



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”, ISSSTE

**ASOCIACIÓN DE VALORES DE PRO-BNP PREVIO Y
POSTERIOR COMO FACTOR PREDICTOR DE EVENTOS
CARDIOVASCULARES MAYORES A 1 AÑO EN PACIENTES
CON ESTENOSIS AÓRTICA SEVERA ASINTOMÁTICA
SOMETIDOS A TAVR**

TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA**

**EN:
CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA:
CÉSAR LEONARDO GONZÁLEZ AGUILAR**

**TUTOR DE TESIS
DRA. JULIETA DANIRA MORALES PORTANO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA**

**PROFESOR TITULAR DE CARDIOLOGÍA
DR. ENRIQUE GÓMEZ ALVAREZ
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”, ISSSTE**

Facultad de Medicina



CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología

Índice

RESUMEN	4
Introducción	5
Marco teórico	6
Epidemiología	6
Estenosis aortica severa asintomática	6
Estenosis aortica severa sintomática	7
Diagnóstico de estenosis aórtica severa	7
Tratamiento de la estenosis aórtica severa	8
Reemplazo de valvular aortica transcatóter (TAVR)	9
Parámetros ecocardiográficos	9
Péptido natriurético cerebral	10
Planteamiento del problema	10
Pregunta de investigación:	11
Justificación	11
Hipótesis	11
Objetivo General	12
Objetivos específicos	12
Metodología	13
DISEÑO	13
Población	13
REGISTRO DE VARIABLES	13
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	13
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.	14
DEFINICION CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE VARIABLES	15
Esquematización de procedimientos realizados durante el protocolo de investigación	18
Técnicas y procedimientos a emplear.	19
CONSIDERACIONES ÉTICAS	20
Consentimiento informado.	20
CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.	21
RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES	21



**Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología**

Recursos disponibles	21
Cronograma de actividades	22
PERSPECTIVAS.	23
Resultados	24
Discusión	34
Conclusión	36
REFERENCIAS	38
ANEXO	40
AVISO DE PRIVACIDAD	43



**Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología**

“Asociación de valores de NT pro-BNP previo y posterior como factor predictor de eventos cardiovasculares mayores a 1 año en pacientes con estenosis aórtica severa asintomática sometidos a TAVR.”

RESUMEN

El reemplazo de válvula aórtica transcatóter (TAVR) es el tratamiento de elección para aquellos pacientes con estenosis aórtica grave sintomática que tienen riesgo alto o prohibitivo por morbilidad o mortalidad para realización de reemplazo quirúrgico abierto (SARV). Actualmente la intervención se encuentra con grado de recomendación Clase I, nivel B acorde a la Sociedad Europea de Cardiología, y Clase I, nivel A según la Asociación Americana del Corazón.

La intervención ha demostrado una disminución en la sintomatología, hospitalizaciones por causa cardiovascular y mortalidad, así como mejoría en calidad de vida y clase funcional. Sin embargo, no todos los pacientes corren con la misma suerte. La identificación de los predictores de resultados y los factores de riesgo de eventos cardiovasculares mayores pueden desempeñar un papel en la mejora de la selección de pacientes y ayudar a identificar a los pacientes que tienen un mayor riesgo. El papel específico de valores derivados de la ecocardiografía y de biomarcadores como el BNP en la predicción del pronóstico de los pacientes con estenosis aórtica grave sometidos a reemplazo transcatóter de válvula aórtica no está bien definido. Este estudio de cohorte retrospectiva, longitudinal; pretende determinar si existe asociación entre los niveles de BNP y de parámetros ecocardiográficos previos al procedimiento con el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en seguimiento de 1 año.



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

Introducción

La enfermedad calcificada de la válvula aórtica es, por mucho, la forma más prevalente de estenosis aórtica (EAo) en todo el mundo. En países en vías de desarrollo, la EAo también puede ser causada por la cardiopatía reumática. La valvulopatía calcificada aórtica se caracteriza por una remodelación fibro cálcica de las valvas. En la primera fase de la enfermedad, denominada esclerosis aórtica, la válvula se engrosa y se calcifica levemente, pero estos cambios no causan ninguna obstrucción al flujo sanguíneo. Con el paso de los años, la enfermedad evoluciona a una calcificación valvular grave con alteración del movimiento de las valvas y una gran obstrucción del flujo sanguíneo, que son características de la EAo calcificada(1). La obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo con aumento de la postcarga que resulta en gasto cardíaco inadecuado, hipertrofia progresiva del ventrículo izquierdo y disminución del flujo sanguíneo sistémico y/o coronario, subsecuente disminución de la capacidad de ejercicio, insuficiencia cardíaca aguda o crónica y muerte por causas cardiovasculares.

La historia natural de la EA consiste en un período de latencia prolongado durante el cual la morbilidad y la mortalidad son bajas. La velocidad a la que progresa la afección varía ampliamente entre los pacientes, muchos permanecen sin síntomas durante varios años, pero una vez que se desarrollan los síntomas de angina, síncope o insuficiencia cardíaca, la supervivencia promedio disminuye rápidamente con un alto riesgo de muerte súbita, condicionando mal pronóstico y el tratamiento oportuno es esencial para mejorar la supervivencia (2). Durante décadas la sustitución quirúrgica de la válvula ha sido el tratamiento de elección y se correlaciona a un aumento de la esperanza de vida en pacientes con estenosis aórtica severa. En la actualidad el remplazo transcatóter de la válvula aórtica *sus siglas en inglés (TAVR) ha sido aceptado como una opción terapéutica en aquellos pacientes con riesgo quirúrgico intermedio y alto. La presencia de sintomatología es el factor principal para normar la decisión terapéutica. Sin embargo, en la práctica clínica existe variabilidad en la presentación clínica y en la sintomatología.

En la actualidad algunos investigadores han reportado que puede existir una correlación entre los síntomas de estenosis aórtica y la función diastólica del ventrículo izquierdo, sin embargo, se sabe poco acerca de esta asociación. Existen parámetros no invasivos que son asociados con la sintomatología y la severidad de la insuficiencia cardíaca congestiva asociada a la estenosis aórtica severa. Por lo tanto, los parámetros ecocardiográficos asociados con falla cardíaca severa en pacientes con EAo deben ser evaluados independientemente de los parámetros ya conocidos para el diagnóstico de la enfermedad.



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

Marco teórico

Epidemiología

La estenosis aortica es la lesión valvular cardiaca mas común. Ocurre predominantemente en la población anciana; por tanto, su prevalencia está aumentando a la luz del envejecimiento de la población (3). Se ha observado que la prevalencia de estenosis aórtica calcificada fue del 1,3% en pacientes de 65 a 74 años y del 4% en los de 85 años o más(4). En los países desarrollados, la EAo es la tercera enfermedad cardiovascular más común después de la arteriopatía coronaria y la hipertensión arterial sistémica (5).

La prevalencia de esclerosis aórtica aumenta drásticamente con la edad. En los países desarrollados, se estima que es del 25% en los mayores a 65 años de edad y casi del 50% en los mayores de 85 años. La tasa estimada de progresión a EAo en individuos con esclerosis aórtica es del 1,8 al 1,9% de los pacientes por año. Por tanto, la prevalencia de EAo calcificada es mucho menor que la de la esclerosis aórtica, y se ha estimado que es del 0,4% en la población general y del 1,7% en la población mayor a 65 años (6). En países desarrollados, hay un marcado aumento en la prevalencia de EAo calcificada en los mayores de 65 años. Para las personas de 75 años o más, un análisis combinado de los datos epidemiológicos disponibles en los países desarrollados produjo una prevalencia estimada de EAo grave del 3,4% (intervalo de confianza del 95% de 1,1 a 5,7%), con un 75% de ellos presentados con EAo grave sintomática (7).

La carga de EAo calcificada se espera que aumente en las próximas décadas debido al envejecimiento de la población y la falta de una estrategia de prevención para reducir la progresión de la enfermedad. Las estimaciones basadas en las tasas de prevalencia actuales y los pronósticos demográficos predicen que el número de pacientes con EAo calcificada que tienen > 70 o > 75 años se duplicará o triplicará los próximos 50 años en países desarrollados(1).

Estenosis aortica severa asintomática

Para los pacientes asintomáticos, el diagnóstico de estenosis aórtica se basa en un hallazgo incidental de un soplo en foco aórtico de tipo sistólico crescendo-decrescendo, que es diferente de las vibraciones regulares del soplo de esclerosis aórtica (soplo musical). Este es el resultado del flujo sanguíneo a través de la válvula estenótica que generalmente se escucha en el segundo espacio intercostal derecho. Con el tiempo, el paciente puede desarrollar un pulso de pequeña amplitud o aumento lento. Es posible que se escuche un segundo ruido cardíaco único o paradójico, que es el resultado de la rigidez de la válvula estenótica y la pérdida de movilidad(8).

Hasta el 50% de los pacientes con EAo severa se encuentran sin síntomas al momento del diagnóstico (9). El momento óptimo de intervención para estos pacientes es incierto y controvertido.



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

Estenosis aortica severa sintomática

Los pacientes con enfermedad y síntomas más avanzados pueden presentar signos de insuficiencia cardíaca como fatiga, palpitaciones, ortopnea y disnea paroxística nocturna. Además, la auscultación cardíaca en estos pacientes puede revelar la presencia de un tercer ruido cardíaco protodiastólico (que se produce inmediatamente después del segundo ruido cardíaco) y la acentuación del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco debido al aumento de la presión arterial pulmonar.

Entre los predictores de la aparición de síntomas y de resultados adversos en pacientes asintomáticos, se incluyen:

- Las características clínicas.
- Parámetros ecocardiográficos (calcificación valvular, pico de velocidad del chorro aórtico, FEVI, tasa de progresión hemodinámica, aumento del gradiente medio > 20 mmHg durante el ejercicio, HVI excesiva, strain longitudinal global del VI anormal e hipertensión arterial pulmonar).
- La concentración elevada de biomarcadores (péptidos natriuréticos) (10).

Diagnóstico de estenosis aórtica severa

Diagnóstico no invasivo: Todo paciente con sospecha de EAO se debe someter a realización de ecocardiograma transtorácico (ETT) para evaluar la morfología valvular, el tamaño biventricular y la función sistólica del ventrículo izquierdo. La EAO grave se define en la ETT como una reducción del área de la válvula aórtica (AVAo) de <1,0 cm², área de la válvula indexada para un área de superficie corporal <0,6 cm², con velocidad máxima de > 4 m / s y un gradiente medio superior a 40 mmHg a través de la válvula. El índice adimensional (DI) también proporciona más información para evaluar la gravedad y se define como una relación entre la velocidad-tiempo del tracto de salida del ventrículo izquierdo y la del chorro de la válvula aórtica, siendo el punto de corte de severidad <0.25 (11).

Diagnóstico invasivo: la gravedad de la estenosis aórtica también se puede determinar durante el cateterismo cardíaco. La evaluación invasiva está especialmente indicada en pacientes con sospecha de estenosis aórtica significativa cuando los datos no invasivos son equívocos o si existe una discrepancia entre la evaluación clínica y el ecocardiograma. El área de la válvula aórtica se puede calcular usando la ecuación de Gorlin, que se simplifica a la ecuación de Hakki donde:

$$A = CO / \sqrt{\Delta P}$$

CO = gasto cardíaco, medido por el principio de Fick,

ΔP = cambio en la presión

A = área de la válvula aórtica(12)



**Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología**

Tratamiento de la estenosis aórtica severa

Las guías actuales recomiendan reemplazo valvular aórtico (RVA) para pacientes seleccionados con EA grave asintomática. Tabla 1.

Tabla 1. Recomendaciones para la evaluación diagnóstica, el seguimiento y el momento del RVA quirúrgico en pacientes con EA asintomática, grave, de flujo alto y de gradiente alto.		
	AHA/ACC(13), Clase, Nivel de evidencia	ESC/EACTS(10), Nivel de evidencia
Indicaciones para el reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica	I (B)	I (C)
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo <50% Sometido a otra cirugía cardíaca	I (B)	I (C)
Síntomas en la prueba de esfuerzo claramente relacionados con la estenosis aórtica	I (B)	I (C)
Disminución de la tolerancia al ejercicio	IIa (B)	IIa (C)
Disminución de la presión arterial durante el ejercicio	IIa (B)	IIa (C)
Estenosis aórtica muy grave (velocidad aórtica > 5,0 m/s [AHA / ACC]; > 5,5 m/s [ESC / EACTS]) y bajo riesgo quirúrgico.	IIa (B)	IIa (C)
Tasa de progresión de la velocidad transvalvular máxima > 0,3 m/s al año y bajo riesgo quirúrgico	IIb (C)	IIa (C)
Péptido natriurético notablemente elevado repetido y bajo riesgo quirúrgico	--	IIb (C)
Aumento del gradiente medio con el ejercicio en > 20 mm Hg y bajo riesgo quirúrgico	--	IIb (C)
Hipertrofia ventricular izquierda excesiva en ausencia de hipertensión y bajo riesgo quirúrgico	--	IIb (C)



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

Reemplazo de valvular aortica transcáteter (TAVR)

El reemplazo de válvula aórtica transcáteter (TAVR) es el tratamiento de elección para aquellos pacientes con estenosis aórtica calcificada grave sintomática que tienen riesgo alto o prohibitivo por morbilidad o mortalidad para realización de reemplazo quirúrgico abierto (SARV) (14).

Actualmente la intervención se encuentra con grado de recomendación Clase I, nivel B acorde a la Sociedad Europea de Cardiología(10), y Clase I, nivel A según la Asociación Americana del Corazón (13).

Parámetros ecocardiográficos

La ecocardiografía es la técnica clave para evaluar la gravedad de la estenosis de la válvula aórtica, con parámetros como la función del ventrículo izquierdo (VI), el gradiente valvular y el área valvular que son esenciales para la toma de decisiones sobre la intervención de la válvula aórtica. Todos aquellos pacientes sometidos a implante de válvula aórtica son sometidos a evaluación preoperatoria a través de ecocardiografía transtorácica y transesofágica.

La identificación de los predictores de resultados y los factores de riesgo de mortalidad pueden desempeñar un papel en la mejora de la selección de pacientes y ayudar a identificar a los pacientes que tienen un mayor riesgo. Los valores ecocardiográficos estándar incluyen el flujo transaórtico, la velocidad máxima (V máx.), el gradiente medio (Gmed), la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), el área de la válvula aórtica (AVA) y el índice adimensional (DI) los cuales son determinantes importantes del pronóstico en pacientes con estenosis aórtica grave, sin embargo, no se han encontrado diferencias en los resultados de mortalidad a 1 año después de TAVR en relación con: Gradiente medio, flujo transaórtico / Índice de volumen sistólico, Índice adimensional, Velocidad máxima o AVAo. (15). Llama la atención resultados contradictorios donde el volumen sistólico indexado asociado a la fracción de eyección reducida son factores de pronóstico adverso en pacientes sometidos a TAVR(16).

A pesar de la mejoría en la función valvular posterior al implante, una proporción razonable de receptores de TAVR son readmitidos en el hospital dentro del primer año posterior a la TAVR. Las re-hospitalizaciones cuentan con tasas que oscilan entre el 25,4% y el 52,2%, siendo aproximadamente la mitad de estos reingresos por causas cardiovasculares. La insuficiencia cardíaca (IC), que se sitúa como la principal causa cardiovascular, puede aumentar significativamente la mortalidad a largo plazo al tiempo que aumenta la carga financiera de la atención de salud. A pesar de este impacto perjudicial, pocos estudios han evaluado específicamente los factores predictivos de readmisión por IC después de TAVR.

Acorde a las recomendaciones sobre la evaluación ecocardiográfica de la estenosis valvular aórtica: de la Asociación Europea de Imágenes Cardiovasculares y la Sociedad Americana de Ecocardiografía en el 2017 (17), se han estandarizado las mediciones para establecer



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

la severidad en estenosis aórtica siendo: la velocidad del jet de estenosis, gradiente medio, área valvular a través de ecuación de continuidad, radio de velocidad aortica, área valvular por planimetría, porcentaje de pérdida de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo, gradiente de presión recuperado, índice de pérdida de energía, impedancia válvula- arterial, y resistencia de la válvula aortica. (17), como se menciono anteriormente, se han evaluado algunas de estas variables de gravedad para determinar si se encuentran relacionadas al éxito del implante o a la aparición de eventos cardiovasculares mayores encontrando resultados contradictorios, se encuentra pendiente determinar cual es la utilidad y valores de corte en este tipo de pacientes.

Péptido natriurético cerebral

El péptido natriurético es una hormona liberada en los monocitos cardiacos del ventrículo izquierdo en respuesta a la sobrecarga de volumen y presión dentro de la cavidad. Los péptidos natriureticos incluyendo el péptido natriuretico cerebral y su equimolencia secretada fragmento N-terminal (NT-proBNP) se han establecido como biomarcadores de diagnostico, pronostico y tratamiento en pacientes con enfermedad cardiovascular y falla cardiaca y en algunos estudios se han relacionado los valores postoperatorios de pacientes con estenosis aortica sometidos a cirugía de remplazo valvular. En los estudios hechos con BNP los niveles están relacionados a la severidad de la enfermedad, síntomas y desenlaces de la enfermedad.

En pacientes con estenosis aortica ya se ha buscado la correlación que existe entre el desarrollo de la sintomatología con los valores de BNP, así como alteraciones ecocardiográficas como HVI, Función VI, y severidad de la EAo. En la reciente actualización de las guías europeas para el manejo de la estenosis aortica, unos valores elevados de BNP se agrego como recomendación clase 2ª *nivel de evidencia C para realizar SAVR en pacientes asintomáticos.

El papel específico de los cambios en los niveles de BNP y NT-proBNP en respuesta al reemplazo de la válvula aórtica, así como las implicaciones pronosticas de la elevación persistente de estos biomarcadores después del reemplazo valvular aórtico, no está bien definido. Motivo por el cual se decide realizar este protocolo de investigación.

Planteamiento del problema

En los pacientes con estenosis aórtica severa en los cuales se cuenta con alto riesgo quirúrgico acorde a escalas de valoración como STS y Euroscore II, el tratamiento de elección es a través de implante percutaneo de valvula aortica, se ha demostrado la utilidad de este tratamiento con pacientes que cumplen criterios de severidad a pesar de encontrarse asintomáticos, condicionando mejora en pronóstico a largo plazo. Existen parametros ecocardiograficos que pueden ser utiles para la valoración pronóstica a largo plazo como el pico de velocidad del chorro aórtico, FEVI, tasa de progresión hemodinámica, aumento del gradiente medio > 20 mmHg durante el ejercicio, HVI excesiva, SLG del VI anormal e HAP, sin embargo no se conoce cual es el impacto de estas variables como



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

marcadores de seguimiento en la presencia de eventos cardiovasculares mayores a 1 año de seguimiento.

El péptido natriurético cerebral ha demostrado ser un marcador de respuesta a tratamiento y pronóstico en pacientes que cuentan con insuficiencia cardíaca y valvulopatías, se conoce que la disminución de los valores séricos de este marcador posterior a implementar tratamiento médico óptimo mejora la sintomatología, disminuye las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y tiene impacto en la disminución de la mortalidad. Sin embargo, no se cuenta con información acerca del impacto de la disminución o cambio en los niveles séricos de BNP antes y después de TAVR.

Pregunta de investigación:

- ¿Cuál es el valor del pro- BNP para predecir la presencia de MACE en pacientes con Estenosis Aórtica severa asintomática sometidos a TAVR a un año de seguimiento?

Justificación

Se ha demostrado que en pacientes con estenosis aórtica severa sintomática el tratamiento con implante percutáneo de válvula aórtica disminuye la mortalidad de causa cardiovascular, mejora la sintomatología, calidad de vida y disminuye las hospitalizaciones secundarias a insuficiencia cardíaca. Sin embargo de un 25% a 50% de los pacientes sometidos a este procedimiento presentan aún rehospitalizaciones por insuficiencia cardíaca crónica. Se ha documentado que el mayor número de hospitalizaciones por esta causa se ha asociado de manera directa con la mortalidad a largo plazo. Conocer aquellos parámetros bioquímicos y ecocardiográficos que sean predictores de eventos cardiovasculares mayores nos permitirá evaluar de manera más juiciosa e individualizada a los diferentes pacientes con la finalidad de escoger con mayor certeza la mejor prótesis valvular posible para el paciente. De igual manera, nos permitirá inferir el resultado de éxito previsto para la terapia percutánea y justificar de esta manera los posibles desenlaces presentados a largo plazo por los pacientes.

La realización de este protocolo permitirá determinar si estos datos se pueden aplicar de manera más amplia a los pacientes con menor riesgo y, en última instancia, si existen umbrales de BNP y otros biomarcadores en pacientes con estenosis aórtica asintomática que podrían requerir una intervención temprana.

Hipótesis

H1. Los mayores niveles de BNP previo y posterior al implante percutáneo de válvula aórtica están asociados a mayor riesgo de presentar infarto agudo de miocardio, muerte por causa cardiovascular o evento cerebrovascular isquémico a 1 año de seguimiento.

H0. Los mayores niveles de BNP previo y posterior al implante percutáneo de válvula aórtica no están asociados a mayor riesgo de presentar infarto agudo de miocardio, muerte por causa cardiovascular o evento cerebrovascular isquémico a 1 año de seguimiento.



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

Objetivo General

Determinar si los mayores niveles de pro-BNP previos y posteriores a reemplazo valvular aórtico transcatóter se encuentran asociados a mayor presencia de MACE en pacientes con EAo severa asintomática a un año de seguimiento.

Objetivos específicos

1. Comparar los valores en nivel de BNP en contra de los parámetros ecocardiográficos como: velocidad del jet de estenosis, gradiente medio, área valvular a través de ecuación de continuidad, radio de velocidad aortica, área valvular por planimetría, porcentaje de pérdida de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo, gradiente de presión recuperado, índice de pérdida de energía, impedancia válvulo- arterial, y resistencia de la válvula aortica; son útiles para predecir el riesgo de aparición de MACE a 1 año de seguimiento.
2. Determinar si los parámetros ecocardiográficos (velocidad del jet de estenosis, gradiente medio, área valvular a través de ecuación de continuidad, radio de velocidad aortica, área valvular por planimetría, porcentaje de pérdida de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo, gradiente de presión recuperado, índice de pérdida de energía, impedancia válvulo- arterial, y resistencia de la válvula aortica) y/o los niveles de pro-BNP se correlacionan con la aparición de síntomas durante el seguimiento de los pacientes con EAo severa.
3. Determinar las características clínicas y demográficas de la población de estudio.
4. Determinar si existe asociación entre los parámetros ecocardiográficos (velocidad del jet de estenosis, gradiente medio, área valvular a través de ecuación de continuidad, radio de velocidad aortica, área valvular por planimetría, porcentaje de pérdida de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo, gradiente de presión recuperado, índice de pérdida de energía, impedancia válvulo- arterial, y resistencia de la válvula aortica) y mayor mortalidad en pacientes con EAo asintomática.



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

Metodología

DISEÑO

Estudio de cohorte retrospectiva, longitudinal.

Población

Pacientes que cuenten con diagnóstico de estenosis aórtica severa asintomática, que se hayan realizado implante percutáneo de válvula aórtica atendidos en consulta externa, área de hospitalización de cardiología y unidad de cuidados coronarios en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE, Ciudad de México, México.

No existe algún estudio similar reportado en la literatura por lo cual se realizará un estudio piloto, a través del cual se realizará posteriormente un nuevo cálculo de la muestra, para posteriores desenlaces planteados en la línea de investigación.

Se analizarán a 114 pacientes mayores de 18 años, los cuales acepten participar en el protocolo de estudio, que cuenten con diagnóstico de estenosis aórtica severa y se les haya implantado una válvula aórtica percutánea.

REGISTRO DE VARIABLES

Numero de ingresos y días hospitalarios, a los 3 meses desde implante transcater de válvula aórtica por eventos cardiovasculares mayores.

Nivel de BNP previo a colocación de válvula aórtica percutánea.

Nivel de BNP 3 meses del implante percutáneo de válvula aórtica.

Valores medidos de los parámetros ecocardiográficos de función ventricular y valvular a los 3 meses del implante percutáneo de válvula aórtica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el programa IBM SPSS Statistics versión número 25 para realizar el análisis estadístico.

Las variables cuantitativas se expresaron en medias y desviación estándar, o medianas y rango intercuartilar. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Se realizó una tabla de las características basales de la muestra de estudio.

Para comparar medias en dos muestras relacionadas se utilizó el estadístico T- student pareada para muestras relacionadas en variables cuantitativas paramétricas, en las variables cuantitativas relacionadas no paramétricas se utilizó el estadístico de Wilcoxon para muestras relacionadas.

Se usará como intervalo de confianza al 95% y valor de p significativo < 0.05, con potencia del estudio al 80%.



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Criterios de Inclusión

- Pacientes que cumplan con criterios diagnósticos de estenosis aórtica severa con flujo y gradiente aumentado acorde a la clasificación de ESC y AHA/ACC.
 - Válvula aórtica con área valvular $< 1 \text{ cm}^2$
 - Gradiente medio $> 40 \text{ mmHg}$
 - Velocidad máxima $> 4 \text{ m/s}$
- Pacientes a los cuales se realice TAVR.
- Pacientes mayores de 18 años.

Criterios de exclusión

- Pacientes que se realice cirugía de sustitución valvular aórtica.
- Pacientes embarazadas
- Pacientes con enfermedad renal crónica con tasa de filtrado glomerular $< 60 \text{ ml/kg/1.73m}^2$
- Pacientes con insuficiencia hepática CHILD PUG B ó C.
- Paciente con neoplasia activa al momento del protocolo de estudio.
- Paciente con cualquier tipo de choque al momento del enrolamiento.
- Pacientes que se rehúsen a participar en el estudio.
- Pacientes que se encuentren con muerte cerebral o alteración neurológica.

Criterios de eliminación

- Pacientes con deseo de retirar su consentimiento informado
- Pacientes que fallezcan por causas no cardíacas durante el desarrollo de este seguimiento
- Pacientes que no cumplan los 12 meses de seguimiento.



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

DEFINICION CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE VARIABLES

INDEPENDIENTES:

- BNP
Tipo: cuantitativa continua
Definición: Valor sérico de péptido natriuretico cerebral al inicio del protocolo, a los 45 días, 3 meses, 6 meses y 12 meses.
Técnica de medición: Medición de valor sérico en laboratorio especializado.
Valor: pg/ml
- FEVI
Tipo: cuantitativa discreta
Definición: porcentaje de volumen expulsado del ventriculo izquierdo durante la sístole.
Técnica de medición: Medición de a través de ecocardiografía transtorácica o tranesofágica
Valor: Porcentaje
- Volumen sistólico
Tipo: cuantitativa discreta
Definición: volumen de sangre expulsada del ventriculo izquierdo durante la sístole ventricular.
Técnica de medición: Medición de a través de ecocardiografía transtorácica o tranesofágica
Valor: mililitros
- Velocidad del jet de estenosis
Tipo: cuantitativa continua
Definición: Medición directa de la velocidad expresado en metros/ segundo (punto de corte de severidad: 4.0).
Técnica de medición: Medición de a través de ecocardiografía transtorácica o tranesofágica
Valor: m/s
- Gradiente medio de válvula aortica
Tipo: cuantitativa discreta
Definición: Medición del gradiente medio de presión medido con la formula $\Delta P = \frac{\sum 4v^2}{N}$
(punto de corte de severidad: 40).
Técnica de medición: Medición de a través de ecocardiografía transtorácica o tranesofágica
Valor: mmHg.



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

- Área valvular a través de ecuación de continuidad
Tipo: cuantitativa continua
Definición: Medición del área valvular a través de la fórmula $AVA = (CSA_{LVOT} \times VTI_{LVOT}) / VTI_{AV}$ (punto de corte de severidad: 1.0).
Técnica de medición: Medición de a través de ecocardiografía transtorácica o tranesofágica
Valor: cm^2
- Radio de velocidad aórtica
Tipo: cuantitativa continua
Definición: Medición del radio de velocidad aórtica con la fórmula $VR = V_{LVOT} / V_{AV}$ (punto de corte de severidad: 0.25).
Técnica de medición: Medición de a través de ecocardiografía transtorácica o tranesofágica
Valor: Numérico
- Área valvular por planimetría
Tipo: cuantitativa continua
Definición: Medición del área valvular aórtica a través de ECOTT, ECOTE o ECO 3D (punto de corte de severidad: 1.0).
Técnica de medición: Medición de a través de ecocardiografía transtorácica o tranesofágica
Valor: cm^2
- Porcentaje de pérdida de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo
Tipo: cuantitativa discreta
Definición: Medición de pérdida de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo a través de la fórmula $\%SWL = (\Delta P / \Delta P + SBP) \times 100$ (punto de corte de severidad: 25).
Técnica de medición: Medición de a través de ecocardiografía transtorácica o tranesofágica
Valor: %
- Gradiente de presión recuperado
Tipo: cuantitativa discreta
Definición: Medición de gradiente de presión recuperado a través de la fórmula $P_{distal} - P_{VC} = 4v^2(AVA/AoA) (1 - AVA/AoA)$
Técnica de medición: Medición de a través de ecocardiografía transtorácica o tranesofágica
Valor: mmHg
- Índice de pérdida de energía
Tipo: cuantitativa continua
Definición: Medición de índice de pérdida de energía a través de la fórmula $ELI = ((AVA - AoA) / (AoA - AVA)) / BSA$ (punto de corte de severidad: 0.5).
Técnica de medición: Medición de a través de ecocardiografía transtorácica o tranesofágica
Valor: cm^2/m^2



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

- Impedancia válvulo- arterial
Tipo: cuantitativa discreta
Definición: Medición de impedancia valvulo -arterial a través de la fórmula $Z_{VA} = \Delta P_{act} + SBP / SVI$ (punto de corte de severidad: 5).
Técnica de medición: Medición de a través de ecocardiografía transtorácica o tranesofágica
Valor: mmHg/mL/m²
- Resistencia de la válvula aortica
Tipo: cuantitativa discreta
Definición: Medición de la resistencia de la válvula aórtica a través de la fórmula $AVR = \Delta P / Q = (4v^2 / r_{LVOR}^2 (V_{LVOR})) 1333$ (punto de corte de severidad: 280).
Técnica de medición: Medición de a través de ecocardiografía transtorácica o tranesofágica
Valor: Dynes/s/cm²

DEPENDIENTES

- Compuesto cardiovascular primario:
Tipo: Categorica dicotomica.
Definición: Presencia de infarto agudo de miocardio, muerte por causa cardiovascular o evento cerebrovascular,
Técnica de medición: ausencia o presencia del evento de interés.
Valor: 1= presente, 0= ausente.
- Mortalidad por causa cardiovascular:
Tipo: Categorica dicotomica.
Definición: Mortalidad secundaria infarto agudo de miocardio, evento cerebrovascular, tromboembolia pulmonar o disección aórtica.
Técnica de medición: ausencia o presencia del evento de interés.
Valor: 1= presente, 0= ausente.
- Infarto agudo de miocardio:
Tipo: Categorica dicotomica.
Definición: Presencia de infarto de miocardio acorde a la cuarta defición internacional de infarto.
Técnica de medición: ausencia o presencia del evento de interés.
Valor: 1= presente, 0= ausente.
- Evento cerebrovascular isquémico:
Tipo: Categorica dicotomica.
Definición: presencia de evento cerebrovascular de tipo embolico que condiciona isquemia cerebral irreversible.
Técnica de medición: ausencia o presencia del evento de interés.
Valor: 1= presente, 0= ausente.



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

- Rehospitalización por causa cardiovascular:
Tipo: Categórica dicotómica.
Definición: nueva hospitalización presentada durante el seguimiento por presencia de causa cardiovascular, como síndrome coronario agudo, tromboembolia pulmonar, evento cerebrovascular, insuficiencia cardíaca aguda.
Técnica de medición: ausencia o presencia del evento de interés.
Valor: 1= presente, 0= ausente.
- Rehospitalización por insuficiencia cardíaca:
Tipo: Categórica dicotómica.
Definición: presencia de insuficiencia cardíaca NYHA III o IV, que condicione o requiera hospitalización durante el periodo de seguimiento.
Técnica de medición: ausencia o presencia del evento de interés.
Valor: 1= presente, 0= ausente.

VARIABLES PARAMÉTRICAS

Edad, Peso, Talla, Superficie corporal, Leucos, Hb, Hto, Tasa de filtrado glomerular, Albumina, Dd – dd post, Ds pre - ds post, Rel e/a post, Vtd- vtd post, Strain pre - strain post, Fevd pre - fevd post, Onda s pre - onda s post, Fac pre - fac post, Senos pre - senos post, Ust pre - ust post, Ao asc pre - ao asc post, Cayado pre - cayado post.

VARIABLES NO PARAMÉTRICAS

Bnp previo ****shapiro wilks, Bnp post **** shapiro wilks, Imc, Profundidad mm, Vmax procedimiento, Gmed procedimiento, FEVI procedimiento, Días hospitalización, Plaquetas, Tp, Inr, ttp, Bun, Glucosa, Creatinina, Alt, Ast, Fa, Ct, Tg, Ldl, Hdl, Hb1ac, Tsh, Lavi pre, Vts pre, Imvi pre, Fevi pre, Vs pre, Rel a/e pre - rel a/e post, E/e pre - e/e post, Tsvi pre - tsvi post, Tapse pre - tapse post, Tei pre - tei post, Anillo ao pre - anillo ao post, Psap pre - psap post, Avas pre - avas post, Avas indexada pre, Grad max pre - gmax post, Grad med pre - gmed post, Vmax pre - vmax post, Lavi post, Septum - septum post, Pp pre - pp post, Vts post, Imvi post, Fevi post, Vs post, Gc pre - gc post, Ic pre - ic post, Profundidad de implantación mm, Vmax post implantación, G med post implante, Fevi post implante

Esquematización de procedimientos realizados durante el protocolo de investigación

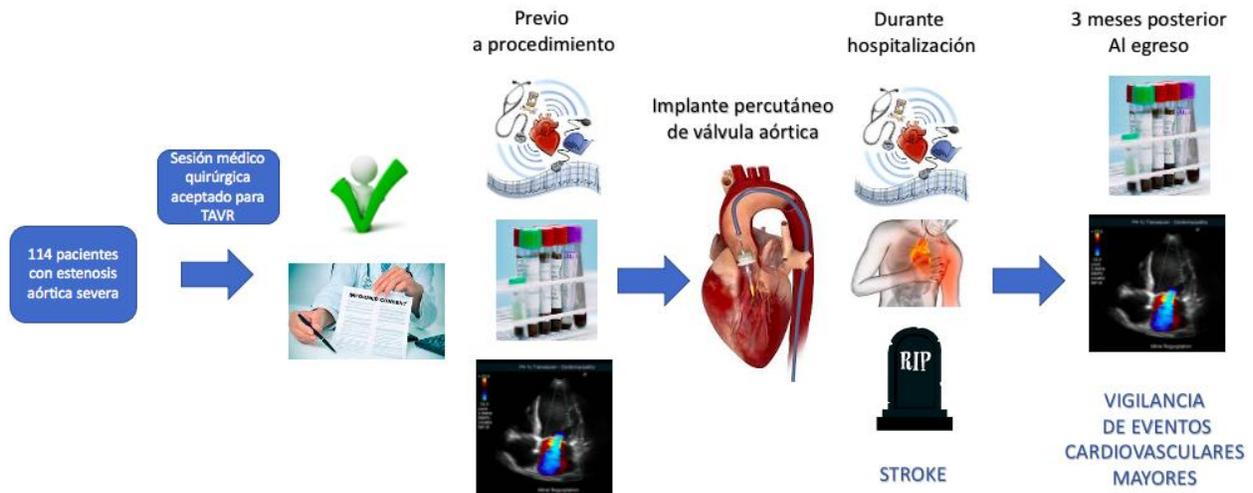
Debido a que todo el estudio comprende 3 meses de seguimiento, las actividades se realizarán como se muestra en la **Tabla 2**, a partir del inicio en la redacción del protocolo de investigación.

Tabla 2. Variables a evaluar de acuerdo al tiempo de medición durante la intervención.

Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología

Variable	Inicial	Hospitalización	Seguimiento
Medidas antropométricas	Si	No	No
Bioquímicos y Clínicos	Si	No	Sí
Ecocardiograma transtoracico	Si	No	Sí
Días de estancia hospitalaria	No	Si	No
Mortalidad hospitalaria	No	Si	No
Causa del egreso	No	Si	No
Complicaciones durante la estancia	No	Si	No
Mortalidad posterior al egreso	No	No	Si
Reingreso hospitalario	No	No	Si

Imagen 1. Esquema de procedimiento del protocolo de investigación



Técnicas y procedimientos a emplear.

Se recabarán los datos del sistema de expediente electrónico SIAH del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, se contará con el apoyo de consulta externa, área de hospitalización de Cardiología y unidad de cuidados coronarios para enrolamiento de pacientes y se evaluarán las variables previamente descritas posterior a los 3 meses del egreso.



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

ASPECTOS ÉTICOS.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es prospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki y a los lineamientos establecidos por la Institución en materia de manejo de información del expediente clínico y de investigación clínica. El presente estudio se limitó a la recolección de información del expediente clínico, y documentación de las ya previamente programadas evaluaciones de la Clínica de día de Insuficiencia cardíaca, se solicitó firma de carta de consentimiento informado.

Durante el desarrollo del proyecto, todas las determinaciones y procesos se realizarán bajo las normas, estatutos pre-establecidos y dictaminadas por el Comité de Ética y Bioseguridad de este Hospital. Los riesgos potenciales de la intervención serán dados a conocer a los voluntarios antes de ser incluidos en el protocolo, los cuales incluyen:

- a) De la toma de muestra. En el periodo de medición (ingreso hospitalario) se requiere la toma de muestra sanguínea que comprende aproximadamente 60 ml, con los riesgos propios de la extracción sanguínea tales como hematomas y la eliminación de riesgos de contagio por la utilización de material plástico desechable nuevo en cada sujeto y en cada toma.
- b) Se realizará manejo con anonimato de los pacientes que acepten participar en el protocolo de investigación, con uso responsable y ético de la información obtenida en la hoja de recolección de datos.

Consentimiento informado.

En anexo.



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

Previo a enrolamiento de paciente captado en consulta de cardiología, área de hospitalización de cardiología y/o unidad de cuidados coronarios, se solicitará consentimiento y autorización a los pacientes que formarían parte del protocolo de estudio, informándoles de los beneficios y riesgos probables presentados durante su participación en el estudio.

La información personal y ficha de identificación no será utilizada o divulgada para el protocolo de estudio o el proceso de reporte de resultados.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

El estudio se ajusta a las normas de la comisión de seguridad y salvaguardas.

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

Recursos disponibles

Se cuenta con los recursos humanos requeridos para el buen desarrollo del proyecto. Dentro del grupo de investigación están el Dr. César Leonardo González Aguilar, Médico Residente de Cardiología en CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.

La Dra. Julieta Danira Morales Portano médico de base y Coordinador de investigación de Cardiología, quién cuenta con amplia experiencia en el diseño y análisis de estudios de investigación. Se cuenta con las instalaciones necesarias para el procesamiento de las muestras.

Debido a que los estudios de laboratorio necesarios para la valoración habitual de pacientes con estenosis aórtica severa son obtenidos de manera rutinaria al ingreso hospitalario, no será necesario obtener recursos externos para su realización. No se generará gastos extra a los pacientes resultado de su participación en este protocolo de investigación.

Recursos a solicitados

Se solicita acceso a el expediente clínico y a la visita hospitalaria del paciente para el llenado completo de la hoja de recolección de datos.



**Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología**

Cronograma de actividades

Tabla 2. Actividades a realizar en el periodo del estudio. Diagrama de Gant.

FASE DEL PROTOCOLO/MESES	OCTUBRE- NOVIEMBRE 2019	DICIEMBRE 2020 A FEBRERO 2022	MARZO 2022 A ABRIL 2022	MAYO DEL 2022	JUNIO- AGOSTO 2022
PREPARACION Y REGISTRO DEL PROTOCOLO	XXX				
RECABAR DATOS		XXXX			
ANALISIS DE LA INFORMACION			XXX	XXX	
REPORTE FINAL DE TESIS				XXX	
LIBERACION TESIS					XXX

RESULTADOS ESPERADOS Y PRODUCTOS ENTREGABLES

Tesis para optar a subespecialización de Cardiología en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO.

El presente estudio pretende evaluar si existe asociación de parámetros hemodinámicos no invasivos por ecocardiograma y valores de pro-BNP pre y post como factores predictores de MACE a 1 año en pacientes con estenosis Aortica severa asintomatica sometidos a TAVR. Sin que este tenga repercusión clínica negativa en cuanto a efectos secundarios en los pacientes tratados en consulta externa, hospitalización de cardiología y unidad de cuidados coronarios de CMN 20 de Noviembre.

Presentación en el congreso de Cardiología

Preparación para su publicación en revista indexada.



**Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología**

PERSPECTIVAS.

Fomentar la formación de proyectos de investigación como plataforma de grandes proyectos generadores de nueva información científica, para trabajos potenciales de publicaciones en revista científicas médicas indexadas a nivel nacional e internacional.

Generar conocimiento a través del método científico con la finalidad de esclarecer las dudas existentes con respecto a este tipo de enfermedades.

Generar nuevas hipótesis secundarias al nuevo conocimiento generado en esta intervención para mejorar la atención y pronóstico de los pacientes en nuestro centro y a nivel mundial.

DIFUSIÓN.

Nombre del Fondo	No aplica
Nombre del Laboratorio	No aplica
Nombre de la Institución u Organismo	ISSSTE (Instituto de Seguridad Social de los Trabajadores al Servicio del Estado)



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

Resultados

Se enrolaron a 114 pacientes de manera consecutiva que acudieron con estenosis aortica severa sintomática para formar parte del estudio desde el 1 de marzo del 2020 al 1 de marzo del 2022, se dio seguimiento de las características clínicas y bioquímicas durante la hospitalización y seguimiento a más de 3 meses posterior al procedimiento.

Características generales de la muestra

De los 114 pacientes ingresados al protocolo el 42.1% (48) pertenecieron al género femenino, la edad promedio fue 74.3 ± 7.38 años, la media peso fue 71.02 ± 13.3 kilogramos, la media de talla fue 1.61 ± 0.08 metros; el IMC promedio encontrado 26.6 ± 5.17 kg/m², el 42.1% (48 pacientes) se encontraron en sobrepeso y seguidos de 36% (41 pacientes) en peso normal, solo el 5.3% (6) de los pacientes presentaron obesidad grado II.

La media de superficie corporal fue 1.77 ± 0.19 m². Con respecto a las comorbilidades presentadas previas al ingreso la hipertensión arterial sistémica fue la más prevalente correspondiendo a 68.4% (78 pacientes), seguido de diabetes tipo 2 con 43.9% (50 pacientes) y tabaquismo con 40.4% (46 pacientes). De los pacientes que acudieron con Diabetes tipo 2 solo el 14% de los pacientes (16) se encontraban en tratamiento con insulina basal. De los pacientes estudiados el 40.3% refirió contar con historia cardiovascular previa. 16 pacientes (14%) habían presentado infarto de miocardio previo, 1 paciente (0.9%) presentó un evento cerebrovascular isquémico y 8 pacientes (7.0%) fueron sometidos a cirugía de revascularización coronaria y 12.3% (14 pacientes) se realizó intervención coronaria percutánea previa al ingreso hospitalario. Con respecto a los trastornos de la conducción 9 pacientes (7.9%) contaban con diagnóstico previo de fibrilación auricular o flutter y 7 pacientes (6.1%) se les había implantado marcapasos definitivos por trastornos de la conducción. Al evaluar los electrocardiogramas de ingreso, se encontraron a 7 pacientes que contaban con PR mayor a 200 milisegundos y 16 pacientes contaban con PR igual a 200 mseg. 10 pacientes (30.3%) contaban con Bloqueo completo de rama derecha, seguido de bloqueo completo de rama izquierda (9 pacientes (27.2%)). Del total de electrocardiograma tomados el 28.9% (33 pacientes) contaban con algún trastorno de la conducción previo.

Con respecto a la sintomatología asociada a estenosis aórtica severa, el síntoma mas frecuentemente presentado fue disnea, al menos el 53.5% de los pacientes (61) se encontraban en clase II de la New York Heart Association, el 40.4% (46 pacientes) se presentaron con mayor deterioro de clase funcional clasificándose en clase III, solo 1 paciente (0.9%) se presentó en clase funcional IV. 50 pacientes (43.9%) presentaron episodios de dolor precordial y solo 26 pacientes (22.8%) se presentaron con episodios de síncope.

Acorde a las grandes series de pacientes, el 83.3% (95 pacientes) se clasificaron como D1 de acuerdo a la clasificación de la AHA/ACC, el 13.2% (15) se clasificó en clase D2 y tan solo 4 pacientes (3.5%) como clase D3. Los datos descritos se encuentran detallados en la Tabla 3.



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología

Tabla 3. Características generales de la muestra de estudio

VARIABLE	Pacientes (n = 114)
Edad	74.3 ± 7.38
Género	
- Femenino	48 (42.1%)
- Masculino	66 (57.9%)
Peso	71.02 ± 13.3
Talla	1.61 ± 0.08
IMC	26.6 ± 5.17
Grado IMC	
- Normal (<25)	41 (36%)
- Sobrepeso	48 (42.1%)
- Obesidad grado I	19 (16.7%)
- Obesidad grado II	6 (5.3%)
Superficie corporal	1.77 ± 0.19
Diabetes tipo 2	50 (43.9%)
- Manejo con insulina	16 (14%)
Hipertensión arterial	78 (68.4%)
Dislipidemia	38 (33.3%)
Tabaquismo	46 (40.4%)
EPOC	8 (7.0%)
Cirugía cardíaca previa	8 (7.0%)
ICP previa	14 (12.3%)
EVC previo	1 (0.9%)
IAM previo	16 (14%)
FA/Flutter previo	9 (7.9%)
Marcapasos previo	7 (6.1%)
Clase funcional previa	
- I	6 (5.3%)
- II	61 (53.5%)
- III	46 (40.4%)
- IV	1 (0.9%)
Sincope	26 (22.8%)
Angina	50 (43.9%)
Grado estenosis aortica AHA/ACC	
- D1	95 (83.3%)
- D2	15 (13.2%)
- D3	4 (3.5%)
PR previo	
Trastorno de la conducción previo	33 (28.9%)
- BCRDHH	10 (30.3%)
- BCRIHH	9 (27.2%)
- BLOQUEO FASCICULAR	1 (3.0%)
- BLOQUEO AV 1ER GRADO	6 (18.1%)
- BLOQUEO AV 1ER GRADO + BCRDHH	6 (18.1%)



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

Con respecto a las características de las muestras de laboratorio, las medias y medianas de la biometría hemática, pruebas de funcionamiento renal y pruebas de funcionamiento hepático se encontraron dentro de parámetros normales, los datos bioquímicos se describen en la Tabla 2. Los marcadores metabólicos estudiados mostraron que los valores de medias de LDL se encontraban en la normalidad (74.9 ± 37.1), el HDL se encontraba cercano al límite inferior de la normalidad (36.6 ± 14.6); Llama la atención que con respecto a la disglucemia la media de hemoglobina glucosilada se encontraba en $6.1 \pm 1.18\%$, los valores promedio de TSH, se encontraron dentro de metas control (2.37 ± 5.9), la mediana de BNP al ingreso fue de 1338 ± 13231 y los valores de troponina I se encontraron dentro de parámetros normales (24.45 ± 6628). Se resumen los parámetros comentados en la Tabla 4.

Tabla 4. Características bioquímicas de la muestra de estudio

VARIABLE	Pacientes (n = 114)
Leucocitos	7.06 ± 2.81
Hemoglobina	12.8 ± 2.01
Hematocrito	38.6 ± 2.01
Plaquetas	199 ± 383
Tiempo de protrombina	11.8 ± 16.7
INR	1.0 ± 1.7
Tiempo parcial de tromboplastina	26.8 ± 21.7
Nitrógeno ureico sanguíneo	19 ± 64
Glucosa	91 ± 244
Creatinina	0.94 ± 8.34
Tasa del filtrado glomerular	71.4 ± 25.0
ALT	26 ± 25.7
AST	28.5 ± 20.9
Albumina	3.73 ± 0.47
Fosfatasa alcalina	93.5 ± 43.6
Colesterol total	130.5 ± 42.7
Triglicéridos	98 ± 51.9
LDL	74.9 ± 37.1
HDL	36.6 ± 14.6
Hemoglobina glucosilada	6.1 ± 1.18
TSH	2.37 ± 5.9
BNP	1338 ± 13231
Troponina I	24.45 ± 6628

Características de la válvula implantada

En nuestro centro la válvula aórtica protésica más implantada fue el dispositivo de Edwards sapien 3 en 50% de los pacientes (57), seguido de la válvula Evolut pro R en 39.5% (45 pacientes). Se implantaron las válvulas Accurate Neo y Portico en 5.3% (6 pacientes) cada una. El tamaño de válvula más necesitado fue número 26 en 32.5% (37 pacientes), seguido



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

de número 29 en 27.2% (29 pacientes) y de número 23 en 21.1% (24 pacientes). La mitad de los pacientes recibieron una válvula auto expandible y la otra mitad balón expandible.

Dentro de los parámetros de importancia en la medición justo posterior al implante de la válvula, el promedio de la profundidad de implantación fue 3.0 ± 2.09 mm, La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo inmediata es de $60 \pm 12.9\%$; La velocidad máxima resultado fue de 1.63 ± 3.4 m/seg y el gradiente medio promedio fue de 6.0 ± 4.43 mmHg. Los parámetros mencionados se encuentran resumidos en la Tabla 5.

Al contar con pacientes comorbidos y con la tecnología necesaria para otorgar tratamiento en diversas patologías de cardiología, nuestro centro realiza de manera frecuente procedimientos híbridos. El 28.9% de los pacientes (33) fueron sometidos a algún otro procedimiento intervencionista además del implante percutáneo de la válvula aórtica. El 26.3% (30 pacientes) requirieron someterse a intervención coronaria percutánea y el 2.6% (3 pacientes) recibieron implante de oclisor de orejuela izquierda por encontrarse en fibrilación auricular de alto riesgo trombótico y hemorrágico.

Tabla 5. Características del procedimiento en la muestra de estudio

VARIABLE	Pacientes (n = 114)
Válvula implantada	
- Accurate neo	6 (5.3%)
- Portico	6 (5.3%)
- Edwards Sapien	57 (50%)
- Evolut pro R	45 (39.5%)
Tamaño	
- 20	6 (5.3%)
- 23	24 (21.1%)
- 25	2 (1.8%)
- 26	37 (32.5%)
- 27	2 (1.8%)
- 29	31 (27.2%)
- 30	1 (0.9%)
- 34	11 (9.6%)
Tipo de válvula implantada	
- Auto expandible	57 (50%)
- Balón expandible	57 (50%)
Profundidad de implantación	3.0 ± 2.09
Velocidad máxima	1.63 ± 3.4
Gradiente medio	6.0 ± 4.43
FEVI posterior a implante	60 ± 12.9
Procedimiento híbrido	33 (28.9%)
Tipo de procedimiento híbrido	
- TAVR + ICP	30 (26.3%)
- TAVR + OCLUSOR	3 (2.6%)

Complicaciones del procedimiento inmediatas y durante la hospitalización



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

Dentro de las complicaciones inmediatas asociadas al procedimiento se catalogó a los pacientes como procedimiento exitoso. Se observó fuga paravalvular en 33 pacientes (28.9%) de los cuales 28 pacientes (24.6%) se clasificaron como leve y solo 5 pacientes (4.4%) se catalogaron como fuga moderada.

Llama la atención que poco más de la mitad (51.8%) de los pacientes se presentaron con nuevas alteraciones de la conducción. De los cuales el 43.9% (50 pacientes) requirieron el implante de marcapasos temporal transvenoso y solo el 21.1% de todos los pacientes requirieron el implante de marcapasos definitivo antes del egreso hospitalario. De las nuevas alteraciones de la conducción la más prevalente fue el bloqueo auriculoventricular de tercer grado con 15.8%, seguido inmediatamente del bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His con 17.5% y posteriormente del bloqueo AV de primer grado con 11.4%.

De las complicaciones vasculares el 29.8% (34 pacientes) cursó con alguna eventualidad en la integridad vascular, de los cuales 10% de los pacientes presentaron descenso de más de 3 g/dl de hemoglobina y el 7.0% (8 pacientes) requirieron tratamiento quirúrgico por parte de angiología. El 23.4% de los pacientes se reportaron con evidencia de hematoma en sitio de punción que no comprometió la extremidad o no requirió tratamiento especializado.

Con respecto a los eventos cardiovasculares mayores el más frecuente fue episodio de evento cerebrovascular isquémico posterior al procedimiento correspondiente al 6.1% de la muestra (7 pacientes), seguido inmediatamente de infarto agudo de miocardio nuevo en 2 pacientes (1.8%); solo 1 paciente (0.9% de la muestra) presentó muerte durante el procedimiento debido a choque cardiogénico y episodio de fibrilación ventricular. Durante la hospitalización se reportaron a 30 pacientes (26.3%) con lesión renal aguda. El 20.2% de los pacientes cumplieron criterios para choque cardiogénico y del cumulo de pacientes muestra solo el 7.9% (9 pacientes) presentaron muerte durante la hospitalización. Las complicaciones y eventualidades se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6. Complicaciones del procedimiento durante la hospitalización en la muestra de estudio

VARIABLE	Pacientes (n = 114)
Fuga paravalvular	33 (28.9%)
- Grado de fuga paravalvular	
LEVE	28 (24.6%)
MODERADA	5 (4.4%)
Alteración nueva de la conducción	59 (51.8%)
- BCRIHH	20 (17.5%)
- BCRDHH	4 (3.5%)
- BAV 1ER GRADO	13 (11.4%)
- BAV 2DO GDO MOBITZ 1	0 (0.0%)
- BAV 2DO GDO MOBITZ 2	3 (2.6%)
- BAV 3ER GRADO	18 (15.8%)
Marcapasos temporal	50 (43.9%)
Marcapasos definitivo	24 (21.1%)
Complicación vascular	34 (29.8%)



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología

- Requirió tratamiento por angiología	8 (7.0%)
- Descenso Hb > 3 g/dl	10 (8.8%)
EVC nuevo	7 (6.1%)
IAM nuevo	2 (1.8%)
Lesión renal aguda	30 (26.3%)
Choque cardiogénico	23 (20.2%)
Muerte en procedimiento	1 (0.9%)
Muerte durante hospitalización	9 (7.9%)

El promedio en días de estancia hospitalaria fue 17.16 ± 10.4 días, siendo egresados por mejoría el 91% de los pacientes. Al egreso se envió a domicilio con tratamiento antiagregante doble compuesto por ácido acetil salicílico más clopidogrel al 92.1% de los pacientes. El 16.7% de los pacientes recibió tratamiento anticoagulante concomitante ya sea por fibrilación auricular o por contar con alguna válvula mecánica adicional.

Posterior al egreso se continuó seguimiento en consulta externa de cardiología y vía llamada telefónica, manteniéndose en clase funcional I de la NYHA aproximadamente 88.3%. 14 pacientes (12.3%) requirieron una nueva hospitalización en nuestro centro, de los cuales la causa fue de etiología no cardíaca en 6 pacientes y 7 pacientes se hospitalizaron por causa cardiovascular. A 3 pacientes 2.6% se les implanto marcapasos definitivo como complicación tardía del implante de la válvula aórtica percutánea, se egresaron sin complicaciones. Se presentó 1 episodio posterior al egreso de evento cerebrovascular hemorrágico y 1 hospitalización por fibrilación auricular de respuesta ventricular rápida e inestabilidad. Dos de los pacientes acudieron a atención por presentar endocarditis de válvula nativa o bacteremia. De los pacientes que presentaron nueva hospitalización 2 se egresaron por defunción, perteneciendo al grupo de pacientes de hospitalización por etiología no cardíaca. Las características mencionadas se plasman en la Tabla 7.

Tabla 7. Características de los pacientes al egreso hospitalario y seguimiento posterior

VARIABLE	Pacientes (n = 114)
Días de estancia hospitalaria	17.16 ± 10.4
Tratamiento anti-agregante doble	105 (92.1%)
Tratamiento con anticoagulación	19 (16.7%)
Nueva hospitalización	14 (12.3%)
Causa de hospitalización	
- Marcapasos	3 (2.6%)
- Endocarditis	2 (1.8%)
- EVC	1 (0.9%)
- Arritmia	1 (0.9%)
- Causa no cardíaca	6 (5.4%)
Días de nueva hospitalización	1.06 ± 4.1
Tipo de alta de nueva hospitalización	



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología

- Mejoría	12 (10.5%)
- Defunción	2 (1.8%)

Se realizó ecocardiograma transtorácico en todos los pacientes ingresados previo al implante de la válvula aórtica percutánea, se realizó ecocardiograma transesofágico únicamente a los pacientes que se considero por parte del laboratorio de nuestro hospital necesario realizar una evaluación adicional. Se realizaron mediciones de función sistólica y diastólica tanto de ventrículo izquierdo como derecho, se evaluó a cada paciente de acuerdo a la severidad de la valvulopatía aórtica y clasificó de acuerdo a la escala de la AHA/ACC, para determinar el estadio clínico y ecocardiográfico. Se evaluó de igual manera si existió alguna valvulopatía concomitante significativa (moderada o severa); se determino la presión sistólica de la arteria pulmonar en cada caso.

Con respecto a las mediciones el volumen indexado de la aurícula izquierda fue 42.2 ± 28 , al evaluar el ventrículo izquierdo se determinó aumento de tamaño en septum (13.1 ± 2.7) y pared posterior (12.0 ± 2.4). El diámetro sistólico y diastólico se encontraron dentro de parámetros normales (45.37 ± 8.2 y 32.2 ± 10.1 , respectivamente). Lo mismo ocurrió con los volúmenes telediastólico y telesistólico (99.2 ± 54 y 49.2 ± 47.3 , respectivamente). La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo se encontró conservada ($55.05 \pm 15.3\%$). De manera característica el índice de masa del ventrículo izquierdo se encuentra incrementado $127.3 \pm 44.7 \text{ g/m}^2$, El gasto cardiaco (5.54 ± 2.2) y el índice cardiaco (3.1 ± 1.2) se encontraron dentro de parámetros normales. De manera característica el STRAIN longitudinal del ventrículo izquierdo se encontró disminuido en $-12.97 \pm 8.1\%$, siendo esto una característica de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo subclínica. 32 pacientes correspondientes al 28.1% de los pacientes, contaban con alguna alteración en la movilidad segmentaria.

Con respecto a las mediciones propias de la valvulpatía aórtica, el área valvular aórtica promedio fue 0.67 ± 0.26 , el gradiente máximo reportado de 84.4 ± 30.9 y el gradiente medio de 50.3 ± 18.1 , la velocidad máxima documentada fue de 4.48 ± 0.82 ; las mediciones reportadas seguramente en relación a la mayor proporción de pacientes clasificados como AHA/ACC D1. El 92.7% (103 pacientes) se presentaron como trivalva y 9.9% (11 pacientes) se reportaron como bivalva. De manera característica el 38.6% de los pacientes contaban con reporte de doble lesión aórtica. El 29.8% de los pacientes presentaron alguna otra valvulopatía moderada a severa.

La función diástolica del ventrículo izquierdo fue evaluada, donde se encontró con solo 19 pacientes (16.7%) con función diástolica normal. Siendo más prevalente la disfunción diastólica grado 1 (39.5%) seguido de la disfunción diastólica grado 2 (33.3%), siendo la disfunción diastólica grado 3 una pequeña proporción de pacientes (7%).

Con respecto a la función del ventrículo derecho el TAPSE 19.1 ± 4.2 , fracción de expulsión de ventrículo derecho $62.6 \pm 16.2\%$, onda s tricúspidea de 9.9 ± 2.49 , se encontraron dentro de parámetros normales.



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología

Las mediciones de la aorta reportaron: anillo aórtico 20.2 ± 3.1 mm, senos de valsalva 29.8 ± 4.1 mm, unión sinotubular 24.3 ± 4.6 mm, y aorta ascendente 30.4 ± 6.7 mm, dentro de parámetros normales.

Tabla 8. Mediciones ecocardiográficas al inicio del estudio

VARIABLE	n=114
LAVI	42.2 ± 28.4
Septum	13.1 ± 2.7
Pared posterior	12.0 ± 2.4
Diámetro diastólico	45.37 ± 8.2
Diámetro sistólico	32.2 ± 10.1
Volumen telediastólico	99.2 ± 54
Volumen telesistólico	49.2 ± 47.3
IMVI	127.3 ± 44.7
FEVI	55.05 ± 15.3
Volumen sistólico	55.4 ± 22.8
Gasto cardiaco	5.54 ± 2.2
Índice cardiaco	3.1 ± 1.2
Área valvular aortica	0.67 ± 0.26
Gradiente máximo	84.4 ± 30.9
Gradiente medio	50.3 ± 18.1
Velocidad máxima	4.48 ± 0.82
Relación e/a	0.93 ± 0.66
Relación e/e'	12.4 ± 5.8
TSVI	21.1 ± 5.1
Strain longitudinal	-12.97 ± 8.1
Tapse	19.1 ± 4.2
FEVD	62.6 ± 16.2
Onda s	9.9 ± 2.49
Índice de TEI	0.44 ± 0.16
Fracción de acortamiento	44 ± 11.4
Anillo aórtico	20.2 ± 3.1
Senos de valsalva	29.8 ± 4.1
Unión sinotubular	24.3 ± 4.6
Aorta ascendente	30.4 ± 6.7
Cayado aórtico	26.6 ± 5.0
PSAP	34.8 ± 16
Disfunción diastólica	
- No presente	19 (16.7%)
- Grado 1	45 (39.5%)
- Grado 2	38 (33.3%)
- Grado 3	8 (7.0%)
ALTERACION EN MOVILIDAD segmentaria	32 (28.1%)
Válvula aórtica Trivalva	103 (92.7%)
Válvula aórtica Bivalva	11 (9.9%)
Doble lesión aórtica	44 (38.6%)
Otra valvulopatía moderada a severa	34 (29.8%)



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

Variables objetivo

El objetivo principal del presente estudio fue determinar si la intervención, en este caso el implante de válvula aortica transcater logrará disminuir los niveles séricos de péptido natriurético cerebral (BNP), siendo este un biomarcador de riesgo para insuficiencia cardiaca. Debido a la pandemia de covid 19, en nuestro Centro Médico Nacional se suspendió la consulta externa de Cardiología durante gran parte del tiempo en que se llevo a cabo el presente protocolo de estudio. Por lo cual se tomo Péptido natriurético cerebral previo a TAVR a todos los pacientes, pero al contar con problemas al seguimiento, solo se logró tomar BNP control posterior a 3 meses del procedimiento a 33 pacientes, lo cuales fueron solicitados a acudir a toma de muestra de manera aleatoria para la realización del protocolo.

A la toma de BNP, el presente protocolo de tesis demostró que existe una disminución significativa de los niveles de NT-pro BNP al seguimiento posterior a 3 meses en comparación con los niveles obtenidos previos al implante de la valvular, presentando valor de p en 0.012, siendo estadísticamente significativo. Por lo cual podemos concluir que se debe rechazar la hipótesis nula y aceptar la hipótesis alterna. Tabla 9

Tabla 9. Variables objetivo al ingreso y posterior al procedimiento

VARIABLE	Medición previa	Medición posterior	p
BNP (33 pacientes)	1237 ± 41450	599 ± 33531	0.012
LAVI	42.2 ± 28.4	39.6 ± 21.0	0.453
Septum	13.1 ± 2.7	12.9 ± 2.7	0.343
Pared posterior	12.0 ± 2.4	11.8 ± 4.2	0.348
Diametro diastólico del VI	45.37 ± 8.2	42.42 ± 7.4	0.003
Diametro sistólico del VI	32.2 ± 10.1	29.9 ± 9.0	0.072
Volumen telediastolico VI	99.2 ± 54	86.1 ± 39.9	0.012
Volumen telesistolico VI	49.2 ± 47.3	36.7 ± 27.1	0.008
IMVI	127.3 ± 44.7	107.9 ± 28.7	0.001
FEVI	55.05 ± 15.3	58.5 ± 10.3	0.101
Volumen sistólico	55.4 ± 22.8	53.07 ± 17.6	0.771
Gasto cardiaco	5.54 ± 2.2	5.65 ± 2.1	0.669
Índice cardiaco	3.1 ± 1.2	2.4 ± 1.72	0.002
Área valvular aortica	0.67 ± 0.26	1.79 ± 0.75	0.001
Gradiente maximo	84.4 ± 30.9	16 ± 8.5	0.001
Gradiente medio	50.3 ± 18.1	9.6 ± 7.2	0.001
Velocidad maxima	4.48 ± 0.82	1.9 ± 0.69	0.001
Relacion e/a	0.93 ± 0.66	0.79 ± 0.3	0.064
Relacion e/e´	12.4 ± 5.8	14.4 ± 8.9	0.067
TSVI	21.1 ± 5.1	19.9 ± 4.7	0.136
Strain longitudinal	-12.97 ± 8.1	- 15.78 ± 5.2	0.033



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología

TAPSE	19.1 ± 4.2	19.4 ± 3.9	0.332
FEVD	62.6 ± 16.2	64.6 ± 14.2	0.306
Onda s vd	9.9 ± 2.49	64.6 ± 14.2	0.391
Indice de tei	0.44 ± 0.16	0.59 ± 0.36	0.105
Fraccion de acortamiento	44 ± 11.4	44.6 ± 11	0.742
Anillo aortico	20.2 ± 3.1	19.2 ± 2.9	0.018
Senos de valsalva	29.8 ± 4.1	27.5 ± 5.6	0.002
Unión sinotubular	24.3 ± 4.6	24.09 ± 5.1	0.754
Aorta ascendente	30.4 ± 6.7	27.8 ± 6.2	0.014
Cayado aortico	26.6 ± 5.0	28.1 ± 5.4	0.118
PSAP	34.8 ± 16	30.5 ± 12.4	0.012

Ecocardiograma transtoracico previo al procedimiento versus posterior al procedimiento

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el volumen indexado de la aurícula izquierda, el septum y la pared posterior del ventrículo izquierdo ($p > 0.05$). De manera característica posterior a la TAVI se observó una disminución en el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo siendo 45.37 ± 8.2 mm previo al procedimiento y 42.42 ± 7.4 mm posterior al procedimiento con $p = 0.003$. Sin encontrarse cambios en el diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo ($p = 0.072$). Se encontró disminución del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo 99.2 ± 54 previo al procedimiento y 86.1 ± 39.9 posterior al procedimiento con $p = 0.012$. De igual manera se encontró disminución del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo, siendo el previo en 49.2 ± 47.3 y posterior al implante en 36.7 ± 27.1 , con $p = 0.008$.

Uno de los parámetros que más explican acerca del remodelado ventricular izquierdo presentó mejoría al presentar disminución, con IMVI previo de 127.3 ± 44.7 y posterior a TAVI 107.9 ± 28.7 , $p = 0.001$. Sin embargo no se encontraron diferencias estadísticas significativas en fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, gasto cardiaco o índice cardiaco. Llama la atención una clara mejoría del Strain longitudinal global siendo el previo el $-12.97 \pm 8.1\%$ y posterior $-15.78 \pm 5.2\%$, con $p = 0.033$.

De manera esperada se obtuvo mejoría significativa estadísticamente de los parámetros relacionados a la función valvular aortica, con disminución en gradientes máximo ($p = 0.001$), gradiente medio ($p = 0.001$), velocidad máxima ($p = 0.001$), con resultados similares en diámetro del anillo aortico ($p = 0.018$), senos de valsalva ($p = 0.002$) y aorta ascendente ($p = 0.014$). Siendo mantenida la mejoría en la función valvular aórtica a través del tiempo.

La presión sistólica de la arteria pulmonar se vio mejorada con una disminución de 34.8 ± 16 mmHg previo al TAVI y 30.5 ± 12.4 mmHg posterior, $p = 0.012$. Los resultados se resumen en la Tabla 9.



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología

Tabla 10. Eventos cardiovasculares mayores asociados a niveles elevados de péptido natriurético cerebral

VARIABLE	Valor de BNP negativo ajustado a la edad	Valor de BNP positivo ajustado a la edad	p
Lesión renal aguda	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0.221
Choque cardiogénico	6 (9.8%)	17 (32.1%)	0.003
Infarto agudo de miocardio	0 (0.0%)	2 (3.8%)	0.214
Evento cerebrovascular	5 (8.2%)	2 (3.8%)	0.281
Muerte en procedimiento	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0.535
Muerte en hospitalización	5 (8.2%)	4 (7.5%)	0.589
Nueva hospitalización por insuficiencia cardíaca	8 (13.1%)	6 (11.5%)	0.515

Como parte de los objetivos primarios se buscó evaluar si la presencia de los niveles elevados de péptido natriurético cerebral (BNP) se encontraron asociados a mayor cantidad de episodios de eventos cardiovasculares mayores. Se encontró asociación con los niveles elevados de BNP a mayor proporción de pacientes que presentaron choque cardiogénico durante la hospitalización encontrando 17 pacientes (32.1%) vs 6 (9.8%) con valores negativos de BNP, $p=0.003$. No se encontró asociación de los niveles positivos de BNP con mayores eventos de lesión renal aguda, IAM nuevo, EVC nuevo o muerte cardiovascular. No se encontró asociación con nuevos eventos de hospitalización por insuficiencia cardíaca ($p>0.05$). Se muestran los resultados en la Tabla 10.

Discusión

Nuestro protocolo de estudio se diseñó para evaluar a aquellos pacientes con estenosis aórtica severa asintomática, sin embargo, por cuestiones de pandemia, el número de pacientes que acudió a valoración por encontrarse en estadio asintomático fue nulo. Se decidió evaluar el beneficio de la TAVR para disminuir eventos cardiovasculares así como también mejorar parámetros como la insuficiencia cardíaca aguda y el remodelado ventricular.

Se enrolaron de manera consecutiva a 114 pacientes que acudieron a la consulta externa, hospitalización de cardiología y unidad de cuidados coronarios con diagnóstico de estenosis aórtica, y que se les realizó implante percutáneo de válvula aórtica durante la pandemia de covid 19.

Uno de los estudios más significativos que han evaluado a pacientes de las características de nuestro estudio fue el estudio Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery PARTNER Trial Investigators publicado en 2010 (18), fue un estudio que evaluó a pacientes con estenosis aórtica severa con alto riesgo quirúrgico para recibir tratamiento con implante percutáneo de válvula aórtica versus cirugía de sustitución aórtica. La cohorte B del estudio mencionado es uno de los más famosos que demostró la no inferioridad del implante de la TAVR, en este estudio se encontró una



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

población característicamente de mayor edad siendo la media en ese estudio de 83.1 ± 8.6 años y la de nuestro protocolo en 74.3 ± 7.38 años, siendo casi 10 años la diferencia de los pacientes. Otra característica diferente es la mayor proporción de pacientes del género masculino en nuestro estudio siendo aproximadamente 58% en comparación 45% del Partner. La clase funcional de nuestro estudio fue significativamente menor siendo la mayor proporción de pacientes en clase II, en cambio en el PARTNER se encontraron >90% de los pacientes en clase III o IV. De igual manera la proporción de pacientes con enfermedad coronaria fue significativamente mayor en el PARTNER (67.6%) con respecto a nuestro estudio donde solo el 14% de los pacientes contaba con antecedente de enfermedad coronaria previa. Nos queda claro y concluimos que nuestra muestra de pacientes se trataron de paciente menos comorbidos o graves al momento del implante de la válvula aórtica percutánea.

Con respecto a los parametros ecocardiograficos se obtuvieron resultados muy similares 0.6 ± 0.2 vs 0.67 ± 0.26 cm², el gradiente medio transaórtico 44.5 ± 15.7 vs 50.3 ± 18.1 mmHg, y la fracción de expulsión 53.9 ± 13.1 vs $55.05 \pm 15.3\%$.

Con respecto a los episodios de eventos cardiovasculares mayores la mortalidad por causa cardiovascular fue muy similar a lo reportado en el PARTNER siendo 9 pacientes (7.9%) en nuestro centro versus 8 pacientes (4.5%). Los episodios de nueva hospitalización por insuficiencia cardíaca fueron similares 14 (12.3%) vs 10 (5.6%). Lo mismo sucedió con los eventos de evento cerebrovasculares 7 (6.1%) vs 9 (5.0%) y con los episodios de infarto agudo de miocardio 2 (1.8%) vs 0 (0.0%).

Con respecto a las complicaciones presentadas al momento del procedimiento o asociadas al mismo la proporción de pacientes que presentaron sangrado asociado a la punción fue de 10 (8.8%) vs 30 (16.8%), siendo similares en ambas cohortes.

La necesidad de implante de marcapasos definitivo durante la hospitalización fue mayor en nuestro centro 24 (21.1%) vs 6 (3.4%), muy probablemente derivado de los distintos tipos de dispositivos que usamos en nuestro hospital. Llama la atención la presencia de 2 casos de endocarditis infecciosa en nuestro centro a diferencia de ningún caso en la cohorte mencionada.

El nivel de péptido natriuretico se correlaciona con la gravedad de la estenosis aórtica, así como con el valor de fracción de expulsión, la presión del ventrículo derecho, la dimensión de la cámara del ventrículo izquierdo y el grosor de la pared. Dado que el nivel de NT-proBNP se correlaciona mejor con la gravedad de la EA y la remodelación del VI, mientras que el nivel de ANP se correlaciona más estrechamente con la presión auricular, la medición de ambos péptidos puede tener un papel adicional con fines diagnósticos. (19) Además, existe suficiente evidencia sobre el papel potencial del BNP para el diagnóstico diferencial en los subgrupos particularmente desafiantes de pacientes afectados por EA pseudograve y EA grave verdadera con deterioro de la función del VI. En el último grupo de pacientes, el nivel de BNP y NT-proBNP resultó más alto (probablemente debido al efecto de la sobrecarga de presión en la pared del ventrículo izquierdo) y se correlacionó con la supervivencia global.



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

Dado que BNP y NT-proBNP se liberan de los cardiomiocitos ventriculares en condiciones de estiramiento diastólico, por sobrecarga de volumen o presión, como en el caso de la EA, su elevación suele ocurrir antes del inicio de los síntomas. Los cambios en los niveles de BNP y NT-proBNP se correlacionan con la tasa de progresión de la enfermedad valvular en pacientes asintomáticos con FE preservada (20).

Aunque el nivel de BNP no puede discriminar entre pacientes asintomáticos y levemente sintomáticos afectados por AS, puede ayudar a identificar la transición de la hipertrofia de la VI compensada a la descompensación temprana en pacientes con FE normal y también podría usarse como un marcador sustituto del estado de los síntomas en aquellos pacientes con AS grave incapaz de hacer ejercicio [36]. Por lo tanto, los PN pueden ser útiles en la toma de decisiones clínicas y para la estratificación del riesgo y, en ausencia de predictores clínicos confiables definidos, pueden contribuir a anticipar la indicación de reemplazo valvular. (21)

Existen en la actualidad múltiples estudios que han demostrado que los niveles aumentados de BNP previo y posterior a la TAVI, son un adecuado marcador de riesgo de presentar eventos cardiovasculares mayores, como lo visto en el estudio Gabby Elbaz-Greener et al, donde se demostró que los niveles de BNP 24 horas después de la TAVR por encima de la mediana de la cohorte versus por debajo de la mediana de la cohorte (387,5 pg/mL; IQR 195-817,6) fueron el predictor más fuerte de mortalidad a 1 año (razón de riesgo 9; 95 % IC 2,72-30,16; $p < 0,001$). La relación estadísticamente significativa se observó en el modelo de regresión no ajustado, así como después del ajuste por variables clínicas. **Concluyendo** que los niveles séricos de BNP 24 horas después del procedimiento eran un marcador significativo en la predicción de la mortalidad por todas las causas a 1 año en pacientes después del procedimiento TAVR. (22)

En ese estudio la media de BNP fue de 415,8 (170,3–897,9) y en nuestro estudio fue de 1237 ± 41450 , sin embargo en nuestro estudio no se logró asociar los niveles de BNP a eventos cardiovasculares mayores y únicamente se encontró diferencia estadísticamente significativa con mayor cantidad de eventos de choque cardiogénico, sin diferencias en la mortalidad cardiovascular.

Conclusión

El presente estudio demostró que los niveles elevados de BNP asociado al implante de válvula aórtica percutánea no se relacionaron con presencia de nuevos eventos cardiovasculares mayores.

Nuestro protocolo demostró que la intervención empleada en nuestros pacientes el implante valvular aórtica transcater en pacientes con estenosis aórtica es una terapia segura y eficaz para disminuir los desenlaces cardiovasculares. De igual manera demostró disminuir de manera significativa los episodios de insuficiencia cardíaca aguda, valorado con seguimiento a largo plazo a través de la disminución significativa de peptide natriuretico cerebral.

La intervención mejora de manera significativa el remodelado del ventrículo izquierdo evaluado a través de la disminución significativa del volumen y diámetro telediastólico, el



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE

Cardiología

índice de masa del ventrículo izquierdo, además de demostrar mejorar el grado de disfunción sistólica subclínica del ventrículo izquierdo evaluado a través de Strain longitudinal. Como beneficio extra se observan mejoría de la presión sistólica de la arteria pulmonar, lo cual puede estar asociado a la mejoría de la función biventricular posterior al implante de la válvula aórtica percutánea.



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología

REFERENCIAS

1. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Lung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2.
2. Frey N, Steeds RP, Rudolph TK, Thambyrajah J, Serra A, Schulz E, et al. Symptoms, disease severity and treatment of adults with a new diagnosis of severe aortic stenosis. *Heart.* 2019;105(22):1709–16.
3. Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The Global Burden of Aortic Stenosis. *Prog Cardiovasc Dis [Internet].* 2014;56(6):565–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2014.02.006>
4. 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 [Internet].* 1997;29(3):630–4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(96\)00563-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00563-3)
5. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: Heart disease and stroke statistics-2013 update: A Report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127(1):143–52.
6. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006;368(9540):1005–11.
7. Danielsen R, Aspelund T, Harris TB, Gudnason V, Sciences P. predictions for the coming decades : The AGES-Reykjavík study. 2016;176(3):916–22.
8. Zakkar M, Bryan AJ, Angelini GD. Aortic stenosis: Diagnosis and management. *BMJ.* 2016;355(October):1–9.
9. Génèreux P, Stone GW, O’Gara PT, Marquis-Gravel G, Redfors B, Giustino G, et al. Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients with Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(19):2263–88.
10. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(36):2739–86.
11. Baumgartner A del G de TH, Falk V, Bax JJ, Bonis M De, Hamm C, Holm PJ, et al. Guía ESC/EACTS 2017 sobre el tratamiento de las valvulopatías. *Rev Esp Cardiol.* 2018 Feb 1;71(2):117–8.
12. Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med [Internet].* 2017;130(3):253–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.10.005>
13. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Vol. 135, *Circulation.* 2017. 1159–1195 p.
14. Cahill TJ, Chen M, Hayashida K, Latib A, Modine T, Piazza N, et al. Transcatheter aortic valve implantation: Current status and future perspectives. *Eur Heart J.* 2018;39(28):2625–34.
15. Al-Akchar M, Sawalha K, Mahmaljy H, Ibrahim AM, Salih M, Bhattarai M, et al. Echocardiographic Derived Parameters Association with Long Term Outcomes After



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

- Transcatheter Valve Replacement. *Cardiovasc Revascularization Med* [Internet]. 2020;(xxxx):10–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2019.12.035>
16. Alkhalil M, Brennan P, McQuillan C, Jeganathan R, Manoharan G, Owens CG, et al. Flow, Reflected by Stroke Volume Index, Is a Risk Marker in High-Gradient Aortic Stenosis Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Can J Cardiol* [Internet]. 2019;l. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.08.030>
 17. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: A focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(3):254–75.
 18. Pierre Amarenco, Julien Bogousslavsky, Alfred Callahan 3rd, Larry B Goldstein, Michael Hennerici, Amy E Rudolph, Henrik Sillesen, Lisa Simunovic, Michael Szarek, K M A Welch, Justin A Zivin SP by AR in CL (SPARCL) I. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med*. 2011;365:687–96.
 19. Goodman A, Kusunose K, Popovic ZB, Parikh R, Barr T, Sabik JF, et al. Synergistic utility of brain natriuretic peptide and left ventricular strain in patients with significant aortic stenosis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(1):19–21.
 20. Patel DN, Bailey SR. Role of BNP in patients with severe asymptomatic aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2004;25(22):1972–3.
 21. Gerber IL, Stewart RAH, Legget ME, West TM, French RL, Sutton TM, et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation*. 2003;107(14):1884–90.
 22. Elbaz-Greener G, Ghanim Di, Kusniac F, Rabin A, Sudarsky D, Carasso S, et al. Pre- And Post-Transcatheter Aortic Valve Replacement Serum Brain Natriuretic Peptide Levels and All-Cause Mortality. *Cardiol*. 2020;145(12):813–21.



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología

ANEXO

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN
ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

NOMBRE DEL ESTUDIO: “Asociación de valores de NT pro-BNP previo y posterior como factor predictor de eventos cardiovasculares mayores a 1 año en pacientes con estenosis aórtica severa asintomática sometidos a TAVR”.

Lugar y

fecha. _____

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga, para decidir si participa o no deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación.

Estimado Señor: _____, se le invita a participar en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en el CMN “20 de Noviembre”, cuyo objetivo será el de evaluar el impacto de tratamiento con TAVR en pacientes con insuficiencia cardíaca. Lo anterior con la finalidad de: inferir el resultado de éxito previsto para la terapia percutánea y justificar de esta manera los posibles desenlaces presentados a largo plazo por los pacientes.

Su participación en el estudio consiste en: consentir la evaluación escalonada y detallada de la evolución previa y posterior al implante de válvula transluminal percutánea, siendo evaluado(a) mediante estudios de laboratorio, ecocardiograma y tomografía computarizada; durante la hospitalización previo al procedimiento intervencionista, inmediatamente posterior al implante, y a los 45 días, 3, 6 y 9 meses desde el implante. Se realizará seguimiento de estado clínico y bioquímico a través de consulta externa de cardiología en este centro médico nacional.

Sólo cuando corresponda: se le solicitará informe sobre cambio de domicilio, estado de salud o cualquier otra acción que pudiera modificar los resultados del estudio.

BENEFICIOS: “El presente estudio no tendrá un beneficio directo a usted, sin embargo podría permitir desarrollar nuevas alternativas terapéuticas, conocimientos para mejorar la atención de pacientes con estenosis aórtica severa. Gracias a su participación altruista se puede beneficiar su comunidad o los pacientes, al encontrar cuales son los beneficios del tratamiento con respecto a disminución en eventos cardiovasculares mayores.

RIESGOS: Su participación no conlleva riesgo alguno para su salud. Forma parte de la evaluación, tratamiento y seguimiento de pacientes con su enfermedad.

DISPONIBILIDAD DE TRATAMIENTO MEDICO Y/O INDEMINIZACIÓN EN SU CASO: Debido a los riesgos que este estudio pudiera implicar, los investigadores y el CMN “20 de Noviembre” nos comprometemos a proporcionar el tratamiento a cualquiera de los efectos adversos que pudieran presentarse en su caso en particular.



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

PARTICIPACIÓN

Su participación es VOLUNTARIA, usted puede decidir libremente participar o no, esto no afectará su derecho para recibir atención médica en el CMN “20 de Noviembre”, si participa, puede retirarse del estudio en el momento en que lo desee sin que esto influya sobre el tratamiento habitual que le ofrece el hospital para su enfermedad de base.

INFORMACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS ALTERNATIVOS O TRATAMIENTOS EXISTENTES: En pacientes que presentan Estenosis aortica severa las estrategias de tratamiento consisten en tratamiento de cirugía de sustitución valvular aórtica o implante percutáneo de válvula aortica. La decisión acerca de cuál estrategia terapéutica debe elegirse consiste en múltiples variables clínicas y bioquímicas que condicionan alto o bajo riesgo quirúrgico, es así que la decisión acerca de que tratamiento se otorgará deberá ser tomada a través del equipo del corazón del centro médico que llevará a cabo la intervención, colocando como valor más importante tomar la decisión más adecuada para el paciente basado en la evidencia científica actual.

MANEJO DE LA INFORMACION.

En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la ley: Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado. Posterior a la toma de información las hojas de recolección de datos serán resguardadas bajo en el archivo de investigación del servicio de Cardiología. Su nombre no será usado en ninguno de los estudios, las muestras biológicas obtenidas, cuestionarios, etc., no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Los códigos que identifican su muestra o información estarán solo disponibles a los investigadores titulares quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad”.

Usted podrá tener acceso a la información sobre este estudio en caso de solicitarlo.

PARTICIPANTE.

Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización para ser incluido en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido.

Si procede: Así mismo manifiesto que se ha obtenido el ASENTIMIENTO del menor a mi custodia, para participar voluntariamente en el proyecto de investigación.

Nombre y firma del Participante o Representante legal.

Parentesco: _____

Domicilio.

TESTIGOS:

(1) Nombre y firma

Parentesco: _____

(2) Nombre y firma

Parentesco: _____

Domicilio. _____

Domicilio. _____



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFORMA: César Leonardo González Aguilar

Le he explicado al Sr (a) _____, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He dado respuesta a todas sus dudas, y le he preguntado si ha comprendido la información proporcionada, con la finalidad de que pueda decidir libremente participar o no en este estudio. Acepto que he leído, conozco y me apego a la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos, que pondré el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación, por encima de cualquier otro objetivo.

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

Dra. Julieta Morales Portano

Nombre y firma

Teléfono de contacto: 55 5200 5003 Extensión 50120

Debe especificarse que: El documento se expide por duplicado, entregando una copia al participante.



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología

AVISO DE PRIVACIDAD

TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: “Asociación de valores de NT pro-BNP previo y posterior como factor predictor de eventos cardiovasculares mayores a 1 año en pacientes con estenosis aórtica severa asintomática sometidos a TAVR”.

Número de registro: _____

El presente Aviso de Privacidad tiene como objeto informarles sobre el tratamiento que se le dará a sus datos personales cuando los mismos son recabados, utilizados y almacenados.

Investigador responsable de recabar sus datos personales, de su uso y protección:

Nombre: Dra. Julieta Morales Portano

Domicilio: Félix Cuevas 540, Col del Valle Sur, Benito Juárez, 03229 Ciudad de México, CDMX

Teléfono: 55 5200 5003 Extensión 50120 Correo electrónico: jmoralesportano@gmail.com

Su información personal será utilizada con la finalidad de tener **contacto con usted para informarle cambios de fecha, horarios, consultas médicas, proporcionar información sobre exámenes practicados, información sobre su padecimiento, evaluar la calidad del servicio brindado** para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: **nombre de usted y su conyugue, fecha de nacimiento de usted y su conyugue, estado civil, domicilio, correo electrónico, teléfono particular, de trabajo o celular**, estos datos son considerados como sensibles de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted serán tratados bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En el caso de este proyecto las medidas que se tomaran para ello serán: uso de **Iniciales y/o números de expediente**, y se almacenaran en **el archivo electrónico a cargo del investigador principal**.

Los datos que usted nos proporcione no serán compartidos con otras instancias o instituciones y únicamente serán usados por el equipo de investigadores para este proyecto.

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin, presentando una carta escrita dirigida a el/ la investigador responsable Dra. Julieta Morales Portano, o con la Presidente del Comité de Ética en Investigación del CMN “20 de Noviembre”, Dr. Ricardo Ortega Pineda. Tel. 52003544.

1/2

DECLARACION DE CONFORMIDAD: Manifiesto estar de acuerdo con el tratamiento que se dará a mis datos personales

Nombre y firma del sujeto de investigación o paciente: _____

Fecha: _____