

**Treball de recerca corresponent al master oficial d’  
“Investigació Clínica Aplicada a Ciències de la Salut”**

**Juny del 2013.**

**Falcutat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona.**

**Omar Abdul-Jawad Altisent**

**Títol: “Daño neurológico detectado por RM difusión y variaciones en el estado neurocognitivo tras implante de TAVI vs. RVA en pacientes con similar perfil de riesgo:) Datos preliminares”.**

**Direcció per: Dr. Igancio Ferreira-González i Dra. Pilar Tornos Mas**

**ÍNDICE**

<b>Preámbulo</b>	<b>3</b>
<b>Resumen</b>	<b>3</b>
<b>Introducción</b>	<b>4</b>
<b>Métodos y Materiales</b>	<b>5</b>
<b>Resultados</b>	<b>9</b>
<b>Discusión y conclusión</b>	<b>11</b>
<b>Limitaciones</b>	<b>13</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>14</b>
<b>Cuadros y figuras</b>	<b>17</b>

## PREÁMBULO

El presente trabajo muestra los datos preliminares de un estudio de cohortes prospectivo unicéntrico que pretende comparar el daño neurológico asociado a dos intervenciones cardiacas para el tratamiento de la estenosis aórtica severa. Concretamente, se analiza la aparición de lesiones isquémicas agudas cerebrales detectadas por RM cerebral tras los dos procedimientos y su posible asociación con alteraciones del estado neurocognitivo en la evolución. Puesto que aún estamos en periodo de reclutamiento la presentación actual solo muestra los datos preliminares de los resultados de la RM cerebral. En el apartado métodos se describe también como se realizó la valoración del estado neurocognitivo. No obstante, los resultados de estas valoraciones y su posible correlación con las lesiones en la RM cerebral aún no están analizados y por lo tanto no se presentan.

## RESUMEN

No hay estudios que comparen la incidencia de lesiones isquémicas cerebrales silentes tras implante de prótesis aórtica transcáteter (TAVI) vs. recambio valvular aórtico convencional (RVA) en pacientes con similar riesgo quirúrgico.

Presentamos los datos preliminares de un estudio que compara la incidencia de lesiones cerebrales isquémicas silentes tras implante de TAVI vs. RVA en pacientes de alto riesgo. Se incluyeron de forma consecutiva 25 pacientes sometidos a TAVI y a 22 pacientes con Euroscore Log >10% sometidos a RVA. Se realizó una Resonancia Magnética cerebral (RM) tras el procedimiento (media 6,6 días) para evaluar la presencia de lesiones cerebrales agudas.

Ambos grupos fueron comparables en perfil de riesgo en términos de Euroscore Logístico (media TAVI 12,8 vs. RVA 14,9  $p=0,3$ ) y edad (media edad TAVI 77,4 años, vs 73,9 años en RVA). Dieciocho pacientes presentaron lesiones compatibles con infartos en fase aguda en la RM cerebral (10 en el grupo TAVI (40%), y 8 en el grupo RVA (36,4%),  $p=0,80$ ), con un patrón compatible con etiología cardioembólica. El volumen, así como el número de lesiones fue menor en el grupo TAVI (mediana volumen 386,6 mm<sup>3</sup> en grupo TAVI vs mediana volumen 627,8 mm<sup>3</sup>, en el grupo RVA; mediana de 2,5 lesiones en el grupo TAVI vs. mediana de 4 lesiones en el grupo RVA) aunque estas diferencias no llegaron a la significación estadística ( $p=0,46$ ).

Los datos preliminares muestran que la tasa de eventos isquémicos cerebrales silentes diagnosticados por RM en pacientes con un riesgo quirúrgico moderado-alto es similar en TAVI y RVA

## INTRODUCCIÓN

La estenosis aórtica degenerativa constituye una de las enfermedades cardíacas valvulares más prevalentes, especialmente en la población anciana <sup>1</sup>. Tradicionalmente, el tratamiento de la estenosis aórtica degenerativa sintomática se basa en el reemplazo valvular aórtico (RVA) quirúrgico por una prótesis mecánica o biológica<sup>2</sup>. Sin embargo, el hecho de que dicha enfermedad aparezca fundamentalmente a edades avanzadas y, por ello, en pacientes con enfermedades concomitantes, en ocasiones eleva el riesgo quirúrgico a niveles inaceptables. De hecho, se estima que al menos un 30% de los pacientes con estenosis aórtica con criterios quirúrgicos no son remitidos a RVA debido a que tienen otras enfermedades subyacentes <sup>3,4</sup>.

Todo ello ha ayudado al desarrollo de una nueva tecnología para el tratamiento de estos pacientes: la “TAVI” (*transcatheter aortic valve implantation*) o implantación transcatóter de una prótesis valvular aórtica. Este nuevo concepto consiste en implantar una nueva prótesis aórtica sin necesidad de cirugía cardíaca ni circulación extracorpórea (CEC). Se realiza utilizando las técnicas desarrolladas para el tratamiento percutáneo de la enfermedad coronaria, o sea, accediendo hasta la válvula percutáneamente a través de una arteria o mediante visión directa del ventrículo izquierdo por minitoracotomía <sup>5</sup>. El primer caso de TAVI lo describió el Dr. Cribier en Rouen (Francia) en el año 2002 <sup>6</sup>. Las agencias europeas aprobaron su uso en el ámbito asistencial en el año 2007, y la agencia americana FDA (*Food and Drug Administration*) lo aprobó en el año 2011<sup>7</sup>.

A pesar de que esta nueva técnica nació para dar solución a pacientes con contraindicación quirúrgica por riesgo inaceptable de CEC, a la práctica las indicaciones se han ido ampliando y actualmente ya está aceptada en pacientes con alto riesgo aunque no tengan contraindicación quirúrgica. Se estima que la experiencia mundial acumulada hasta la fecha supera más de los 20.000 pacientes <sup>8,9</sup>.

No obstante, aún es necesario demostrar unos resultados a corto y largo plazo similares a los obtenidos mediante la RVA tradicional antes de aplicar este procedimiento a una población de menor riesgo.

Los eventos cerebrovasculares son una de las principales causas reconocidas de morbimortalidad asociados a la implantación de la TAVI o RVA. La incidencia de estos eventos se sitúa entre un 4 y 5% en función de los estudios y está asociado a la edad y probablemente a las comorbilidades del paciente (como vasculopatía periférica, la fibrilación auricular, etc)<sup>9-14</sup>. Al margen de los eventos clínicamente evidentes, estudios realizados con RM-difusión cerebral han mostrado altas incidencias de lesiones agudas cerebrales silentes tras TAVI y tras cirugía cardíaca. El significado de estas lesiones y su posible relación con variaciones en el estado neurocognitivo es un aspecto controvertido que aún está en discusión <sup>15-18</sup>. Hasta la fecha, ningún trabajo ha realizado de forma adecuada una comparación directa entre la TAVI y la RVA de estos eventos, y su posible relación con un deterioro neurocognitivo en la evolución posterior.

### Objetivos

Comparar en pacientes con estenosis aórtica severa sintomática el riesgo de daño neurológico, y la repercusión neurocognitiva asociado a la TAVI vs el RVA quirúrgico en pacientes de alto riesgo quirúrgico (EuroSCORE logístico > 10%). Concretamente analizar la diferencia entre ambos procedimientos respecto a:

- 1) Número de nuevas lesiones isquémicas cerebrales silentes después de cada procedimiento detectadas mediante RM-difusión.
- 2) Proporción de pacientes con disfunción neurocognitiva y puntuación media de los test neurocognitivos a los 2 meses del procedimiento.

## MÉTODOS

Se trata de un estudio de cohortes prospectivo, unicéntrico realizado en el Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona. Desde octubre del 2011 hasta marzo del 2013, se incluyeron de forma consecutiva a todos los pacientes con estenosis aórtica severa sintomáticos sometidos a TAVI (grupo 1), y a todos los pacientes con estenosis aórtica severa y alto riesgo quirúrgico (Euroscore log >10%) sometidos a RVA quirúrgico (+/- cirugía de by-pass coronario)(grupo 2). Se decidió solo incluir aquellos pacientes sometidos a RVA con Euroscore log >10 con intención de homogeneizar el riesgo entre ambos grupos. Los criterios de inclusión y exclusión se muestran en el cuadro 1.

### Población

La indicación para implantación de TAVI se realizó de forma individualizada tras discusión y acuerdo en una sesión multidisciplinar que incluía a cardiólogos clínicos, expertos en imagen, cardiólogo intervencionista, cirujano cardiaco, anestesistas y médico de cuidados intensivos (sesión de TAVI). Todos los pacientes incluidos en el grupo TAVI habían sido rechazados para cirugía convencional por al menos dos cirujanos cardiacos. Se consideró TAVI a los pacientes con alto riesgo quirúrgico (Euroscore Log >20%), o a los pacientes con otras condiciones o comorbilidades no recogidas por el Euroscore que contraindicaran la cirugía (por ejemplo aorta de porcelana, hepatopatía severa). *La indicación de TAVI fue consensuada con las autoridades locales* y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. No se consideró TAVI en pacientes con contraindicación por motivos anatómicos (por ejemplo: anillos aórtico >26mm, insuficiencia aórtica severa), vasculopatía iliaco-femoral severa (solo para el acceso transfemoral), enfermedad coronaria de tronco común no protegido, IAM o AVC reciente, sepsis, endocarditis infecciosa, o situación crítica pre-procedimiento (shock cardiogénico o edema agudo de pulmón). Previa implantación de TAVI se realizó un angioTC y angiografía del eje aorto-iliaco-femoral a todos los pacientes para valorar el mejor acceso vascular. Como primera opción se optó en por el acceso transfemoral siempre que el tamaño, grado de calcificación y tortuosidad del eje aorto-iliaco-femoral lo permitiera. En caso de que el acceso transfemoral se considerara subóptimo se optó por el acceso transapical. En pacientes con vasculopatía periférica severa y contraindicación para el acceso transapical (disfunción sistólica severa, EPOC severo, etc) se realizó un acceso transaórtico.

Todos los pacientes sometidos a RVA quirúrgico eran de alto riesgo (Euroscore Log >10%) con el objetivo de homogeneizar el riesgo y comorbilidades entre ambos grupos (TAVI y RVA). Los pacientes habían sido discutidos en sesión médico-quirúrgica de nuestro centro y habían firmado el consentimiento informado. No se consideró cirugía de RVA en aquellos pacientes con contraindicación absoluta (por ejemplo aorta de porcelana; hepatopatía severa) o a pacientes de alto riesgo (Euroscore > 20%) con una

alternativa percutánea plausible, siempre tras discusión y consenso en sesión médico-quirúrgica.

## Procedimientos

**TAVI transfemoral** se realizó preferiblemente bajo anestesia general o sedación profunda, vía femoral derecha o izquierda, con exposición quirúrgica del acceso para TAVI y punción mediante técnica de Seldinger con introductores entre 18 y 23 F. Tras conseguir el acceso vascular se cruzó la válvula aórtica con ayuda de un catéter coronario Amplatz de izquierda (AL) 6F y una guía teflonada con punta recta de 0,035 (ambos de Cordis®). Tras el cruce de la válvula aórtica se procedió a intercambiar guías por una de alto soporte “superStiff” con punta en J blanda (3mm, 260 cm, Boston scientific Corp.®) que se colocó a nivel del ápex para evitar una posible perforación ventricular. A excepción de los procedimientos de *valve-in-valve* se realizó una valvuloplastia previa con balón de 18 a 23mm en función del tamaño del anillo, siempre bajo *pacing* rápido entre 160 y 200 lpm. Finalmente se implantó una válvula montada sobre un stent de acero inoxidable, balón expandible, de 23, 26 o 29mm (Eduard Sapiens XT®), mediante crimpaje manual intraórtico, e introducida a ventrículo izquierdo vía retrógrada cruzando la válvula nativa. La liberación se realizó bajo *pacing* rápido entre 150-200 lpm para evitar la dislocación de la prótesis hacia la aorta. Todo el procedimiento se realiza bajo control fluoroscópico y mediante ecocardiografía transesofágica (ETE) a excepción de un caso que se realizó mediante control con ecocardiograma intracavitario (ACUNAV®). Al finalizar se realiza un aortograma para control del resultado y detección de posibles fugas perivalvulares o intravalvulares. Finalizamos el procedimiento con sutura quirúrgica directa del acceso vascular.

**TAVI transapical** se realizó preferiblemente bajo anestesia general, vía minitoracotomía anterolateral izquierda y guiado por ecocardiograma. Tras disección de los planos anatómicos se expone el ápex del ventrículo izquierdo y se punciona mediante técnica de Seldinger. Utilizamos un introductor 26 F. Cruzamos la válvula aórtica de forma anterógrada con una guía teflonada recta de punta blanda de 0,035 y la colocamos en aorta descendente con ayuda de un catéter coronario Judking Right (JR) 6F (ambos Cordis®). Intercambiamos la guía por una rígida “superstiff” con punta blanda en J (3mm, 260 cm, Boston Scientific corp®). Realizamos valvuloplastia aórtica pre-implante a excepción de los caso de *valve-in-valve*. Tras cambiar por el sistema liberador implantamos la válvula ES crimpada vía anterógrada, posicionándola a nivel del anillo aórtico bajo control fluoroscópico y mediante ETE. La liberación se realiza bajo *pacing* rápido entre 160-220 lpm. Tras retirada del material se realiza cierre quirúrgico con una sutura en bolsa de tabaco sobre en el lugar de la punción del apex y bajo *pacing* lento a 100-140 lpm para minimizar el riesgo de hemorragia. Al finalizar se realiza aortograma de control.

**RVA quirúrgico** se realiza mediante técnica estándar, bajo anestesia general y control con ETE. Tras toracotomía media transesternal, apertura de planos y exposición del pericardio se procede a entrada en circulación extracorpórea y se realiza cardioplegia anterógrada por raiz aórtica. Exposición de la válvula mediante aortotomía, resección de la válvula, decalcificación del anillo e implantación de bioprótesis o prótesis mecánica. Tras cierre de aortotomía y purga de cavidades se procede a cardioplegia caliente de

reperfusión. Despizamiento aórtico, protaminización, colocación de electrocatéter epicárdicos y cierre de toracotomía.

### **Valoración del estado neurológico y neurocognitivo**

La valoración del estado neurológico incluyó un examen clínico neurológico previo a la intervención, y tras la intervención para detectar/diagnosticar posibles ICTUS en relación al procedimiento. En caso de presentar algún evento un neurólogo especialista realizó una cuantificación mediante la escala modificada de Ranking en el momento del diagnóstico y a los 2 meses del episodio<sup>19</sup>.

La evaluación neurocognitiva consistió en la realización de los test recomendados por las sociedades científicas “*Statement of Consensus on Assessment of neurobehavioural Outcome After Cardiac Surgery*” que incluyen la versión española de los siguientes test: *Boston Naming Test (Boston Diagnostic Aphasia Examination)*; *Token Test*; *Controlled Oral Word Association test (COWAT)*; *Semantic, Fluency test (Animals)*; *California Verbal Learning Test*; *Grooved Pegboard*; *Benton’s Judgment of Line Orientation*; *WAIS-III Digit Span*, *WMS-III Mental Control test*<sup>12,15</sup>. En ellos se valora las funciones de atención, del lenguaje, de la memoria, de la velocidad de procesamiento de la información y de las funciones ejecutivas. Se realizó una valoración previa a la intervención (entre 6 días y 24 horas antes del procedimiento) y otra de seguimiento a los dos meses de la misma para detectar posibles cambios en el estado neurocognitivo. Todos los exámenes los realizó un mismo neuropsicólogo entrenado en este tipo de test y que además estaba cegado respecto al tipo de procedimiento y al resultado del estudio de imagen.

Las puntuaciones obtenidas en cada test se ajustaron por edad, sexo y nivel de estudios, dando una puntuación final estandarizada (entre 0 y 100 puntos). Puntuaciones inferiores a 40 puntos se consideraron patológicas. Además se realizó una medida global que incluyó las medias de todos los test realizados (puntuación cognitiva global). Las puntuaciones obtenidas en las dos valoraciones se compararon para detectar diferencias. La disfunción neurocognitiva se determinó mediante el cálculo del Índice de Cambio Fiable (*Reliable Change Index*) para cada medida neuropsicológica, que es el que ha demostrado una mayor sensibilidad al cambio. Al igual que la metodología empleada en otros estudios, para aumentar la comparabilidad, se definirá “disfunción neurocognitiva” como una caída en el Índice de Cambio Fiable en al menos una medida neuropsicológica<sup>15,20</sup>.

### **RM cerebral**

La RM cerebral tras el procedimiento se realizó tras la completa reversión de la anestesia, y tras la retirada del electrocatéter. Los estudios de RM se llevaron a cabo en un equipo de 1.5 T (Magnetom Symphony, Siemens. Erlangen). El protocolo de imagen fue ultrarrápido y consistió en secuencias turbo-FLAIR (TR 8500ms; TE 104ms, TI 2500) y difusión estándar (secuencia eco planar con TR 3200 ms; y TE 94) obtenidas en el plano transversal con cortes de 5mm de grosor y gap del 30% y FOV de 230 mm. Las secuencias de difusión utilizaron tres valores de b (0, 500 y 1000s /mm<sup>2</sup>) aplicandose los valores de 500 y 1000 en tres ejes del espacio (x, y, z) con una matriz de 100x128. Las imágenes anisotrópicas obtenidas a partir de los valores de 1000 se transformaron

utilizando el software Syngo en imágenes isotrópicas, que fueron las utilizadas posteriormente para el análisis cualitativo y cuantitativo. Posteriormente se realizó una secuencia de difusión optimizada en la que se utilizó un grosor de corte de 3mm y una matriz de 100x192., manteniendo los mismos valores de b así como el resto de parámetros de adquisición.

Dos neuroradiólogos expertos con más de 10 años de experiencia (uno de ellos incluido en el equipo investigador) realizaron, por consenso y de forma ciega al procedimiento realizado y a las condiciones clínicas de los pacientes, un análisis cualitativo de las imágenes de difusión estándar (número y distribución de lesiones isquémicas detectadas en el parénquima cerebral [lesiones hiperintensas en las imágenes de difusión isotrópica sugestivas de corresponder a lesiones isquémicas agudas]). Posteriormente un técnico de radiología con experiencia en el análisis cuantitativo de lesiones cerebrales aplicó programas de segmentación semiautomática (Jim 5.0, Xinapse System, Leicester, UK) para calcular el volumen de las lesiones previamente seleccionadas por los neuroradiólogos. Las máscaras de las lesiones se utilizaron para obtener mediante el programa SPM5 ([www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)), mapas de probabilidad lesional (LPM) para cada uno de los grupos de pacientes a comparar.

Posteriormente se comparó el número, volumen y distribución lesional de la totalidad de los pacientes incluidos en el estudio en base a la técnica de difusión obtenida (estándar y optimizada) con el objeto de determinar diferencias entre ambas en la sensibilidad de detectar lesiones isquémicas agudas. Las dos secuencias de difusión se analizaron de forma independiente, aunque no ciega por imposibilidad de enmascarar las imágenes obtenidas en base a la técnica utilizada.

### **Cálculo del tamaño de la muestra**

El cálculo de la muestra es exploratorio y se basa en la afectación neurocognitiva. La disfunción neurocognitiva se determinó utilizando el Índice de Cambio Fiable ("Reliable Change Index") para cada medida neuropsicológica. La proporción estimada de pacientes con disfunción neurocognitiva al mes del RVA quirúrgico es del 63% (según Barber et al.)<sup>15</sup> y se espera que de 40 pacientes sometidos a TAVI un 36% como mucho presentarán disfunción neurocognitiva al mes. Con 40 pacientes por grupo y consideran un error Tipo I del 5%, tendremos una potencia del 80% para detectar diferencias del 27% entre ambos procedimientos en la proporción de pacientes con disfunción neurocognitiva. En el Hospital del Valle de Hebrón anualmente se realizan entre 24 y 26 procedimientos de TAVI y de cirugía de RVA en pacientes de alto riesgo. Así pues, teniendo en cuenta unas pérdidas en el seguimiento de un 10% será necesario un periodo de inclusión de entre 1,5 a 2 años para este objetivo (entre 30 y 40 pacientes por grupo).

### **Análisis estadístico**

Los resultados se expresan como medias +/- Desv Stand para las variables continuas, y como porcentajes para los parámetros categóricos. Cuando la variable no sigue una distribución normal se utilizó la mediana como medida de tendencia central y los rangos como medidas de dispersión. La comparación entre dos variables continuas se realizó

utilizando el test de T-student o el test de Wilcoxon para variables continuas y la Chi-cuadrado para las variables categóricas. Para la comparación de más de dos grupos se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA) para parámetros continuos con distribución normal, el test de Kruskal-Wallis para parámetros continuos con distribución no normal, y la Chi-cuadrado para variables categóricas. Para la comparación del volumen y número de lesiones en RM-cerebral realizamos una transformación logarítmica de las variables para normalizar las distribuciones y posteriormente aplicamos el test de T-student. Las diferencias fueron consideradas significativas para valor de  $p < 0.05$ .

El índice de cambio fiable fue calculado a partir del error estándar de la predicción (**ESp**) mediante  $ESp = DEy \sqrt{1 - r_{12}^2}$  donde **ESp**=**ES** de los índices de predichos en los test neurocognitivos posteriores, a partir de los índices de los test basales;  $r_{12}$ =índices tests basales – coeficientes de los índices de los tests posteriores; **DEy**=**DE** observada en los índices de los test posteriores. El error estándar de predicción será multiplicado por  $\pm 1,64$  para obtener intervalos de confianza del 90%.

Todo el análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS versión 16, considerando un valor  $\alpha < 0.05$  como estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

Entre octubre del 2011 hasta Marzo del 2013, 65 pacientes cumplían criterios de inclusión aunque finalmente solo 58 entraron en el estudio. Los motivos por los que el resto de pacientes no se incluyeron se detallan en la figura 1. Treinta-y-un pacientes fueron sometidos a TAVI mediante la implantación de una prótesis-Stent balón expandible (Edwards-Sapiens XT Lifescience [ES], 21 vía transfemoral, 4 transapical y 1 transaórtico) (grupo 1) y 27 pacientes con Euroscore Log  $>10\%$  sometidos a RVA quirúrgico convencional (grupo 2). Las características basales de los pacientes se presentan en el cuadro 2. Ambos grupos fueron comparables en edad (mediana edad TAVI 78,1 años vs. mediana edad RVA 77,9 años,  $p=0,59$ ), en Euroscore Log (ES log 12,57 en TAVI vs 14,67 en RVA,  $p=0,25$ ) y en la mayoría de las características basales por lo que consideramos que se consiguió el objetivo de homogeneizar los riesgos quirúrgicos y la comparabilidad entre ambos grupos.

Se realizó la RM-difusión cerebral a 47 pacientes (25 TAVI y 22 RVA), con un media de tiempo de 6,6 días tras el procedimiento. Los motivos por los que no se practicó una RM al resto de pacientes fueron los siguientes: 8 portadores de MCP o electrocatéter, 5 por claustrofobia, un por ingreso prolongado en UCI y en otro por imágenes no interpretables por artefacto metálico en cráneo.

La primera valoración neurocognitiva se realizó a 54 pacientes, pero solo obtuvimos la valoración completa (que incluye la realización de la valoración postintervención) en 40 pacientes. La primera con una mediana de 24 horas antes del procedimiento (Q1 1 días Q3 2 días) y la segunda con una mediana de 75 días (Q1 65- Q3 85) tras el procedimiento. Los motivos por los cuales el resto de pacientes no realizaron una valoración neurocognitiva completa fueron los siguientes: 3 no interpretables (2 sordera, una analfabetismo), 2 por condición basal que dificulta la interpretación de los test, 10 dificultad para el acceso al hospital por domicilio lejano, 3 por ingreso prolongado en un centro de convalecencia.

Hasta ahora hemos obtenido una valoración global (RM-cerebral+valoración neurocognitiva) en 29 pacientes (18 en el grupo TAVI y 11 grupo RVA).

Dos pacientes presentaron un ICTUS periprocedimiento (uno en el grupo TAVI y otro en el grupo RVA), pero no se pudo realizar el estudio de imagen (RM-cerebral) por presencia de MCP definitivo en el (paciente número 59) y por un ingreso prolongado en UCI en el (paciente número 80). En estos pacientes se realizó un TC craneal que mostró una área de infarto a nivel parietal en el paciente 59 y temporal en el paciente 80.

Dieciocho de los 47 pacientes (38%) a los que se realizó la RM tenían lesiones de aspecto agudo en la RM postprocedimiento, 10 (40%) en el grupo TAVI y 8 (36%) en el grupo RVA ( $p=0,8$ ). Las lesiones de la RM presentaron una distribución altamente sugerente de origen embólico, con una distribución en territorio anterior en 3 y 3 pacientes, posterior en 1 paciente, y anterior y posterior en 6 y 5 pacientes. El volumen de las lesiones y el número de lesiones fueron menores en el grupo TAVI que el grupo RVA, aunque estas diferencias no llegaron a la significación estadística: mediana de volumen de 386,6 mm<sup>3</sup> grupo TAVI (Q1 168,0 -Q3 744,9) vs mediana de volumen grupo RVA 627,8 mm<sup>3</sup> (Q1 203,2 Q3 1069,3),  $p=0,424$ ; media de lesiones de 2,5 (Q1 1 -Q3 4) en el grupo TAVI vs. media de lesiones de 4 (Q1 1-Q3 8) en el grupo RVA,  $p=0,415$ ). Tras la transformación logarítmica de las variables tampoco se observaron diferencias significativas en el volumen de lesión ni en el número de lesiones entre ambos grupos (cuadro 3).

El paciente número 65 (grupo RVA) tenía un volumen de lesión de 5677 mm<sup>3</sup>, con 23 lesiones cerebrales agudas detectadas en la RM. A pesar de ello no presentó un ICTUS clínicamente evidente, aunque sí un empeoramiento de su estado neurocognitivo (no se pudo realizar el test de seguimiento por estado confusional).

El paciente número 15 (Grupo TAVI) tenía un volumen de lesión de 1103,7 mm<sup>3</sup>, con 9 lesiones cerebrales agudas detectadas en la RM. Tampoco presentó un ICTUS clínico, ni un empeoramiento significativo en su estado neurocognitivo, aunque su puntuación basal ya denotaba cierto grado de disfunción cognitiva (puntuaciones medias en torno a 40 puntos).

Las características basales de los pacientes con y sin lesiones agudas en la RM se muestran en el cuadro 4. Los pacientes que presentaron lesiones en la RM-cerebral eran de mayor edad (80,8 años vs. 76,2 años,  $p=0,053$ ), tenían mejor función sistólica (FEVI 57,6%, DS 10,8 vs. 47,2%, DS 13,6  $p=0,012$ ) y presentaron un tiempo de isquemia mayor durante la cirugía (76,5 min SD 20,0 vs. 98,0min SD 21,1). Observamos una tendencia no significativa a presentar lesiones en la RM cerebral en los pacientes con mayor fragilidad, en pacientes con mayor Euroscore Log (14,9 vs. 13,1  $p=0,386$ ), en pacientes con antecedentes de AVC previo y en pacientes que habían estado más tiempo de CEC. La presencia de fibrilación auricular pre-intervención, así como el resto de características basales no se relacionaron con la presencia de lesiones cerebrales silentes post-intervención.

## **Resultados pendientes de analizar**

Respecto a la valoración neurocognitiva se analizarán las puntuaciones basales y post-intervención de los pacientes de ambos grupos, y la posible asociación entre un empeoramiento de las funciones neurocognitivas y la presencia y volumen de las lesiones cerebrales agudas silentes detectadas en la RM-difusión.

Respecto a la valoración de la ateromatosis aórtica se analizarán las características documentadas por el ETE (grado de ateromatosis) de ambos grupos, y las características documentadas en el angioTC (especialmente el score de Agaston de la válvula aórtica y de la aorta) del grupo TAVI y su posible asociación con presencia de lesiones cerebrales en la RM post-intervención.

## **DISCUSIÓN**

Este estudio muestra los datos preliminares del estudio TEVAS-NRL, un estudio de cohortes que compara la incidencia y consecuencias neurológicas y neurocognitivas tras dos procedimientos invasivos en pacientes con estenosis aórtica severa y alta comorbilidad asociada (TAVI vs. RVA). Concretamente analizamos la presencia de lesiones cerebrales isquémicas agudas silentes detectadas por RM-difusión tras los dos procedimientos. Los resultados de la posible asociación entre la presencia de estas lesiones con variaciones en el estado neurocognitivo aún no están analizadas por lo que no se presentan en el presente trabajo.

### **Comparabilidad de los grupos**

Una de las principales complejidades del diseño del estudio era lograr dos grupos de pacientes (TAVI y RVA) comparables puesto que en la actualidad la TAVI solo está indicada en pacientes con alto riesgo quirúrgico o contraindicación quirúrgica. Por dicho motivo se decidió incluir solo aquellos pacientes RVA de alto riesgo (expresado como Euroscore Log  $>10\%$ ). Este criterio no se tuvo en cuenta en el grupo TAVI ya que el Euroscore Log no es un estimador de riesgo válido para esta población al obviar contraindicaciones quirúrgicas absolutas como la aorta en porcelana o la hepatopatía severa. Particularmente en nuestro caso todos los pacientes sometidos a TAVI habían sido rechazados en dos ocasiones por un cirujano cardiaco de al menos un hospital de 3er nivel y habían sido discutidos en dos sesiones multidisciplinares (la médico-quirúrgica y la sesión de TAVI). No obstante, al tener una clara restricción para la aplicación de esta terapia (solo se permiten dos implantes de TAVI al mes en nuestra institución), es probable que se tienda a seleccionar a aquellos pacientes con contraindicaciones absolutas para cirugía por alguna condición aislada (aorta en porcelana, hepatopatía, etc), o con un grado de comorbilidad alto pero no extremo. En definitiva, de forma general se seleccionan para TAVI aquellos pacientes para los que se espera una supervivencia superior al año con dicha intervención. Todo ello contribuye a que el perfil de riesgo global del paciente sometido a TAVI tienda a ser menor que al reportado por otros estudios y por lo tanto más comparable al sometido a RVA. Creemos entonces que el objetivo de la comparabilidad de ambos grupos se ha logrado (edad, características basales, Euroscore) a pesar de que no podamos descartar totalmente la posibilidad de sesgos que siempre se producen al comparar dos grupos en un estudio no aleatorizado.

### **Significado y causas de las lesiones cerebrales agudas silentes detectadas por RM**

La incidencia de nuevas lesiones cerebrales agudas silentes detectadas por RM tras implante de TAVI se sitúa entre un 68-94%, generalmente con un patrón altamente

sugestivo de fenómenos embólicos (múltiples lesiones, pequeño tamaño, en territorio anterior y posterior, etc) <sup>13,16-18</sup>. Como posibles mecanismos de estos fenómenos se ha propuesto el cizallamiento de la válvula nativa en el momento de la valvuloplastia e implante de la prótesis y la manipulación de los catéteres en un arco aórtico ateromatoso durante el procedimiento, si bien este último es un factor mucho más discutido (pej. Rodes et al. no encontraron diferencias entre el acceso transapical vs. transfemoral). Muchas otras incógnitas quedan aún por resolver como es el papel de las arritmias por fibrilación auricular que ocurren frecuentemente en estos pacientes, las necesidades de anticoagulación y tipo de anticoagulación/antitrombóticos periprocedimiento, el papel de los dispositivos de protección carotídea, etc.

La incidencia de estos fenómenos tras cirugía cardíaca también es sorprendentemente alta y aunque varíe mucho entre las series (32%-54%) en general la incidencia es menor que en la TAVI <sup>21-28</sup>. Barber et al <sup>15</sup> encontraron una relación entre la presencia de lesiones agudas cerebrales silentes detectadas por RM-difusión tras cirugía cardíaca y un posterior deterioro neurocognitivo, siendo este mayor en los pacientes sometidos a RVA. Si bien parece lógico que este fenómeno este producido por un mecanismo embolígeno múltiple, también se han propuesto otras posibilidades como la anestesia general prolongada, la situación pro-inflamatoria asociada a la CEC, o el compromiso del flujo cerebral durante la misma.

Hasta la fecha pocos estudios han realizado una comparación directa entre RVA y TAVI de la incidencia de lesiones agudas cerebrales silentes detectadas por RM-difusión y sus consecuencias neurocognitivas. Khaler et al <sup>17</sup> compararon a 32 pacientes sometidos a TAVI con una cohorte historia de 21 pacientes sometidos a RVA. Los pacientes quirúrgicos presentaron claramente menos fenómenos embólicos (80% en TAVI vs 48% en RVA), aunque estas diferencias no se correlacionaron con variaciones en el estado neurocognitivo. No obstante se debe tener en cuenta que los pacientes sometidos a RVA fueron notablemente más jóvenes que el grupo TAVI (67 años vs 80 años) y con un perfil de riesgo expresado con Euroscore Log sensiblemente inferior (2,5% en el grupo RVA vs >20% en el grupo TAVI). Además se utilizaron dos dispositivos distintos de TAVI que tienen un mecanismo de implante diferente (balón expandible y autoexpandible) y que se podría relacionar con diferentes probabilidades de generación de microémbolos en el momento del implante.

Nuestro estudio realiza una comparación directa entre la TAVI y el RVA en pacientes comparables en edad, comorbilidades y tipo de prótesis TAVI utilizada. Al igual que en otros trabajos la presencia de lesiones silentes en la RM fue claramente más alta que los ictus clínicos (3,7% en grupo RVA y un 3,2% en el grupo TAVI). No obstante, el principal hallazgo documentado es una incidencia parecida de lesiones cerebrales agudas silentes tras TAVI y tras RVA (40% en TAVI vs 36% en RVA,  $p>0.2$ ), en gran parte debido a una incidencia sensiblemente menor de nuevas lesiones en el grupo TAVI que la reportada en la mayoría de los estudios previos.

El perfil de riesgo de los pacientes sometidos a TAVI podría influir en esta relativa baja incidencia de nuevas lesiones. Concretamente en este grupo el riesgo estimado por el Euroscore Log era de un 12,7%. Aunque este riesgo es similar a los mostrados por los principales registros de TAVI que analizan la práctica clínica habitual (registro británico, registro canadiense)<sup>29,30</sup>, es importante reconocer que es inferior al perfil de riesgo de los pacientes del ensayo PARTNER, o al de los estudios que han realizado RM cerebral tras procedimiento TAVI (p.ej. el estudio de Khaler reportan un Euroscore Log>20%; Rodes reporta un Euroscore Log18,9%)<sup>13,17</sup>. Como hemos comentado previamente probablemente esto se debe a que en la práctica clínica actual se tiende a

realizar una mayor selección del paciente sometido a TAVI que la que se realizaba en los primeros estudios. Este aspecto no es de extrañar, ya que el perfil del paciente del ensayo PARTNER-cohorte A, que recordemos presenta una mortalidad anual tras TAVI >20%, es poco aplicable en un sistema sanitario público, con limitaciones económicas y restricción de la terapia TAVI.

Una baja sensibilidad de la técnica realizada de RM-difusión podría ser otra explicación de la relativa baja incidencia de nuevas lesiones cerebrales en el grupo TAVI. No obstante, el protocolo utilizado (cortes de 5mm y 3mm de alta resolución) y que la incidencia de lesiones en el grupo RVA fue similar a la reportada por otros trabajos van claramente en contra de esta afirmación.

Coincidimos con otros autores en que las características de las lesiones detectadas en la RM cerebral son altamente sugestivas de origen cadioembólico o aortoembólico ya que en la mayoría de pacientes aparecen simultáneamente en territorio anterior y posterior (que dependen del sistema carotídeo y vertebrobasilar respectivamente). También coincidimos en que las lesiones que se producen después de la cirugía son mayores en volumen y número que las que se producen tras la TAVI. Ello sugiere que podría haber posibles mecanismos u orígenes distintos de la fuente embolígena. En el caso de la TAVI podría estar más relacionado con el grado de cizallamiento de la válvula aórtica en el momento de la implantación, en cambio en el caso de la cirugía podría estar más en relación con la manipulación de una aorta patológica durante el pinzamiento o la aortotomía para la entrada en CEC. Otros aspectos que también se deberían considerar son la mayor incidencia de fibrilación auricular de novo en el postprocedimiento que se produce en el grupo quirúrgico o la presencia de shunts intracardiacos.

En definitiva, nuestro estudio ha evidenciado una incidencia similar de nuevas lesiones isquémicas cerebrales silentes después de la TAVI y el RVA. Creemos que en gran parte ello es debido a que los riesgos basales de los pacientes (edad, comorbilidad) son parecidos. Así pues el riesgo de aparición de estas lesiones estaría más en relación con el perfil de riesgo (especialmente ateromatosis aórtica, fibrilación auricular, edad) del paciente que con la técnica utilizada. Aunque el origen de estas lesiones sea multifactorial, parece que el principal factor es un mecanismo embolígeno, ya sea por manipulación de la aorta durante la cirugía o el cizallamiento de válvula aórtica en el momento de la implantación de la TAVI. No obstante más estudios se necesitan para documentar mejor esta última afirmación así como su asociación con una eventual disfunción neurocognitiva. Esperamos que los análisis que realizaremos de los resultados de la función neurocognitiva pre y post intervención, así como los análisis de la ateromatosis de la aorta y válvula aórtica con ETE y TC nos ayuden a responder alguna de estas preguntas.

## **LIMITACIONES**

Las principales limitaciones del estudio se deben a un relativo bajo número de pacientes incluidos (dado que aún no hemos cerrado la inclusión) y las limitaciones inherentes a la de un estudio no aleatorizado, sobretudo teniendo en cuenta que estudiamos una población de elevada comorbilidad y por lo tanto con probables múltiples factores de confusión.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368:1005-1011.
2. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:e1-142.
3. Iung B, Baron G, Butchart EG et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1231-1243.
4. Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2141-2151.
6. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106:3006-3008.
7. Del Valle-Fernandez R, Martinez CA, Ruiz CE. Transcatheter aortic valve implantation. *Cardiol Clin*. 2010;28:155-168.
8. Rodes-Cabau J. Progress in Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:439-450.
9. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, Fontana GP, Dewey TM, Thourani VH, Pichard AD, Fischbein M, Szeto WY, Lim S, Greason KL, Teirstein PS, Malaisrie SC, Douglas PS, Hahn RT, Whisenant B, Zajarias A, Wang D, Akin JJ, Anderson WN, Leon MB; PARTNER Trial Investigators. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2012 May 3;366(18):1686-95. Epub 2012 Mar 26.
- 10- Newman MF, Mathew JP, Grocott HP et al. Central nervous system injury associated with cardiac surgery. *Lancet*. 2006;368:694-703.
- 11- Neville MJ, Butterworth J, James RL et al. Similar neurobehavioral outcome after valve or coronary artery operations despite differing carotid embolic counts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121:125-136.
- 12- Murkin JM, Newman SP, Stump DA et al. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 1995;59:1289-1295.
- 13- Rodés-Cabau J, Dumont E, Boone RH, Larose E, Bagur R, Gurvitch R, Bédard F, Doyle D, De Larochellière R, Jayasuria C, Villeneuve J, Marrero A, Côté M, Pibarot P,

Webb JG. Cerebral embolism following transcatheter aortic valve implantation: comparison of transfemoral and transapical approaches. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jan 4;57(1):18-28.

14- Nombela-Franco L, Webb JG, de Jaegere PP, Toggweiler S, Nuis RJ, Dager AE, Amat-Santos IJ, Cheung A, Ye J, Binder RK, van der Boon RM, Van Mieghem N, Benitez LM, Pérez S, Lopez J, San Roman JA, Doyle D, Delarochelière R, Urena M, Leipsic J, Dumont E, Rodés-Cabau J. Timing, predictive factors, and prognostic value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circulation*. 2012 Dec 18;126(25):3041-53.

15- Barber PA, Hach S, Tippett LJ et al. Cerebral ischemic lesions on diffusion-weighted imaging are associated with neurocognitive decline after cardiac surgery. *Stroke*. 2008;39:1427-1433.

16. Ghanem A, Muller A, Nahle CP et al. Risk and Fate of Cerebral Embolism After Transfemoral Aortic Valve Implantation A Prospective Pilot Study With Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2010.

17. Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M et al. Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation*. 2010;121:870-878.

18- Hauville C, Ben-Dor I, Lindsay J, Pichard AD, Waksman R. Clinical and silent stroke following aortic valve surgery and transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovasc Revasc Med*. 2012 Mar-Apr;13(2):133-40. Epub 2012 Jan 5.

19- A. Pieter Kappetein, Stuart J. Head, Philippe Ge'ne'reux, Nicolo Piazza, Nicolas M. van Mieghem, Eugene H. Blackstone, Thomas G. Brott, David J. Cohen, Donald E. Cutlip, Gerrit-Anne van Es, Rebecca T. Hahn, Ajay J. Kirtane, Mitchell W. Krucoff, Susheel Kodali, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *European Heart Journal* (2012) 33, 2403–2418

20- Edward A. Wise . Methods for Analyzing Psychotherapy Outcomes: A Review of Clinical Significance, Reliable Change, and Recommendations for Future Directions Edward A. Wise. Published online: 10 Jun 2010; 82(1), 50–59.

21. Wityk RJ, Goldsborough MA, Hillis A, Beauchamp N, Barker PB, Borowicz LM Jr, McKhann GM. Diffusion- and perfusion-weighted brain magnetic resonance imaging in patients with neurologic complications after cardiac surgery. *Arch Neurol*. 2001;58:571–576.

22. Floyd TF, Shah PN, Price CC, Harris F, Ratcliffe SJ, Acker MA, Bavaria JE, Rahmouni H, Kuersten B, Wieggers S, McGarvey ML, Woo JY, Pochettino AA, Melhem ER. Clinically silent cerebral ischemic events after cardiac surgery: their incidence, regional vascular occurrence, and procedural dependence. *Ann Thorac Surg*.

2006;81:2160–2166.

23. Stolz E, Gerriets T, Kluge A, Klovekorn WP, Kaps M, Bachmann G. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and neurobiochemical markers after aortic valve replacement: implications for future neuroprotective trials? *Stroke*. 2004;35:888–892.

24. Bendszus M, Reents W, Franke D, Mullges W, Babin-Ebell J, Koltzenburg M, Warmuth-Metz M, Solymosi L. Brain damage after coronary artery bypass grafting. *Arch Neurol*. 2002;59:1090–1095.

25. Knipp SC, Matatko N, Schlamann M, Wilhelm H, Thielmann M, Forsting M, Diener HC, Jakob H. Small ischemic brain lesions after cardiac valve replacement detected by diffusion-weighted magnetic resonance imaging: relation to neurocognitive function. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28: 88–96.

26. Knipp SC, Matatko N, Wilhelm H, Schlamann M, Massoudy P, Forsting M, Diener HC, Jakob H. Evaluation of brain injury after coronary artery bypass grafting. A prospective study using neuropsychological assessment and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;25:791–800.

27. Cook DJ, Huston J III, Trenerry MR, Brown RD Jr, Zehr KJ, Sundt TM III. Postcardiac surgical cognitive impairment in the aged using diffusionweighted magnetic resonance imaging. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:1389–1395.

28. Restrepo L, Wityk RJ, Grega MA, Borowicz L Jr, Barker PB, Jacobs MA, Beauchamp NJ, Hillis AE, McKhann GM. Diffusion- and perfusionweighted magnetic resonance imaging of the brain before and after coronary artery bypass grafting surgery. *Stroke*. 2002;33:2909–2915.

29- Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. Moat NE, Ludman P, de Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, Thomas M, Kovac J, Spyt T, MacCarthy PA, Wendler O, Hildick-Smith D, Davies SW, Trivedi U, Blackman DJ, Levy RD, Brecker SJ, Baumbach A, Daniel T, Gray H, Mullen MJ. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 8;58(20):2130-8. Epub 2011 Oct 20.

30- Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: insights on prognostic factors and valve durability from the canadian multicenter experience. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Osten M, Feindel CM, Natarajan MK, Velianou JL, Martucci G, Devarenes B, Chisholm R, Peterson M, Thompson CR, Wood D, Toggweiler S, Gurvitch R, Lichtenstein SV, Doyle D, Delarochelière R, Teoh K, Chu V, Baine K, Lachapelle K, Cheema A, Latter D, Dumesnil JG, Pibarot P, Horlick E. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Nov 6;60(19):1864-75. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.960. Epub 2012 Oct 10.

**CUADROS Y FIGURAS**

Cuadro 1. Criterios de inclusión y exclusión

<b>Criterios de inclusión y exclusión</b>
<b>Criterios de inclusión:</b> Todos los pacientes con estenosis aórtica severa sometidos a TAVI durante el periodo de estudio y aquellos pacientes sometidos a RVA quirúrgico que sean de alto riesgo (Euroscore Logístico >10%) de nuestra institución.
<b>Criterios de exclusión para el grupo general:</b> Pacientes que no firman el consentimiento informado, pacientes en situación crítica pre-procedimiento (shock cardiogénico, edema pulmón).
<b>Criterios de exclusión grupo RVA:</b> Cirugía de válvula mitral o tricuspídea en el mismo procedimiento, cirugía sobre aorta ascendente en el mismo procedimiento.
<b>Criterios de exclusión para el grupo RM:</b> Paciente portadores de MCP definitivo o dependientes de electrocatéter, claustrofobia, presencia de clips ferromagnéticos a nivel craneal, inestabilidad hemodinámica o RM realizada más allá de 15 días tras la intervención.
<b>Criterios de exclusión para el grupo de test neurocognitivo:</b> Deterioro cognitivo moderado o severo basal, sordera, analfabetismo, enolismo severo, AVC reciente o condición neurológica previa que dificulte la interpretación de los test neurocognitivos.

Cuadro 2. Características basales de la población

<b>Características basales</b>	<b>TAVI (n=31)</b>	<b>RVA (n=27)</b>	<b>Significación</b>
Sexo (hombres)			
Edad años (Mediana, Q1-Q3)	78,1 (72,1-83,4)	77,9 (74,1-84,4)	P=0,59
HTA (%)	83,9%	70,4%	P=0,558
DM (%)	41,9%	29,6%	P=0,230
DLP (%)	74,2%	66,7%	P=0,355
Disfunción neurológica basal (%)	0,0%	0,0%	p=1
Alcoholismo (%), n	3,2%, 1	0,0%, 0	p >0,05
FA o Flutter auricular previo (%)	24,1%	25,9%	p= 0,68
Ins. renal (creat. >1,3mg/dL) (%)	12,9%	11,1%	p=0,61
Vasculopatía periférica (%)	9,7%	22,2%	p=0,228
EPOC (tratamiento BD) (%)	22,6%	18,5%	p=0,7
AVC previo (%)	9,7%	11,1%	p= 0,43
Enfermedad carotídea (%)	6,5%	14,8%	p= 0,4
Fragilidad (%)	43,4%	30,7%	p=0,69
Ins. renal (creat. >1,3mg/dL) (%)	12,9%	11,1%	p=0,61
Vasculopatía periférica (%)	9,7%	22,2%	p=0,228

CAGB previa (%), n	22,6%, 7	3,7%, 1	p= 0,08
ICP previa (%), n	32,3%, 10	7,4%, 2	p<0,05
FEVI < 35% (%), n	10,7 %	18,5%	p=0,35
FEVI % (media, SD)	55 %, (10,6)	49,4%, (13,9)	p=0,1
Gradiente medio, media (SD) mmHg	51 mmHg, (12.2)	49,9, (13,2)	p=0,72
IM >II (%), n	6,5%, 2	7,4%, 2	p=0,6
PAPs mmHg (media, SD)	46.8mmHg, 12.6	42,4, (12,7)	p=0,31
PAPs >60 mmHg (%), n	13%, 4	15,%, 3	p=0,65
Valvuloplastia puente (%)	28,6%	0%	p<0,01
Edwards Sapiens 23mm, n (%)	32,3 % 10		
Edwards Sapiens 26mm, n (%)	54,8%, 17		
Edwards Sapiens 29mm, n (%)	12,9%, 4		
Acceso transfemoral (%), n	67,7%, 21		
Acceso transapical (%), n	12,9%, 4		
Acceso transaórtico (%), n	3,2%, 1		
Euroscore Logístico (media, max-min)	12,6 (1,51-33,1)	14,7 (9-36,0)	p=0,245
Euroscore Std. (media, max-min)	8,5 (5-8,57)	8,1 (7-9)	p=0,54

Cuadro 3. Características de la RM de los pacientes TAVI y RVA

	<b>Grupo TAVI (n=10)</b>	<b>Grupo RVA (n=8)</b>	
Volumen de lesión mm3 (corte 5mm) mediana (Q1-Q3)	386,6 (168,0-744,9)	627,8 (203,2 -1069)	p= 0,42
Volumen de lesión mm3 (corte 3mm) mediana (Q1-Q3)	320,0 (195-588)	337,6 (207-587)	p= 0,66
Número de lesiones (corte 5mm) mediana (Q1-Q3)	2,5 (1-4)	4 (1-8)	p= 0,46
Número de lesiones (corte 3mm) mediana (Q1-Q3)	2 (4-6,5)	5,5 (2,5-11.25)	p= 0,36
Tipo lesiones (isquemica:hemorrgica)	10:0	7:1	
Distribución de las lesiones			
Anterior, n	3	3	
Posterior, n	0	1	
Anterior y posterior, n	6	5	

Cuadro 4. Características de los pacientes con lesiones y sin lesiones en la RM-cerebral.

	<b>Pacientes con lesiones en la RM (n= 18 )</b>	<b>Pacientes sin lesiones en la RM (n= 29 )</b>	<b>Significación</b>
Edad, años (SD)	80,8 (9)	76,2 (5,9)	<b>p=0,053</b>
HTA (%), n	83,3%, 15	75,9%, 22	p=0,54
DM (%), n	33,3%,6	24,1%, 7	p=0,4
FA/Flutter auricular (%), n	27,8%, 5	24,1%, 7	p= 0,80
Enfermedad carotidea (%), n	6,9%, 1	11,1%, 3	p= 0,62
AVC previo %, n	18,8%, 3	3,6%, 1	p= 0,098
Fragilidad %, n	52,9%, 9	25,9%, 7	p= 0,07
FEVI %, (SD)	57,6%, (10,8)	47,2%, (13,6)	<b>p= 0,012</b>
Euroscore Log %, (SD)	14,9% (8)	13,1%, (5,7)	p= 0,386
Tiempo CEC en min (SD)	131,9 (31,5)	106,6 (29,5)	p= 0,1
Tiempo de isquemia min (SD)	98,0 (21,1)	76,5 (20,0)	<b>p= 0,04</b>
Tiempo procedimiento (TAVI)	157,5 (20,9)	162,1 (20,8)	p= 0,62
Tipo Procedimiento (TAVI:RVA)	10:8	15:14	p= 0,8

Figura 1. Diagrama del estudio

