórico simplificado. En el análisis categórico completo nos muestra que, al igual que ocurre en el Quality of Life, al final del seguimiento las diferencias vienen determinadas solamente por la mayor mortalidad observada en el grupo No Respondedor, sin encontrar diferencias en el porcentaje de mejoría sustancial. En general, la evolución de las otras 5 categorías del KCCQ muestra un patrón similar. Los pacientes con CA-125<20 U/mL parten de puntuaciones superiores y mantienen valores más altos durante el seguimiento. En los 3 subgrupos se obtiene una mejoría inicial tras el implante de la TAVI que es mayor en los pacientes Respondedores frente a los No Respondedores. Y posteriormente las puntuaciones se mantienen estables o reducen sus valores al año de seguimiento.

Los estudios previos muestran que la evolución del KCCQ en pacientes de riesgo inoperable, muy alto riesgo y riesgo intermedio sigue el mismo patrón en todas sus categorías, presentan una mejoría importante inicial a los 30 días, seguido de una ligera mejoría adicional hasta los 12 meses. Dicha mejoría se reduce en valores absolutos conforme disminuye el riesgo, ocurriendo de forma similar en todos los apartados. Por ejemplo en el apartado Total Symptom Score se ha demostrado que se produce un aumento absoluto de 20,8 puntos al mes y 26,2 al año en pacientes inoperables (176), en los pacientes de muy alto riesgo una mejoría de 20,4 puntos al mes y 24,8 al año (184), y en pacientes de riesgo intermedio de 16,3 puntos al mes y 18,2 al año (107). No obstante en pacientes de riesgo bajo evoluciona de manera distinta, con una mejoría absoluta al mes de 13,4 puntos y posteriormente ligero descenso hasta los 12,6 puntos al año (186). Dicha evolución es superponible a la observada en los pacientes de nuestro estudio, con una mejoría general inicial a los 3 meses y una tendencia a la invariación a los 12 meses. Al revisar el riesgo quirúrgico de los pacientes del estudio vemos que la puntuación media del STS es de 3,77% (3,68% en pacientes CA-125<20, 4,1% en respondedores y 3,85% en no respondedores) tratándose por tanto de una población de bajo riesgo (STS<4% puntos). Lo cual demuestra que la evolución en los parámetros del KCCQ es la esperable para el riesgo quirúrgico de nuestra población.

De manera similar ocurre con la evolución de la clase funcional de la NYHA. En los tres subgrupos se evidencia una clara mejoría a los 3 meses, que se mantiene al final del seguimiento, donde un 94,4% de los pacientes se encuentra en clase funcional NYHA I-II, de nuevo sin diferencias entre grupos (94,9% en el grupo CA-125<20, 90,5% en respondedores y 95,2% en no respondedores). Merece la pena remarcar que inicialmente el 66% de los pacientes se encontraba en clase funcional NYHA I-II, siendo esta proporción menor en los no respondedores. Además, observamos que la clase funcional de la NYHA previa al implante se relaciona en el análisis bivalente con mayor pronóstico adverso y evento combinado, y en el multivariante con el evento combinado de muerte o ingreso por IC. Dichos hallazgos van en consonancia con los estudio publicados hasta el momento (157,175,204).

Vale la pena remarcar que gran parte de los seguimientos se realizaron tras el confinamiento y no podemos determinar en qué medida afectó al estado funcional de los pacientes, ya que como se ha demostrado, la pandemia por Covid-19 supuso un empeoramiento generalizado en el estado funcional y la calidad de vida de los pacientes ancianos (255).

El análisis de la evolución de la calidad de vida, la clase funcional según la NYHA y el estado funcional con el KCCQ nos permite extraer la conclusión de que los pacientes Respondedores muestran una mejoría inicial similar a la observada en pacientes con CA-125<20U/mL y superior a los No Respondedores. Pero los pacientes No Respondedores que sobreviven, presentan una mejoría en calidad de vida similar al final del seguimiento a los demás pacientes, pero obtienen esa mejoría de forma más lenta y progresiva.

No obstante, si tenemos en cuenta la aparición de eventos durante el seguimiento, observamos una mayor tasa de variable combinada de muerte o ingreso por IC a los 3 y a los 12 meses en el grupo No Respondedor. Sin encontrar diferencias entre Respondedores y pacientes con CA-125<20U/mL. Confirmándose además en el análisis multivariante la relación de los valores previos al implante de CA-125 con los eventos clínicos. Estos datos refrendan la hipótesis de que el análisis de la respuesta del CA-125 al tratamiento diurético puede ser una herramienta útil en la evaluación de los pacientes que se van a someter a TAVI.

Junto a los valores de CA-125 previos al implante, existen otros factores asociados a más eventos adversos. Entre ellos destacan además de la edad y el tratamiento con antagonistas del receptor de mineralcorticoides, la clase funcional de la NYHA y la revascularización percutánea previa que se trata de un marcador indirecto de enfermedad coronaria. La presencia de enfermedad coronaria en pacientes preTAVI y su tratamiento se relaciona con una mayor tasa de sangrado y peor pronóstico tras el implante de la TAVI (260–262).

Con los hallazgos descritos previamente podemos deducir lo siguiente: El CA-125 es un marcador útil en la estratificación de riesgo previo a la TAVI. Permite diferenciar a los pacientes según los valores basales de CA-125. Los pacientes con CA-125 bajo, presentan un mejor estado basal funcional y menor riesgo con puntuaciones más elevadas en 4 categorías del KCCQ. Mejor perfil analítico y con puntuaciones más favorables en las escalas de riesgo, de fragilidad y de comorbilidad aunque sin alcanzar la significación estadística. En el seguimiento muestran una mejor evolución con una menor tasa de pronóstico adverso y evento combinado de muerte o ingreso por IC.

Además de la importancia de los valores iniciales de CA-125, el análisis de la respuesta al tratamiento en pacientes con cifras basales >20 U/ml aporta más información en la estratificación de riesgo y la valoración del posible beneficio del implante de la TAVI. Permite diferenciar a dos subgrupos de pacientes. Un subgrupo que responde al tratamiento, con mejoría inicial similar en calidad de vida los pacientes con valores bajos y sin diferencias en eventos clínicos. Y un subgrupo de pacientes de mayor riesgo (No Respondedores), con un estado de enfermedad cardíaca más avanzada con congestión refractaria, que responden peor al tratamiento y muestran menor aumento en la calidad de vida tras la TAVI. El menor beneficio se evidencia con una menor mejoría en las categorías Physical Limitation Score, Overall Summary Score y Quality of life del KCCQ, aunque parece estar limitado al seguimiento inicial, y los pacientes supervivientes obtienen los mismos resultados en calidad de vida que los pacientes Respondedores y con $CA-125 < 20$ U/mL Pero además podría ser que estos pacientes presenten peor pronóstico que los Respondedores ya que muestran mayor tasa de pronóstico adverso a los 3 meses y de evento combinado de muerte o ingreso por IC a los 3 y 12 meses.

Estos hallazgos suponen un progreso para el marcador CA-125 en la estratificación del riesgo previo a la TAVI. Es la primera vez que se evalúa la respuesta del CA-125 a la optimización terapéutica en pacientes con EAO severa sintomática. Los valores preimplante de CA-125 se asocian de forma estadísticamente significativa con mayor pronóstico adverso y mayor tasa de evento combinado de muerte e ingreso. No solo las cifras basales de CA-125 y su evolución a lo largo del seguimiento tienen relevancia pronóstica como ya se había demostrado previamente (11) sino que su modificación previa al implante muestra una estrecha relación con variables pronósticas y de calidad de vida relevantes. Por lo que puede ser una estrategia de ayuda a la hora de decidir qué pacientes no se beneficiarán tanto del implante de la TAVI.

El diseño de este ensayo no permite sacar conclusiones sobre el valor de la terapia guiada por CA-125 en pacientes con TAVI. Sin embargo, el hecho de que los pacientes Respondedores muestran mejoría a los 3 meses en los parámetros de calidad de vida superior a los No Respondedores y similar al de los pacientes con cifras bajas, sugiere que este enfoque puede ser útil al menos en este subgrupo de pacientes. En otras palabras, la optimización del estado del paciente previo al procedimiento, basada no solo en la evaluación clínica sino también en los niveles de CA-125, puede traducirse en mejores resultados después de la TAVI.

En nuestra opinión, la utilidad del CA-125 está más que demostrada. No obstante no se puede afirmar que la respuesta de este marcador al tratamiento diurético pueda excluir por si misma a un paciente para TAVI. Sin embargo, esta estrategia puede ayudar a optimizar el estado del paciente y el pronóstico tras la TAVI mediante 3 mecanismos: aumentando el tratamiento diurético previamente al procedimiento en pacientes con valores basales de CA-125; incluyendo la respuesta del CA-125 al tratamiento diurético como parte del abordaje multimodal para evaluar la futilidad clínica; y realizando un seguimiento clínico más estrecho en pacientes No Respondedores tras la TAVI.

Algunos datos sugieren que los pacientes con estenosis aórtica severa tratados con diuréticos tienen peor pronóstico, e incluso se incluye en algunas escalas de riesgo de futilidad para TAVI (204,275). Sin embargo, el mensaje principal del presente estudio es que los pacientes No Respondedores muestran una mejoría

inicial menor en los parámetros de calidad de vida y más eventos clínicos adversos durante el seguimiento.

Por otro lado, la menor mejoría mostrada por el subgrupo de los No Respondedores puede significar que estos pacientes necesitan una optimización del tratamiento de mayor duración o intensidad, o bien mantener el tratamiento diurético a altas dosis después del implante de la TAVI. No obstante no parece justificado prolongar el periodo de tratamiento previo al procedimiento, especialmente en pacientes sintomáticos y congestivos, debido a que el retraso en el implante se asocia a eventos fatales (276). Cabe destacar que el tratamiento posterior al alta quedaba a discreción del médico responsable. Por todo ello parece más razonable una estrategia basada en la continuación del tratamiento intensivo y seguimiento estrecho tras TAVI en este subgrupo de pacientes.

Se necesitan estudios controlados y de mayor tamaño para determinar si el CA125 puede ser útil para guiar la elección del momento apropiado para implantar la TAVI o detectar la futilidad de este tratamiento.

11. -LIMITACIONES:

Cabe reconocer ciertas limitaciones dentro del estudio.

Se trata de un estudio unicéntrico con un número limitado de pacientes, el grupo de pacientes respondedor y no respondedor cuentan respectivamente con 46 y 23 pacientes. Son grupos de tamaño reducido de los que resulta complicado extraer conclusiones aplicables a la población general.

El umbral utilizado para definir los subgrupos del estudio es arbitrario. Siguen sin estar definido cuál es el valor de CA-125 que mejor discrimina a los pacientes con EAo severa que van a someterse a TAVI. Por lo que no debe interpretarse como un punto de corte general y se desconoce si con otro punto de corte distintos los resultados podrían ser diferentes.

Un ajuste terapéutico distinto podría haber logrado una mayor reducción del CA-125, no obstante la dosis de diurético fue triplicada en pacientes con CA-125 basal >20 U/mL y alargar el tiempo de terapia habría supuesto un retraso excesivo.

Es la primera vez que se analiza la variación del CA-125 en EAo severa previamente al implante de una TAVI. En este estudio se han utilizado variaciones de ± 1 U/mL para determinar si el paciente era respondedor o no respondedor. Se desconoce si utilizando otros valores se habría conseguido una mejor capacidad de discriminación para el marcador.

Parte del reclutamiento y numerosas visitas de seguimiento se vieron afectadas por la pandemia Covid-19 y el confinamiento. El 14-3-20 se decretó en España el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el Covid-19. Durante 100 días (3 meses y 8 días) la población española fue confinada en su domicilio. La situación de excepción mejoró parcialmente a partir del 28 de abril momento en el que se anunció el Plan de desconfinamiento de España que terminó el 21-6-20 con el fin del estado de alarma y la vuelta a la nueva normalidad. Durante dicho periodo las restricciones sanitarias impidieron realizar implantes de TAVI de forma programada. Las consultas ambulatorias fueron suspendidas, por lo que no se pudo incluir pacientes en el estudio ni realizar los seguimientos. En nuestro estudio, desde el 15-3-20 hasta el 4-

6-20 no se llevó a cabo ninguna acción. Los pacientes incluidos durante los últimos días previos al confinamiento no cumplieron correctamente el protocolo por lo que finalmente no pudieron formar parte del estudio. El último paciente previo al confinamiento fue incluido el 20-2-20, se implantó la prótesis el 10-3-20 y fue dado de alta el 13-3-20. La inclusión de pacientes fue suspendida hasta el 1-6-20.

El seguimiento a 3 meses se vio muy afectado, con un retraso importante en las fechas. Este retraso fue debido no solo al impedimento para acudir a la consulta sino también por el miedo de los familiares a llevar a pacientes ancianos a un centro sanitario tras el periodo de pandemia. Desde el 15-3-20 al 17-6-20 no se pudo realizar ningún seguimiento. En los pacientes en los que el seguimiento a 3 meses estaba estipulado en el periodo periconfinamiento la primera visita se ha visto retrasada, con un tiempo medio de 157,96 días, una desviación estándar de 24,46 días y una mediana de 152 días. En el resto de pacientes el tiempo medio de seguimiento a 3 meses es de 112,46 días, con una desviación estándar de 32,04 días y una mediana de 103 días.

El seguimiento anual fue suspendido desde el 13-3-20 hasta el 4-6-20. Los pacientes a los que les correspondía realizar dicho seguimiento durante el periodo de pandemia han mostrado tiempos de seguimiento anual mayores. En aquellos realizados entre el 4-6-20 y el 19-6-20 el tiempo de seguimiento medio es de 397,43 días, con una desviación estándar de 38 días y una mediana de 395 días. Excluyendo a dichos pacientes, el tiempo medio de seguimiento al año es de 367,55 días, con una desviación estándar de 35,81 días y una mediana de 366 días.

Por lo tanto, la pandemia ha tenido un fuerte impacto en la realización del estudio. Alargando el tiempo de reclutamiento de los pacientes, retrasando los seguimientos y dificultando la realización de las visitas estipuladas a 3 y 12 meses. Pero además la pandemia y el confinamiento han tenido consecuencias sobre los pacientes que pueden haber afectado a los resultados del estudio y cuyo impacto es muy difícil de valorar. Por un lado, hubo una mayor tasa de ingresos y mortalidad tanto cardiovascular como global durante dicho periodo (277), sobre todo en población anciana (265). Además específicamente en pacientes con EAO severa se produjo un retraso en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes que pudo empeorar el estado congestivo con el que llegaron al momento del implante y que

asoció un exceso de mortalidad en esta población independientemente de estar infectados por el virus o no (264). Con respecto al implante de TAVI, la pandemia ha tenido como consecuencia una disminución importante en el número de implantes a nivel mundial (278) y se han registrado tasas más altas de complicaciones y mortalidad intrahospitalaria (263).

Aparte de la evidente repercusión en el pronóstico que tuvo la pandemia Covid-19, el confinamiento acarrió importantes consecuencias psicológicas en los pacientes mayores. Se han descrito tasas superiores al 45% de depresión y ansiedad en ancianos europeos durante el confinamiento (279). El aislamiento social que implicó el confinamiento se asoció a mayor soledad y empeoramiento en su calidad de vida (255). La repercusión que ha tenido el confinamiento en la calidad de vida de los pacientes de nuestro estudio es desconocido.

12. -CONCLUSIONES:

Tras clasificar a los pacientes con estenosis aórtica grave a los que se les va a implantar una TAVI según los valores de CA-125 y su respuesta al tratamiento diurético en 3 subgrupos (CA-125<20 U/mL, Respondedores y No respondedores), observamos:

1-Los pacientes Respondedores muestran a los 3 meses de seguimiento una mejoría en la calidad de vida según KCCQ QoL similar a la observada en pacientes con CA-125<20 U/mL y superior a la observada en No Respondedores. Las diferencias entre los tres grupos desaparecen a los 12 meses. Estos hallazgos se repiten al medir esta variable de forma categórica, de forma continua y como parte de la variable pronóstico adverso.

2-Existe una menor incidencia del evento combinado de muerte o ingreso por IC tanto a los 3 meses como al final del seguimiento, en pacientes con CA-125<20 U/mL y Respondedores en comparación con los No Respondedores.

3-La mejoría en la clase funcional de la NYHA al final del seguimiento es similar en los tres grupos.

4-Los pacientes con CA-125<20 U/mL y Respondedores muestran una mejoría superior a los No Respondedores en tres categorías del KCCQ: Physical Limitation Score, Overall Summary Score y Quality of Life.

5-La tasa de mortalidad a los 3 y 12 meses es superior en No Respondedores frente a Respondedores.

6-En pacientes con CA-125<20 U/mL ambos biomarcadores permanecen estables durante el seguimiento. En Respondedores, los dos muestran una mejoría inicial y seguida de otra mejoría tras el implante de la TAVI, que persiste durante el seguimiento. En No respondedores, el Nt-ProBNP muestra una mejoría paulatina y el CA-125 presenta un empeoramiento inicial seguido de una mejoría tras el implante de la TAVI que se mantiene a lo largo del estudio.

13. -BIBLIOGRAFÍA:

1. Núñez J, Miñana G, Núñez E, Chorro FJ, Bodí V, Sanchis J. Clinical utility of antigen carbohydrate 125 in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2014;19(5):575-84.
2. D'Aloia A, Faggiano P, Aurigemma G, Bontempi L, Ruggeri G, Metra M, et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure: relation to clinical severity, hemodynamic and Doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1805-11.
3. Núñez J, Sanchis J, Bodí V, Fonarow G, Núñez E, Bertomeu-González V, et al. Improvement in risk stratification with the combination of the tumour marker antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Eur Hear J*. 2010;31:1752-63.
4. Núñez J, Núñez E, Sanchis J, Bodí V, Fonarow G, Miñana G, et al. Antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide serial measurements for risk stratification following an episode of acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2012;159:21-28.
5. Núñez J, Núñez E, Bayés-Genís A, Fonarow G, Miñana G, Bodí V, et al. Long-term serial kinetics of N-terminal pro B-type natriuretic peptide and carbohydrate antigen 125 for mortality risk prediction following acute heart failure. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care*. 8:685-96.
6. Núñez J, Llàcer P, Bertomeu-González V, Bosch M, Merlos P, García-Blas S, et al. Carbohydrate antigen-125-guided therapy in acute heart failure: CHANCE-HF: a randomized study. *JACC Hear Fail*. 2016;4:833-43.
7. Simons CT, Cipriano LE, Shah RU, Garber AM, Owens DK, Hlatky MA. Transcatheter aortic valve replacement in nonsurgical candidates with severe, symptomatic aortic stenosis : A cost-effectiveness analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(4):419-28.
8. Pfister R, Wahlers T, Baer FM, Scherner M, Strauch J, Erdmann E. Utility of NT-pro-BNP in patients undergoing transapical aortic valve replacement. *Clin Res Cardiol*. 2010;99(5):301-7.
9. Kefer J, Beauloye C, Astarci P, Renkin J, Glineur D, Dekleermaeker A, et al.

- Usefulness of B-type natriuretic peptide to predict outcome of patients treated by transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2010;106(12):1782-6.
10. Spargias K, Polymeros S, Dimopoulos A, Manginas A, Pavlides G, Balanika M, et al. The predictive value and evolution of N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels following transcatheter aortic valve implantation. *J Interv Cardiol.* 2011;24(5):462-9.
 11. Husser O, Núñez J, Núñez E, Holzamer A, Camboni D, Luchner A, et al. Tumor marker carbohydrate antigen 125 predicts adverse outcome after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:487-96.
 12. Rodés-Cabau J, Gutiréz M, Bagur R, De Larochelière R, Doyle D, Côté M, et al. Incidence, predictive factors, and prognostic value of myocardial injury following uncomplicated transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(20):1988-99.
 13. Antonini-Canterin F, Popescu B, Popescu A, Beladan C, Korcova R, Piazza R, et al. Heart failure in patients with aortic stenosis: clinical and prognostic significance of carbohydrate antigen 125 and brain natriuretic peptide measurement. *Int J Cardiol.* 2008;128:406-12.
 14. Husser O, Núñez J, Burgdorf C, Holzamer A, Templin C, Kessler T, et al. Mejora en la estratificación del riesgo tras el implante percutáneo de válvula aórtica mediante una combinación de marcador tumoral CA125 y EuroSCORE logístico. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(3):186-93.
 15. Rheude T, Pellegrini C, Schmid H, Trenkwalder T, Mayr NP, Joner M, et al. Comparison of Carbohydrate Antigen 125 and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide for Risk Prediction After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2018;121:461-8.
 16. Perez BH, Gipson IK. Focus on Molecules: *Exp Eye Res.* 2008;87(5):400-1.
 17. Scholler N, Urban N. CA125 in Ovarian Cancer. *Mol Cell Biochem.* 2012;23(1):1-7.
 18. Bafna S, Kaur S, Batra SK. Membrane-bound mucins: The mechanistic basis for

- alterations in the growth and survival of cancer cells. *Oncogene*. 2010;29(20):2893-904.
19. Zeillemaker A, Verbrugh H, Hoyneck van Papendrecht A, Leguit P. CA 125 secretion by peritoneal mesothelial cells. *J Clin Pathol*. 1994;47:263-5.
 20. Murdoch WJ, Van kirk EA, McDonnel Smedts A. Complement-inhibiting effect of ovarian cancer antigen CA-125. *Cancer Lett*. 2005;236(1):54-7.
 21. Yoshimura M, Ihara Y, Ohnishi A, Ijuhin N, Nishiura T, Kanakura Y, et al. Bisecting N-acetylglucosamine on K562 cells suppresses natural killer cytotoxicity and promotes spleen colonization. *Cancer Res*. 1996;56(2):412-8.
 22. Saito S, Shiozaki A, Sasaki Y, Nakashima A, Shima T, Ito M. Regulatory T cells and regulatory natural killer (NK) cells play important roles in feto-maternal tolerance. *Semin Immunopathol*. 2007;29:115-22.
 23. Gubbels JAA, Belisle J, Onda M, Rancourt C, Migneault M, Ho M, et al. Mesothelin-MUC16 binding is a high affinity, N-glycan dependent interaction that facilitates peritoneal metastasis of ovarian tumors. *Mol Cancer*. 2006;5:50.
 24. Bast RC, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest*. 1981;68(5):1331-7.
 25. Charkhchi P, Cybulski C, Gronwald J, Wong FO, Narod SA, Akbari MR. CA125 and Ovarian Cancer: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3730).
 26. Moschetta M, George A, Kaye SB, Banerjee S. BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer. *Ann Oncol [Internet]*. 2016;27(8):1449-55.
 27. Berruti A, Tampellini M, Torta M, Buniva T, Gorzegno G, Dogliotti L. Prognostic value in predicting overall survival of two mucinous markers: CA 15-3 and CA 125 in breast cancer patients at first relapse of disease. *Eur J Cancer*. 1994;30(14):2082-4.
 28. Hedman M, Arnberg H, Wernlund J, Riska H, Brodin O. Tissue polypeptide antigen (TPA), hyaluronan and CA 125 as serum markers in malignant mesothelioma.

- Anticancer Res. 2003;23:531-6.
29. Burney IA, Siddiqui T, Siddiqui I. Serum ca 125 is of clinical value in the staging and follow-up of patients with non-Hodgkin's lymphoma: Correlation with tumor parameters and disease activity. *Cancer*. 1999;85(3):755-6.
 30. Yamamoto M, Baba H, Toh Y, Okamura T, Maehara Y. Peritoneal lavage CEA/CA125 is a prognostic factor for gastric cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007;133(7):471-6.
 31. Whiteley M, Marshall J. Short note Raised serum CA125 level in leiomyoma and leiomyosarcoma. *Br J Surg*. 1993;80:1551.
 32. Ismail M, Rotmensch J, Mercer L, Block B, Salti G, Holt J. CA-125 in peritoneal fluid from patients with nonmalignant gynecologic disorders. *J Reprod Med*. 1994;39(7):510-2.
 33. Kalambokis G, Kostoula A, Economou M, Tsianos E V. Tumor necrosis factor- α -related intraperitoneal release of CA 125 in cirrhotic patients with sterile ascites [1]. *Clin Chem*. 2005;51(11):2207-8.
 34. Cheng YM, Wang ST, Chou CY. Serum CA-125 in preoperative patients at high risk for endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2002;99(3):375-80.
 35. Baalbergen A, Janssen JW, Van Der Weiden RMF. CA-125 levels are related to the likelihood of pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer. *Am J Reprod Immunol*. 2000;43(1):21-4.
 36. Bon GG, Kenemans P, Dekker JJ, Hompes PG, Verstraeten RA, Van Kamp GJ, et al. Fluctuations in CA 125 and CA 15-3 serum concentrations during spontaneous ovulatory cycles. *Hum Reprod*. 1999;14(2):566-70.
 37. Núñez J, de la Espriella R, Miñana G, Santas E, Llácer P, Núñez E, et al. Antigen carbohydrate 125 as a biomarker in heart failure: a narrative review. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(9):1445-57.
 38. Hung CL, Hung TC, Lai YH, Lu CS, Wu YJ, Yeh HI. Beyond malignancy: The role of carbohydrate antigen 125 in heart failure. *Biomark Res*. 2013;1(1):1-6.

39. Huang F, Chen J, Liu Y, Zhang K, Wang J, Huang H. New mechanism of elevated CA125 in heart failure: The mechanical stress and inflammatory stimuli initiate CA125 synthesis. *Med Hypotheses*. 2012;79(3):381-3.
40. lei Y, Zang R, Lu Z, Zhang G, Huang J, Liu C, et al. ERO1L promotes IL6/sIL6R signaling and regulates MUC16 expression to promote CA125 secretion and the metastasis of lung cancer cells. *Cell Death Dis*. 2020;11(10).
41. Seo T, Ikeda Y, Onaka H, Hayashi T, Kawaguchi K, Kotake C, et al. Usefulness of serum CA125 measurement for monitoring pericardial effusion. *Jpn Circ J*. 1993;57:489-94.
42. Nägele H, Bahlo M, Klapdor R, Schaeperkoetter D, Rödiger W. CA 125 and its relation to cardiac function. *Am Hear J*. 1999;137:1044-9.
43. Kouris N, Zacharos I, Kontogianni D, Goranitou G, Sifaki M, Grassos H, et al. The significance of CA125 levels in patients with chronic congestive heart failure. Correlation with clinical and echocardiographic parameters. *Eur J Hear Fail*. 2005;7:199-203.
44. Zhuang J, Faggiano P, Li Q, Pradelli D, Med V, Peng W, et al. Insights into the clinical implications of carbohydrate antigen 125 as a biomarker of heart failure: a meta-analysis and systematic review of published studies. *J Cardiovasc Med*. 2014;15:864-72.
45. Duman D, Palit F, Simsek E, Bilgehan K. Serum carbohydrate antigen 125 levels in advanced heart failure: relation to B-type natriuretic peptide and left atrial volume. *Eur J Hear Fail*. 2008;10:556-9.
46. Vizzardi E, Nodari S, D'Aloia A, Chiari E, Faggiano P, Metra M, et al. CA 125 tumoral marker plasma levels relate to systolic and diastolic ventricular function and to the clinical status of patients with chronic heart failure. *Echocardiography*. 2008;25:955-60.
47. Yilmaz M, Zorlu A, Tandogan I. Yilmaz MB, Zorlu A, Tandogan I. Plasma CA-125 level is related to both sides of the heart: a retrospective analysis. *Int J Cardiol*. 2011;149:80-2.

48. Yilmaz M, Zorlu A, Dogan O, Karahan O, Tandogan I, Akkurt I. Role of CA-125 in identification of right ventricular failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Cardiol*. 2011;34:244-8.
49. Miñana G, de la Espriella R, Mollar A, Santas E, Núñez E, Valero E, et al. Factors associated with plasma antigen carbohydrate 125 and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in acute heart failure. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9:437-47.
50. Karaca O, Guler G, Guler E, Gunes H, Alizade E, Agus H, et al. Serum carbohydrate antigen 125 levels in nonischemic dilated cardiomyopathy: a useful biomarker for prognosis and functional mitral regurgitation. *Congest Hear Fail*. 2012;18:144-50.
51. Núñez J, Núñez E, Consuegra L, Sanchis J, Bodí V, Martínez-Brotons A, et al. A. Carbohydrate antigen 125: an emerging prognostic risk factor in acute heart failure? *Heart*. 2007;93:716-21.
52. Miñana Escrivá G, Núñez J, Sanchis J, Bodi V, Núñez E, Chorro F, et al. Carbohydrate antigen 125 serial measurements after an admission for acute heart failure and risk of early readmission. *Med Clin*. 2012;139:479-86.
53. Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, Miñana G, Santas E, Ter Maaten JM, et al. Optimal carbohydrate antigen 125 cutpoint for identifying low-risk patients after admission for acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;4:316-24.
54. Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, Ter Maaten J, Miñana G, Barallat J, et al. Clinical Role of CA125 in Worsening Heart Failure: A BIOSTAT-CHF Study Subanalysis. *JACC Hear Fail*. 2020;5:386-97.
55. Núñez J, Miñana G, González M, GARCÍA-Ramón R, Sanchis J, Bodí V, et al. Antigen carbohydrate 125 in heart failure: not just a surrogate for serosal effusions? *Int J Cardiol*. 2011;146:473-4.
56. White M, Baral R, Ryding A, Tsampasian V, Ravindrarajah T, Garg P, et al. Biomarkers Associated with mortality in Aortic Stenosis: A systematic review and Meta-Analysis. *Med Sci*. 2021;9:29.

57. Wernly B, Lichtenauer M. Old Dog, New Tricks - CA125 for Risk Stratification in TAVI Patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72:892–895.
58. Husser O, Núñez J, Burgdorf C, Holzamer A, Templin C, Kessler T, et al. Mejora en la estratificación del riesgo tras el implante percutáneo de válvula aórtica mediante una combinación de marcador tumoral CA125 y EuroSCORE logístico. *Rev Esp Cardiol*. 2016;70:186–193.
59. Romeo F, Seropian I, Chiabrando J, Raleigh J, Smietniansky M, Cal M, et al. Additive prognostic value of carbohydrate antigen-125 over frailty in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;97:263-27.
60. Rheude T, Pellegrini C, Núñez J, Joner M, Trenkwalder T, Mayr NP, et al. Differential Prognostic Value of Galectin-3 According to Carbohydrate Antigen 125 Levels in Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2019;72(11):907-15.
61. Rheude T, Pellegrini C, Reinhard W, Trenkwalder T, Koenig W, Mayr NP, et al. Determinants of Elevated Carbohydrate Antigen 125 in Patients with Severe Symptomatic Aortic valve Stenosis Referred for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Biomarkers*. 2018;23:299-304.
62. Ayhan H, Kasapkara H, Durmaz T, Keleş T, Sarı C, Baştuğ S, et al. Evaluation of CA125 and NT-proBNP values in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Geriatr Cardiol*. 2015;12:100-6.
63. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(4):25-197.
64. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic

- Surgery (EACTS). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(6):524.
65. Bonow R, Mann D, Zipes D, Libby P, Braunwald E. BRAUNWALD. TRATADO DE CARDIOLOGÍA. TEXTO DE MEDICINA CARDIOVASCULAR. 9^o. Bonow R, Mann D, Zipes D, Libby P, Braunwald E, editores. Barcelona: Elsevier; 1488-1549.
 66. Freeman R V., Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: Pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*. 2005;111(24):3316-26.
 67. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(3):630-4.
 68. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2.
 69. Otto CM. Calcific Aortic Stenosis — Time to Look More Closely at the Valve. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1395-8.
 70. Ngo DTM, Sverdlov AL, Willoughby SR, Nightingale AK, Chirkov YY, McNeil JJ, et al. Determinants of Occurrence of Aortic Sclerosis in an Aging Population. *JACC Cardiovasc Imaging [Internet]*. 2009;2(8):919-27.
 71. Katz R, Wong ND, Kronmal R, Takasu J, Shavelle DM, Probstfield JL, et al. Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*. 2006;113(17):2113-9.
 72. Bossé Y, Mathieu P, Pibarot P. Genomics. The Next Step to Elucidate the Etiology of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(14):1327-36.
 73. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, et al. A Randomized Trial of Intensive Lipid-Lowering Therapy in Calcific Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 2005;352(23):2389-97.
 74. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359:1343-56.

75. 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):306-14.
76. Yusuf S, Cairns JA, Camm JA, Falle EL, Gersh BJ. *Evidence Based Cardiology*. First. London: BMJ Books; 1998. 811-820.
77. Otto CM. Valvular Aortic Stenosis. Disease Severity and Timing of Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(11):2141-51.
78. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009;373(9667):956-66.
79. Otto CM. Calcific aortic valve disease: Outflow obstruction is the end stage of a systemic disease process. *Eur Heart J*. 2009;30(16):1940-2.
80. Dal-Bianco JP, Khandheria BK, Mookadam F, Gentile F, Sengupta PP. Management of Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(16):1279-92.
81. Bach DS, Siao D, Girard SE, Duvernoy C, McCallister BD, Gualano SK. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: The potential role of subjectively overestimated operative risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(6):533-9.
82. Baumgartner H. What influences the outcome of valve replacement in critical aortic stenosis? *Heart*. 2005;91(10):1254-6.
83. Bonow RO, Cheitlin MD, Crawford MH, Douglas PS. Task force 3: Valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1334-40.
84. Effler DB, Favaloro R, Groves LK. Heart Valve Replacement: Clinical Experience. *Ann Thorac Surg*. 1965;1(1):4-24.
85. Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet*. 1986;1(8472):63-7.
86. Litvack F, Jakubowski AT, Buchbinder NA, Eigler N. Lack of sustained clinical improvement in an elderly population after percutaneous aortic valvuloplasty. *Am*

- J Cardiol. 1988;62(4):270-5.
87. Lieberman EB, Bashore TM, Hermiller JB, Wilson JS, Pieper KS, Keeler GP, et al. Balloon aortic valvuloplasty in adults: Failure of procedure to improve long-term survival. J Am Coll Cardiol. 1995;26(6):1522-8.
 88. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. Circulation. 2002;106(24):3006-8.
 89. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Sebag L, et al. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. J Am Coll Cardiol. 2004;43(4):698-703.
 90. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Nercolini D, et al. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: Mid-term follow-up from the initial feasibility studies: The French experience. J Am Coll Cardiol. 2006;47(6):1214-23.
 91. Walther T, Falk V, Kempfert J, Borger MA, Fassl J, Chu MWA, et al. Transapical minimally invasive aortic valve implantation; the initial 50 patients. Eur J Cardio-thoracic Surg. 2008;33(6):983-8.
 92. Grube E, Laborde JC, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Buellesfeld L, et al. Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: The Siegburg first-in-man study. Circulation. 2006;114(15):1616-24.
 93. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P, et al. Percutaneous Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis in High-Risk Patients Using the Second- and Current Third-Generation Self-Expanding CoreValve Prosthesis. Device Success and 30-Day Clinical Outcome. J Am Coll Cardiol. 2007;50(1):69-76.
 94. Barbash IM, Finkelstein A, Barsheshet A, Segev A, Steinvil A, Assali A, et al. Outcomes of Patients at Estimated Low, Intermediate, and High Risk Undergoing

- Transcatheter Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis. *Am J Cardiol*. 2015;116(12):1916-22.
95. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597-607.
 96. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Craig Miller D, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2011;364:2187-98.
 97. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, Patel HJ, Grossman PM, Yakubov SJ, et al. 3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2565-74.
 98. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2477-84.
 99. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1790-8.
 100. Thyregod HGH, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the all-comers NOTION randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20):2184-94.
 101. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609-20.
 102. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: A propensity score analysis. *Lancet*. 2016;387(10034):2218-25.

103. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1321-31.
104. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, et al. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2020;382(9):799-809.
105. Thyregod HGH, Ihlemann N, Jørgensen TH, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Five-Year Clinical and Echocardiographic Outcomes from the NOTION Randomized Clinical Trial in Patients at Lower Surgical Risk. *Circulation*. 2019;139(24):2714-23.
106. Siontis GCM, Praz F, Pilgrim T, Mavridis D, Verma S, Salanti G, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: A meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2016;37(47):3503-3512.
107. Baron SJ, Thourani VH, Kodali S, Arnold S V., Wang K, Magnuson EA, et al. Effect of SAPIEN 3 Transcatheter Valve Implantation on Health Status in Patients With Severe Aortic Stenosis at Intermediate Surgical Risk: Results From the PARTNER S3i Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(12):1188-98.
108. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1695-705.
109. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1706-15.
110. Siontis GCM, Overtchouk P, Cahill TJ, Modine T, Prendergast B, Praz F, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: An updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019;40(38):3143-53.
111. Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, et al. Outcomes 2 Years After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Low Surgical

- Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(9):1149-61.
112. Eggebrecht H, Mehta RH. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in Germany 2008-2014: On its way to standard therapy for aortic valve stenosis in the elderly? *EuroIntervention*. 2016;11(9):1083-4.
113. Thourani VH, Suri RM, Gunter RL, Sheng S, O'Brien SM, Ailawadi G, et al. Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in 141,905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(1):55-61.
114. Siemieniuk RA, Agoritsas T, Manja V, Devji T, Chang Y, Bala MM, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at low and intermediate risk: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354.
115. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2485-91.
116. Gleason TG, Reardon MJ, Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Lee JS, et al. 5-Year Outcomes of Self-Expanding Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(22):2687-96.
117. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 Cardiac Surgery Risk Models: Part 1-Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:2-22.
118. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 Cardiac Surgery Risk Models: Part 2-Isolated Valve Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:23-42.
119. Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardio-thorac Surg*. 1999;16(1):9-13.

120. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SAM. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*. 2003;24(9):882.
121. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. Euroscore II. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2012;41(4):734-45.
122. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-Year Outcomes After Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2012;366:1686-95.
123. Beohar N, Whisenant B, Kirtane AJ, Leon MB, Tuzcu EM, Makkar R, et al. The relative performance characteristics of the logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation score and the Society of Thoracic Surgeons score in the Placement of Aortic Transcatheter Valves trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(6):2830-37.
124. Durand E, Borz B, Godin M, Tron C, Litzler PY, Bessou JP, et al. Performance analysis of EuroSCORE II compared to the original logistic EuroSCORE and STS scores for predicting 30-day mortality after transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol*. 2013;111(6):891-7.
125. Codner P, Malick W, Kouz R, Patel A, Cheng-Han C, Terre J, et al. Mortality risk after transcatheter aortic valve implantation: Analysis of the predictive accuracy of the Transcatheter Valve Therapy registry risk assessment model. *EuroIntervention*. 2018;14(4):e405-12.
126. Schiller W, Barnewold L, Kazmaier T, Beckmann A, Masseli F, Welz A, et al. The German aortic valve score II. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2017;52(5):881-7.
127. Capodanno D, Barbanti M, Tamburino C, D'Errigo P, Ranucci M, Santoro G, et al. A simple risk tool (the OBSERVANT score) for prediction of 30-day mortality after transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol*. 2014;113(11):1851-8.
128. Iung B, Laouénan C, Himbert D, Eltchaninoff H, Chevreul K, Donzeau-Gouge P, et al. Predictive factors of early mortality after transcatheter aortic valve implantation: Individual risk assessment using a simple score. *Heart*. 2014;100(13):1016-23.

129. Edwards FH, Cohen DJ, O'Brien SM, Peterson ED, Mack MJ, Shahian DM, et al. Development and validation of a risk prediction model for in-hospital mortality after transcatheter aortic valve replacement. *JAMA Cardiol.* 2016;1(1):46-52.
130. Pilgrim T, Franzone A, Stortecky S, Nietlispach F, Haynes AG, Tueller D, et al. Predicting Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement: External Validation of the Transcatheter Valve Therapy Registry Model. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10(11):1-9.
131. Wolff G, Shamekhi J, Al-Kassou B, Tabata N, Parco C, Klein K, et al. Risk modeling in transcatheter aortic valve replacement remains unsolved: an external validation study in 2946 German patients. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(3):368-76.
132. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, Van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: The valve academic research consortium-2 consensus document (varc-2). *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2012;42(5).
133. Shroyer ALW, Coombs LP, Peterson ED, Eiken MC, DeLong ER, Chen A, et al. The society of thoracic surgeons: 30-Day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(6):1856-65.
134. Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, Fonner CE, Fonner E, Kappetein AP, et al. Performance of EuroSCORE II in a large US database: Implications for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2014;46(3):400-8.
135. Arsalan M, Weferling M, Hecker F, Filardo G, Kim WK, Pollock BD, et al. TAVI risk scoring using established versus new scoring systems: Role of the new STS/ACC model. *EuroIntervention.* 2018;13(13):1520-6.
136. Gogbashian A, Sedrakyan A, Treasure T. EuroSCORE: A systematic review of international performance. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2004;25(5):695-700.
137. Nashef SAM, Sharples LD, Roques F, Lockowandt U. EuroSCORE II and the art and science of risk modelling. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2013;43(4):695-6.
138. Chauhan D, Haik N, Merlo A, Haik BJ, Chen C, Cohen M, et al. Quantitative increase

- in frailty is associated with diminished survival after transcatheter aortic valve replacement. *Am Heart J*. 2016;182:146-54.
139. Stortecky S, Schoenenberger A, Moser A, Kalesan B. Evaluation of multidimensional geriatric assessment as a predictor of mortality and cardiovascular events after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(5):489-96.
 140. Green P, Arnold S, Cohen D, Kirtane A, Kodali S, Brown D, et al. Relation of frailty to outcomes after transcatheter aortic valve replacement (from the PARTNER trial). *Am J Cardiol*. 2015;116(2):264-9.
 141. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefèvre T, Piazza N, Lachapelle K, et al. Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement: The FRAILTY-AVR Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):689-700.
 142. Kleczynski P, Dziewierz A, Bagiński M, Rzeszutko L, Sorysz D, Trebacz J, et al. Impact of frailty on mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J*. 2017;185:52-8.
 143. Afilalo J. The clinical frailty scale: Upgrade your eyeball test. *Circulation*. 2017;135(21):2025-7.
 144. Rodes-Cabau J, Webb J, Cheung A, Ye J. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: insights on prognostic factors and valve durability from the Canadian multicenter experience. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(19):1864-75.
 145. Hinterbuchner L, Strohmer B, Hammerer M, Prinz E, Hoppe UC, Schernthaner C. Frailty scoring in transcatheter aortic valve replacement patients. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2016;15(6):384-97.
 146. de Vries N, Staal J, van Ravensberg C, Hobbelen J, Olde Rikkert M, Nijhuis-van der Sanden M. Outcome instruments to measure frailty: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2011;10:104-14.
 147. Fried L, Tangen C, Walston J, Newman A, Hirsch C. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *Journals Gerontol Ser A*. 2001;56(3):146-49.
 148. Ewe S, Ajmone Marsan N, Pepi M, Delgado V. Impact of left ventricular systolic

- function on clinical and echocardiographic outcomes following transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. *Am Hear J* 2010. 2010;160(6):1113-20.
149. Green P, Woglom A, Genereux P, Daneault B. The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults with severe aortic stenosis: a single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(9):974-81.
 150. Puls M, Sobisiak B, Bleckmann A, Jacobshagen C. Impact of frailty on short- and long-term morbidity and mortality after transcatheter aortic valve implantation: risk assessment by Katz Index of activities of daily living. *EuroIntervention.* 2014;10(5):609-19.
 151. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, Ian M, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ.* 2005;173(5):489-95.
 152. Alfaadhel TA, Soroka SD, Kiberd BA, Landry D, Moorhouse P, Tennankore KK. Frailty and mortality in dialysis: Evaluation of a clinical frailty scale. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(5):832-40.
 153. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: Association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *Journals Gerontol.* 1994;49(2):85-94.
 154. Kiani S, Stebbins A, Thourani VH, Forcillo J, Vemulapalli S, Kosinski AS, et al. The Effect and Relationship of Frailty Indices on Survival After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(2):219-31.
 155. Petronio AS, Giannini C. Frailty in patients undergoing TAVI: how can we measure it? *EuroIntervention.* 2019;15(8):652-5.
 156. Kamga M, Boland B, Cornette P, Beeckmans M, De Meester C, Chenu P, et al. Impact of frailty scores on outcome of octogenarian patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Acta Cardiol.* 2013;68(6):599-606.

157. Cockburn J, Singh MS, Rafi NHM, Dooley M, Hutchinson N, Hill A, et al. Poor mobility predicts adverse outcome better than other frailty indices in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;86(7):1271-7.
158. Afilalo J, Mottillo S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Noiseux N, Perrault LP, et al. Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major morbidity. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(2):222-8.
159. Lee DH, Buth KJ, Martin BJ, Yip AM, Hirsch GM. Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac surgery. *Circulation*. 2010;121(8):973-8.
160. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, Bergman H, Monette J, Noiseux N, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(20):1668-76.
161. Jones D, Chew D, Horsfall M, Sinhal A. Impact of Surgical and Transcatheter Aortic Valve Replacement on Frailty Score. *Hear Lung Circ*. 2022;31(4):566-74.
162. Uchmanowicz I, Lisiak M, Wontor R, Łoboz-Rudnicka M, Jankowska-Polańska B, Łoboz-Grudzień K, et al. Frailty Syndrome in cardiovascular disease: Clinical significance and research tools. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2015;14(4):303-9.
163. Strom JB, Xu J, Orkaby AR, Shen C, Charest BR, Kim DH, et al. Identification of frailty using a claims-based frailty index in the corevalve studies: Findings from the extend-frailty study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(19):115-21.
164. Sündermann SH, Dademasch A, Seifert B, Bieffer HRC, Emmert MY, Walther T, et al. Frailty is a predictor of short- and mid-term mortality after elective cardiac surgery independently of age. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;18(5):580-5.
165. Church S, Rogers E, Rockwood K, Theou O. A scoping review of the Clinical Frailty Scale. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):1-18.
166. Rockwood K, Theou O. Using the clinical frailty scale in allocating scarce health care

- resources. *Can Geriatr J.* 2020;23(3):254-9.
167. Hosler QP, Maltagliati AJ, Shi SM, Afilalo J, Popma JJ, Khabbaz KR, et al. A Practical Two-Stage Frailty Assessment for Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(10):2031-7.
 168. Bernal E, Ariza-Solé A, Bayés-Genís A, Formiga F, Díez-Villanueva P, Romaguera R, et al. Management of Nonagenarian Patients With Severe Aortic Stenosis: The Role of Comorbidity. *Hear Lung Circ.* 2018;27(2):219-26.
 169. Martin G, Sperrin M, Ludman P, de Belder M. Inadequacy of existing clinical prediction models for predicting mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Am Hear J.* 2017;184:97-105.
 170. Charlson M, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–383.
 171. Muñoz-García A, Hernández-García J, Jiménez-Navarro M, Alonso-Briales J, Domínguez-Franco A, Rodríguez-Bailón I, et al. Survival and predictive factors of mortality after 30 days in patients treated with percutaneous implantation of the CoreValve aortic prosthesis. *Am Hear J.* 2012;163:288-94.
 172. Bouleti C, Himbert D, Lung B, Alos B. Long-term outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Heart.* 2015;101(12):936-42.
 173. Bagur R, Martin GP, Nombela-Franco L, Doshi SN, George S, Toggweiler S, et al. Association of comorbid burden with clinical outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Heart.* 2018;104(24):2058-66.
 174. Bekeredjian R, Krumdsorf U, Chorianopoulos E, Kallenbach K, Karck M, Katus HA, et al. Usefulness of percutaneous aortic valve implantation to improve quality of life in patients >80 years of age. *Am J Cardiol.* 2010;106(12):1777-81.
 175. Ussia GP, Mul M, Barbanti M, Cammalleri V, Scarabelli M, Imm S, et al. Quality of life assessment after percutaneous aortic valve implantation. *Eur Heart J.* 2009;30(14):1790-6.

176. Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, Leon MB, Smith CR, Svensson LG, et al. Health-related quality of life after transcatheter aortic valve replacement in inoperable patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. 2011;124(18):1964-72.
177. White P, Myers M. The classification of cardiac diagnosis. *JAMA*. 1921;77:1414-5.
178. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Whinnett ZI, Manisty C, Sutton R, et al. Limitations of the New York Heart Association functional. *Heart*. 2007;476-83.
179. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative Reproducibility and Validity of Systems for Assessing Cardiovascular Functional Class : Advantages of a New Specific Activity Scale. *Circulation*. 1981;64:1227-34.
180. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(23):1-6.
181. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54(3):522-3.
182. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City cardiomyopathy questionnaire: A new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(5):1245-55.
183. Arnold S V., Spertus JA, Lei Y, Allen KB, Chhatrwalla AK, Leon MB, et al. Use of the kansas city cardiomyopathy questionnaire for monitoring health status in patients with aortic stenosis. *Circ Hear Fail*. 2013;6(1):61-7.
184. Reynolds MR, Magnuson EA, Wang K, Thourani VH, Williams M, Zajarias A, et al. Health-related quality of life after transcatheter or surgical aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: Results from the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) trial (Cohort A). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(6):548-58.
185. Arnold S V., Reynolds MR, Wang K, Magnuson EA, Baron SJ, Chinnakondepalli KM, et al. Health Status after Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement in Patients with Severe Aortic Stenosis at Increased Surgical Risk Results from the CoreValve US Pivotal Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(9):1207-17.

186. Baron SJ, Magnuson EA, Lu M, Wang K, Chinnakondepalli K, Mack M, et al. Health Status After Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(23):2833-42.
187. Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, et al. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: A comparison of methods. *Am Heart J*. 2005;150(4):707-15.
188. Blanke P, Schoepf UJ, Leipsic JA. CT in transcatheter aortic valve replacement. *Radiology*. 2013;269(3):650-69.
189. Jilaihawi H, Kashif M, Fontana G, Furugen A, Shiota T, Friede G, et al. Cross-sectional computed tomographic assessment improves accuracy of aortic annular sizing for transcatheter aortic valve replacement and reduces the incidence of paravalvular aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(14):1275-86.
190. Gurvitch R, Webb JG, Yuan R, Johnson M, Hague C, Willson AB, et al. Aortic annulus diameter determination by multidetector computed tomography: Reproducibility, applicability, and implications for transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(11):1235-45.
191. Ng ACT, Delgado V, Van Der Kley F, Shanks M, Van De Veire NRL, Bertini M, et al. Comparison of aortic root dimensions and geometries before and after transcatheter aortic valve implantation by 2-and 3-dimensional transesophageal echocardiography and multislice computed tomography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):94-102.
192. Willson AB, Webb JG, Labounty TM, Achenbach S, Moss R, Wheeler M, et al. 3-dimensional aortic annular assessment by multidetector computed tomography predicts moderate or severe paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: A multicenter retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(14):1287-94.
193. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI, et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation*. 2006;113(6):842-50.

194. Delgado V, Ng ACT, Van De Veire NR, Van Der Kley F, Schuijf JD, Tops LF, et al. Transcatheter aortic valve implantation: Role of multi-detector row computed tomography to evaluate prosthesis positioning and deployment in relation to valve function. *Eur Heart J*. 2010;31(9):1114-23.
195. Koos R, Mahnken AH, Dohmen G, Brehmer K, Günther RW, Autschbach R, et al. Association of aortic valve calcification severity with the degree of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol*. 2011;150(2):142-5.
196. John D, Buellesfeld L, Yuecel S, Mueller R, Latsios G, Beucher H, et al. Correlation of Device Landing Zone Calcification and Acute Procedural Success in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantations With the Self-Expanding CoreValve Prosthesis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(2):233-43.
197. Schultz C, Rossi A, Van Mieghem N, Van Der Boon R, Papadopoulou SL, Van Domburg R, et al. Aortic annulus dimensions and leaflet calcification from contrast MSCT predict the need for balloon post-dilatation after TAVI with the Medtronic CoreValve prosthesis. *EuroIntervention*. 2011;7(5):564-72.
198. Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Schoenhagen P, Min JK, Leipsic JA. SCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2012;6(6):366-80.
199. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: A consensus report from the Valve Academic Research Consortium . *Eur Heart J*. 2011;32:205-17.
200. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, et al. Standardized Endpoint Definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation Clinical Trials A Consensus Report From the Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(3):253-69.
201. Généreux P, Piazza N, Alu MC, Nazif T, Hahn RT, Pibarot P, et al. Valve Academic

- Research Consortium 3: Updated Endpoint Definitions for Aortic Valve Clinical Research. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2021;77(21):2717-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.038>
202. Arnold S, Spertus J, Lei Y, Green P, Kirtane A, Kapadia S, et al. How to Define a Poor Outcome after Transcatheter Aortic Valve Replacement: Conceptual Framework and Empirical Observations from the PARTNER Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(5):591-7.
 203. Arnold S, Afilalo J, Spertus JA, Tang Y, Baron SJ, Jones PG, et al. Prediction of Poor Outcome After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(17):1868-77.
 204. Zusman O, Barbash MI, Guetta V, Finkelstein A, Assali A, Segev A, et al. Predicting the risk of late futile outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;96(7):695-702.
 205. Svensson LG, Blackstone EH, Rajeswaran J, Brozzi N, Leon MB, Smith CR, et al. Comprehensive analysis of mortality among patients undergoing TAVR: Results of the PARTNER trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(2):158-68.
 206. Royston P, Altman DG, Fonarow GC, Adams KF, Abraham WT, Yancy CW, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure. *Jama*. 2005;293(20):2467-8.
 207. Jong P, Vowinckel E, Liu PP, Gong Y, Tu J V. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: A population-based study. *Arch Intern Med*. 2002;162(15):1689-94.
 208. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2297-306.
 209. Piccolo R, Pilgrim T, Franzone A, Valgimigli M, Haynes A, Asami M, et al. Frequency, Timing, and Impact of Access-Site and Non-Access-Site Bleeding on Mortality Among Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(14):1436-46.

210. Borz B, Durand E, Godin M, Tron C, Canville A, Litzler PY, et al. Incidence, predictors and impact of bleeding after transcatheter aortic valve implantation using the balloon-expandable Edwards prosthesis. *Heart*. 2013;99(12):860-5.
211. Tchetché D, Van Der Boon RMA, Dumonteil N, Chieffo A, Van Mieghem NM, Farah B, et al. Adverse impact of bleeding and transfusion on the outcome post-transcatheter aortic valve implantation: Insights from the Pooled-Rotterdam-Milano-Toulouse in Collaboration Plus (PRAGMATIC Plus) initiative. *Am Heart J*. 2012;164(3):402-9.
212. Pilgrim T, Stortecky S, Luterbacher F, Windecker S, Wenaweser P. Transcatheter aortic valve implantation and bleeding: Incidence, predictors and prognosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;35(4):456-62.
213. Généreux P, Cohen DJ, Mack M, Rodes-Cabau J, Yadav M, Xu K, et al. Incidence, predictors, and prognostic impact of late bleeding complications after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(24):2605-15.
214. Généreux P, Cohen DJ, Williams MR, Mack M, Kodali SK, Svensson LG, et al. Bleeding complications after surgical aortic valve replacement compared with transcatheter aortic valve replacement: Insights from the PARTNER I trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(11):1100-9.
215. Rodés-Cabau J, Masson JB, Welsh RC, Garcia del Blanco B, Pelletier M, Webb JG, et al. Aspirin Versus Aspirin Plus Clopidogrel as Antithrombotic Treatment Following Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Balloon-Expandable Valve: The ARTE (Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) Randomization. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(13):1357-65.
216. Abdul-Jawad Altisent O, Durand E, Muñoz-García AJ, Nombela-Franco L, Cheema A, Kefer J, et al. Warfarin and Antiplatelet Therapy Versus Warfarin Alone for Treating Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(16):1706-17.
217. Ando T, Akintoye E, Telila T, Briasoulis A, Takagi H, Grines CL, et al. Trends in

Vascular Complications in High-Risk Patients Following Transcatheter Aortic Valve Replacement in the United States. *Am J Cardiol*. 2017;119(9):1433-7.

218. Basir MB, Velez C, Fuller B, Wyman J, Paone G, Wang DD, et al. Rates of vascular access use in transcatheter aortic valve replacement: A look into the next generation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87(4):166-71.
219. Barbash IM, Barbanti M, Webb J, Molina-Martin De Nicolas J, Abramowitz Y, Latib A, et al. Comparison of vascular closure devices for access site closure after transfemoral aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2015;36(47):3370-9.
220. Dvir D, Leipsic J, Blanke P, Ribeiro HB, Kornowski R, Pichard A, et al. Coronary obstruction in transcatheter aortic valve-in-valve implantation preprocedural evaluation, device selection, protection, and treatment. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(1):1-11.
221. Ribeiro HB, Nombela-Franco L, Urena M, Mok M, Pasian S, Doyle D, et al. Coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: A systematic review. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(5):452-61.
222. Ribeiro HB, Rodés-Cabau J, Blanke P, Leipsic J, Kwan Park J, Bapat V, 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):687-95.
223. Ribeiro HB, Webb JG, Makkar RR, Cohen MG, Kapadia SR, Kodali S, 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):1552-62.
224. Biviano AB, Nazif T, Dizon J, Garan H, Fleitman J, Hassan D, et al. Atrial fibrillation is associated with increased mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: Insights from the placement of aortic transcatheter valve (Partner) trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(1):1-10.
225. Nazif TM, Dizon JM, Hahn RT, Xu K, Babaliaros V, Douglas PS, et al. Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic

- valve replacement: The PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) trial and registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(1):60-9.
226. Nazif TM, Williams MR, Hahn RT, Kapadia S, Babaliaros V, Rodés-Cabau J, et al. Clinical implications of new-onset left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement: Analysis of the PARTNER experience. *Eur Heart J.* 2014;35(24):1599-607.
 227. Urena M, Webb JG, Cheema A, Serra V, Toggweiler S, Barbanti M, et al. Impact of new-onset persistent left bundle branch block on late clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(2):128-36.
 228. Mok M, Urena M, Nombela-Franco L, Ribeiro HB, Allende R, Delarochellière R, et al. Clinical and prognostic implications of existing and new-onset atrial fibrillation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Thromb Thrombolysis.* 2013;35(4):450-5.
 229. Urena M, Mok M, Serra V, Dumont E, Nombela-Franco L, Delarochellière R, et al. Predictive factors and long-term clinical consequences of persistent left bundle branch block following transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(18):1743-52.
 230. Amat-Santos IJ, Rodés-Cabau J, Urena M, DeLarochellière R, Doyle D, Bagur R, et al. Incidence, predictive factors, and prognostic value of new-onset atrial fibrillation following transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(2):178-88.
 231. Bagur R, Rodés-Cabau J, Gurvitch R, Dumont É, Velianou JL, Manazzoni J, et al. Need for permanent pacemaker as a complication of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement in elderly patients with severe aortic stenosis and similar baseline electrocardiographic findings. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(5):540-51.
 232. Buellesfeld L, Stortecky S, Heg D, Hausen S, Mueller R, Wenaweser P, et al. Impact of permanent pacemaker implantation on clinical outcome among patients

- undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(6):493-501.
233. Siontis GCM, Jüni P, Pilgrim T, Stortecky S, Büllsfeld L, Meier B, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(2):129-40.
 234. Rodés-Cabau J, Ellenbogen KA, Krahn AD, Latib A, Mack M, Mittal S, et al. Management of Conduction Disturbances Associated With Transcatheter Aortic Valve Replacement: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(8):1086-106.
 235. Regueiro A, Altisent OAJ, Del Trigo M, Campelo-Parada F, Puri R, Urena M, et al. Impact of new-onset left bundle branch block and periprocedural permanent pacemaker implantation on clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(5).
 236. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart R. Vol. 140, *Circulation*. 2019:125-151.
 237. Ribeiro HB, Nombela-Franco L, Muñoz-García AJ, Lemos PA, Amat-Santos I, Serra V, et al. Predictors and Impact of Myocardial Injury after Transcatheter Aortic Valve Replacement A Multicenter Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(19):2075-88.
 238. Vilalta V, Asmarats L, Ferreira-Neto AN, Maes F, de Freitas Campos Guimarães L, Couture T, et al. Incidence, Clinical Characteristics, and Impact of Acute Coronary Syndrome Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(24):2523-33.
 239. Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, Mehran R, Stone GW, Spertus J, et al. Standardized end point definitions for coronary intervention trials: The academic research consortium-2 consensus document. *Circulation*. 2018;137(24):2635-50.
 240. Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, Eltchaninoff H, Vahanian A, Modine T,

- et al. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: A consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2017;52(3):408-17.
241. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, Edvardsen T, Delgado V, Dulgheru R, et al. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: A report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian . *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(6):589-90.
 242. Del Trigo M, Muñoz-Garcia AJ, Wijeyesundera HC, Nombela-Franco L, Cheema AN, Gutierrez E, et al. Incidence, timing, and predictors of valve hemodynamic deterioration after transcatheter aortic valve replacement multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(6):644-55.
 243. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, Svensson LG, Lemos PA, Fraccaro C, et al. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: Meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(15):1585-95.
 244. Jerez-Valero M, Urena M, Webb JG, Tamburino C, Munoz-Garcia AJ, Cheema A, et al. Clinical impact of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: Insights into the degree and acuteness of presentation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(9):1022-32.
 245. Mylotte D, Andalib A, Thériault-Lauzier P, Dorfmeister M, Girgis M, Alharbi W, et al. Transcatheter heart valve failure: A systematic review. *Eur Heart J*. 2015;36(21):1306-27.
 246. Tinica G, Tarus A, Enache M, Artene B, Rotaru I, Bacusca A, et al. Infective endocarditis after TAVI: A meta-analysis and systematic review of epidemiology, risk factors and clinical consequences. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21(2):263-74.
 247. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2000;284(23):3043-3045.

248. Llàcer P, Bayés-Genís A, Núñez J. Carbohydrate antigen 125 in heart failure. New era in the monitoring and control of treatment. *Med Clin (Barc)*. 2019;152(7):266-73.
249. Núñez J, Llàcer P, García-Blas S, Bonanad C, Ventura S, Núñez JM, et al. CA125-Guided Diuretic Treatment Versus Usual Care in Patients With Acute Heart Failure and Renal Dysfunction. *Am J Med*. 2020;133(3):370-380.
250. Bast RJ, Klug T, St John E, Jenison E, Niloff J, Lazarus H, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1983;309(15):883-7.
251. Miñana G, Núñez J, Sanchis J, Bodí V, Núñez E, Llàcer A. CA125 and immunoinflammatory activity in acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2010;145(3):547-8.
252. Kumric M, Kurir TT, Bozic J, Glavas D, Saric T, Marcelius B, et al. Carbohydrate Antigen 125: A Biomarker at the Crossroads of Congestion and Inflammation in Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2021;7.
253. Huang F, Chen J, Liu Y, Zhang K, Wang J, Huang H. New mechanism of elevated CA125 in heart failure: The mechanical stress and inflammatory stimuli initiate CA125 synthesis. *Med Hypotheses*. 2012;79(3):381-3.
254. Núñez J, Rabinovich GA, Sandino J, Mainar L, Palau P, Santas E, et al. Prognostic value of the interaction between galectin-3 and antigen carbohydrate 125 in acute heart failure. *PLoS One*. 2015;10(4):1-14.
255. Kasar KS, Karaman E. Life in lockdown: Social isolation, loneliness and quality of life in the elderly during the COVID-19 pandemic: A scoping review. *Geriatr Nurs* 2021;42(5):1222-9
256. Lewis EF, Johnson PA, Johnson W, Collins C, Griffin L, Stevenson LW. Preferences for quality of life or survival expressed by patients with heart failure. *J Hear Lung Transplant*. 2001;20(9):1016-24.
257. Goudzwaard JA, de Ronde-Tillmans MJAG, van Hoorn FED, Kwekkeboom EHC,

- Lenzen MJ, van Wiechen MPH, et al. Impact of frailty on health-related quality of life 1 year after transcatheter aortic valve implantation. *Age Ageing*. 2020;49(6):989-94.
258. Khera S, Kolte D, Deo S, Kalra A, Gupta T, Abbott D, et al. Derivation and external validation of a simple risk tool to predict 30-day hospital readmissions after transcatheter aortic valve replacement. *EuroIntervention*. 2019;15(2):155-63.
 259. Sammour Y, Krishnaswamy A, Kumar A, Puri R, Tarakji KG, Bazarbashi N, et al. Incidence, Predictors, and Implications of Permanent Pacemaker Requirement After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(2):115-34.
 260. Tarantini G, Tang G, Fovino LN, Karam N, Carrilho-ferreira P, Fournier S, et al. Management of coronary artery disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation . A clinical consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions in collaboration with the ESC Working Group on. *EuroIntervention*. 2023;19:37-52.
 261. Patterson T, Clayton T, Dodd M, Khawaja Z, Morice MC, Wilson K, et al. ACTIVATION (PercutAneous Coronary inTervention prlor to transcatheter aortic VALve implantaTION): A Randomized Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(18):1965-74.
 262. Kaihara T, Higuma T, Izumo M, Kotoku N, Suzuki T, Kameshima H, et al. Influence of coronary artery disease and percutaneous coronary intervention on mid-term outcomes in patients with aortic valve stenosis treated with transcatheter aortic valve implantation. *Clin Cardiol*. 2021;44(8):1089-97.
 263. Prosperi-Porta G, Nguyen V, Eltchaninoff H, Dreyfus J, Burwash IG, Willner N, et al. Impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on aortic valve replacement and outcomes in France. *Arch Cardiovasc Dis*. 2024;117(2):143-52.
 264. Pascual-Tejerina V, Beneyto P, Cantón T, Hernando L, Pajín L, Moreu-Burgos J, et al. Impacto del COVID-19 en pacientes con estenosis aórtica severa: análisis basado en inteligencia artificial. *Cir Esp*. 2022;100(12):768-71.

265. Staub K, Panczak R, Matthes KL, Floris J, Berlin C, Junker C, et al. Historically High Excess Mortality During the COVID-19 Pandemic in Switzerland, Sweden, and Spain. *Ann Intern Med.* 2022;175(4):523-32.
266. Goldsweig A, Aronow HD. Identifying patients likely to be readmitted after transcatheter aortic valve replacement. *Heart.* 2019;256-60.
267. Stundl A, Busse L, Leimkühler P, Weber M, Zur B, Mellert F, et al. Combination of high-sensitivity C-reactive protein with logistic EuroSCORE improves risk stratification in patients undergoing TAVI. *EuroIntervention.* 2018;14(6):629-36.
268. Arai T, Yashima F, Yanagisawa R, Tanaka M, Shimizu H, Fukuda K, et al. Hospital readmission following transcatheter aortic valve implantation in the real world. *Int J Cardiol.* 2018;269:56-60.
269. Yamamoto M, Shimura T, Kano S, Kagase A, Kodama A, Sago M, et al. Prognostic Value of Hypoalbuminemia After Transcatheter Aortic Valve Implantation (from the Japanese Multicenter OCEAN-TAVI Registry). *Am J Cardiol.* 2017;119(5):770-7.
270. Franzone A, Pilgrim T, Arnold N, Heg D, Langhammer B, Piccolo R, et al. Rates and predictors of hospital readmission after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J.* 2017;38(28):2211-7.
271. Sannino A, Grayburn PA. Mitral regurgitation in patients with severe aortic stenosis: Diagnosis and management. *Heart.* 2018;104(1):16-22.
272. Nombela-Franco L, Trigo M Del, Morrison-Polo G, Veiga G, Jimenez-Quevedo P, Abdul-Jawad Altisent O, et al. Incidence, causes, and predictors of early (≤ 30 days) and late unplanned hospital readmissions after transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(13):1748-57.
273. Holmes D, Brennan J, Rumsfeld J. Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. *JAMA.* 2015;313:1019-28.
274. Holmes Jr DR, Brennan JM, Rumsfeld JS, Dai D, O'Brien SM, Vemulapalli S, et al. Clinical Outcomes at 1 Year Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JAMA.* 10 de marzo de 2015;313(10):1019-28.

275. Cantey EP, Chang KY, Blair JEA, Brummel K, Sweis RN, Pham DT, et al. Impact of Loop Diuretic Use on Outcomes Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2020;131:67-73.
276. Malaisrie SC, McDonald E, Kruse J, Li Z, McGee EC, Abicht TO, et al. Mortality while waiting for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(5):1564-71.
277. Raisi-Estabragh Z, Mamas MA. Cardiovascular Health Care Implications of the COVID-19 pandemic. *Cardiol Clin.* 2022;40(3):389-96.
278. Armario X, Carron J, Simpkin A, Elhadi M, Kennedy C, Abdel-Wahab M, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Global TAVR Activity: The COVID-TAVI Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2024;17(3):374-87.
279. Maggi G, Baldassarre I, Barbaro A, Cavallo ND, Cropano M, Nappo R, et al. Mental health status of Italian elderly subjects during and after quarantine for the COVID-19 pandemic: a cross-sectional and longitudinal study. *Psychogeriatrics.* 2021;21(4):540-51.

14. -APÉNDICES:

14.1: Concesión de la Beca Alfonso Medina al proyecto de investigación.



www.secardiologia.es

Dr. Vicente Pernias Escrig

30 de mayo de 2019

Querido amigo:

Nos es grato comunicarte que la Junta Directiva de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista ha decidido concederte una BECA DR. ALFONSO MEDINA PARA FORMACIÓN EN CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA, para desarrollar el proyecto *"Efecto de la modificación de los niveles de antígeno carbohidrato 125 antes del implante de prótesis valvular aórtica percutánea sobre el pronóstico tras el implante"*, por lo cual te damos la enhorabuena.

La entrega de Proyectos de Investigación y Becas de la SEC, se realizará en la **Asamblea de la SEC, a celebrar el día 18 de octubre**, durante el Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares (Barcelona, 17-19 de octubre).

Recibe un cordial saludo,

Arturo Evangelista Masip
Vicepresidente

P.D.: Rogamos nos comuniquemos **antes del 15 de septiembre**, por correo electrónico, los datos bancarios dónde realizar el pago correspondiente. Informamos que si el pago se realiza a favor de una persona física llevará aparejado una retención de IRPF y una repercusión del IVA vigentes, tal y como establece la normativa fiscal aplicable.

Casa del Corazón

Tel.: 91 724 23 70

Ntra. Sra. de Guadalupe, 5 28028 Madrid

Fax: 91 724 23 71

14.2: Kansas City cardiomyopathy questionnaire:

JACC Vol. 35, No. 5, 2000
April 2000:1245-55

Green et al. 1253
KCCQ: A New Health Status Measure for CHF

APPENDIX

THE KANSAS CITY CARDIOMYOPATHY QUESTIONNAIRE:

The following questions refer to your **heart failure** and how it may affect your life. Please read and complete the following questions. There are no right or wrong answers. Please mark the answer that best applies to you.

1. **Heart failure** affects different people in different ways. Some feel shortness of breath while others feel fatigue. Please indicate how much you are limited by **heart failure** (shortness of breath or fatigue) in your ability to do the following activities over the past 2 weeks.

Place an X in one box on each line

Activity	Extremely Limited	Quite a bit Limited	Moderately Limited	Slightly Limited	Not at all Limited	Limited for other reasons or did not do the activity
Dressing yourself	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Showering/Bathing	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Walking 1 block on level ground	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Doing yardwork, housework or carrying groceries	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Climbing a flight of stairs without stopping	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Hurrying or jogging (as if to catch a bus)	☐	☐	☐	☐	☐	☐

2. Compared with 2 weeks ago, have your symptoms of **heart failure** (shortness of breath, fatigue or ankle swelling) changed? My symptoms of **heart failure** have become . . .

Much worse	Slightly worse	Not changed	Slightly better	Much better	I've had no symptoms over the last 2 weeks
☐	☐	☐	☐	☐	☐

3. Over the past 2 weeks, how many times did you have **swelling** in your feet, ankles or legs when you woke up in the morning?

Every morning	3 or more times a week, but not every day	1-2 times a week	Less than once a week	Never over the past 2 weeks
☐	☐	☐	☐	☐

4. Over the past 2 weeks, how much has **swelling** in your feet, ankles or legs bothered you? It has been . . .

Extremely bothersome	Quite a bit bothersome	Moderately bothersome	Slightly bothersome	Not at all bothersome	I've had no swelling
☐	☐	☐	☐	☐	☐

5. Over the past 2 weeks, on average, how many times has **fatigue** limited your ability to do what you want?

All of the time	Several times per day	At least once a day	3 or more times per week but not every day	1-2 times per week	Less than once a week	Never over the past 2 weeks
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

6. Over the past 2 weeks, how much has your **fatigue** bothered you? It has been . . .

Extremely bothersome	Quite a bit bothersome	Moderately bothersome	Slightly bothersome	Not at all bothersome	I've had no fatigue
☐	☐	☐	☐	☐	☐

7. Over the past 2 weeks, on average, how many times has **shortness of breath** limited your ability to do what you wanted?

All of the time	Several times per day	At least once a day	3 or more times per week but not every day	1-2 times per week	Less than once a week	Never over the past 2 weeks
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

8. Over the past 2 weeks, how much has your **shortness of breath** bothered you?
It has been . . .

Extremely bothersome	Quite a bit bothersome	Moderately bothersome	Slightly bothersome	Not at all bothersome	I've had no shortness of breath
☐	☐	☐	☐	☐	☐

9. Over the past 2 weeks, on average, how many times have you been forced to sleep sitting up in a chair or with at least 3 pillows to prop you up because of **shortness of breath**?

Every night	3 or more times a week, but not every day	1-2 times a week	Less than once a week	Never over the past 2 weeks
☐	☐	☐	☐	☐

10. **Heart failure** symptoms can worsen for a number of reasons. How sure are you that you know what to do, or whom to call, if your **heart failure** gets worse?

Not at all sure	Not very sure	Somewhat sure	Mostly sure	Completely sure
☐	☐	☐	☐	☐

11. How well do you understand what things you are able to do to keep your **heart failure** symptoms from getting worse? (for example, weighing yourself, eating a low salt diet, etc.)

Do not understand at all	Do not understand very well	Somewhat understand	Mostly understand	Completely understand
☐	☐	☐	☐	☐

12. Over the past 2 weeks, how much has your **heart failure** limited your enjoyment of life?

It has extremely limited my enjoyment of life	It has limited my enjoyment of life quite a bit	It has moderately limited my enjoyment of life	It has slightly limited my enjoyment of life	It has not limited my enjoyment of life at all
☐	☐	☐	☐	☐

13. If you had to spend the rest of your life with your **heart failure** the way it is right now, how would you feel about this?

Not at all satisfied	Mostly dissatisfied	Somewhat satisfied	Mostly satisfied	Completely satisfied
☐	☐	☐	☐	☐

14. Over the past 2 weeks, how often have you felt discouraged or down in the dumps because of your **heart failure**?

I felt that way all of the time	I felt that way most of the time	I occasionally felt that way	I rarely felt that way	I never felt that way
☐	☐	☐	☐	☐

15. How much does your **heart failure** affect your lifestyle? Please indicate how your **heart failure** may have limited your participation in the following activities over the past 2 weeks.
Please place an X in one box on each line

Activity	Severely limited	Limited quite a bit	Moderately limited	Slightly limited	Did not limit at all	Does not apply or did not do for other reasons
Hobbies, recreational activities	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Working or doing household chores	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Visiting family or friends out of your home	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Intimate relationships with loved ones	☐	☐	☐	☐	☐	☐

14.3: EuroSCORE:

Factores del paciente		
Edad (a.)	0	0
Sexo	... 	0
Enfermedad pulmonar crónica ¹	No 	0
Arteriopatía extracardiaca ²	No 	0
Disfunción neurológica ³	No 	0
Cirugía cardiaca previa ⁴	No 	0
Creatinina > 2.3 mg/dL preoperatoria	No 	0
Endocarditis activa ⁵	No 	0
Situación preoperatoria crítica ⁶	No 	0
Factores cardiacos		
Angina inestable ⁷	No 	0
Fracción de eyección de V.I.	... 	0
I.A.M. reciente ⁸	No 	0
Presión sistólica pulmonar > 60 mmHg	No 	0
Factores operatorios		
Emergencia ⁹	No 	0
Cirugía distinta a coronaria aislada	No 	0
Cirugía sobre la aorta torácica	No 	0
Rotura septal post-infarto	No 	0

14.4: EuroSCORE II:

Patient-related factors	
age ⁱ	
gender	Gender
chronic pulmonary disease ⁱ	☐ no
extracardiac arteriopathy ⁱ	☐ no
poor mobility ⁱ	☐ no
previous cardiac surgery ⁱ	☐ no
active endocarditis ⁱ	☐ no
critical preoperative state ⁱ	☐ no
renal impairment ⁱ	normal (CC > 85 ml/min)
☐ creatinine clearance	
diabetes on insulin	☐ no

Cardiac-related factors	
CCS angina class 4 ⁱ	☐ no
LV function	good (LVEF > 50%)
recent MI ⁱ	☐ no
pulmonary hypertension ⁱ	No
NYHA	I

Operation-related factors	
surgery on thoracic aorta ⁱ	☐ no
urgency ⁱ	elective
weight of the operation ⁱ	isolated CABG

14.5: Informe del comité ético de investigación de HCU Valencia:



Hospital Clínic Universitari



INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL HOSPITAL CLINIC UNIVERSITARI DE VALENCIA

Don Diego V. Cano Blanquer, Secretario del Comité Ético de Investigación del Hospital Clínic Universitari de Valencia

CERTIFICA

Que en este Comité, en su reunión de fecha 27 de febrero de 2018, y según consta en el acta de la misma, se han analizado los aspectos éticos y científicos relacionados al proyecto de investigación que lleva por título:

Efecto de la modificación de los niveles de antígeno carbohidrato 125 antes del implante de prótesis valvular aórtica percutánea sobre el pronóstico tras el implante.

Mismo que será llevado a cabo en el Servicio de Cardiología y cuyo investigador principal es el Dr. Juan Sanchis Forés, acordando que reúne las características adecuadas referentes a información a los pacientes y cumplimiento de los criterios éticos para la investigación médica y biomédica establecidos en la ***Declaración de Helsinki*** (Junio 1964, Helsinki, Finlandia) de la Asamblea Médica Mundial, y sus revisiones (Octubre 1975, Tokio, Japón), (Octubre 1983, Venecia, Italia), (Septiembre 1989, Hong Kong), (Octubre 1996, Somerset West, Sudáfrica), (Octubre 2000, Edimburgo), (Octubre 2008 Seúl, Corea) y (Octubre 2013 Fortaleza, Brasil) y en la ***Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos del Hombre de la UNESCO*** y los acuerdos del ***Protocolo Adicional del Consejo de Europa para la protección de los Derechos del Hombre y de la dignidad del ser humano frente a la aplicaciones de la biología y de la medicina*** (París 12-1-1998, ratificado el 23-7-1999).

Lo que certifico a efectos oportunos de la convocatoria de Ayudas a Proyectos de Investigación en Salud del Instituto de Salud Carlos III 2018.

Valencia, 27 de febrero de 2018.

Fdo. : Don Diego V. Cano Blanquer
Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica

14.6: Hoja de información para el paciente y consentimiento informado:

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Se le ofrece la posibilidad de participar en el proyecto de investigación titulado **“Efecto de la modificación de los niveles de antígeno carbohidrato 125 antes del implante de prótesis valvular aórtica percutánea sobre el pronóstico tras el implante”** que está siendo realizado por el **Dr. Juan Sanchis Forés del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia**, y que ha sido ya evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Antecedentes

La elevación en sangre de una glucoproteína llamada antígeno carbohidrato 125 (CA125) es un conocido marcador de insuficiencia cardíaca. En candidatos a implante de prótesis aórtica percutánea (TAVI), se sabe que los niveles altos en sangre de CA125 antes del TAVI se relaciona con una peor evolución después del TAVI. Se desconoce cómo influye la respuesta de los niveles de 125 al tratamiento de la insuficiencia cardíaca unos días antes del TAVI, sobre la evolución después del TAVI

¿Cuál es el objetivo de este estudio?

El objetivo de este estudio es analizar si la respuesta al tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca en pacientes con CA125 elevado antes del TAVI, influye sobre el pronóstico después del TAVI.

¿Por qué se le ha pedido que participe?

Se le pide su participación en este estudio ya que ha sido diagnosticado de estenosis aórtica valvular aórtica grave y el equipo médico que le atiende ha considerado la indicación de TAVI.

¿En qué consiste su participación? ¿Qué tipo de pruebas o procedimientos se le realizarán?

A usted se le realizará el procedimiento TAVI según las indicaciones y práctica habitual del Hospital. Si los niveles de CA125 fueran menores a 20 U/ml, dentro de los análisis rutinarios que se efectúan unos días antes de la TAVI, seguiría su tratamiento habitual hasta el TAVI. Si los niveles de CA125 fueran mayores a 20 U/ml, es indicativo de congestión venosa e insuficiencia cardíaca y por tanto, dentro de su asistencia clínica habitual seguiría el tratamiento recomendado en las guías de práctica clínica para la insuficiencia cardíaca durante 7-10 días y se realizaría el TAVI. Se visitará en nuestra consulta a los 90 días y 1 año del TAVI.

La participación en el presente proyecto no supone ninguna alteración del tratamiento que esté llevando (si lo tiene) y todo tratamiento que se le pueda poner a partir de los estudios clínico-bioquímicos que se le realicen será siempre bajo criterio médico.

¿Cuáles son los riesgos generales de participar en este estudio?

No se prevé ningún riesgo adicional para usted

¿Cuáles son los beneficios de la participación en este estudio?

Es muy posible que los resultados obtenidos en esta investigación tengan poco valor diagnóstico o predictivo para usted, pero podrá ayudar a conocer mejor su enfermedad y mejorar el pronóstico y el tratamiento de futuros pacientes.

¿Qué pasará si decido no participar en este estudio?

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. En caso de que decida no participar en el estudio, esto no modificará el trato y seguimiento que de su enfermedad realicen ni su médico ni el resto del personal sanitario que se ocupa de su

enfermedad. Así mismo, podrá retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones.

¿A quién puedo preguntar en caso de duda?

Es importante que comente con cualquiera de los investigadores de este proyecto los pormenores o dudas que surjan antes de firmar el consentimiento para su participación. Así mismo, podrá solicitar cualquier explicación que desee sobre cualquier aspecto del estudio y sus implicaciones a lo largo del mismo contactando con el investigador principal del proyecto, el Dr. Juan Sanchis Forés en el teléfono 961973807.

Confidencialidad:

Todos sus datos, así como toda la información médica relacionada con su enfermedad será tratada con absoluta confidencialidad por parte del personal encargado de la investigación. Así mismo, si los resultados del estudio fueran susceptibles de publicación en revistas científicas, en ningún momento se proporcionarán datos personales de los pacientes que han colaborado en esta investigación.

Tal y como contempla la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal, podrá ejercer su derecho a acceder, rectificar, cancelar u oponerse al tratamiento de sus datos contactando con el investigador principal de este estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Título del Proyecto titulado: **Efecto de la modificación de los niveles de antígeno carbohidrato 125 antes del implante de prótesis valvular aórtica percutánea sobre el pronóstico tras el implante**

Investigador principal: Juan Sanchis Forés

Servicio: Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Valencia

Yo, _____ he sido informado por el Dr. _____, colaborador del proyecto de investigación arriba mencionado, y declaro que:

- He leído la Hoja de Información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que todos mis datos serán tratados confidencialmente

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Con esto doy mi conformidad para participar en este estudio,

Firma del paciente:

Fecha:

Firma del Investigador:

Fecha: