



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Evolución de una cohorte de pacientes con
estenosis aórtica grave**

Alumno: Inmaculada Síglar Vilches

Tutor: Vicente Arrarte Esteban

Curso: 2018/2019

RESUMEN

Introducción: La expansión del implante valvular aórtico transcatóter (TAVI) ha permitido tratar a pacientes más ancianos, frágiles y con mayor comorbilidad. Nuestro objetivo es evaluar la evolución de los pacientes de este perfil a los que no se les realizó el procedimiento tras su valoración por un equipo multidisciplinar.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo que incluirá a pacientes con estenosis aórtica grave derivados por su cardiólogo para TAVI entre enero de 2016 y septiembre 2018 que fueron desestimados por el equipo multidisciplinar que lo evaluó o el paciente acabó rechazando intervencionismo. Se realizará un estudio descriptivo y se analizará la mortalidad en el seguimiento y su asociación con las distintas variables.

Resultados provisionales: Se incluirán 100 pacientes. Se presenta el estudio descriptivo de 33 pacientes (82,45± 5,47 años; 60,6% mujeres). 7 pacientes (21%) rechazaron intervencionismo y 26 fueron rechazados. El motivo de rechazo fue: comorbilidad/fragilidad (14; 53,8%); futilidad (9; 34,7%); escasos síntomas (2; 7,7%) o imposibilidad de accesos vasculares (1; 3,8%). Con un seguimiento mediano de 15 meses (Rango intercuartílico 13-20 meses) hubo 5 muertes de causa cardíaca (15%) y 12 muertes por otras causas (36,3%; 5 causa infecciosa, 4 neoplasias, 2 patología respiratoria y 1 neurológica). 14 pacientes (42%) ingresaron por insuficiencia cardíaca durante este seguimiento.

Conclusiones: La mortalidad a medio plazo en estos pacientes es muy elevada (51%), siendo la causa no cardiovascular el principal motivo de muerte. La mayoría de los pacientes se rechaza por elevada comorbilidad/fragilidad.

Palabras claves: Estenosis aórtica grave, desestimados TAVI, evolución.

ABSTRACT

Introduction: The expansion of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has made it possible to treat more patients, who are frail and have greater comorbidity. Our objective is to evaluate the evolution of patients of this profile.

Material and methods: Retrospective observational study that of patients referred by their cardiologist for TAVI between January 2016 and September 2018 that were rejected by the multidisciplinary team that evaluated it or the patient ended up rejecting interventionism. A descriptive study will be carried out and the mortality in the follow-up and its association with the different variables will be analyzed.

Provisional results: 100 patients will be included. The descriptive study of 33 patients is presented (82.45 +/- 5.47 years, 60.6% women). Of these, 7 patients (21%) rejected intervention and 26 were rejected. The reason for rejection was: comorbidity / frailty (14; 53.8%); do not expect improvement due to the coexistence of severe pulmonary pathology, right-sided failure or severe pulmonary hypertension (9; 34.7%); few symptoms (2, 7.7%) or impossibility of vascular access (1, 3.8%). With a median follow-up of 15 months (interquartile range 13-20 months) there were 5 cardiac cause deaths (15%) and 12 deaths due to other causes (36.3%; 5 infectious cause, 4 neoplasms, 2 respiratory pathologies and 1 neurological). 14 patients (42%) were admitted due to heart failure during follow-up.

Conclusions: The mortality in the medium term in these patients is very high (51%), the non-cardiovascular cause being the main cause of death. The majority of patients are rejected due to increased comorbidity / frailty.

Key words: Severe aortic stenosis, TAVI rejected, evolution.

ÍNDICE

- RESUMEN/PALABRAS CLAVE	1
- ABSTRACT/KEY WORDS	2
- INTRODUCCIÓN	4
- HIPÓTESIS	5
- OBJETIVOS	5
- METODOLOGÍA	5-8
o DISEÑO	5
o SUJETOS	6
o VARIABLES A ESTUDIO	6-7
o ANÁLISIS DE DATOS	7-8
o DIFICULTADES Y LIMITACIONES	8
- RESULTADOS PROVISIONALES	8-10
- PLAN DE TRABAJO	10-11
- ASPECTOS ÉTICOS	11
- CONCLUSIONES	11-12
- APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS	12-13
- PRESUPUESTO	13
- BIBLIOGRAFÍA	14

INTRODUCCIÓN

La estenosis aórtica es la valvulopatía más común en el mundo, de forma que aproximadamente el 7% de la población mayor de 65 años la padece. Cuando la valvulopatía es grave y sintomática el pronóstico es infausto si no se realiza un reemplazo valvular, de forma que las guías de práctica clínica recomiendan con un grado de recomendación I el reemplazo valvular en este tipo de pacientes (mediante cirugía de sustitución valvular o implante percutáneo, según se decida en un equipo multidisciplinar) (1, 2).

Los datos actuales obtenidos en estudios aleatorizados con grupo control y en grandes registros, favorecen el TAVI para los pacientes ancianos que tengan alto riesgo quirúrgico, especialmente cuando el acceso transfemoral sea viable, aunque la decisión final ha de tomarse teniendo en cuenta las características y riesgos individuales de cada paciente. En este sentido es preciso definir mejor los criterios sobre cuándo ya no es necesario practicar un TAVI porque no sería útil (1, 3).

En la literatura existen pocos estudios que busquen definir cuáles son los motivos para la desestimación del implante valvular aórtico percutáneo. Entre los estudios encontrados, los pacientes que se desestiman para TAVI son más añosos, tienen mayor prevalencia de infarto de miocardio previo, menos síntomas y más comorbilidades extracardíacas (como EPOC, arteriopatía periférica y enfermedades cerebrovasculares) (4). Además tienen peor función ventricular izquierda y niveles más altos de péptidos natriuréticos (4, 5).

Por otro lado, en todos los estudios revisados, el pronóstico de los pacientes que se tratan de forma conservadora es sombrío, con menor posibilidad de sobrevivir en comparación a los pacientes remitidos a reemplazo valvular aórtico (5, 6). Aunque este pronóstico está ligado a los motivos del rechazo de la intervención, existiendo una supervivencia mayor en aquellos pacientes desestimados por estar poco sintomáticos y un pronóstico extremadamente malo en aquellos pacientes con importantes comorbilidades, con un mayor porcentaje de mortalidad no cardíaca (7, 8).

HIPÓTESIS

Los pacientes con estenosis aórtica grave desestimados para TAVI en los que se optimiza el tratamiento médico tienen una elevada mortalidad a medio plazo.

Existe asociación estadísticamente significativa entre la mortalidad y las características basales de los pacientes o el motivo de rechazo.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

Determinar la mortalidad a medio plazo de los pacientes con estenosis aórtica grave desestimados para TAVI entre el año 2016 y septiembre de 2018 así como determinar las variables asociadas a la mortalidad.

Objetivos específicos:

1. Analizar la mortalidad desde la decisión de desestimación de implante valvular aórtico percutáneo en pacientes con estenosis aórtica grave entre enero de 2016 y septiembre de 2018.
2. Determinar los motivos de desestimación del implante valvular como son la comorbilidad importante o la elevada fragilidad, futilidad, pocos síntomas, imposibilidad de accesos vasculares y el rechazo por parte del paciente y estudiar si estos se asocian de forma significativa con la mortalidad.
3. Determinar las características demográficas y los valores ecocardiográficos de los pacientes y su asociación con la mortalidad.

METODOLOGÍA

DISEÑO

Se realizará un estudio observacional analítico de cohortes retrospectivo. Se seleccionarán, de la base de datos del Comité de TAVI del Hospital Universitario Virgen del Rocío, los pacientes con estenosis aórtica grave que han sido desestimados para implante valvular aórtico percutáneo entre enero de 2016 y septiembre de 2018.

Se calculará la mortalidad en el seguimiento de los mismos.

Además se recogerán cuáles fueron los motivos de desestimación del implante y las características basales de los pacientes de forma general y en función de su estatus final (vivo, muerto) y se analizará si existe asociación significativa entre alguna de ellas y la mortalidad.

SUJETOS

Criterios de inclusión:

Todos los pacientes con estenosis aórtica grave valorados en el comité de TAVI por el Heart Team y desestimados para implante valvular del Hospital Universitario Virgen del Rocío entre enero de 2016 y septiembre de 2018.

Criterios de exclusión:

- Aceptados para implante valvular aórtico transcáteter.
- Estenosis aórtica ligera o moderada.

Para seleccionar la muestra de pacientes se realiza un muestreo no probabilístico consecutivo, seleccionando a toda la población elegible aplicando los criterios de inclusión y exclusión.

Utilizando el programa Epidat se calcula el tamaño muestral, seleccionando un nivel de confianza al 95%, una precisión de estimación de 5 y un porcentaje esperado de sujetos que fallecerán de 40% → el tamaño muestral necesario para nuestro estudio es de 89 pacientes.

VARIABLES A ESTUDIO

Objetivo 1: La variable principal de estudio (mortalidad a medio plazo) queda definida como aquella que sucede tras la desestimación del procedimiento. Por tanto incluiremos la fecha de desestimación del procedimiento así como la fecha de última consulta o la fecha de éxitus.

Objetivo 2: Se consideran los siguientes motivos de rechazo o desestimación del procedimiento: comorbilidad importante o elevada fragilidad (entendida como Índice de Charlson >3 puntos o Frailty Score > 3 puntos), oligosintomático (sí/no – cualitativa nominal), futilidad (no se prevé mejoría por coexistencia de patología pulmonar severa, fallo derecho o hipertensión pulmonar severa, sí/no – cualitativa nominal), imposibilidad de accesos vasculares (sí/no – cualitativa nominal), rechazo del propio paciente (sí/no – cualitativa nominal).

Objetivo 3: Las características basales de los pacientes que se recogen son: edad (en años – cuantitativa continua), sexo (mujer/hombre – cualitativa nominal), enfermedad renal

crónica (FG < 60 ml/min, sí/no – cualitativa nominal), anemia (definida como cifra de hemoglobina inferior a 11 g/dl, sí/no – cualitativa nominal), clase funcional (según la escala NYHA – cualitativa ordinal), score de fragilidad (según el “frailty score” – cualitativa ordinal) e ingreso por insuficiencia cardíaca en el último año (sí/no – cualitativa nominal). Por otro lado los valores ecocardiográficos recogidos son: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI, % - cuantitativa continua), presión arterial pulmonar (mmHg – cuantitativa continua), insuficiencia mitral (0: ligera, 1: moderada, 2: severa – cualitativa ordinal), insuficiencia tricuspídea (0: ligera, 1: moderada, 2: severa – cualitativa ordinal), velocidad transvalvular aórtica máxima (m/s – cuantitativa continua), gradiente transvalvular aórtico medio (mmHg – cuantitativa continua), área valvular aórtico (cm² – cuantitativa continua), estenosis aórtica de bajo gradiente (definido como gradiente medio < 40 mmHg, sí/no – cualitativa nominal).

ANÁLISIS DE LOS DATOS

Los datos se analizarán utilizando el programa estadístico SPSS.

En primer lugar se realizará una descripción de cada una de las variables demográficas y ecocardiográficas recogidas, presentando cada una de ellas con su media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico en función de su dispersión (variables continuas) o como porcentaje (variables cualitativas nominales y ordinales).

Posteriormente se analizará la mortalidad en el seguimiento, para ello se realizará un análisis de supervivencia, definiendo como fecha de comienzo el día del rechazo de la intervención por parte de la comisión de TAVI y como fecha de fin el último día de revisión en consulta de Cardiología o la fecha de éxitus (método Kaplan-Meier).

Se establecerán dos grupos en función del estatus final del paciente (vivo o muerto). Del mismo modo se realizará una descripción de cada una de las variables demográficas y ecocardiográficas en cada uno de los grupos.

A continuación realizaremos un análisis bivariante de cada una de las variables independientes recogidas con la variable dependiente: mortalidad. Si la variable independiente es categórica se calculará el Chi Cuadrado y se determinará el odds ratio o el riesgo relativo y sus intervalos de confianza; mientras que si la variable independiente

es cuantitativa se realizará mediante la t de Student, el test de ANOVA o U de Mann Withney, según lo apropiado.

Por último se llevará a cabo una regresión logística para determinar la probabilidad de que ocurra la muerte en función de ciertas variables.

Se incluirán en los resultados gráficas y tablas.

DIFICULTADES Y LIMITACIONES

Una de las principales limitaciones de este estudio es que se trata de un estudio observacional retrospectivo, por lo que tiene las desventajas propias de este diseño como los posibles sesgos de información y selección al obtener los datos de una cohorte histórica.

Es un estudio unicéntrico, por lo que la extrapolación de los resultados a la población general se torna más difícil.

Por otro lado el tamaño muestral es pequeño, lo que puede reducir la potencia estadística del estudio.

RESULTADOS PROVISIONALES

Se incluirán 100 pacientes. Se presenta a continuación el estudio de los 33 pacientes analizados a día de hoy que fueron rechazados para implante de válvula aórtica transcatóter una vez valorados por el comité de TAVI del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Se presentan mediante tablas las características basales, los motivos de rechazo del procedimiento y la curva de supervivencia de los pacientes analizados hasta ahora.

Sexo	Varones 39,4%; Mujeres 60,6%
Edad media	82,45 ± 5,47 años
Hemoglobina media	11,8 ± 1,8 g/dl
Creatinina media	0,99 mg/dl (0,85-1,3 mg/dl)
Clase funcional (NYHA)	- I: 9,1% - II: 42,4% - III: 45,5% - IV: 3%
Frailty Score	- 0: 6,1% - 1: 24,1% - 2: 54,5% - 3: 15,2%
Parámetros ecocardiográficos	FEVI 52,5 ± 14,57% AVA media 0,68 ± 0,16 cm ² Gradiente medio 40 ± 11,6 mmHg IM moderada-severa 15,2% IT moderada-severa 27,3%

Tabla 1. Características basales de los pacientes rechazados para implante de válvula aórtica transcatheter. AVA: área valvular aórtica; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IM: insuficiencia mitral; IT: insuficiencia tricuspídea.

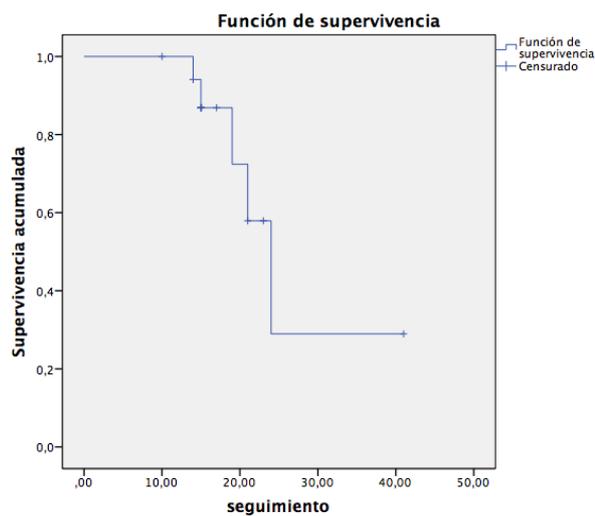


Figura 1. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes rechazados para implante de TAVI tras seguimiento mediano de 15 meses [13-20 meses].

La supervivencia media del grupo de pacientes rechazados para implante de válvula aórtica transcatóter recogido hasta ahora es de $330 \pm 242,34$ días tras una mediana de seguimiento de 15 meses [13-20 meses], con una mortalidad del 51% de los pacientes durante dicho seguimiento.

Motivo de rechazo	<p>Decisión del paciente 21% (7 pacientes)</p> <p>Decisión médica 79% (26 pacientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comorbilidad/fragilidad 53,8% (14 pacientes) - Futilidad 34,7% (9 pacientes) - Oligosíntomas 7,7% (2 pacientes) - Imposibilidad de accesos 3,8% (1 paciente)
Ingreso por insuficiencia cardíaca	42% (14 pacientes)
Mortalidad (seguimiento mediano actual de 15 meses; rango intercuartílico 13-20 meses)	<p>Causa cardíaca 15% (5 pacientes)</p> <p>Otras causas 36,3% (12 pacientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infecciosa 5 pacientes - Neoplásica 4 pacientes - Respiratoria 2 pacientes - Neurológica 1 paciente

Tabla 2. Motivos de rechazo y evolución de los pacientes rechazados para implante de prótesis aórtica transcatóter.

PLAN DE TRABAJO

- Inicio del proyecto de investigación: Enero 2019.
- Meses 1 y 2: Definición de la pregunta de investigación (PICO) y búsqueda de bibliografía en las bases de Medline, biblioteca Cochrane y SCOPUS.
- Meses 3, 4: Elaboración de la hipótesis y los objetivos. Solicitar autorización al Comité de Ética de investigación.
- Mes 5: Analizar la base de datos del Comité de TAVI del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla y seleccionar aquellos pacientes que cumplan los criterios de inclusión definidos en el estudio entre enero 2016 y septiembre 2018.
- Meses 6 y 7: Recoger todas las variables incluídas en el estudio. Realizar el análisis estadístico e interpretación de los resultados.

- Mes 8: Redacción de los resultados, elaborar una discusión y unas conclusiones.
- Fin del proyecto: Octubre 2019.

Como investigadora principal (Inmaculada Sígler Vilches, médico residente de Cardiología) me he encargado de la recogida de todas las variables, elaboración de la base de datos y posterior análisis estadístico de las mismas, así como de la interpretación de los resultados.

La segunda investigadora (Laura Pérez, médico residente de Cardiología) colaborará en la recogida variables.

El tercer investigador (Antonio Grande, facultativo de Cardiología) ha colaborado en la concepción y diseño del estudio, así como en el posterior análisis estadístico,

ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto de investigación una vez elaborado se envió para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación del Hospital Universitario Virgen del Rocío antes de comenzar el estudio.

Una vez solicitado se inició la recogida de datos de forma retrospectiva de la base de datos del comité de TAVI de nuestro centro.

Los pacientes valorados por el comité de TAVI de nuestro hospital firman un consentimiento informado autorizando la utilización de sus datos personales e historial médico para el uso profesional, por lo que disponíamos de estos consentimientos para la realización de nuestro estudio.

CONCLUSIONES

- Los pacientes con estenosis aórtica grave que son rechazados para TAVI presentan una alta mortalidad (51%) a medio plazo (seguimiento mediano de 15 meses [13-20 meses]).
- La muerte de causa no cardiovascular es la causa de muerte más frecuente en los pacientes con estenosis aórtica grave rechazados para TAVI.
- La principal causa que motiva el rechazo de la intervención es la comorbilidad/fragilidad elevada.
- El 42% de los pacientes ingresan por insuficiencia cardíaca en el primer año de seguimiento.

- La mayor parte de los pacientes rechazados presentan una clase funcional II-III de la NYHA.
- Con este trabajo pretendemos así mismo analizar si existe asociación estadísticamente significativa entre la mortalidad y las características basales de los pacientes o el motivo de rechazo.
- Al identificar las variables que se asocian con la mortalidad pretendemos mejorar la selección de pacientes que pueden beneficiarse más del implante valvular aórtico transcatheter y en cuál de ellos no sería útil realizarlo.
- Para obtener conclusiones más robustas necesitamos un tamaño muestral mayor que se conseguirá al completar el estudio.

APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS

Los pacientes con estenosis aórtica grave que son propuestos para implante de válvula aórtica transcatheter constituyen un grupo de pacientes frágiles y con importantes comorbilidades. Estas características basales hacen más difícil la decisión sobre el beneficio real que obtendrían si se sometieran a este procedimiento. Teniendo en cuenta esta premisa, es importante que la valoración y la decisión sobre si la intervención se va a realizar o no, se lleve a cabo por un equipo multidisciplinar que evalúe riesgos-beneficios. En este sentido, en la literatura no se describen marcadores pronósticos o indicadores objetivos que determinen qué paciente se beneficiaría más del implante valvular y en qué paciente no estaría indicado porque ya no sería útil.

Los datos provisionales obtenidos hasta ahora en este estudio confirman, al igual que ocurre en la literatura disponible, la alta mortalidad de los pacientes que han sido rechazados para implante de válvula aórtica transcatheter. Así mismo se trata de pacientes añosos, frágiles y con múltiples comorbilidades, siendo la principal causa de muerte la no cardiovascular.

Con los resultados obtenidos en el estudio se podría mejorar la estratificación de los pacientes en función de sus características basales para tomar la decisión de si se beneficiarían o no del implante valvular aórtico transcatheter en términos de mortalidad. Como se ha determinado en estudios previos, es probable que los pacientes que son desestimados por tener escasos síntomas tengan también una menor mortalidad. Si esto ocurriese, sería interesante hacer un seguimiento de estos pacientes mostrando especial atención a la aparición de síntomas y en función de sus características reevaluar si una vez que están sintomáticos podrían beneficiarse del implante valvular aórtico transcatheter.

Para investigaciones futuras sería interesante realizar un estudio de cohortes comparando a pacientes con estenosis aórtica grave rechazados para implante valvular aórtico transcatóter con aquellos en los que se llevó a cabo el procedimiento, para ver las diferencias en la mortalidad en el seguimiento y en sus características basales.

PRESUPUESTO

Ya que el estudio pretende ser enviado como comunicación para el Congreso Nacional de las Enfermedades Cardiovasculares, los gastos a tener en cuenta vienen derivados de:

- Inscripción para el congreso.
- Viaje hacia el lugar donde se realiza el congreso.
- Alojamiento y dietas.

No existen gastos de personal ni de contratación de servicios.



BIBLIOGRAFÍA

1. González Saldivar H, Rodríguez Pascual C, De la Morena G, Fernández-Golfín C, Amorós C, Baquero Alonso M et al. Comparison of one-year outcome in patients with severe aortic stenosis treated conservatively or by aortic valve replacement or by percutaneous transcatheter aortic valve implantation (data from a multicenter Spanish registry). *Am J Cardiol.* 2016;118(2):244-50.
2. Thyregod HG, Holmberg F, Gerds TA, Ihlemann N, Søndergaard L, Steinbrüchel DA, et al. Heart Team therapeutic decision-making and treatment in severe aortic valve stenosis. *Scand Cardiovasc J.* 2016;50(3):146-153.
3. Vogt F, Wicklein S, Gosch M, Hitzl J, Fischlein T, Pauschinger M. Functionality and outcome in older patients with severe aortic stenosis (FOOPAS): an interdisciplinary study concept for prospective trial. *Clin Interv Aging.* 2018;12:185-193.
4. Bernal E, Ariza-Sole 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. *Heart Lung and Circulation.* 2018;27(2):219-226.
5. Bernal E, Ariza-Sole A, Formiga F, Abu-Assi E, Carol A, Galián L, et al. Conservative management in very elderly patients with severe aortic stenosis: Time to change?. *J Cardiol.* 2017;69(6):883-887.
6. Kramer J, Biner S, Ghermezi M, Pressman G, Shmueli H, Shimiáie J et al. Impact of left ventricular filling parameters on outcome of patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 18(3):304-314.
7. Mohamed Abdel-Wahab, Mohamed El-Mawardy and Gert Richardt. Update on transcatheter aortic valve replacement. *Trends Cardiovas. Med.* 2014;25(2):154-161.
8. Ben-Dor I, Dvir D, Barbash IM, Okubagzi P, Torguson R, Xue Z, et al. Outcomes of patients with severe aortic stenosis at high surgical risk evaluated in a trial of transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2012;110(7):1008-1014.