



VNiVERSiDAD
D SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

TESIS DOCTORAL

Predicción de eventos clínicos tras
implante de prótesis aórtica transcatóter
mediante aprendizaje automático

Doctoranda: Ana Laffond Elvira

Directores:

Ignacio Cruz González

Víctor Vicente Palacios

Antonio Sánchez Puente

PROF. Dr. D. ROGELIO GONZÁLEZ SARMIENTO, COORDINADOR DEL
PROGRAMA DE DOCTORADO DE BIOCENCIAS: *BIOLOGÍA Y CLÍNICA DEL CÁNCER.*
MEDICINA TRASLACIONAL, DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral titulada “Predicción de eventos clínicos tras implante de prótesis aórtica transcatóter mediante aprendizaje automático”, realizada por Dña. Ana Laffond Elvira, para optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca, reúne todas las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Para que conste y a petición del interesado, expido el presente certificado en Salamanca a 15 de enero de 2024.

Fdo. Prof. Dr. D. Rogelio González Sarmiento

D. IGNACIO CRUZ GONZÁLEZ, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA, D. **VÍCTOR VICENTE PALACIOS**, DOCTOR POR LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA Y D. **ANTONIO SÁNCHEZ PUENTE**, DOCTOR POR LA UNIVERSIDAD DE VALENCIA

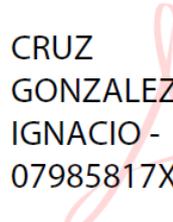
CERTIFICAN:

Que **DÑA. ANA LAFFOND ELVIRA**, Graduada en Medicina, ha realizado bajo nuestra dirección en el Departamento de Medicina la Tesis Doctoral titulada ***“Predicción de eventos clínicos tras implante de prótesis aórtica transcatóter mediante aprendizaje automático”***, y que dicho trabajo reúne, a nuestro juicio, originalidad, contenidos, evidencias científicas, calidad y méritos académicos suficientes para ser presentado en la modalidad de Tesis doctoral ante el Tribunal correspondiente para optar al GRADO DE DOCTOR por la UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

Y para que conste, firman el presente certificado en Salamanca, a 10 de enero de 2024.


Firmado digitalmente por SANCHEZ PUENTE ANTONIO - 70891699H
Fecha: 2024.01.12 09:06:41 +01'00'

Firmado por
VICENTE
PALACIOS
VÍCTOR
***9209** con
un


Firmado digitalmente por CRUZ GONZALEZ IGNACIO - 07985817X
Fecha: 2024.01.12 08:54:21 +01'00'

EL TRIBUNAL

Presidente: _____

Vocal: _____

Secretario: _____

Realizado el acto de defensa y lectura el día __ de _____ Angiotac 20__ en,
acuerda otorgarle la CALIFICACIÓN de

VOCAL

SECRETARIO

PRESIDENTE

Agradecimientos

A mis tres directores de tesis, Ignacio Cruz, Víctor Vicente y Antonio Sánchez, por su apoyo incondicional, por guiarme en la realización de este trabajo y por el tiempo que le han dedicado. Esta tesis es fruto de vuestra dedicación y de vuestra generosidad.

Al servicio de Cardiología de Salamanca, y en especial a los compañeros de la sección de cardiología intervencionista y hemodinámica. Gracias por enseñarme durante estos años, por ayudarme a mejorar personal y profesionalmente. En especial, gracias a Javier Martín Moreiras, por su excelencia profesional y humana. También a Pablo Antúnez, un ejemplo para todos los cardiólogos en formación, por su gran ayuda a la hora de llevar a cabo este trabajo.

A Pedro Luis Sánchez Fernández, por su tesón por alcanzar la excelencia a nivel asistencial e investigadora en la cardiología de Salamanca, y por ayudarnos a todos a crecer con ella. Por su apuesta por la innovación y la inteligencia artificial en cardiología, que ha sido decisiva en la elaboración de este trabajo.

A mi familia, y sobre todo a mis abuelos, Enrique, Chelo y Maru, por haberme apoyado siempre y por haberme mostrado vuestro cariño y orgullo. A mi hermano Alejandro, por recordarme las cosas que son verdaderamente importantes. A mis padres, Quique y Elena, por haber sido mi mayor ejemplo y mi pilar fundamental a lo largo de toda mi vida.

A David, por ayudarme a ser mejor, por acompañarme y despertar mi ilusión cada día. Y a Flor y a Nacho, por haberme acogido y cuidarme como a una hija.

Este trabajo es más vuestro que mío. Gracias a todos.

ÍNDICE

Glosario de abreviaturas	19
Índice de tablas	23
Índice de figuras	27
1 Introducción	31
1.1. Estenosis aórtica e implante de prótesis aórtica transcatóter	33
1.1.1. Estenosis aórtica: Definición, epidemiología y etiología	33
1.1.2. Historia natural de la estenosis aórtica	34
1.1.3. Diagnóstico de la estenosis aórtica	36
Presentación clínica	36
Pruebas complementarias	37
1.1.4. Tratamiento de la estenosis aórtica	43
Tratamiento médico	43
Valvuloplastia aórtica con balón	43
Sustitución valvular aórtica: indicaciones de intervención	43
1.1.5. Implante de prótesis aórtica transcatóter	56
Planificación preprocedimiento	56
Tipos de prótesis	59
Procedimiento de implante de prótesis aórtica transcatóter	62
Complicaciones	65
Seguimiento y durabilidad	69
TAVI en situaciones especiales	70
Predicción de eventos: <i>scores</i> de riesgo	72
1.2. Inteligencia artificial y <i>machine learning</i> o aprendizaje automático	73
1.2.1. Definición de inteligencia artificial	73
1.2.2. Áreas de aplicación de la IA en el entorno sanitario	74
1.2.3. Ramas de la inteligencia artificial	75
Inteligencia artificial simbólica	75
Algoritmos de optimización	76
Aprendizaje automático o <i>Machine learning</i>	76
1.2.4. Tipos de aprendizaje automático	77
Aprendizaje supervisado	77
Aprendizaje no supervisado	78
Aprendizaje semisupervisado	79
Aprendizaje por refuerzo	80
1.2.5. Tipos de algoritmos	81
Regresión	82
Clasificación	82

Clustering	85
Reducción dimensional	86
1.2.6. Construcción de un modelo de aprendizaje automático	86
1.2.7. Aprendizaje automático y estadística convencional: diferencias y similitudes	90
1.2.8. Aprendizaje automático en cardiología intervencionista	91
Segmentación y análisis de la anatomía coronaria	91
Evaluación diagnóstica de enfermedad arterial coronaria y planificación preprocedimiento	92
Planificación y guía en intervencionismo estructural	95
1.2.9. Aprendizaje automático en implante de prótesis aórtica transcatóter	98
Planificación preprocedimiento	98
Predicción de eventos clínicos	101
2 Hipótesis	109
3 Objetivos	115
4 Material y métodos	119
4.1. Recogida de datos y preprocesamiento	122
4.2. Análisis descriptivo	125
4.3. Definición de objetivos	125
4.4. Entrenamiento de los modelos de aprendizaje automático	126
Software utilizado	127
4.5. Evaluación de los modelos	127
Métricas de evaluación	128
4.6. Explicabilidad de los modelos	128
4.7. Comparación con métodos de estadística clásica	130
5 Resultados	135
5.1. Análisis descriptivo de la población	137
Características basales	137
Características del procedimiento	138
5.2. Modelos predictivos de eventos intrahospitalarios	139
Mortalidad intrahospitalaria	140
Ictus intrahospitalario	145
Infarto de miocardio	148
Implante de marcapasos	152
Objetivo combinado de eventos cardiovasculares adversos	158
5.3. Modelos predictivos de eventos a 30 días	161
Mortalidad	161
Ictus	166

Infarto de miocardio	170
Implante de marcapasos	173
Objetivo combinado de eventos cardiovasculares adversos	177
5.4. Modelo predictivo de los hospitales de procedencia	180
6 <i>Discusión</i>	185
Interpretación clínica de los modelos	190
Reproducibilidad	206
Bases de datos multicéntricas: ¿una fuente de sesgo?	209
Estadística clásica y aprendizaje automático	216
7 <i>Conclusiones</i>	219
8 <i>Bibliografía</i>	225

Glosario de abreviaturas

- **AA:** Aprendizaje Automático
- **ABC ROC:** Área bajo la curva ROC
- **AHA/ACC:** American Heart Association / American College of Cardiology
- **AP:** Aprendizaje profundo
- **AV:** Auriculoventricular
- **AVA:** Área valvular aórtica
- **AVAi:** Área valvular aórtica indexada
- **BNP:** *Brain natriuretic peptide* o péptido natriurético atrial
- **CV:** Cardiovascular
- **EAC:** Enfermedad arterial coronaria
- **EAP:** Enfermedad arterial periférica
- **EAO:** Estenosis aórtica
- **EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- **ERC:** Enfermedad Renal Crónica
- **ESC:** European Society of Cardiology
- **FA:** Fibrilación auricular
- **FEVI:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- **FRA:** Fracaso renal agudo
- **GB:** *Gradient boosting*
- **IA:** Inteligencia Artificial
- **IAM:** Infarto agudo de miocardio
- **IAo:** Insuficiencia aórtica
- **IM:** Insuficiencia mitral
- **IMC:** Índice de masa corporal
- **ITV:** Integral tiempo-velocidad
- **KCCQ:** *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* o Cuestionario de miocardiopatías de Kansas City.
- **MDA:** *Mean decrease accuracy* o descenso promedio de la exactitud
- **MVS:** Máquinas de vectores de soporte
- **NYHA:** *New York Heart Association*

- **PSAP:** Presión sistólica de la arteria pulmonar
- **RF:** *Random forest*
- **RL:** Regresión logística
- **STS-PROM:** *Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality*
- **TC:** Tomografía Computerizada
- **TAVI:** *Trascatheter Aortic Valve Implantation* o implante valvular aórtico transcatóter
- **TSVI:** Tracto de salida del ventrículo izquierdo
- **VAo:** Válvula Aórtica
- **VI:** Ventrículo izquierdo
- **V_{max}:** Velocidad máxima transvalvular aórtica
- **VS:** Volumen sistólico
- **^{99m}Tc-DPD:** Ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico marcado con tecnecio 99 metaestable

Índice de tablas

Tabla 1. Clasificación de la Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón de los estadios de la estenosis aórtica	35
Tabla 2. Principales parámetros en la estimación de la gravedad de la estenosis aórtica.	38
Tabla 3. Escenarios clínicos y recomendaciones de intervención de las guías europeas y americanas de valvulopatías en la estenosis aórtica grave sintomática.	44
Tabla 4. Escenarios clínicos y recomendaciones de intervención de las guías europeas y americanas de valvulopatías en el tratamiento de la estenosis aórtica asintomática.	44
Tabla 5. Características basales de los pacientes incluidos en los ensayos aleatorizados de TAVI.	49
Tabla 6. Diferencias en eventos clínicos en los ensayos clínicos pivotaes de TAVI frente a cirugía.	50
Tabla 7. Características clínicas, anatómicas y asociadas al procedimiento que pueden apoyar el implante valvular aórtico transcatóter o la cirugía como modalidad de intervención en pacientes con estenosis aórtica grave.....	56
Tabla 8. Características de los estudios que aplican algoritmos de aprendizaje automático y aprendizaje profundo para la predicción de eventos tras un implante de prótesis aórtica transcatóter.	101
Tabla 9. Variables recogidas en la base de datos original.	123
Tabla 10. Variables seleccionadas como potenciales variables predictoras tras la limpieza y preprocesamiento de los datos.	125
Tabla 11. Características demográficas y clínicas basales de la población.	137
Tabla 12. Características electrocardiográficas basales.	137
Tabla 13. Características de las pruebas de imagen preprocedimiento.....	138
Tabla 14. Resultados intraprocedimiento.....	139
Tabla 15. Características basales de los pacientes que fallecieron durante el ingreso hospitalario.....	141
Tabla 16. Variables seleccionadas para el modelo multivariable de regresión logística clásica de predicción de mortalidad intrahospitalaria.	142
Tabla 17. Resultados del test de permutation importance para interpretar las variables del modelo de regresión logística clásica y del mejor modelo para la predicción de mortalidad intrahospitalaria.....	144
Tabla 18. Características basales de los pacientes que presentaron un ictus durante el ingreso hospitalario.	146
Tabla 19. Variables seleccionadas para el modelo multivariable de regresión logística clásica de predicción de ictus intrahospitalario.....	146

Tabla 20. Resultados del test de permutation importance para interpretar las variables del modelo de regresión logística clásica y del mejor modelo para la predicción de ictus intrahospitalario.	148
Tabla 21. Características basales de los pacientes que presentaron un infarto de miocardio durante el ingreso hospitalario.	149
Tabla 22. Variables seleccionadas para el modelo multivariable de regresión logística clásica de predicción de infarto de miocardio intrahospitalario para los diferentes modelos analizados.	150
Tabla 23. Resultados del test de permutation importance del modelo de regresión logística clásica y del mejor modelo para la predicción de infarto de miocardio intrahospitalario.	152
Tabla 24. Características basales de los pacientes que presentaron un ictus durante el ingreso hospitalario.	153
Tabla 25. Características electrocardiográficas basales de los pacientes que precisaron implante de marcapasos definitivo durante el ingreso hospitalario.	153
Tabla 26. Variables seleccionadas para el modelo multivariable de regresión logística clásica de predicción de implante de marcapasos intrahospitalario.	154
Tabla 27. Resultados del test de permutation importance del modelo de regresión logística clásica y del mejor modelo para la predicción de implante de marcapasos durante el ingreso.	156
Tabla 28. Variables seleccionadas para el modelo multivariable de regresión logística clásica de predicción del objetivo combinado de eventos cardiovasculares adversos.	158
Tabla 29. Resultados del test de permutation importance para interpretar las variables del modelo de regresión logística clásica y del mejor modelo para la predicción de evento cardiovascular adverso mayor intrahospitalario.	160
Tabla 30. Características basales de los pacientes que fallecieron durante los primeros 30 días tras el implante.	162
Tabla 31. Complicaciones periprocedimiento de los pacientes que fallecieron durante los primeros 30 días tras el implante.	162
Tabla 32. Variables seleccionadas para el modelo multivariable de regresión logística clásica de predicción de la mortalidad a 30 días.	163
Tabla 33. Resultados del test de permutation importance para interpretar las variables del mejor modelo (regresión logística clásica) para la mortalidad a 30 días.	165
Tabla 34. Características basales de los pacientes con ictus durante los primeros 30 días tras el implante.	166
Tabla 35. Variables seleccionadas para los modelos multivariables de predicción de ictus a 30 días.	167
Tabla 36. Resultados del test de permutation importance para interpretar las variables de la regresión logística clásica y del mejor modelo (regresión logística con regularización) para la predicción de ictus a 30 días	169

Tabla 37. Características basales de los pacientes con infarto de miocardio durante los primeros 30 días tras el implante.	170
Tabla 38. Variables seleccionadas para los modelos multivariables de predicción de infarto de miocardio a 30 días.	171
Tabla 39. Resultados del test de permutation importance para la regresión logística clásica y el mejor modelo para la predicción de infarto de miocardio a 30 días.	173
Tabla 40. Variables seleccionadas para los modelos multivariables de predicción de implante de marcapasos a 30 días.	174
Tabla 41. Resultados del test de permutation importance de la regresión logística clásica y el mejor modelo para la predicción de implante de marcapasos a 30 días.	176
Tabla 42. Variables seleccionadas para los modelos multivariables de predicción de implante de marcapasos a 30 días.	178
Tabla 43. Resultados del test de permutation importance para la regresión logística clásica y el mejor modelo para la predicción de evento cardiovascular adverso a 30 días.	180
Tabla 44. Exactitud de los modelos de predicción de hospital de procedencia y promedio del área bajo la curva ROC tras su transformación en un modelo de clasificación binaria.	181
Tabla 45. Resultados del test de permutation importance de los modelos de predicción del hospital de procedencia.	182
Tabla 46. Medidas de tendencia central y dispersión del diámetro del anillo en función del centro de procedencia.	182

Índice de figuras

Figura 1. Prevalencia de estenosis aórtica (EAo) en función de la edad.	33
Figura 2. Representación esquemática de los principales hallazgos de la exploración física en la estenosis aórtica.	37
Figura 3. Valoración integral por imagen de la estenosis aórtica grave.	38
Figura 4. Imágenes obtenidas mediante TC previo al implante de una prótesis aórtica transcáteter en un paciente con estenosis aórtica grave.	41
Figura 5. Curvas de supervivencia del objetivo primario combinado de los estudios de TAVI en pacientes de bajo riesgo.	50
Figura 6. Puntuación global en el cuestionario de miocardiopatías de Kansas City (KCCQ) en el seguimiento a 5 años del estudio PARTNER 2A.	52
Figura 7. Algoritmo de decisión de la modalidad de intervención en pacientes con estenosis aórtica grave con indicación de tratamiento.	54
Figura 8. Diferentes modelos de prótesis para la sustitución valvular aórtica transcáteter.	59
Figura 9. Diagrama de Venn que representa la inteligencia artificial, algunas de sus ramas con aplicación en el entorno sanitario y ciencias relacionadas.	73
Figura 10. Representación esquemática del concepto de aprendizaje automático o machine learning de acuerdo con la definición propuesta por Mitchell et al.	77
Figura 11. Esquema de aprendizaje automático supervisado.	78
Figura 12. Esquema de aprendizaje automático no supervisado.	79
Figura 13. Esquema de un modelo de aprendizaje automático semisupervisado.	80
Figura 14. Esquema de aprendizaje automático por refuerzo.	81
Figura 15. Árbol de decisiones para la selección del tipo de algoritmo para un modelo de aprendizaje supervisado.	81
Figura 16. Representación esquemática de un árbol de decisión.	83
Figura 17. Representación esquemática de una máquina de vectores de soporte.	83
Figura 18. Representación esquemática de un algoritmo de bagging.	84
Figura 19. Representación esquemática de un algoritmo de boosting.	85
Figura 20. Esquema de los pasos para la construcción de un modelo de aprendizaje automático.	89
Figura 21. Esquema de la técnica de remuestreo mediante k-folds o k-iteraciones.	90
Figura 22. Representación esquemática de las fases de construcción del modelo de aprendizaje automático.	121
Figura 23. Gráfica resumen de los valores SHAP.	130
Figura 24. Frecuencia de implante de los diferentes modelos de válvulas.	139

Figura 25. Área bajo la curva ROC de los diferentes modelos de aprendizaje automático y regresión logística clásica en la predicción de mortalidad intrahospitalaria.	142
Figura 26. Área bajo la curva ROC de los diferentes modelos de aprendizaje automático y regresión logística clásica en la predicción de mortalidad intrahospitalaria incluyendo solo centros con un número reducido de valores faltantes.	143
Figura 27. Shapley values de los mejores modelos de predicción de mortalidad intrahospitalaria.	145
Figura 28. Área bajo la curva ROC de los diferentes modelos de aprendizaje automático y regresión logística clásica en la predicción de ictus intrahospitalario.	147
Figura 29. Área bajo la curva ROC de los diferentes modelos de aprendizaje automático y regresión logística clásica en la predicción de infarto de miocardio intrahospitalario.	151
Figura 30. Shapley values de los mejores modelos de predicción de infarto de miocardio intrahospitalario.	152
Figura 31. Área bajo la curva ROC de los diferentes modelos de aprendizaje automático y regresión logística clásica en la predicción de implante de marcapasos durante el ingreso.	155
Figura 32. Shapley values de los mejores modelos de predicción de implante de marcapasos durante el ingreso.	157
Figura 33. Área bajo la curva ROC de los diferentes modelos de aprendizaje automático y regresión logística clásica en la predicción de eventos cardiovasculares adversos mayores durante el ingreso.	159
Figura 34. Área bajo la curva ROC de los diferentes modelos de aprendizaje automático y regresión logística clásica en la predicción de mortalidad a 30 días.	164
Figura 35. Shapley values de los mejores modelos de predicción de mortalidad a 30 días.	165
Figura 36. Área bajo la curva ROC de los diferentes modelos de aprendizaje automático y regresión logística clásica en la predicción de ictus a 30 días.	168
Figura 37. Área bajo la curva ROC de los diferentes modelos de aprendizaje automático y regresión logística clásica en la predicción de infarto de miocardio a 30 días.	172
Figura 38. Shapley values de los mejores modelos de predicción de infarto de miocardio a 30 días.	173
Figura 39. Área bajo la curva ROC de los diferentes modelos de aprendizaje automático y regresión logística clásica en la predicción de implante de marcapasos a 30 días.	175
Figura 40. Shapley values de los mejores modelos de predicción de implante de marcapasos a 30 días.	177

Figura 41. Área bajo la curva ROC de los diferentes modelos de aprendizaje automático y regresión logística clásica en la predicción de evento cardiovascular adverso a 30 días..... 179

1 Introducción



1.1. Estenosis aórtica e implante de prótesis aórtica transcatóter

1.1.1. Estenosis aórtica: Definición, epidemiología y etiología

La estenosis aórtica es una enfermedad que afecta a la válvula aórtica, en la que existe una limitación al paso del flujo sanguíneo por la degeneración de la válvula. De acuerdo con estudios de ecocardiografía de base poblacional, esta valvulopatía afecta al 1-2 % de la población mayor de 65 años y al 12 % de la población mayor de 75 años (1). Además, en la población mayor de 75 años, la prevalencia de estenosis aórtica grave es del 3,4 % (2). Con el envejecimiento progresivo de la población, se prevé que el número de personas con estenosis aórtica se duplique o triplique en las próximas décadas (3). En la **figura 1** se muestra la prevalencia de estenosis aórtica en función de la edad recogida en diferentes estudios (4–8).

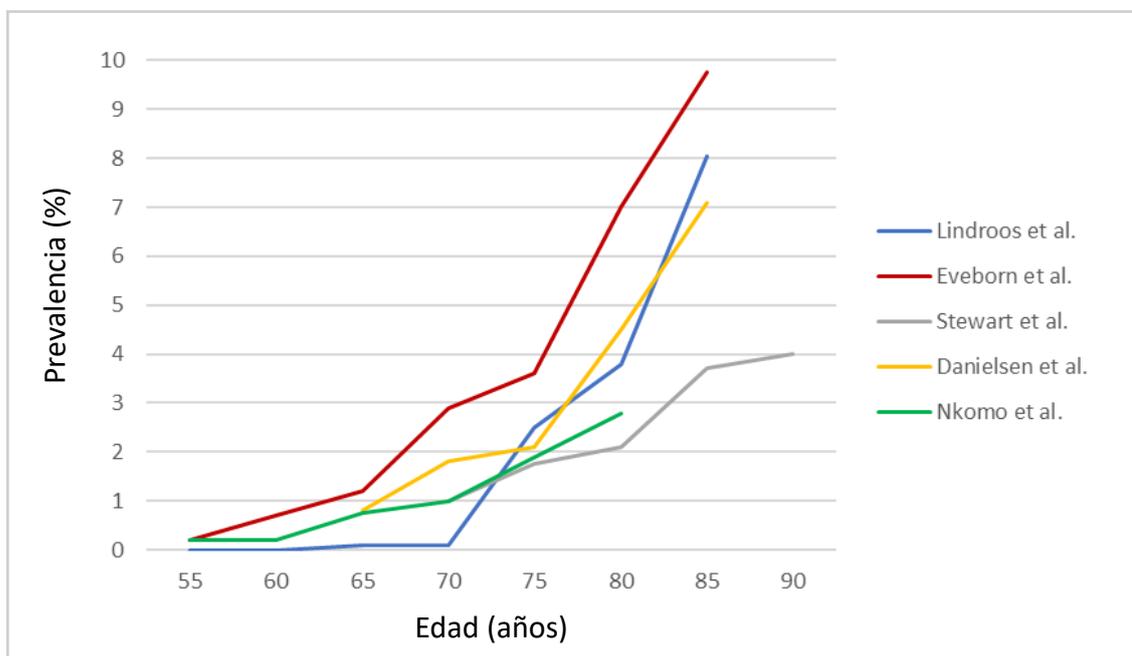


Figura 1. Prevalencia de estenosis aórtica (EAo) en función de la edad. Lindroos et al. (30): EAo definida como área valvular inferior a 1,2 cm²; Eveborn et al. (31): EAo definida por un gradiente medio ≥ 15 mmHg; Stewart et al. (32): EAo definida por velocidad máxima $> 2,5$ m/s; Danielsen et al. (33): EAo definida por área valvular indexada $\leq 0,6$ cm²/m²; Nkomo et al. (34): EAo definida por área valvular $< 1,5$ cm².

La estenosis aórtica tiene dos causas fundamentales: la degeneración calcificada de la válvula aórtica y la cardiopatía reumática. La degeneración cálcica, causa más frecuente de estenosis aórtica en la actualidad, es consecuencia de un progresivo remodelado fibro-cálcico de la válvula aórtica, ya sea sobre una válvula tricúspide o bicúspide (1). A pesar de que la prevalencia de la válvula aórtica bicúspide es de solo el 0,5-1 % en niños, supone aproximadamente la mitad de casos de estenosis aórtica que reciben tratamiento quirúrgico (9). Por su parte, la enfermedad reumática de la válvula aórtica ha disminuido en los últimos años, aunque continúa siendo un problema frecuente en países en desarrollo (10).

1.1.2. Historia natural de la estenosis aórtica

La evolución de la estenosis aórtica se caracteriza por un estrechamiento progresivo y obstrucción valvular, con el consiguiente remodelado miocárdico y vascular, y la eventual aparición de síntomas (10). La tabla 1 recoge las categorías de la Sociedad Americana de Cardiología (11), que ilustran los diferentes estadios de la enfermedad.

La esclerosi valvular aórtica se define como la presencia de engrosamiento y calcificación de los velos aórticos sin estenosis significativa (velocidad máxima aórtica < 2 m/s). La tasa de progresión de esclerosi a estenosis aórtica es de 1,8 a 1,9 % al año (12). Aun en ausencia de obstrucción valvular y de repercusión hemodinámica significativa, la esclerosi valvular aórtica se asocia con un aumento de riesgo de infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular y por todas las causas (12). Cuando se desarrolla obstrucción al flujo, aunque sea leve, la mayoría de los pacientes presentan progresión de la enfermedad, con un intervalo de 5 a 10 años de progresión de una estenosis leve a grave (10). Una vez que la estenosis aórtica es

grave, solo el 50 % de los pacientes refieren síntomas (13). La mortalidad en los pacientes con estenosis aórtica es elevada, aunque esta no cumpla criterios de gravedad. Así, la mortalidad a 4 años de los pacientes con estenosis leve, leve-moderada, moderada y moderada-grave es del 25%, 29,7%, 33,5%, y 45,7%, respectivamente, frente a un 13,5% de los pacientes sin estenosis aórtica (14).

Estadio	Definición	Anatomía	Hemodinámica	Consecuencias hemodinámicas	Síntomas	
A	En riesgo de EAo	Válvula aórtica bicúspide Esclerosis aórtica	$V_{max} < 2$ m/s con movilidad normal de los velos	No	No	
B	EAo progresiva	Calcificación/fibrosis leve a moderada con restricción leve del movimiento sistólico Cambios reumáticos con fusión comisural	<i>EAo leve:</i> V_{max} 2-2,9 m/s o gradiente medio < 20 mmHg <i>EAo moderada:</i> V_{max} 3-3,9 m/s o gradiente medio 20-39 mmHg	Puede existir disfunción diastólica del VI FEVI normal	No	
C	EAo grave asintomática					
C1	EAo grave asintomática	Calcificación/fibrosis grave de los velos con restricción grave en su apertura	<i>EAo grave:</i> $V_{max} > 4$ m/s o gradiente medio ≥ 40 mmHg $AVA \leq 1$ cm ² (o $AVA_i \leq 0,6$ cm ² /m ²) <i>EAo crítica:</i> $V_{max} \geq 5$ m/s o gradiente medio ≥ 60 mmHg	Disfunción diastólica del VI Hipertrofia leve del VI FEVI normal	No	
C2	EAo grave asintomática con disfunción sistólica del VI			FEVI $< 50\%$		
D	EAo grave sintomática					
D1	EAo grave sintomática de alto gradiente	Calcificación/fibrosis grave de los velos con restricción grave en su apertura	<i>EAo grave:</i> $V_{max} > 4$ m/s o gradiente medio ≥ 40 mmHg $AVA \leq 1$ cm ² (o $AVA_i \leq 0,6$ cm ² /m ²)	Disfunción diastólica Hipertrofia de VI Posible hipertensión pulmonar	Disnea, angina o síncope de esfuerzo	
D2	EAo grave sintomática de bajo flujo, bajo gradiente con FEVI reducida			$AVA \leq 1$ cm ² con $V_{max} < 4$ m/s o gradiente medio en reposo < 40 mmHg Ecocardiograma de estrés con dobutamina: $AVA \leq 1$ cm ² con $V_{max} \geq 4$ m/s	Disfunción diastólica Hipertrofia de VI FEVI $< 50\%$	Insuficiencia cardiaca, angina o síncope
D3	EAo grave sintomática con bajo gradiente y FEVI normal (bajo flujo paradójico)			↑ del grosor relativo del VI Cámara VI reducida con bajo VS Llenado diastólico restrictivo FEVI $\geq 50\%$		

Tabla 1. Clasificación de la Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón de los estadios de la estenosis aórtica (6). AVA: Área valvular aórtica. AVA_i: Área valvular indexada. EAo: Estenosis aórtica. FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo izquierdo. VI: Ventrículo izquierdo. V_{max}: Velocidad máxima aórtica. VS: Volumen Sistólico.

1.1.3. Diagnóstico de la estenosis aórtica

Presentación clínica

Los síntomas cardinales de la estenosis aórtica son disnea, angina y síncope de esfuerzo, pudiendo progresar a un cuadro de insuficiencia cardiaca en las fases más avanzadas (1). La aparición de síntomas suele relacionarse con el grado de obstrucción al flujo, y generalmente suele ocurrir en la década de los 50 a 70 años en pacientes con válvula aórtica bicúspide y a partir de los 70 años en pacientes con válvulas tricúspides (9).

Otra manifestación menos frecuente, asociada de forma indirecta con la estenosis aórtica, es el sangrado gastrointestinal. Es debido a la formación de angiodisplasias intestinales secundaria a la reducción de los polímeros de alto peso molecular del factor de von Willebrand al pasar el flujo sanguíneo por la válvula estenosada (15). Asimismo, la estenosis aórtica, especialmente sobre una válvula bicúspide, se ha relacionado con un riesgo incrementado de endocarditis infecciosa y de embolia cerebral o sistémica (10).

El hallazgo más relevante en la exploración física (**figura 2**) es la presencia de un soplo sistólico en foco aórtico, irradiado a ambas carótidas. Generalmente, una mayor intensidad y pico telesistólico del soplo suelen indicar una mayor gravedad del soplo. Del mismo modo, la disminución de la intensidad o abolición se asocian con la gravedad de la estenosis (10). En pacientes con válvulas calcificadas, se puede auscultar un soplo de alta frecuencia en el ápex, conocido como fenómeno de Gallavardin. Otros hallazgos en la exploración física de la estenosis aórtica es la presencia de un pulso carotídeo *parvus et tardus* y otros signos de insuficiencia cardiaca en función del grado de progresión de la estenosis (16).

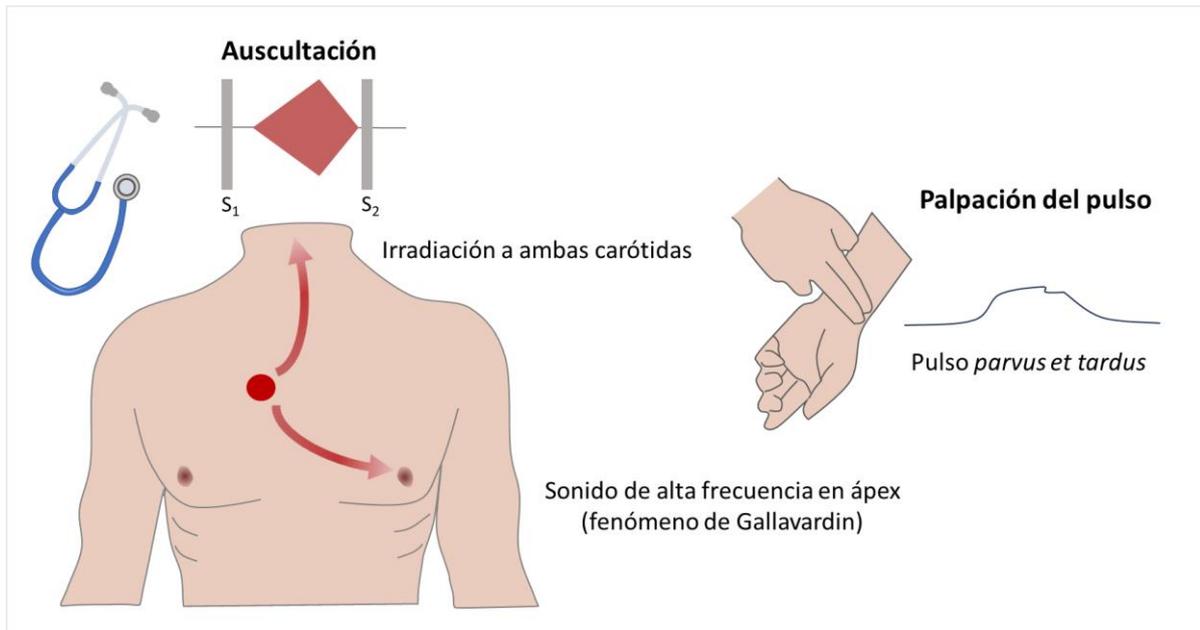


Figura 2. Representación esquemática de los principales hallazgos de la exploración física en la estenosis aórtica.

Pruebas complementarias

Ecocardiograma transtorácico

La ecocardiografía transtorácica constituye la principal herramienta diagnóstica en la evaluación de la estenosis aórtica. Permite caracterizar la anatomía valvular, evaluar la causa de la estenosis, valorar la calcificación de forma cualitativa y estimar la gravedad de la estenosis (17). Ocasionalmente, mediante el uso de ecocardiografía tridimensional, es posible medir de forma directa el área valvular (18). Asimismo, resulta fundamental para detectar la presencia de hipertrofia ventricular izquierda y para valorar la función diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo.

Los tres índices fundamentales que se recomiendan en la actualidad para estimar la gravedad de la estenosis aórtica son la velocidad máxima transaórtica (V_{max}), el gradiente medio transvalvular y el área valvular aórtica (AVA), calculado mediante la ecuación de continuidad (19). La clasificación de la gravedad de la

Introducción

estenosis aórtica en función de estos parámetros se muestra en la **tabla 2**. En algunos pacientes puede considerarse el empleo de parámetros adicionales (20), como la ecuación de continuidad simplificada (21), el ratio de velocidades (22) o la medición del área valvular por planimetría (con ecocardiografía transtorácica tridimensional o transesofágica) (23,24).

	Estenosis leve	Estenosis moderada	Estenosis grave
V _{max} (m/s)	2-2,9	3-3,9	≥ 4
Gradiente medio (mmHg)	20-29	30-39	≥40
AVA* (cm ²)	1,5 - 2	1-1,5	<1

Tabla 2. Principales parámetros en la estimación de la gravedad de la estenosis aórtica.

*AVA estimada mediante la ecuación de continuidad [AVA = (Área TSVI x ITV TSVI) / ITV VAo]. AVA: área valvular aórtica. ITV: integral tiempo velocidad. TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo. VAo: Válvula aórtica. Vmax: Velocidad máxima aórtica.

Existen algunas circunstancias en las que una estenosis aórtica grave puede presentar un área valvular aórtica inferior a 1 cm² y un gradiente medio inferior a 40 mmHg. Resulta importante diferenciar estos escenarios y discriminar si se trata de una estenosis aórtica verdaderamente grave o moderada (**figura 3**):

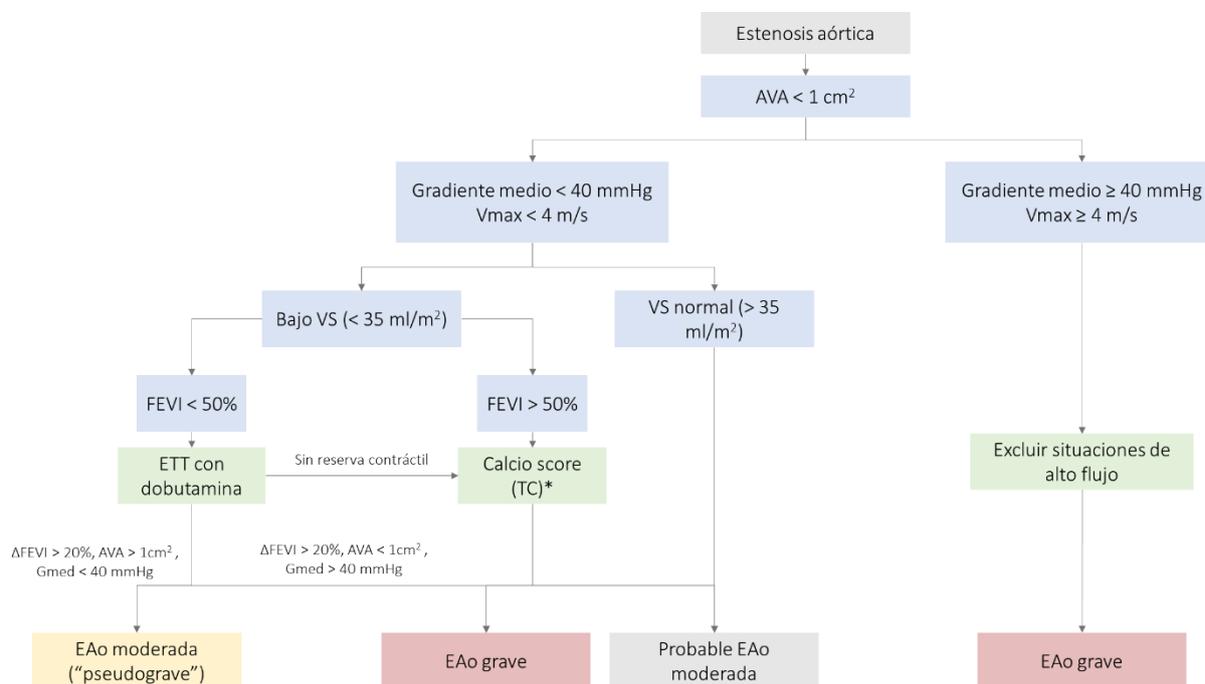


Figura 3. Valoración integral por imagen de la estenosis aórtica grave. AVA: Área valvular aórtica. EAo: Estenosis aórtica. ETT: Ecocardiograma transtorácico. Vmax: velocidad máxima transaórtica. * > 3000 en varones y > 1600 en mujeres alta probabilidad de estenosis aórtica grave; > 2000 en varones y > 1200 en mujeres probabilidad intermedia, < 1600 en varones y < 800 en mujeres, improbable. Figura adaptada de las Guías de 2021 de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico y manejo de las valvulopatías (5).

- Estenosis aórtica de bajo flujo (volumen sistólico [VS] ≤ 35 ml/m²) y bajo gradiente (< 40 mmHg) con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida (< 50 %): Para discernir si se trata de una estenosis aórtica grave e identificar a aquellos pacientes con reserva fraccional de flujo se recomienda la realización de una prueba de ecocardiografía con dobutamina (25). En el caso de que exista un incremento de VS superior al 20 %, exista un aumento de gradiente y el AVA continúe siendo inferior a 1 cm², la prueba confirmaría el diagnóstico de estenosis aórtica grave. Por el contrario, en caso de que el AVA sea superior a 1 cm², se trataría de un caso de estenosis aórtica “pseudo-grave” (25). En los pacientes en los que no se produzca un incremento en el VS (pacientes sin reserva fraccional de flujo), se recomienda la realización de un TC coronario para valorar la presencia de calcificación de la válvula aórtica (26). Estos pacientes presentan un mal pronóstico y alto riesgo quirúrgico (27–29).
- Estenosis aórtica de bajo flujo (VS ≤ 35 ml/m²) y bajo gradiente (< 40 mmHg) con FEVI preservada: generalmente se trata de pacientes de edad avanzada, sexo femenino y cavidad ventricular reducida con hipertrofia ventricular significativa u otras circunstancias asociadas con VS reducido (estenosis mitral grave, insuficiencia mitral y tricúspides graves, etc.) (30). En este escenario es de especialidad utilidad la medida del calcio aórtico con el TC cardiaco, habiéndose relacionado un calcio *score* (en unidades Agatston) superior a 3000

en varones y > 1600 en mujeres con una alta probabilidad de estenosis aórtica (31,32).

- Estenosis aórtica con flujo normal (>35 ml/m²), bajo gradiente (< 40 mmHg) y AVA < 1 cm²: la mayoría de estos casos se trata de estenosis aórtica moderada (29).

Pruebas de esfuerzo

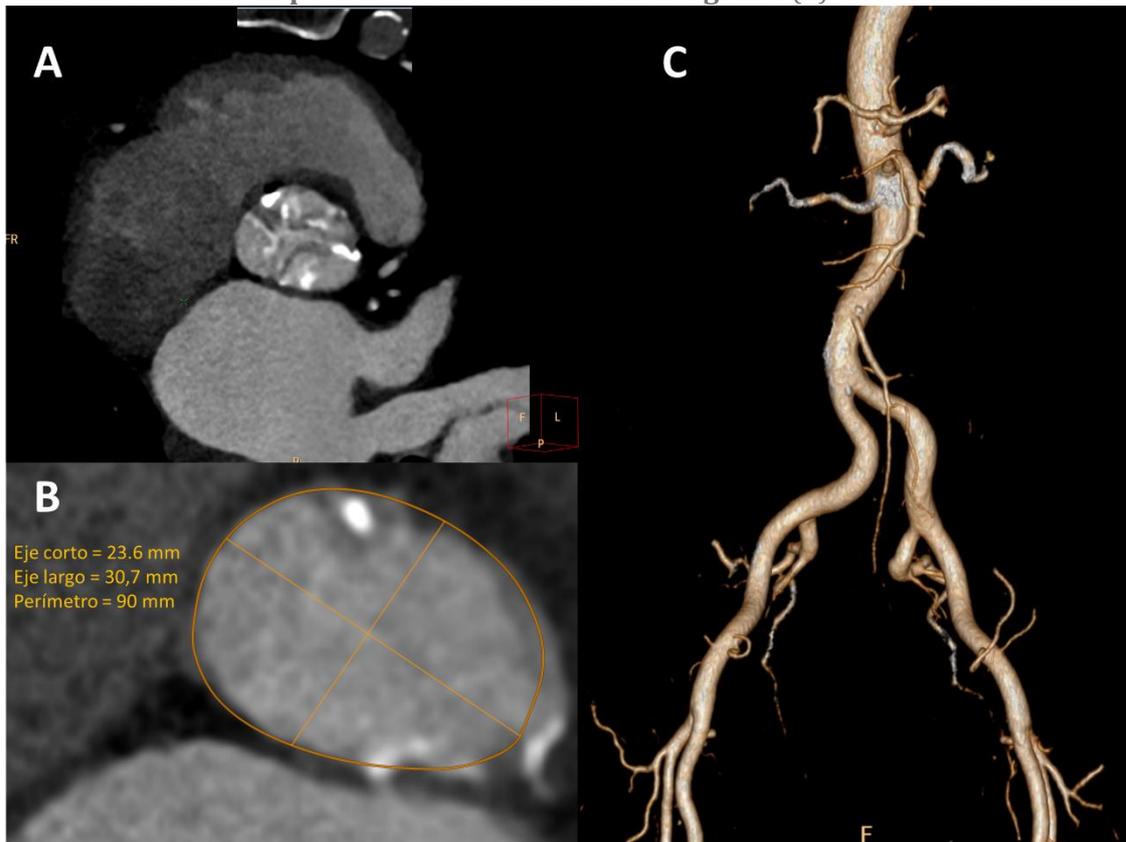
La ergometría convencional puede ser útil para desenmascarar estenosis aórticas graves aparentemente asintomáticas, por lo que puede considerarse su uso en este escenario (33). La ecocardiografía de esfuerzo puede aportar información pronóstica adicional, con la valoración en el cambio en el gradiente medio y en la función ventricular con el ejercicio, aunque su utilización en la evaluación diagnóstica de la estenosis aórtica es limitada (34).

TC cardiaco

Como se ha señalado previamente, la valoración de la puntuación de calcio de la válvula aórtica en unidades Agatston informa de la probabilidad de que la estenosis aórtica sea grave y puede ser de utilidad en escenarios en los que la información del ecocardiograma no sea concluyente (gradiente inferior a 40 mmHg, imposibilidad para obtener curva Doppler adecuada por dificultad en el alineamiento, etc.) (31,32). Además, la TC es de utilidad en la evaluación de la raíz aórtica y aorta ascendente y de los accesos vasculares para el implante de una prótesis aórtica transcatóter (35). Por último, la angiografía coronaria por TC puede emplearse como alternativa a la coronariografía invasiva en la evaluación de enfermedad coronaria previo a la sustitución valvular aórtica (36). En la **figura 4** se

muestran algunas imágenes de TC de un paciente con estenosis aórtica grave como parte del estudio previo al implante de una prótesis aórtica transcáteter.

Figura 4. Imágenes obtenidas mediante TC previo al implante de una prótesis aórtica transcáteter en un paciente con estenosis aórtica grave. (A) Corte transversal a nivel de



la válvula aórtica, en la que se observa la marcada calcificación a nivel de los velos y apertura restringida de la válvula (adquisición en sístole). (B) Corte a nivel del anillo valvular aórtico, en el que se muestran las medidas obtenidas como parte de la planificación preprocedimiento. (C) Reconstrucción tridimensional del árbol vascular como parte del estudio de accesos vasculares.

Angiografía coronaria

Antes de realizar cualquier forma de sustitución valvular aórtica, ya sea quirúrgica o transcatóter, se recomienda la realización de una coronariografía para valorar la necesidad de revascularización coronaria de forma concomitante (37). Como se ha indicado anteriormente, la angiografía por TC puede utilizarse como alternativa, especialmente en aquellos pacientes con baja probabilidad pretest de enfermedad coronaria (36).

Otras pruebas complementarias

El valor de los péptidos natriuréticos proporciona información pronóstica adicional, y pueden ayudar a discriminar el origen de los síntomas del paciente y a desenmascarar pacientes aparente asintomáticos (38).

La resonancia magnética cardíaca permite evaluar la presencia de fibrosis miocárdica asociada a la estenosis aórtica (39), y a identificar enfermedades infiltrativas concurrentes, aunque no debe utilizarse rutinariamente en la evaluación de la estenosis aórtica. Ante la sospecha de amiloidosis cardíaca, entidad asociada a un mal pronóstico a pesar de la intervención sobre la válvula aórtica (40), se debe considerar realizar estudio dirigido con pruebas de laboratorio y una gammagrafía ^{99m}Tc -DPD.

1.1.4. Tratamiento de la estenosis aórtica

Tratamiento médico

Ningún tratamiento farmacológico ha demostrado mejorar el pronóstico de la estenosis aórtica. Los pacientes que presenten insuficiencia cardiaca deben recibir el tratamiento de acuerdo a las guías de práctica clínica (41), con especial precaución en la titulación del tratamiento vasodilatador para evitar hipotensión sintomática.

Valvuloplastia aórtica con balón

La valvuloplastia aórtica con balón tiene un efecto hemodinámico modesto sobre los pacientes con estenosis aórtica degenerativa, y puede producir una mejoría en la calidad de vida a corto plazo, pero limitada en el tiempo (42). Además, se trata de un procedimiento intervencionista que asocia un riesgo de complicaciones equivalente al de la TAVI (43). Por tanto, su realización puede considerarse como puente a tratamiento definitivo mediante TAVI o recambio valvular quirúrgico, en pacientes que van a ser sometidos a una cirugía no cardiaca o en pacientes seleccionados como tratamiento paliativo (26). En todo caso, se recomienda discutir estos escenarios en un equipo multidisciplinar o *Heart team* (26).

Sustitución valvular aórtica: indicaciones de intervención

Indicaciones de intervención

1. Estenosis aórtica grave sintomática

El tratamiento intervencionista – ya sea quirúrgico o transcatóter – de la estenosis aórtica grave se recomienda con una clase de recomendación I cuando el paciente desarrolla síntomas atribuibles a la estenosis aórtica (disnea, angina, síncope de esfuerzo o insuficiencia cardiaca) y siempre que la intervención suponga

una mejora en la calidad o esperanza de vida superior a 1 año (11,26). El nivel de recomendación varía en función del escenario clínico, y existen algunas diferencias entre las guías de práctica clínica, que se resumen en la **tabla 3**.

Escenario clínico	Guías ESC (clase ^a /nivel ^b)		Guías AHA/ACC (clase ^a /nivel ^b)	
Alto gradiente (≥ 40 mmHg)	I	B	I	A
Bajo flujo (VS ≤ 35 ml/m ²) y bajo gradiente (< 40 mmHg) con FEVI < 50% y reserva contráctil	I	B	I	B
Bajo flujo y bajo gradiente con FEVI normal, si se confirma que la estenosis es grave (Figura 3)	IIa	C	I	B
Bajo flujo, bajo gradiente y FEVI < 50% sin reserva contráctil	IIa	C	I	B

Tabla 3. Escenarios clínicos y recomendaciones de intervención de las guías europeas (5) y americanas (6) de valvulopatías en la estenosis aórtica grave sintomática. (a) Clase de recomendación. (b) Nivel de evidencia. AHA/ACC: American Heart Association/American College of Cardiology. ESC: European Society of Cardiology. FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo. VS: Volumen Sistólico.

2. Estenosis aórtica grave asintomática

Las situaciones en las que está indicado el tratamiento intervencionista en la estenosis aórtica grave asintomática se resumen en la **tabla 4**. Del mismo modo que con las recomendaciones en la estenosis aórtica grave sintomática, existen algunas divergencias sutiles entre las guías europeas y las americanas.

Escenario clínico	Guías ESC (clase ^a /nivel ^b)		Guías AHA/ACC (clase ^a /nivel ^b)	
FEVI < 50% sin otra causa aparente	I	B	I	B
Síntomas demostrados en prueba de esfuerzo	I	C	IIa	B
FEVI < 55% sin otra causa aparente	IIa	B		
Caída significativa ^c de la tensión arterial durante prueba de esfuerzo	IIa	C	IIa	B
Estenosis aórtica crítica ^d (gradiente medio ≥ 60 mmHg o $V_{max} > 5$ m/s)	IIa	B	IIa	B
Progresión de la $V_{max} \geq 0,3$ m/s/año	IIa	B	IIa	B
Elevación en las cifras de BNP > x3 con respecto al rango para edad y sexo sin otra causa	IIa	B	IIa	B
Indicación de cirugía cardiaca o de aorta torácica por otro motivo	I	C	I	B

Tabla 4. Escenarios clínicos y recomendaciones de intervención de las guías europeas (5) y americanas (6) de valvulopatías en el tratamiento de la estenosis aórtica asintomática. (a) Clase de recomendación. (b) Nivel de evidencia. (c) Caída > 20 mmHg en la tensión arterial de acuerdo a las guías de la ESC (5) y ≥ 10 mmHg de acuerdo a la AHA/ACC (6). (d) Gradiente medio ≥ 60 mmHg o $V_{max} > 5$ m/s de acuerdo a la guía de la ESC o $V_{max} > 5$ m/s, de acuerdo a la guía de la AHA/ACC. BNP: péptido natriurético cerebral. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. V_{max} : Velocidad máxima transvalvular aórtica.

En el caso de la estenosis aórtica moderada (gradiente medio 30-39 mmHg, Vmax 3-3,9 m/s), se podría considerar el tratamiento quirúrgico en aquellos pacientes que fuesen a ser sometidos a una intervención de cirugía cardiaca o sobre la aorta torácica por otro motivo, previa discusión de cada caso por el *Heart Team* (11,26).

Modalidad de intervención

En la últimas décadas, la aparición y desarrollo de la TAVI ha permitido aumentar el número de pacientes que pueden beneficiarse del recambio valvular aórtico (44), constituyendo una herramienta terapéutica complementaria a la tradicional sustitución valvular quirúrgica. En los primeros ensayos pivotaes (45), la TAVI demostró una mejoría pronóstica en comparación al tratamiento médico en pacientes con riesgo quirúrgico prohibitivo. Desde entonces, se ha evaluado la eficacia y seguridad de la TAVI en escenarios de alto (46,47), intermedio (48,49) y bajo riesgo (50,51) quirúrgico, demostrando no inferioridad y, en algunos ensayos/subgrupos, superioridad en comparación al recambio valvular quirúrgico. De este modo, la TAVI se encuentra aprobada en todo el espectro de riesgo quirúrgico en la actualidad.

1. Sustitución valvular quirúrgica

De acuerdo con el informe de actualización de la sociedad de cirujanos torácicos (52), la mortalidad a 30 días del recambio valvular aórtico aislado es del 1,9%, y del 3,6% en pacientes sometidos de forma concomitante a cirugía de recambio valvular aórtico y revascularización coronaria. En pacientes menores de 70 años sin comorbilidades significativas, se describió un riesgo de mortalidad operatoria inferior al 1%. Por otro lado, la mortalidad a 30 días tras la sustitución

valvular quirúrgica también se ha reducido de forma significativa en las últimas décadas en el caso de población anciana (especialmente en mayores de 85 años) (53). Sin embargo, uno de los principales factores relacionados con la mortalidad quirúrgica es el volumen de procedimientos de cada centro. En un contexto en el que el número de procedimientos de TAVI aumenta cada año en detrimento de la sustitución valvular quirúrgica (52), la morbimortalidad asociada a la intervención podría verse afectada.

2. Sustitución valvular transcatóter (TAVI)

Como consecuencia del envejecimiento de la población y de la cronificación de muchas enfermedades, el número de pacientes con estenosis aórtica grave no subsidiarios de sustitución valvular quirúrgica ha ido en aumento. Por ello, la búsqueda de una alternativa terapéutica mínimamente invasiva constituía una necesidad imperativa.

El primer caso de TAVI (54) fue realizado en el año 2002 en un paciente con válvula aórtica bicúspide y disfunción ventricular izquierda, con enfermedad arterial periférica grave que limitaba el acceso arterial transfemoral, que se encontraba en situación de shock cardiogénico y que había sido desestimado para cirugía. En este paciente se realizó un implante por acceso venoso femoral con punción transeptal, con buen resultado técnico y clínico. Desde esta experiencia *first-in-human*, los escenarios en los que la TAVI ha mostrado buenos resultados en términos de eficacia y seguridad se han ido ampliando de manera progresiva.

Las primeras series de casos con prótesis balón-expandibles publicadas en Europa (55) y Estados Unidos (56), realizadas en pacientes con riesgo quirúrgico extremo, reportaron una mejoría en el gradiente valvular medio aórtico, función

sistólica del ventrículo izquierdo y clase funcional. Sin embargo, la morbimortalidad durante el seguimiento fue muy elevada, fundamentalmente como consecuencia de las graves comorbilidades de la población incluida en los estudios. De forma paralela a este primer tipo de prótesis se desarrollaron estudios con prótesis autoexpandibles, que en los primeros registros mostraron una mejoría en el gradiente transvalvular aórtico pero con una morbimortalidad asociada también elevada (57).

El primer ensayo clínico aleatorizado de TAVI (45) fue realizado en pacientes con riesgo quirúrgico extremo (probabilidad de muerte a 30 días del 50%) que habían sido desestimados para cirugía, que fueron aleatorizados a implante de prótesis aórtica transcatóter frente a tratamiento médico óptimo y valvuloplastia aórtica con balón. La mortalidad por todas las causas a un año fue del 30,7% en el grupo de TAVI frente a un 50,7% en el grupo de tratamiento médico (HR 0,55, IC95% 0,4-0,74). Esta reducción absoluta del 20% en el riesgo de mortalidad se mantuvo en el seguimiento a 5 años (58).

De forma paralela, se realizaron ensayos clínicos en pacientes con riesgo quirúrgico alto, en los que se comparó el tratamiento con TAVI frente a cirugía convencional (59,60). En estos estudios, la TAVI demostró no inferioridad frente a la cirugía en el objetivo primario de muerte por todas las causas en el seguimiento a 1 año (59,60), con una mortalidad del 3,4% en el grupo de TAVI balón-expandible frente a un 6,5% en el grupo de cirugía ($p = 0,07$) y de un 3,3% en el grupo de TAVI autoexpandible frente a un 4,5% en el brazo de cirugía convencional ($p = 0,43$). Estos resultados también se mantuvieron en el seguimiento a 5 años (46,47).

Posteriormente, y dados estos resultados favorables en estos primeros ensayos clínicos, se realizaron estudios aleatorizados con un mayor tamaño muestral en pacientes de riesgo quirúrgico intermedio. En el estudio PARTNER 2A (48) se aleatorizaron 2032 pacientes a implante de prótesis aórtica transcáteter balón expandible o cirugía convencional. En este estudio, la tasa de mortalidad por todas las causas e ictus incapacitante fue similar en ambos grupos (19,3% en el grupo de TAVI frente a 21,1% en el grupo de cirugía, $p < 0,001$ para no inferioridad). En el grupo de TAVI por acceso transfemoral, la tasa del objetivo primario combinado fue menor que en el grupo de cirugía (HR 0,79, IC95% 0,62-1,00, $p = 0,05$), mientras que fue similar en el caso de acceso transtorácico. Por otro lado, en el ensayo SURTAVI (49), se aleatorizaron 1746 pacientes a TAVI autoexpandible y cirugía, sin encontrarse diferencias en el objetivo primario combinado de muerte por todas las causas o ictus a 2 años (12,6% en el grupo de TAVI frente a 14% en el grupo de cirugía, probabilidad de no inferioridad $> 0,999$). Tal y como se resume en la **tabla 5**, los pacientes incluidos en los ensayos de riesgo quirúrgico e intermedio y alto eran pacientes de edad avanzada (media de edad superior a 80 años), con un riesgo de mortalidad elevado y frecuente comorbilidad y fragilidad.

Con estos resultados, en el año 2019 se publicaron los dos principales estudios aleatorizados en pacientes de bajo riesgo en prótesis balón-expandibles (50) y prótesis autoexpandibles (51) (**figura 5**). La edad de los pacientes incluidos en estos estudios fue significativamente menor, con una edad media inferior a 75 años, y con un menor riesgo quirúrgico (STS score medio inferior al 2%) y tasa de comorbilidades. No obstante, la proporción de pacientes con edad media inferior a 70 años fue limitada (24% en el PARTNER 3), y los pacientes con características anatómicas complejas (válvula aórtica bicúspide, enfermedad arterial coronaria

compleja) fueron excluidos de los estudios. En el PARTNER 3 (50), la incidencia del evento primario combinado de muerte, ictus o ingreso de causa cardiovascular a 1 año fue significativamente menor en los pacientes aleatorizados al grupo de TAVI

frente a cirugía (8,5% frente a 15,1%, $p = 0,001$ para superioridad). En el estudio EVOLUT low risk (51), el implante de prótesis aórtica transcáteter autoexpandible demostró ser no inferior a cirugía en el objetivo combinado de muerte e ictus a 2 años (5,3% frente a 6,7%, probabilidad a *posteriori* de no inferioridad $> 0,999$). En la **tabla 6** se resumen los resultados de los diferentes ensayos aleatorizados en cuanto a objetivos clínicos primarios y secundarios.

	Riesgo prohibitivo		Alto riesgo				Riesgo intermedio				Bajo riesgo			
	PARTNER 1B ^a		PARTNER 1A ^a		CoreValve High Risk ^b		PARTNER 2A ^a		SURTAVI ^b		PARTNER 3 ^a		EVOLUT low-risk ^b	
	TAVI	TMO	TAVI	Cx	TAVI	Cx	TAVI	Cx	TAVI	Cx	TAVI	Cx	TAVI	Cx
Edad (años)	83,1 ±9	83,2 ±8,2	83,6 ±6,8	84,5 ±8,6	83,2 ±7,1	83,5 ±6,3	81,5 ±6,5	81,7 ±6,7	79,9 ±6,2	79,7 ±6,1	73,3 ±5,8	73,6 ±6,1	74,1 ±5,8	73,6 ±5,9
Mujeres (%)	54,2	53,1	42,2	43,3	46,4	47,1	45,8	45,2	42,4	45	32,5	28,9	36	33,8
Puntuación STS	11,2 ±5,8	12,1 ±6,1	11,8 ±3,3	11,7 ±3,5	7,3± 3	7,5± 3,2	5,8± 2,1	5,8± 1,9	4,4± 1,5	4,5± 1,6	1,9± 0,7	1,9± 0,6	1,9± 0,7	1,9± 0,7
NYHA III-IV	92,2	93,9	94,3	94	85,8	86,8	77,3	76,1	60,2	58,2	31,2	23,8	25,1	28,5
EAC	67,6	74,2	74,9	76,9	75,4	76,3	69,2	66,5	62,6	64,2	27,7	28	-	-
ERC	5,6	9,6	11,1	7	12,3	13,1	5	5,2	1,6	2,1	0,2	0,2	0,4	0,1
EPOC	41,3	52,5	43,4	43	-	-	31,8	30	35,3	33,5	5,1	6,2	15	18
EAP	30,3	25,1	43	41,6	41,7	42,5	27,9	32,9	30,8	29,9	6,9	7,3	7,5	8,3
FA		32,9	48,8	40,8	42,7	41	47,5	31	35,2	31,8	31,4	15,7	18,8	15,4

Tabla 5. Características basales de los pacientes incluidos en los ensayos aleatorizados de TAVI. Las variables cuantitativas se expresan en media y desviación estándar y las variables cualitativas en porcentaje. (a) Prótesis balón expandible. (b) Prótesis autoexpandible. Cx: Cirugía. EAC: Enfermedad arterial coronaria. EAP: Enfermedad arterial periférica. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ERC: Enfermedad renal crónica. FA: Fibrilación auricular. NYHA: New York Heart Association. STS: Society of Thoracic Surgeons. TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation (Implante de prótesis aórtica transcáteter). TMO: Tratamiento Médico Óptimo.

Introducción

Evento	PARTNER 1A ^a			CoreValve High Risk ^b			PARTNER 2A ^a			SURTAVI ^b			PARTNER 3A			EVOLUT low-risk ^b		
	TAVI	Cx	p	TAVI	Cx	p	TAVI	Cx	p	TAVI	Cx	IC95% ^c	TAVI	Cx	IC95% ^d	TAVI	Cx	IC95% ^c
Mortalidad	3,4	6,5	0,07	3,3	4,5	0,43	3,9	4,1	0,78	2,2	3,9	-2,8 a 0,7	0,4	1,1	0,07-1,88	0,5	1,3	-3,2 a -0,5
Muerte CV	3,2	3	0,9	3,1	4,5	0,32	3,3	3,2	0,92	2	1,7	-1 a 1,6	0,4	0,9	0,08-2,49	0,5	1,3	-3,2 a -0,5
Ictus ^e	3,8	2,1	0,2	3,9	3,1	0,55	3,2	4,3	0,2	1,2	2,5	-2,6 a 0,1	0	0,4	0	0,5	1,7	-2,4 a -0,2
Reingreso (CV)	4,4	3,7	0,64	-	-	-	6,5	6,5	0,99	2,9	4,2	-3,1 a 0,5	3,4	6,5	0,29-0,97	1,2	2,5	-2,8 a 0,1
IAM	0	0,6	0,16	0,8	0,8	0,92	1,2	1,9	0,22	0,9	1	-1 a 0,9	1	1,3	0,23-2,5	0,9	1,3	-1,5 a 0,7
Compl. vasculares	11	3,2	<0,01	5,9	1,7	0,003	7,9	5	0,008	6	1,1	3,2 a 6,7	2,2	1,5	0,56 - 3,73	3,8	3,2	-1,4 a 2,5
FRA	1,2	1,2	0,95	6	15,1	<0,01	1,3	3,1	0,006	1,7	4,4	-4,4 a 1	0,4	1,8	-	0,9	2,8	-3,4 a -0,5
Sangrado mayor	9,3	19,5	<0,01	13,6	35	<0,01	10,4	43,4	<0,01	12,2	9,3	-0,1 a 5,9	3,6	24,5	0,07-0,21	2,4	7,5	-7,5 a -2,9
Marcapasos	3,8	3,6	0,89	19,8	7,1	<0,01	8,5	6,9	0,17	25,9	6,6	15,9 a 22,7	6,5	4	0,93-2,96	17,4	6,1	8 a 14,7

Tabla 6. Diferencias en eventos clínicos en los ensayos clínicos pivotaes de TAVI frente a cirugía. (a) Ensayos con prótesis balón-expandibles. (b) Ensayos con prótesis autoexpandibles. (c) Diferencia por método Bayesiano e intervalo al 95%. (d) Intervalo de confianza al 95% del Hazard Ratio. (e) Ictus causantes de discapacidad. Compl. Vasculares: complicaciones vasculares. CV: Cardiovascular. Cx: Cirugía. FRA: Fracaso renal agudo. IAM: Infarto agudo de miocardio. Las frecuencias de eventos se expresan en porcentaje.

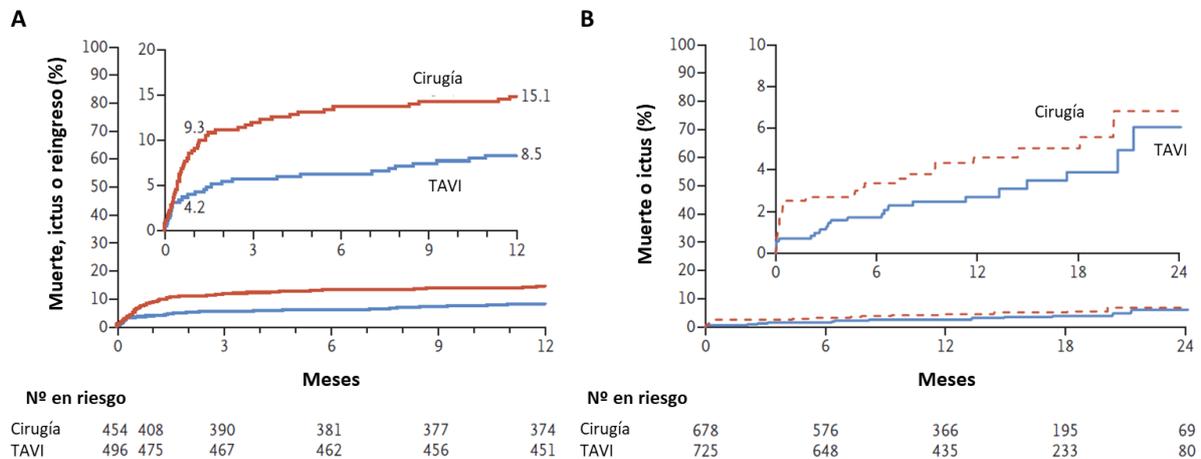


Figura 5. Curvas de supervivencia del objetivo primario combinado de los estudios de TAVI en pacientes de bajo riesgo. A: Resultados del estudio PARTNER 3 a 1 año (muerte, ictus discapacitante/no discapacitante y reingreso asociado a la intervención, la válvula o insuficiencia cardiaca) (9). B: Resultados del estudio EVOLUT LOW RISK a 2 años (muerte o ictus discapacitante) (7). TAVI: Transcatheter aortic valve implantation.

De acuerdo con los resultados de un meta-análisis publicado en el año 2023

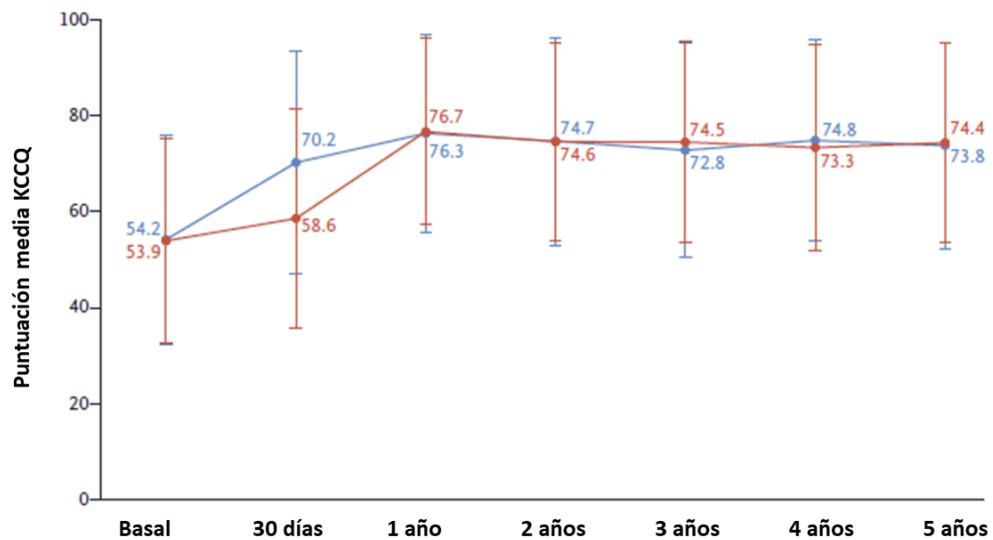
(61) a partir de los resultados de los ensayos aleatorizados a corto y largo plazo, a

pesar de que se objetivaron diferencias significativas en el grupo de bajo riesgo en los objetivos de mortalidad e ictus en el PARTNER 3 a 1 año, estas diferencias no se replicaron en el seguimiento a largo plazo. En este sentido, unos meses después de la publicación de este meta-análisis se comunicaron los resultados del PARTNER 3 a 5 años (62), en el que no se objetivaron diferencias en el objetivo primario de muerte, ictus y reingreso secundario a la válvula o insuficiencia cardiaca (22,8% en el grupo de TAVI y 27,2% en el grupo de cirugía; diferencia de -4,3% IC 95% -9,9 a 1,3; $p = 0,07$). Por el contrario, de manera simultánea se publicaron los resultados del EVOLUT *low risk* a 4 años (63), en los que la incidencia del evento primario combinado de muerte por todas las causas o ictus fue del 10,7% en el grupo de TAVI y de 14,1% en el grupo de cirugía (HR 0,74, IC al 95% de 0,54-1,00; $p = 0,05$). En este caso, la curva de supervivencia parece separarse a favor de la TAVI en el seguimiento, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, el objetivo combinado de mortalidad por todas las causas, ictus o reingreso (debido a un problema en la válvula aórtica) fue significativamente inferior en el grupo de TAVI (18% frente a 22,4%; HR 0,78; IC al 95% de 0,61-0,98).

En cualquier caso, además de los objetivos primarios de los ensayos clínicos, resulta fundamental tomar en consideración los objetivos secundarios y resultados en calidad de vida a la hora de ofrecer a cada paciente la mejor opción terapéutica. Así, como se puede observar en la **tabla 6**, la TAVI se ha asociado con una mayor incidencia de complicaciones vasculares(48–51,59,60) e implante de marcapasos definitivo(49,51,59) que la cirugía. Esta última complicación es especialmente frecuente en el caso de prótesis autoexpandibles. Por el contrario, la cirugía convencional se relaciona con un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas

(48,50,59,60), fracaso renal agudo (48,49,51,59) y fibrilación auricular de nueva aparición (48,50,59,60).

En términos de mejoría de calidad de vida, todos los estudios en todo el espectro de riesgo han mostrado una mejoría marcada en la clase funcional de los pacientes. Así, frente a un 75 a 95% de los pacientes que se encontraban en clase funcional III a IV de la NYHA al inicio de los estudios, solo un 15 a un 25% permanecieron en dicha clase funcional al mes (45,48–51,59,60). Asimismo, todos los ensayos concuerdan en la mejoría en la puntuación en el cuestionario de miocardiopatías de Kansas City (KCCQ). En este sentido, la TAVI presenta una mejoría más rápida en la calidad de vida, equiparándose con la cirugía durante el seguimiento (**figura 6**) (64).



TAVI							
Observaciones	950	913	797	717	580	470	373
Supervivientes	1011	963	865	810	707	605	484
Cirugía							
Observaciones	883	792	686	618	505	446	342
Supervivientes	1021	933	802	730	651	570	461

Figura 6. Puntuación global en el cuestionario de miocardiopatías de Kansas City (KCCQ) en el seguimiento a 5 años del estudio PARTNER 2A. Adaptado de Makkar RR et al. *Five-year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement. N Engl J Med. 2020;382:799-809.*

Elección de la modalidad de intervención

Los resultados de estos ensayos clínicos publicados hasta la fecha muestran que la TAVI es al menos no inferior en términos de eficacia a la cirugía convencional en todo el espectro de riesgo quirúrgico. Sin embargo, aún existen algunas cuestiones por resolver, como son las diferencias en algunas complicaciones (vasculares, implante de marcapasos), la durabilidad de las prótesis o los resultados en los pacientes más jóvenes. Con todo, las diferentes sociedades científicas proponen en sus guías de práctica clínica (11,26) diversos esquemas de actuación para ofrecer a cada paciente la mejor opción terapéutica. De cualquier modo, resulta fundamental que la toma de decisiones sea abordada de manera multidisciplinar, especialmente en aquellos casos limítrofes, en los que la evidencia científica sobre la mejor alternativa aún sea limitada.

A pesar de que existen algunas discrepancias entre las guías americanas y europeas, en términos generales la elección de la modalidad de tratamiento va a estar determinada por la edad, comorbilidad y potencial fragilidad del paciente, y por ciertas características anatómicas que puedan dificultar o imposibilitar la sustitución valvular quirúrgica (aorta en porcelana, radioterapia torácica, deformidades de la caja torácica, etc.) o transcatóter (imposibilidad para el acceso transfemoral).

En los pacientes con riesgo quirúrgico prohibitivo, las dos alternativas constituyen la TAVI o el tratamiento paliativo. Tanto la guía de la ESC (26) como la de la AHA/ACC (11) concuerdan en que en aquellos pacientes con una esperanza de vida inferior a un año o que presenten comorbilidades que vayan a limitar de manera

significativa la mejoría sintomática, el tratamiento paliativo es en general la opción de elección, siempre asegurando una toma de decisiones compartida con el paciente.

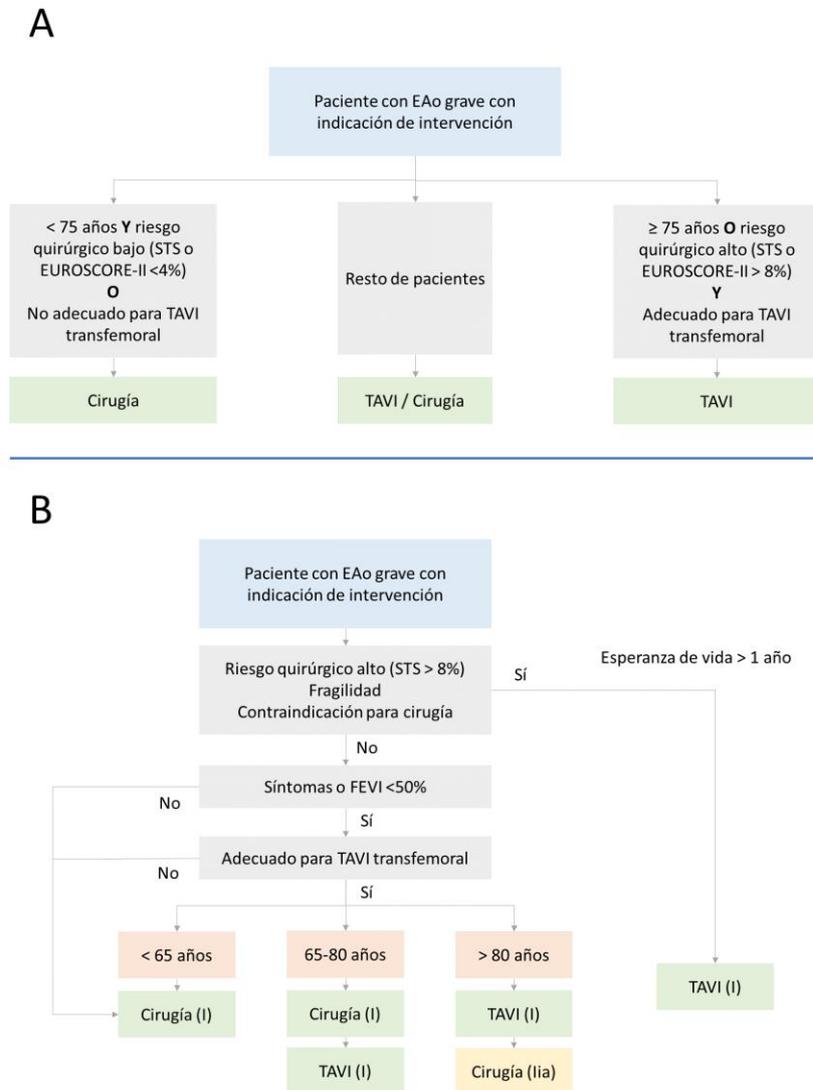


Figura 7. Algoritmo de decisión de la modalidad de intervención en pacientes con estenosis aórtica grave con indicación de tratamiento. A: Esquema adaptado de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (5). B: Esquema adaptado de las guías de la Asociación Americana de Cardiología (6). *EAo*: Estenosis aórtica. *FEVI*: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo. *STS*: Society of Thoracic Surgeons. *TAVI*: Transcatheter Aortic Valve Implantation.

En los pacientes en los que el riesgo quirúrgico no es prohibitivo, las guías de la ESC (26) recomiendan la TAVI como primera opción en pacientes con edad igual o mayor a 75 años o alto riesgo quirúrgico (definido por un riesgo de mortalidad >8% estimado por las escalas EUROSCORE-II o STS-PROM), en los que el implante por acceso transfemoral sea viable. Por otro lado, la sustitución valvular quirúrgica se recomienda en pacientes menores de 75 años de bajo riesgo quirúrgico (<4%) o considerados operables en los que no sea viable el acceso transfemoral. En aquellos casos en los que no se cumplan estos criterios, la decisión deberá individualizarse teniendo en cuenta cuestiones como la esperanza de vida del paciente, la durabilidad de la prótesis, el riesgo quirúrgico o posibles contraindicaciones relativas de alguna de las modalidades de intervención. Por su parte, las guías de la AHA/ACC (11) proponen la TAVI como primera opción en pacientes mayores de 80 años y la cirugía en menores de 65 años, siendo viables ambas alternativas en pacientes entre los 65 y 80 años, en los que deberá tomarse en consideración las cuestiones anteriormente mencionadas. Además, en el caso de estas guías también subrayan que la evidencia de TAVI en pacientes asintomáticos es limitada, por lo que, en ausencia de disfunción ventricular, la cirugía debe considerarse como la primera opción de estos pacientes. En la **figura 7** se muestra un algoritmo modificado de ambas guías de la modalidad de intervención de pacientes con estenosis aórtica grave con indicación de tratamiento. Asimismo, en la **tabla 7** se muestran factores que pueden favorecer TAVI o cirugía en los pacientes en los que una de las dos modalidades de intervención no esté indicada de manera preferente.

		A favor de TAVI	A favor de cirugía
Características clínicas	Menor riesgo quirúrgico	-	+
	Mayor riesgo quirúrgico	+	-
	Pacientes jóvenes	-	+
	Pacientes añosos	+	-
	Cirugía cardíaca previa	+	-
	Fragilidad	+	-
	Comorbilidades (enfermedad pulmonar, hepática o renal)	+	-
	Movilidad limitada	+	-
	Endocarditis activa	-	+
	Indicación de otra intervención cardíaca (revascularización quirúrgica, valvulopatía mitral o tricuspídea grave, dilatación/aneurisma de la raíz aórtica/aorta ascendente)	-	+
Características anatómicas o del procedimiento	Adecuado para TAVI transfemoral	+	-
	Acceso transfemoral complejo y se desaconseja cirugía	+	-
	Radioterapia torácica	+	-
	Ahora en porcelana	+	-
	Alto riesgo de <i>missmatch</i> ($AVA_i < 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)	+	-
	Deformidad torácica grave	+	-
	Dimensión del anillo no adecuada para dispositivos de TAVI	-	+
	Válvula aórtica bicúspide	-	+
	Morfología valvular no favorable para TAVI (alto riesgo de obstrucción coronaria, calcificación grave de los velos/TSVI)	-	+
Trombo en aorta o VI	-	+	

Tabla 7. Características clínicas, anatómicas y asociadas al procedimiento que pueden apoyar el implante valvular aórtico transcatóter o la cirugía como modalidad de intervención en pacientes con estenosis aórtica grave. AVAi: Área valvular aórtica indexada. TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation. TSVI: Tracto de Salida del Ventrículo Izquierdo. VI: ventrículo izquierdo.

1.1.5. Implante de prótesis aórtica transcatóter

Planificación preprocedimiento

La TC constituye una parte fundamental de la planificación del procedimiento de implante valvular aórtico transcatóter. En un documento de consenso publicado en 2019 (35), se analizan con detalle los diferentes componentes que se deben evaluar mediante TC antes de la intervención, identificando cinco elementos fundamentales: la evaluación de la raíz aórtica, incluyendo la altura del ostium de las coronarias, el diámetro de los senos de Valsalva y la altura de la unión sinotubular y su diámetro, el anillo aórtico (diámetros, perímetro), la calificación de la zona de *landing*, la morfología valvular (anatomía bicúspide o tricúspide, calcificación) y la anatomía vascular.

Dada la gran superficie corporal que se debe cubrir con la adquisición de imágenes (desde los troncos supraaórticos hasta el eje iliofemoral), existen diferentes protocolos de adquisición en términos de sincronización con el electrocardiograma. Así, la sincronización limitada a las estructuras cardíacas y la raíz aórtica permite una menor radiación y es menos susceptible a artefactos respiratorios (35). Las imágenes obtenidas con sincronización electrocardiográfica deberán ser reconstruidas en modo “cine”, con cortes axiales de <math><1\text{mm}</math> para optimizar la reconstrucción espacial. Las imágenes de los accesos vasculares (no sincronizadas con el ECG) deben ser reconstruidas con cortes axiales $\leq 1,5\text{mm}$ de forma continua o solapada.

La evaluación sin contraste de la raíz aórtica carece de utilidad en la planificación del procedimiento de TAVI, aunque puede ser de utilidad en caso de dudas de la gravedad de la estenosis aórtica. Así, la puntuación de *score* de calcio medida mediante unidades Agatston, muestra una buena correlación con la gravedad de la estenosis aórtica (65). Una puntuación de calcio superior a 3000 unidades en varones y a 1600 en mujeres se asocia con una alta probabilidad de estenosis aórtica grave, mientras que una puntuación inferior a 1600 en varones y a 800 en mujeres se asocia con una baja probabilidad de padecerla (26).

La evaluación de la raíz aórtica y la medida del anillo valvular aórtico constituye una de las partes cruciales de la planificación preprocedimiento de la TAVI. Permite la selección adecuada del tamaño de la prótesis, así como la detección de pacientes con un mayor riesgo de padecer determinadas complicaciones asociadas al implante, como la obstrucción coronaria. La medida precisa del anillo implica la correcta identificación de los puntos de inserción basales de cada una de

las cúspides aórtica, para la identificación tridimensional del plano anular (35). Este proceso se puede realizar de manera manual, semiautomática o automática empleando sistemas computacionales, algunos de los cuales se discuten más adelante. En términos generales, la selección del tamaño de la prótesis va a depender del área anular en el caso de prótesis balón-expandibles, y del perímetro, en el caso de las prótesis autoexpandibles.

Otras de las características de la raíz aórtica que se deben reportar son la presencia de calcificación del TSVI, que se asocia con un mayor riesgo de fuga periprotésica (66), la morfología bicúspide de la válvula aórtica, también asociada con un mayor riesgo de fuga y de fallo del dispositivo (67), el tamaño de la unión sinotubular y aorta ascendente y la altura de los ostiums de las arterias coronarias, estrechamente relacionada con el riesgo de obstrucción coronaria (68).

Otra información valiosa que puede proporcionarse a partir de las imágenes obtenidas por TC son las angulaciones estimadas del brazo en C de fluoroscopia que permiten obtener una visión coplanar del anillo aórtico (centrada en el seno derecho o en el origen del tronco coronario izquierdo) (35).

En cuanto al acceso vascular, se deben evaluar las dimensiones del eje iliofemoral, reportando el diámetro vascular mínimo, así como la presencia de calcificación y tortuosidad (35). En caso de que el acceso vascular transfemoral no sea plausible, se deberán reportar los diámetros de las arterias carótidas y/o subclavia (69). Por último, en caso de que se considere un acceso transcava, deberá evaluarse la presencia de calcio en la pared aórtica adyacente a la vena cava inferior (70).

Tipos de prótesis

Todos los sistemas de implante valvular aórtico transcáteter integran tres componentes principales: una válvula biológica trivalva, montada en una estructura metálica, que encuentra unida a un sistema de liberación por catéter (71). Las plataformas en las que se encuentra montada la prótesis pueden ser estructuras metálicas expandibles con balón, o plataformas elásticas de nitinol autoexpandibles. El conjunto de válvula y plataforma se comprime en sistemas de liberación por catéter, que se avanzan hasta el anillo aórtico, liberando la válvula a la altura deseada mediante la expansión de un balón no compliant o la retracción de una vaina.

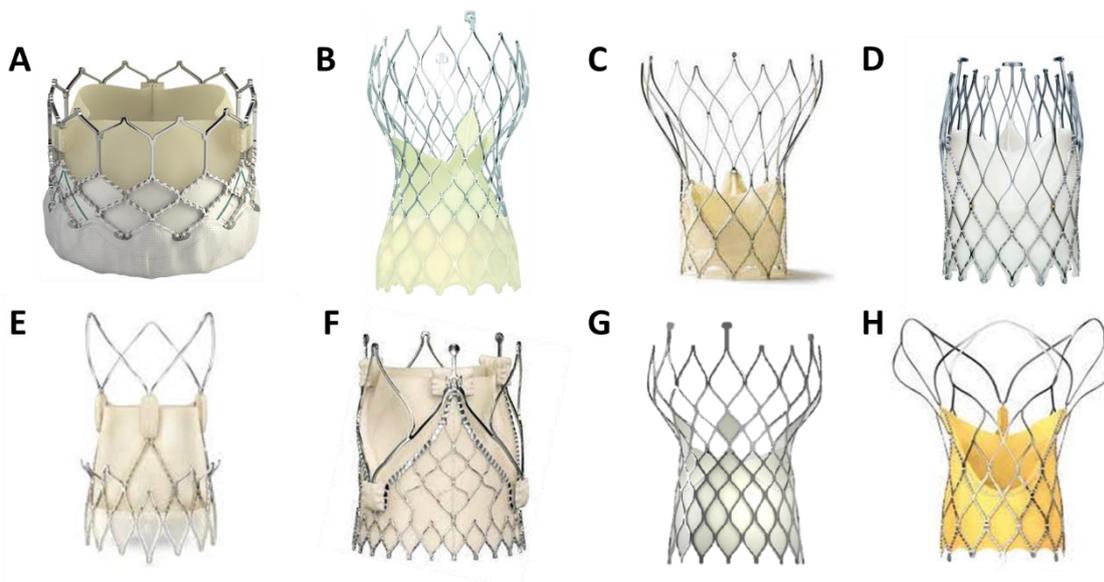


Figura 8. Diferentes modelos de prótesis para la sustitución valvular aórtica transcáteter. A. SAPIEN 3 (Edwards Lifesciences Corp. Irvine, California). B: CoreValve Evolut Pro (Medtronic, Minneapolis). C: Portico-Navitor (Abbot, Chicago, Illinois). D: Allegra (Biosensors/New Valve Technology, Suiza). E: Acurate Neo (Boston Scientific, Marlborough). F: JenaValve (JenaValve Technology, Irvine, California). G: Venus A Valve (MedTech, Hangzhou, China). H: Hydra Valve (Sahajanand Medical Technologies, Surat, India).

La serie de prótesis SAPIEN (Edwards Lifesciences Corp., Irvine, California) (72) incluye varias generaciones de válvulas balón-expandibles (SAPIEN, SAPIEN XT, SAPIEN 3, SAPIEN 3 Ultra), y actualmente se encuentra disponible en cuatro tamaños (20, 23, 26 y 29 mm). Consta de una estructura de una aleación de cromo-

cobalto, parcialmente recubierta por tereftalato de polietileno a nivel de la zona de *landing* (**figura 8A**).

Dentro del grupo de prótesis autoexpandibles, la serie de prótesis CoreValve/ Evolut (Medtronic, Minneapolis) (figura 7B) son válvulas de pericardio porcino, que han ido optimizando su diseño y sistema de liberación en sucesivas generaciones (CoreValve, Evolut R, Evolut Pro, Evolut Pro+, Evolut FX). Están montadas sobre una plataforma de nitinol de diseño supranular, parcialmente recubierta por el pericardio en la parte inferior, para permitir un mejor ajuste en la zona de *landing* (**figura 8B**). La nueva generación de prótesis Evolut FX (73), disponible en tamaños de 23, 26, 29 y 34 mm, incorpora unos marcadores radiopacos para un mejor posicionamiento de la válvula y consta de un sistema de liberación más flexible.

El ensayo clínico aleatorizado CHOICE (74) es un estudio iniciado por investigador, realizado en 5 centros de Alemania, que aleatorizó a 241 pacientes con estenosis aórtica y riesgo quirúrgico intermedio-alto a TAVI con prótesis Edwards SAPIEN XT o CoreValve. El objetivo primario del estudio fue el éxito del implante, definido por el correcto implante sin fugas moderadas-graves, ausencia de necesidad de una segunda prótesis y gradiente < 20 mmHg. En este estudio, que comparó la segunda generación de prótesis balón-expandibles con la primera generación de CoreValve, la prótesis SAPIEN XT mostró una menor incidencia de fugas periprotésicas moderadas- graves (del 4% frente al 18%, $p < 0,001$) y de implante de una segunda prótesis (del 0,8% frente al 5,8%, $p = 0,03$). No obstante, esto no se tradujo en diferencias clínicas en términos de mortalidad ni de clase funcional. En cuanto a las complicaciones, la necesidad de implante de marcapasos

fue significativamente superior con la prótesis CoreValve (del 38% frente al 17%, $p = 0,001$).

El tercer sistema de TAVI aprobado por la FDA fue la prótesis LOTUS (Boston Scientific, Natick, MA), formada por una válvula de pericardio bovino montada en una estructura de nitinol con expansión mecánica. Así, la estructura se puede expandir y acortar de forma mecánica, permitiendo comprobar y ajustar la localización a nivel del anillo antes de su liberación. En 2020, la casa comercial comunicó la retirada del mercado de la última versión de la válvula (LOTUS Edge) por la complejidad del sistema de liberación (75).

La válvula Navitor (Abbott, Chicago, Illinois) (76) es una prótesis autoexpandible de pericardio bovino, montada en una estructura de nitinol (**figura 8C**). A diferencia de la CoreValve/Evolut, en la que los velos tienen una localización supranular, en esta válvula tienen una localización intranular.

La válvula Allegra (Biosensors/New Valve Technology, Suiza) (77) es una válvula de pericardio bovino autoexpandible de diseño supranular (**figura 8D**), con una baja altura de la endoprótesis, que puede resultar de especial utilidad en casos de anillo pequeño o de riesgo de obstrucción coronaria.

La prótesis Acurate Neo (Boston Scientific, Chicago, Illinois) (78) es una prótesis de pericardio bovino montada en una estructura autoexpandible de nitinol, que se extiende a modo de falda en la superficie interna y externa del *stent* para mejorar el sellado y reducir la regurgitación paravalvular (**figura 8E**). El diseño de la válvula es supranular, pero con una menor extensión que la CoreValve/Evolut, con el objetivo de facilitar el acceso a las arterias coronarias.

La JenaValve (JenaValve Technology, Irvine, California) (79) es una prótesis de pericardio porcino montada en una estructura de nitinol autoexpandible (**figura 8F**). A diferencia del resto de válvulas, consta de tres postes metálicos que “abrazan” las valvas nativas en el momento del implante, por lo que dependen menos de la fuerza radial para su anclaje, por lo que podría resultar de especial utilidad en casos de insuficiencia aórtica aislada que no presentan calcificación significativa del anillo aórtico.

La prótesis Venus A (MedTech, Hangzhou, China)(80) es una válvula autoexpandible con plataforma de nitinol (**figura 8G**). Constituye el primer sistema de TAVI aprobado en China. Desde 2020 se encuentra disponible una nueva generación de prótesis (Venus A-Plus).

La válvula Hydra (Sahajanand Medical Technolgies, Surat, India) (81)es una válvula de pericardio bovino montada en una estructura de nitinol autoexpandible, de diseño supranular, disponible en tres tamaños (22, 26 y 30 mm) (**figura 8H**). En 2022 se comunicaron los primeros resultados con este modelo de prótesis, con una buena tasa de éxito del procedimiento y baja tasa de complicaciones a 30 días y un año (82).

La válvula Myval (Meril Life Sciences Pvt. Ltd. India) (83)es una prótesis balón expandible de reciente comercialización, montada sobre una estructura de aleación de cobalto. Además de los tamaños disponibles para el sistema SAPIEN 3, se encuentra disponible en los tamaños 21,5, 24,5 y 27,5 mm.

Procedimiento de implante de prótesis aórtica transcatóter

A continuación, se describe brevemente las consideraciones técnicas generales del procedimiento de TAVI.

Profilaxis antibiótica

Se recomienda realizar profilaxis antibiótica en todos los pacientes que van a ser sometidos a un implante de prótesis aórtica transcatóter. Las guías de la sociedad europea de cardiología de endocarditis infecciosa del año 2023 (84) aconsejan administrar una dosis única de 2g de amoxicilina-ácido clavulánico intravenosa en los 120 minutos previo al inicio de la intervención (idealmente en los 60 minutos previos). En pacientes alérgicos a betalactámicos, el antibiótico alternativo es la vancomicina a una dosis de 15 mg/kg por vía intravenosa.

Monitorización, estimulación y anticoagulación

En todos los casos de TAVI debe asegurarse al menos un acceso vascular venoso para la administración de medicación, monitorización electrocardiográfica y medición invasiva de la presión arterial (85).

Resulta práctica habitual la colocación de un electrodo de estimulación temporal. Sin embargo, cada vez es más frecuente el empleo de la guía preformada de la TAVI para la estimulación durante el procedimiento.

Como tratamiento anticoagulante se emplea heparina no fraccionada ajustada al peso, con un objetivo de tiempo de coagulación activada entre 250 y 300 segundos.

Acceso vascular

El acceso vascular arterial femoral es el más habitual, presentando mejores resultados clínicos en comparación con otros accesos alternativos (86). Con el tamaño de los introductores actuales (entre 14 y 16 F), este acceso es posible en la

mayor parte de los pacientes. Posibles contraindicaciones para este acceso son un diámetro luminal mínimo inferior a 5 mm o tortuosidad vascular extrema.

Cuando el acceso transfemoral no es posible, la elección del acceso alternativo dependerá de las características anatómicas y factores de riesgo del paciente, la experiencia del equipo y el tipo de válvula. Los accesos alternativos incluyen el acceso por vía subclavia o axilar, transcarotídeo, transapical y transcava.

Manejo anestésico

En los últimos años, se tiende a realizar un abordaje “minimalista” de la TAVI, evitando el empleo de anestesia general e intubación orotraqueal, con excelentes resultados (87). En términos generales, el acceso transfemoral y transcava permiten el empleo de anestesia local o sedación consciente, mientras que los accesos subclavio, transapical y transcarotídeo suelen requerir el empleo de anestesia general.

Técnica de implante

Una vez obtenido el acceso vascular, se introducen de forma sucesiva varios dilatadores hasta que se consigue avanzar la vaina del sistema de liberación. El siguiente paso implica el cruce de la válvula con una guía recta, para lo que se pueden emplear diferentes catéteres (AL-1, AR-1 o JR-4). Una vez se cruza el plano valvular, se intercambia la guía recta por una guía con punta en J, y se intercambia el catéter utilizado por un catéter *pigtail*. A través de dicho catéter se avanza la guía preformada (p.ej.: Safari, Boston Scientific).

En algunos casos, se realiza una valvuloplastia con balón previo a implante de la válvula (88). Este paso resulta de especial interés en pacientes con válvula

aórtica bicúspide, calcificación valvular grave, dificultad para cruzar la válvula o gradiente transvalvular muy elevado. La valvuloplastia se suele realizar con estimulación ventricular rápida.

A continuación, se avanza la válvula hasta la altura deseada a nivel de la raíz aórtica (generalmente de 2 a 5 mm por debajo del anillo aórtico) antes de su liberación. Para asegurar un alineamiento óptimo, se debe obtener una visión coplanar del anillo mediante fluoroscopia. En la visión coplanar estándar, las tres cúspides aórticas se encuentran equidistantes y alineadas. Por otro lado, especialmente en el caso de válvulas autoexpandibles, se utiliza la visión de *cusplap*, que separa el seno no coronario (con superposición de los senos derecho e izquierdo). La técnica específica de implante es muy variable, dependiendo del tipo de válvula, del sistema de liberación y de la posibilidad de reposicionamiento y recaptura.

El procedimiento concluye con cierre y hemostasia del acceso vascular. En el caso del acceso transfemoral, existen diferentes dispositivos de cierre vascular. El dispositivo Perclose ProGlide (Abbot Vascular Devices, Redwood City, California) (89) es un sistema basado en sutura, en el que dos nudos preformados se avanzan y ajustan a la arteriotomía. Un dispositivo de cierre alternativo es el Manta (Teleflex, Morrisville, North Carolina) (90), que emplea un tapón extraarterial de colágeno absorbible que se ajusta de forma proximal con un clip no reabsorbible de acero.

Complicaciones

Complicaciones intraprocedimiento

Con el desarrollo de la técnica y la aparición de mejoras tecnológicas, la incidencia de complicaciones intraprocedimiento ha disminuido de manera

significativa. Así, en el registro STS-ACC TVT (Society of Thoracic Surgeons-American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy) (44), que incluyó más de 275 000 pacientes a los que se les realizó recambio valvular aórtico transcatóter entre los años 2011 y 2019 (72 991 en el año 2019), la incidencia de complicaciones inmediatas (rotura del anillo, perforación cardiaca, embolización de la válvula), necesidad de soporte circulatorio o conversión a cirugía fue inferior al 0,5%.

La obstrucción de las arterias coronarias es una complicación infrecuente de la TAVI (inferior al 1% (91)), pero asociada con una elevada mortalidad (68). La planificación mediante TC permite identificar a aquellos pacientes que tienen un riesgo especialmente elevado (35,68). Existen algunas estrategias de protección coronaria que ayudan a resolver la complicación en caso de que ocurra. En un registro internacional, la colocación preventiva de una guía intracoronaria se realizó en un 2,2% de casos de TAVI considerados de alto riesgo de obstrucción (92). Un 61% de estos pacientes precisaron finalmente implante de *stent*.

Las complicaciones intraprocedimiento más frecuentes son las vasculares, con una incidencia de aproximadamente un 1,5% de complicaciones mayores en pacientes con acceso transfemoral (44). Nuevamente, la planificación del procedimiento mediante TC resulta clave en la identificación de pacientes de alto riesgo. Sin embargo, la solución percutánea (mediante angioplastia con balón o implante de *stent* femoral recubierto) suele ser posible en la mayor parte de los casos (93). Además, en pacientes tratados con *stent* recubierto, la estancia hospitalaria y la mortalidad a 30 días parecen ser similares a las de pacientes que no tienen complicaciones vasculares (93).

Complicaciones postprocedimiento

a) Complicaciones neurológicas: La incidencia de ictus asociado al procedimiento es baja, de aproximadamente el 2% (44), y generalmente se produce en las primeras 24 horas tras el procedimiento. En un estudio que incluyó a los pacientes de los ensayos PARTNER 1A y 2A, la incidencia de ictus discapacitante a 30 días fue significativamente menor en pacientes sometidos a implante de TAVI frente a cirugía (2,2% frente a 3,9%; $p = 0,018$) (94). Además del ictus con repercusión clínica, diversos estudios han demostrado la aparición de lesiones isquémicas tras la TAVI por resonancia magnética cerebral en aproximadamente el 70 % de los pacientes (95). No obstante, la significación clínica de estas lesiones es desconocida. Con el objetivo de intentar prevenir lesiones isquémicas, se han desarrollado diferentes sistemas de protección cerebral. Sin embargo, en el estudio PROTECTED TAVR, el empleo un dispositivo de protección cerebral no se asoció con una reducción significativa del riesgo de ictus (2,3% frente a 2,9%, $p = 0,3$) (96).

b) Trastornos de la conducción: La frecuencia de implante de marcapasos definitivo durante el ingreso por TAVI es de aproximadamente un 11% (44), con una mayor incidencia en el caso de las prótesis autoexpandibles que las prótesis balón-expandibles. La mejora en el diseño de las nuevas generaciones de válvulas ha permitido la reducción de las tasas de implante de marcapasos de forma progresiva (97). Una proporción significativa de los trastornos de la conducción son transitorias, por lo que se han propuesto algoritmos de ayuda a la decisión de implante de marcapasos (98). Por otro lado, el desarrollo de bloqueo de rama izquierda postprocedimiento se ha asociado con un mayor riesgo de implante de marcapasos durante el seguimiento y de mortalidad a largo plazo (99).

c) Insuficiencia periprotésica: La aparición de insuficiencia periprotésica moderada a grave tras el procedimiento se asocia con un peor pronóstico a largo plazo (100). Su incidencia ha disminuido con respecto a la descrita en los primeros ensayos clínicos, siendo inferior al 1,5% en el registro STS/ACC-TVT (44). En caso de insuficiencia paravalvular significativa, existen diferentes abordajes para su tratamiento, como el implante de una nueva prótesis o de dispositivos de cierre de fugas (101).

d) Fracaso renal agudo y diálisis: El fracaso renal agudo tras TAVI tiene un origen multifactorial, pudiendo relacionarse con el empleo de contrastes iodados o con alteraciones hemodinámicas durante el procedimiento. Su incidencia es de aproximadamente el 10% (102), siendo necesario el uso de terapia renal sustitutiva durante el ingreso en un 0,4% de los casos, según los datos más recientes (44). El desarrollo de fracaso renal agudo estadio 3 se asocia con un peor pronóstico y mayor riesgo de mortalidad durante el seguimiento (102).

e) Daño miocárdico: El infarto de miocardio clínicamente aparente es infrecuente tras un procedimiento de TAVI (103). Por el contrario, la elevación de marcadores de daño miocárdico tras el procedimiento es frecuente, con una prevalencia de hasta el 95-97% de los pacientes (104,105). Sin embargo, esto no se traduce en la aparición de una cicatriz miocárdica identificable por resonancia magnética cardiaca (105) ni en un peor pronóstico clínico (106).

f) Otras complicaciones: La endocarditis infecciosa sobre TAVI es una complicación muy infrecuente, con una densidad de incidencia entre el 0,3 a 2 por 100 pacientes-año, similar a la descrita en el caso de la cirugía (107). Otras

complicaciones tardías, como la trombosis o la obstrucción valvular, son extraordinariamente infrecuentes.

Seguimiento y durabilidad

El seguimiento de los pacientes con TAVI implica un seguimiento clínico y con ecocardiografía transtorácica, con una periodicidad variable (inicialmente 1-3 meses tras la intervención, posteriormente cada 1-2 años).

En relación al tratamiento antitrombótico, la doble terapia antiplaquetaria ha mostrado presentar un aumento de sangrados sin aportar beneficio clínico en comparación con la aspirina en monoterapia (108). Por otro lado, un ensayo clínico que comparó la eficacia y seguridad del rivaroxabán frente a aspirina demostró un incremento en el riesgo de muerte, complicaciones tromboembólicas y sangrado en el brazo de rivaroxabán (109). En base a estos estudios, el tratamiento antitrombótico recomendado en los pacientes con TAVI es la monoterapia con aspirina, en ausencia de otras indicaciones para otros antitrombóticos.

Con la publicación de los ensayos clínicos en pacientes de bajo riesgo, la indicación de TAVI se ha ido expandiendo en la práctica clínica a perfiles de pacientes más jóvenes y con menor riesgo quirúrgico. Las prótesis biológicas, tanto quirúrgicas como de implante transcatóter, son susceptibles a degeneración y disfunción. Es por ello que esclarecer la durabilidad de los sistemas de TAVI resulta un aspecto fundamental a la hora de ampliar las indicaciones a poblaciones con una esperanza de vida mayor. En el caso de las bioprótesis quirúrgicas, la degeneración valvular suele comenzar a partir de los 8 años del implante (110), con una tasa de reintervención del 5% a 5 años, entre el 10 y el 30% a 10 años, y entre el 20 al 50% a 15 años (111). La durabilidad a largo plazo en el caso es un aspecto del que aún se

dispone de información limitada, ya que los pacientes incluidos en los primeros ensayos clínicos eran pacientes de edad avanzada con esperanza de vida limitada. En el ensayo danés NOTION, realizado en pacientes de bajo riesgo, la degeneración valvular fue significativamente superior en el caso de la sustitución valvular quirúrgica, y la frecuencia de disfunción protésica fue baja y similar en ambos grupos (8,7% en el grupo de sustitución quirúrgica frente a 10,5% en el grupo de TAVI, $p = 0,61$) en el seguimiento a 8 años (112). En un subanálisis el registro observacional UK-TAVI, en el que se incluyeron pacientes con un seguimiento de 5 a 10 años tras el implante de TAVI (mediana de seguimiento de 5,8%), la tasa de degeneración valvular grave fue inferior al 1%, y la tasa de degeneración moderada del 9% (113).

TAVI en situaciones especiales

La mayor parte de la evidencia científica que se ha presentado hasta el momento se refiere a pacientes con estenosis aórtica grave sintomática. Existen otros escenarios clínicos en los que el implante valvular aórtico transcatóter puede ser también una alternativa, aunque la evidencia científica hasta la fecha es limitada. Algunos de estos escenarios se resumen a continuación.

Válvula aórtica bicúspide

Las características anatómicas de las válvulas bicúspides, con anillos ovalados, velos asimétricos, y calcificación grave y desigual de los mismos, hace que estos casos puedan ser especialmente complejos para la TAVI. Por este motivo, este perfil de pacientes fue excluido de los ensayos pivotaes. Además, los primeros resultados realizados con prótesis de primera generación fueron desfavorables, con un mayor riesgo de ruptura del anillo, fuga periprotésica e implante de marcapasos

(114). No obstante, algunos datos preliminares con prótesis de nueva generación apuntan a que los resultados de la TAVI podrían ser similares a los de pacientes con válvulas tricúspides, incluyendo pacientes de bajo riesgo quirúrgico (115).

Insuficiencia aórtica aislada

Otro de los escenarios clínicos en los que se ha planteado la potencial utilidad del implante valvular aórtico transcatóter es la insuficiencia aórtica aislada. Sin embargo, en este contexto, la TAVI presenta una serie de desafíos técnicos y en la selección de pacientes. Por un lado, la dilatación de la raíz aórtica que ocurre en algunos pacientes condiciona que el tamaño del anillo sea superior a las dimensiones de las prótesis actualmente disponibles en el mercado. Por otro lado, el posicionamiento de la válvula y su anclaje resultan complejos por el elevado volumen de eyección y la ausencia de calcificación valvular. Todo ello conduce a un mayor riesgo de malposición e insuficiencia aórtica residual (116). El desarrollo de nuevos modelos de prótesis, como la JenaValve (117), con sistemas de anclaje que no dependen de forma exclusiva de la fuerza radial, podría permitir que la TAVI constituya una alternativa en pacientes seleccionados con insuficiencia aórtica grave aislada.

Estenosis aórtica y enfermedad coronaria

Los pacientes con estenosis aórtica grave y cardiopatías concomitantes, como la valvulopatías mitral y tricúspide graves o la enfermedad coronaria significativa, fueron excluidos de los ensayos pivotaes. Aproximadamente la mitad de los pacientes sometidos a TAVI presentan enfermedad coronaria concomitante (118). En la actualidad, el manejo más adecuado de estos pacientes es aún objeto de debate. En términos generales, en los pacientes candidatos a TAVI y a cirugía, la decisión de

intervención suele depender de la complejidad de la enfermedad coronaria (119). El ensayo clínico COMPLETE TAVR (NCT04634240), actualmente en fase de reclutamiento, evaluará el papel de la revascularización coronaria en pacientes con estenosis aórtica grave y enfermedad coronaria significativa.

Predicción de eventos: *scores* de riesgo

Uno de los criterios de inclusión utilizados en los ensayos clínicos de TAVI es el riesgo quirúrgico, establecido por la predicción de las escalas EuroSCORE-II y STS. Sin embargo, a la hora de predecir eventos adversos en pacientes con TAVI, estas escalas han mostrado una capacidad predictiva limitada (120–122). Con el objetivo de identificar a aquellos pacientes que se encuentran en una situación de riesgo, múltiples trabajos han intentado desarrollar un *score* de riesgo específico para pacientes con TAVI (123–129). No obstante, en la mayoría de los casos las escalas de riesgo se desarrollaron con un número limitado de pacientes y presentan una capacidad predictiva moderada, con áreas bajo la curva ROC de entre 0,6 y 0,7 en la mayor parte de los casos. Además, la mayor parte de los *scores* propuestos carecen de estudios de validación externa. Por tanto, en la actualidad, las guías de práctica clínica no aconsejan el empleo rutinario de ninguna de estas escalas de riesgo específicas para pacientes con TAVI. No obstante, dadas las diferencias en cuanto a la intervención y a la incidencia de determinadas complicaciones con respecto a la sustitución valvular quirúrgica, resulta fundamental la investigación en este ámbito, a fin de ofrecer a los pacientes con TAVI una valoración precisa de su pronóstico y del riesgo de la intervención.

1.2. Inteligencia artificial y *machine learning* o aprendizaje automático

1.2.1. Definición de inteligencia artificial

En términos generales, la inteligencia artificial (IA) se define como “la capacidad de una máquina o dispositivo de realizar funciones ligadas a la inteligencia humana” (130,131). Sin embargo, en algunas ocasiones la IA puede no limitarse a un enfoque humano. Así, la IA ha mostrado ser capaz de tomar decisiones con una menor tasa de error o de reconocer patrones imperceptibles para la inteligencia humana (132). Por ello, otras definiciones se refieren a “la habilidad de aprendizaje de una máquina para tomar decisiones complejas de manera autónoma” (133,134). Existen diferentes abordajes desde las ciencias computacionales orientados a la resolución de problemas con diversas aplicaciones, algunas de especial interés en el entorno sanitario (**figura 9**).

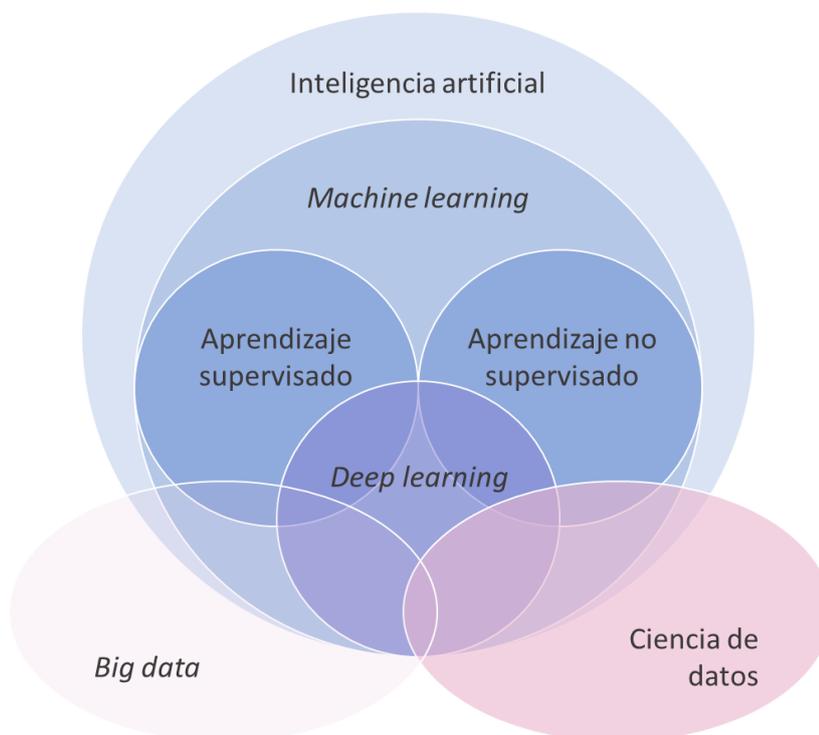


Figura 9. Diagrama de Venn que representa la inteligencia artificial, algunas de sus ramas con aplicación en el entorno sanitario y ciencias relacionadas. Adaptado de Watson et al. (133).

1.2.2. Áreas de aplicación de la IA en el entorno sanitario

El empleo de diferentes técnicas de IA en el ámbito sanitario ha crecido de manera exponencial en las últimas décadas. Las principales aplicaciones se resumen a continuación:

- Procesamiento del lenguaje natural: Una de las principales fuentes de información en medicina son los informes clínicos. El procesamiento del lenguaje natural tiene como objetivo la comunicación entre máquinas y personas utilizando el lenguaje natural. Estos modelos pueden tener una complejidad variable, desde el mero conteo de palabras hasta modelos complejos de aprendizaje automático. Algunas aplicaciones clínicas de este tipo de técnicas son la redacción de informes a partir de información estructurada (135) o la selección de una cohorte para un estudio a partir de la información de la historia clínica (136).
- Algoritmos de diagnóstico, recomendación y predicción: El desarrollo de algoritmos predictivos de IA ha mostrado resultados prometedores en la predicción de eventos clínicos (137), respuesta a tratamiento (138), tiempo de estancia hospitalaria (139), entre otros. Este tipo de algoritmos son de especial interés para el desarrollo de una medicina más personalizada o para la implementación de programas de prevención sanitaria.
- Análisis de imagen: El procesamiento y análisis de imágenes para que puedan ser interpretadas y tratadas por un ordenador constituye una de las áreas de mayor crecimiento de la IA en medicina. En el campo de la cardiología, se han implementado multitud de algoritmos de visión computacional que permiten un diagnóstico más rápido, reduciendo la variabilidad interobservador (140), mejoran

la visualización de determinadas estructuras (141) o patologías, entre otras aplicaciones (142).

- **Robótica**: La incorporación de sistemas robóticos controlados por IA en intervenciones médicas ha sido más lenta que en otros ámbitos, como la industria o laboratorios biomédicos. En la actualidad, existen robots capaces de suturar de manera autónoma (143), y se prevé que las intervenciones asistidas por sistemas robóticos se incorporen a la práctica quirúrgica habitual (144).

1.2.3. Ramas de la inteligencia artificial

Existen tres ramas principales de la IA: la IA simbólica, los algoritmos de optimización y el aprendizaje automático o *machine learning*. A su vez, el aprendizaje profundo o *deep learning* constituye una subespecialidad del aprendizaje automático.

Inteligencia artificial simbólica

La IA simbólica o lógica constituye la rama más antigua de la inteligencia artificial, y se basa en el empleo de reglas lógicas para representar el conocimiento humano (145). En el ámbito de la medicina, este tipo de IA se utiliza en los “sistemas expertos”. Este tipo de sistemas se apoyan en el empleo de árboles de decisión de reglas lógicas, en los que el usuario debe responder a una serie de preguntas cerradas que se presentan de forma encadenada dependiendo de las respuestas ofrecidas anteriormente. En función de las respuestas proporcionadas, el sistema propone una solución razonada al problema. La respuesta ofrecida por el sistema se elabora, por tanto, a partir de reglas planteadas con anterioridad (*rule-based reasoning*)(146,147) o de la solución de casos históricos (*case-based reasoning*) (148). Este esfuerzo de recopilación de conocimiento para el desarrollo de los

modelos y su rápida pérdida de vigencia, han condicionado que la computación simbólica haya sido desplazada por modelos probabilísticos. No obstante, en la actualidad se continúan desarrollando modelos híbridos que intentan complementar las ventajas del aprendizaje automático con la IA simbólica (149).

Algoritmos de optimización

Los algoritmos de optimización son métodos de búsqueda que tienen como objetivo encontrar la solución más eficiente a un problema dado, habitualmente sujeto a una serie de condiciones o restricciones (150). En el entorno sanitario, los algoritmos de optimización pueden resultar de especialidad utilidad en la gestión de procesos asistenciales (151). De manera análoga a lo que ocurre con la rama simbólica de la IA, los algoritmos de optimización actuales se complementan con métodos de aprendizaje automático.

Aprendizaje automático o *Machine learning*

El aprendizaje automático (AA) o *machine learning* es un área de las ciencias de la computación basada en el empleo de algoritmos capaces de reconocer patrones a partir de un conjunto de datos y clasificarlos (134). A medida que la experiencia de estos sistemas aumenta – es decir, se le suministran nuevos datos – su rendimiento en el desempeño de una tarea mejora automáticamente. Dicho de otro modo, se entiende que un sistema informático es capaz de *aprender* de una experiencia “E”, dada una tarea “T” y un rendimiento “P”, si el rendimiento en la tarea “T” determinado por “P” mejora con la experiencia “E” (**figura 10**) (152). Uno de los principales inconvenientes de este tipo de IA es la dificultad para explicar en qué se fija el modelo para mejorar sus resultados en una tarea determinada. Esta falta de interpretabilidad y explicabilidad (153) deben ser tenidas en cuenta a la hora de

analizar este tipo de modelos. Dentro del aprendizaje automático se incluyen los modelos de aprendizaje profundo o *deep learning*. Este tipo de modelos se basan en el empleo de redes neuronales artificiales, que a través de múltiples capas de procesamiento (transformaciones) de la información, son capaces de analizar conjuntos de datos con patrones complejos (154).

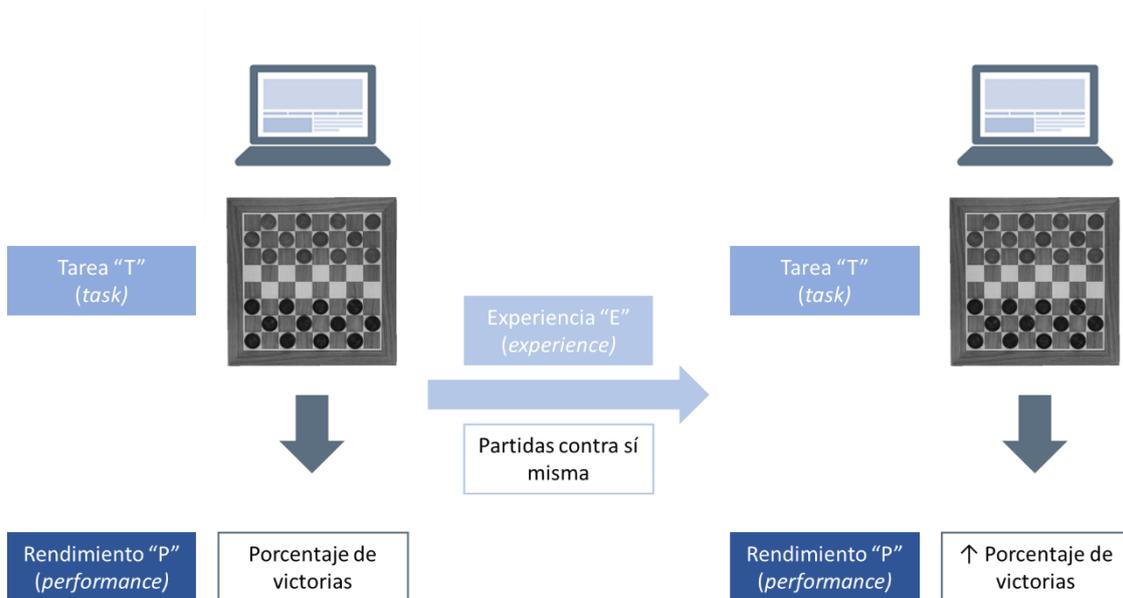


Figura 10. Representación esquemática del concepto de aprendizaje automático o *machine learning* de acuerdo con la definición propuesta por Mitchell et al. (151).

1.2.4. Tipos de aprendizaje automático

Dentro del aprendizaje automático se pueden distinguir diferentes categorías: el aprendizaje no supervisado, supervisado, semisupervisado y aprendizaje por refuerzo. A continuación, se resumen las principales características de cada una de ellas:

Aprendizaje supervisado

La característica fundamental del AA supervisado es el empleo de un conjunto de datos (*input*) y una variable respuesta conocida a través del etiquetado de cada registro. El algoritmo identifica patrones que correlacionan los datos y las variables respuesta (o etiquetas) los utiliza para hacer predicciones (*output*) (**figura**

11). Cuando la cantidad de datos es suficiente, el algoritmo es capaz de aprender a hacer predicciones sobre datos nuevos incorporados al modelo (155). A modo de ejemplo, en el trabajo de Mamprin et al. (156), se empleó un modelo supervisado de AA para la predicción de mortalidad en pacientes sometidos a implante de TAVI. En este caso, cada uno de los registros del conjunto de datos fue asociado a la variable respuesta “mortalidad”, conocida previamente.

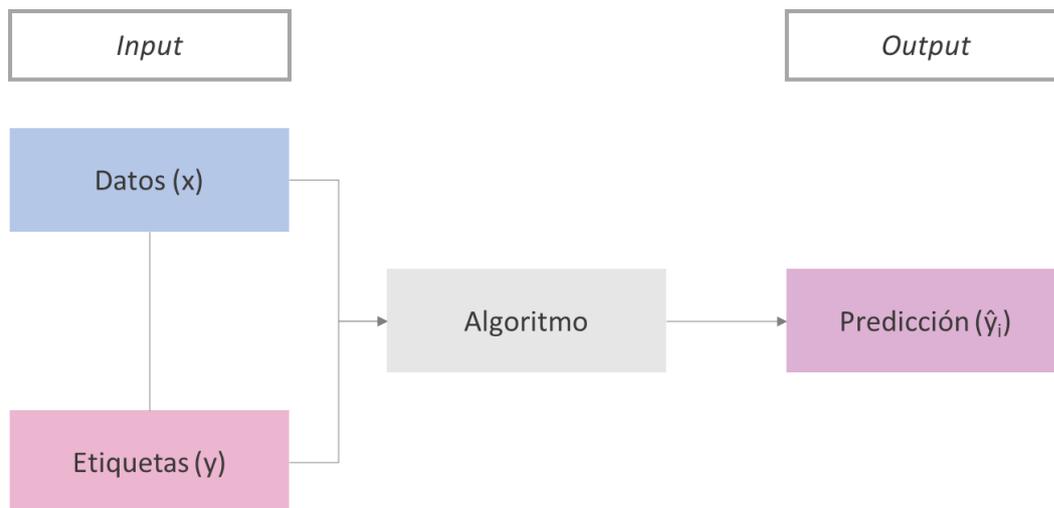


Figura 11. Esquema de aprendizaje automático supervisado.

Aprendizaje no supervisado

En el caso del AA no supervisado, el conjunto de datos carece de etiquetas, y el algoritmo reconoce de forma autónoma patrones que identifican subconjuntos o grupos de datos (figura 12). Este tipo de modelos son de especial utilidad cuando los resultados son desconocidos o el etiquetado de los datos es muy costoso. Se suele utilizar para formar grupos o *clusters* o reconocer patrones no establecidos con anterioridad (155). A modo de ejemplo, en el trabajo realizado por Sulaiman et al. (157), los autores utilizaron la base de datos de reingreso nacional estadounidense para identificar los pacientes sometidos a implante de TAVI durante los años 2016 y 2019. A partir de un total de 138 y 199 predictores, desarrollaron un modelo no

supervisado para predecir el riesgo de reingreso a 30 y 90 días, identificando dos clusters (alto y bajo riesgo). Este modelo mostró un aceptable rendimiento en una cohorte de validación externa, con un área bajo la curva ROC de 0,74 (0,7-0,78).

A pesar de que la falta de necesidad de etiquetado de los datos puede resultar atractiva, estos modelos son más sensibles a potenciales errores, ya que pueden fijarse en aspectos triviales de los datos para elaborar predicciones o utilizar variables que no presenten relevancia o justificación clínica (155).

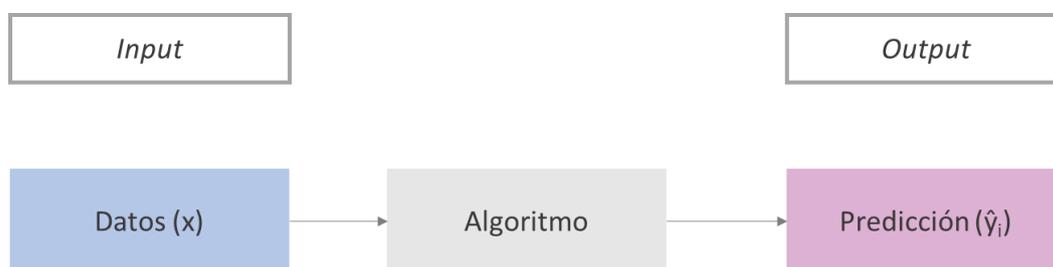


Figura 12. Esquema de aprendizaje automático no supervisado.

Aprendizaje semisupervisado

Con la finalidad de combinar las ventajas del AA supervisado y no supervisado, con frecuencia se utilizan modelos que combinan ambos métodos, utilizando una gran cantidad de datos no etiquetados para el “entrenamiento” y una pequeña proporción de datos etiquetados que sirve de *feedback* para el desarrollo del algoritmo (figura 13).

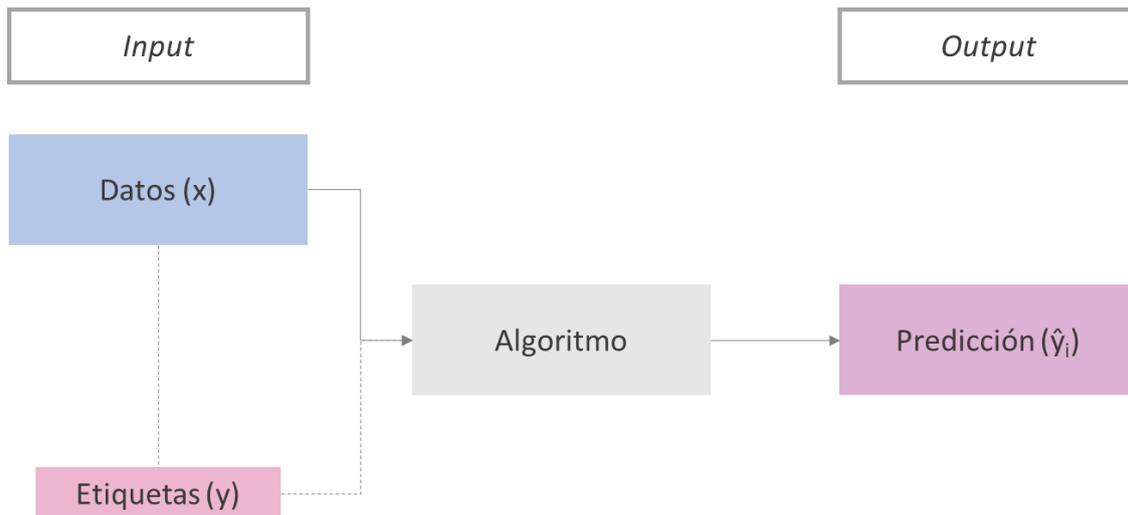


Figura 13. Esquema de un modelo de aprendizaje automático semisupervisado. Este modelo utiliza solo una pequeña proporción de datos no etiquetados a modo de feedback para el desarrollo del algoritmo.

Aprendizaje por refuerzo

El aprendizaje por refuerzo es una forma de aprendizaje automático con mayor autonomía, en la que el algoritmo aprende por “premios” o “errores” que se derivan de sus propias acciones (**figura 14**). El algoritmo evalúa la respuesta de su acción previa y se reajusta para dar una mejor respuesta posteriormente. Este proceso se repite de manera iterativa hasta que se alcanza una optimización adecuada. Este tipo de algoritmos obtiene buenos resultados en tareas que implican una toma de decisiones de manera secuencial o tareas con reglas y resultados bien definidos (155).

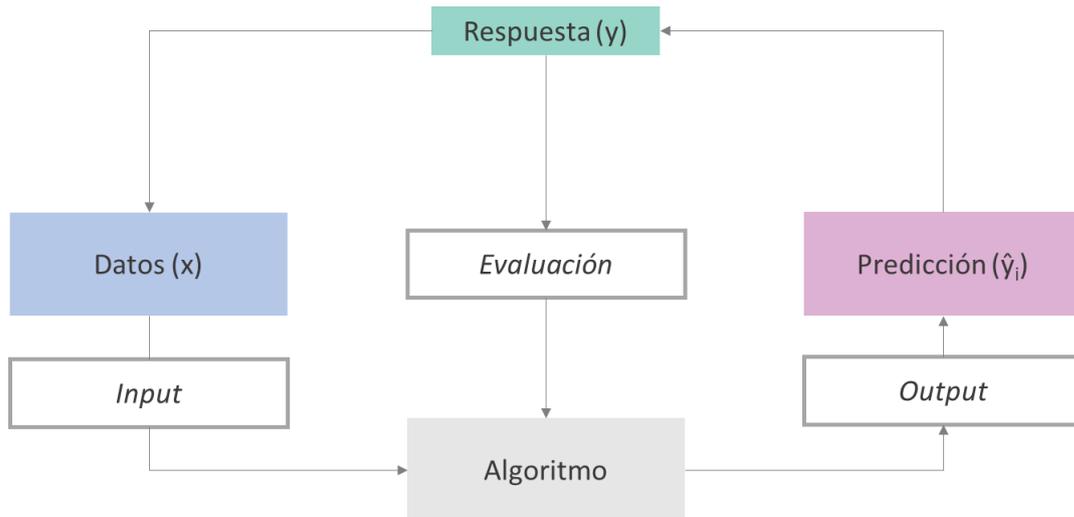


Figura 14. Esquema de aprendizaje automático por refuerzo.

1.2.5. Tipos de algoritmos

Existen diferentes algoritmos que pueden ser empleados en los modelos de aprendizaje automático, dependiendo de las características de los datos que vayan a ser analizados (número de variables, linealidad, normalidad, valores faltantes, variables continuas o categóricas, etc.) y del resultado que se quiere obtener. La **figura 15** muestra un árbol de decisión de las principales familias de algoritmos empleadas en el entorno sanitario. Sus características principales se resumen a continuación.

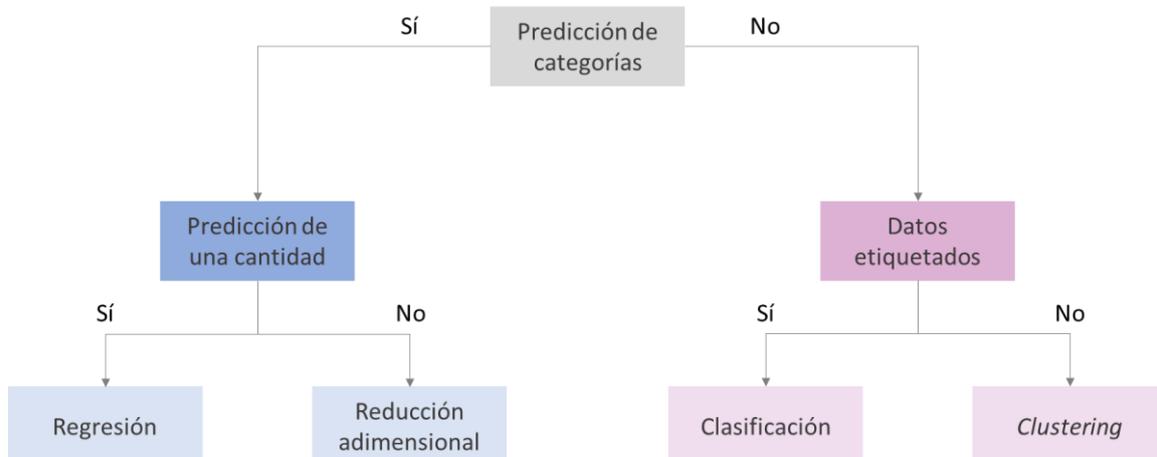


Figura 15. Árbol de decisiones para la selección del tipo de algoritmo para un modelo de aprendizaje supervisado.

Regresión

Los modelos de regresión representan una variable continua en función de un conjunto de variables predictoras. Habitualmente se utilizan modelos de regresión lineal, aunque también se pueden utilizar modelos de regresión no lineal.

Clasificación

Los algoritmos de clasificación intentan predecir la pertenencia a una categoría de la variable respuesta utilizando variables o características predictoras. Dentro de esta familia de algoritmos se incluyen los algoritmos de regresión logística, árboles de decisión, las máquinas de vectores de soporte y los algoritmos de conjunto y *boosting*, entre otros.

Regresión logística: Los algoritmos de regresión logística realizan una transformación logit a una regresión lineal, de tal forma que devuelve un valor entre 0 y 1, que se corresponde con la probabilidad de pertenencia a una categoría.

Árboles de decisión: A diferencia de los algoritmos de regresión, se trata de algoritmos de componente no lineal. Estos algoritmos utilizan tres elementos (nodos, ramas y hojas) para agrupar la variable en categorías (**figura 16**). El árbol parte de un nodo raíz, sin ramas entrantes. En función de una o varias características, de este nodo raíz salen ramas que conducen a otros nodos de decisión. En función de las características de los datos, los nodos realizan evaluaciones para formar subconjuntos homogéneos, a los que se les asigna una etiqueta de clase (nodo hoja). Una de las desventajas de los árboles de decisión es que tienden a sobreajustar los datos, lo que limita la generalización a otros conjuntos de datos (158).

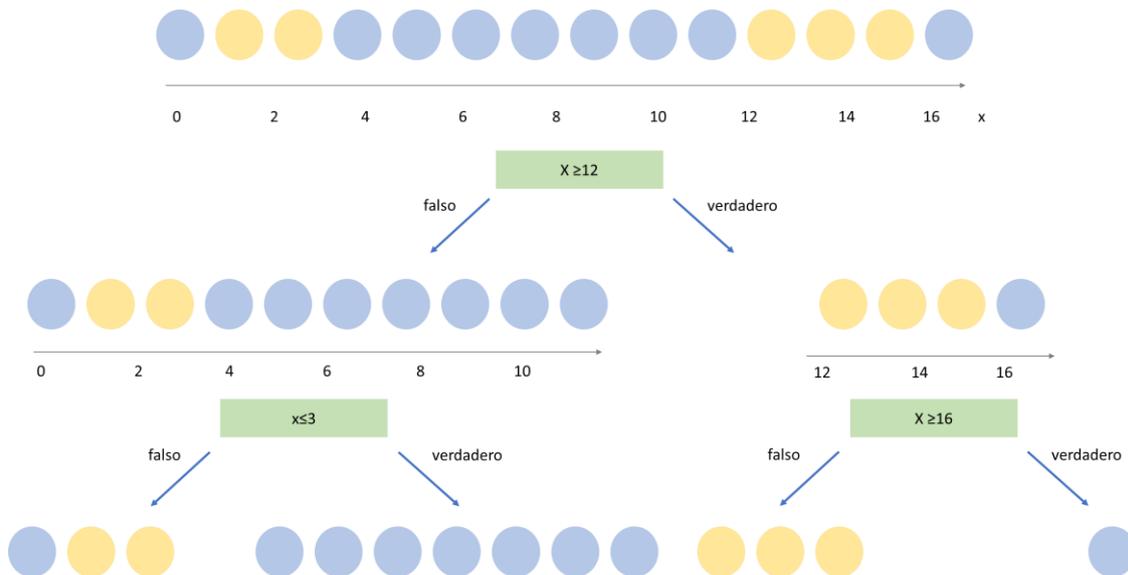


Figura 16. Representación esquemática de un árbol de decisión. Se representa una variable con dos categorías, representadas por los círculos amarillos y azules. Del nodo raíz se obtienen dos ramas, que dependen de que el valor de la etiqueta sea superior a 12. Se obtienen dos nodos de decisión, que nuevamente se dividen en dos ramas. Se puede observar cómo el algoritmo va clasificando progresivamente en subgrupos homogéneos (categorías).

Máquinas de vectores de soporte: Este tipo de algoritmos incorporan las observaciones en un espacio de alta dimensión y posteriormente intentan construir un “hiperplano” que separa de manera lineal dos clases (**figura 17**). Se trata, por tanto, de un algoritmo que por defecto trabaja con variables dicotómicas, aunque existen métodos secundarios que permiten trabajar con resultados probabilísticos (158).



Figura 17. Representación esquemática de una máquina de vectores de soporte. En el conjunto de datos original, los datos se muestran de una forma lineal. La máquina de vectores de soporte proyecta las observaciones en una dimensión superior, y posteriormente encuentra un hiperplano que las separa.

Algoritmos de conjunto y de boosting

Estas dos técnicas se basan en el muestreo por *bootstrap* o *bootstrapping*, que consiste en generar nuevas submuestras a partir de la distribución de la muestra conocida.

Los algoritmos de conjunto o de *bagging* dividen el conjunto de datos original en un número finito de muestras (**figura 18**). Para cada una de estas muestras se ajusta un clasificador, y las predicciones de cada clasificador se promedian para obtener un modelo final. Un ejemplo de este tipo de técnicas es el *random forest* (159), que aplica algoritmos de *bagging* a combinaciones de árboles de decisión.

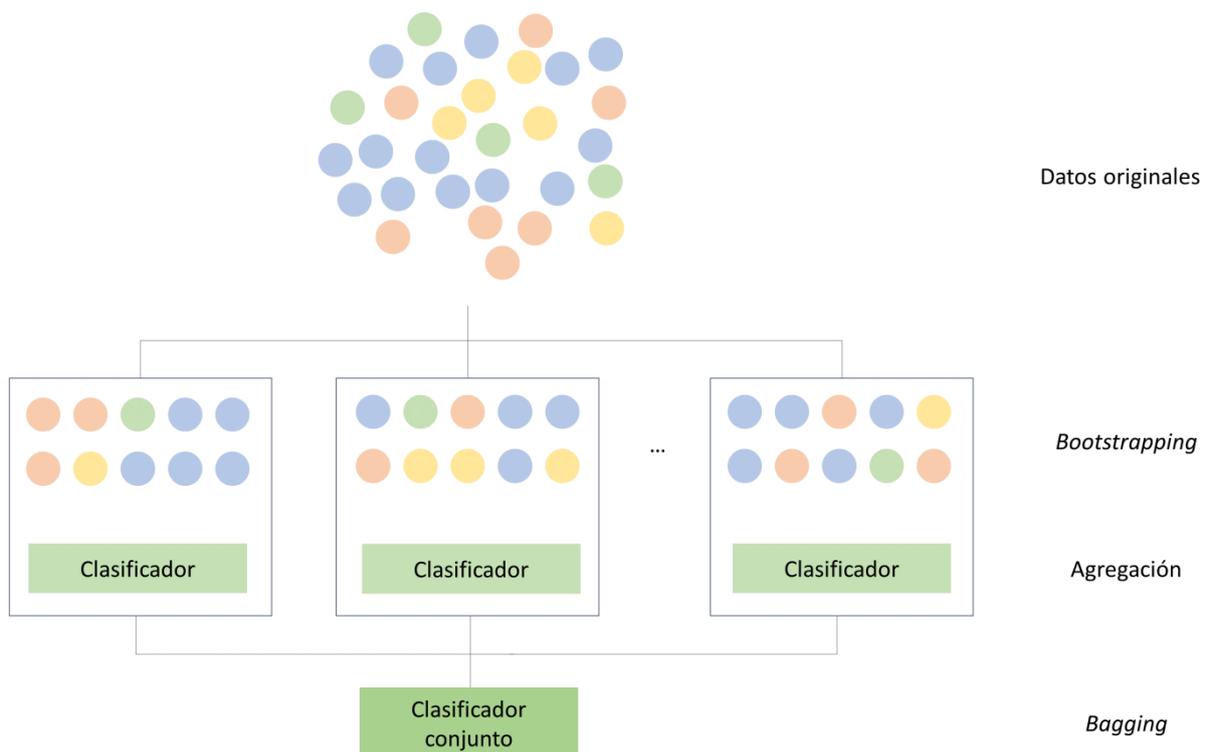


Figura 18. Representación esquemática de un algoritmo de *bagging*.

Los algoritmos de *boosting* (**figura 19**) tienen un planteamiento similar, aunque en lugar de tratar cada uno de los algoritmos de forma independiente, estos se aplican “en serie”, de tal forma que el modelo aprende de los errores previos y da

un mayor peso a los aciertos. Uno de los algoritmos más populares dentro de este grupo es el *gradient boosting* (160).

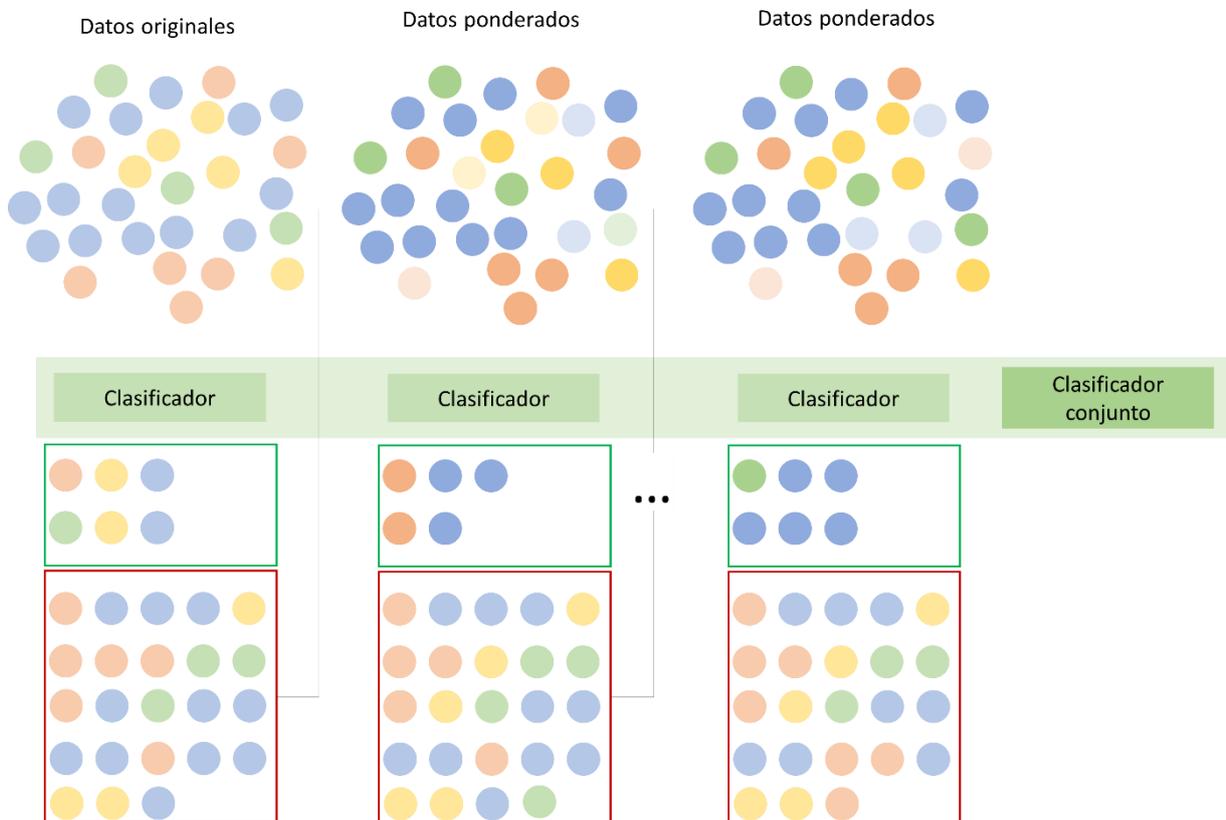


Figura 19. Representación esquemática de un algoritmo de *boosting*.

Clustering

Este tipo de algoritmos se suele englobar dentro de los modelos de aprendizaje no supervisado, y tienen como finalidad agrupar los datos en conjuntos similares. Dependiendo de la característica de los datos que emplee el modelo para agrupar los *clusters*, existen diferentes técnicas de *clustering*, que se resumen a continuación.

Clustering jerárquico: En este tipo de técnicas el criterio para agrupar los datos es la distancia entre los diferentes elementos, que puede ser definida mediante distintas funciones.

Clustering basado en centroides: En este caso los *cluster* están representados por un vector central. Un ejemplo de este tipo de algoritmos es el k-medias. El algoritmo divide el conjunto de observaciones en k conjuntos, que se caracterizan por presentar la suma mínima de cuadrados dentro del conjunto.

Clustering basado en distribución: Este tipo de algoritmos agrupan los datos en clusters con una distribución estadística similar.

Clustering basado en densidad: En este caso, los conjuntos vienen determinados por áreas de mayor densidad que el resto de datos.

Reducción dimensional

Los algoritmos de reducción dimensional tienen como objetivo transformar los datos de un espacio de alta dimensión a un espacio de baja dimensión, sin que ello suponga una pérdida relevante de información. Para ello se puede realizar un abordaje lineal o no lineal. Las técnicas de reducción dimensional tienen como ventaja que se pueden utilizar con el resto de métodos expuestos anteriormente.

1.2.6. Construcción de un modelo de aprendizaje automático

La construcción de un modelo de aprendizaje automático supone un proceso complejo (**figura 20**)(154), que se resume a continuación:

Paso 1. Definición del problema clínico a abordar y el objetivo del algoritmo: Al igual que en cualquier estudio de investigación, resulta fundamental definir la pregunta que queremos responder con el proyecto, de cara a asegurar la disponibilidad de los datos necesarios y la selección del modelo más adecuado para tal fin.

Paso 2. Obtención y preparación de los datos: Se realiza una limpieza y procesamiento de los datos crudos, con el objetivo de obtener una base de datos inicial. Una adecuada recogida de los datos y la calidad de los mismos resultan de gran importancia para el desarrollo de un modelo robusto. En caso de no disponer de un conjunto de datos adecuadamente estructurado, se hace imprescindible realizar una adecuada limpieza del mismo. Una vez se haya realizado la limpieza de los datos, se podrán realizar transformaciones que se consideren oportunas para el análisis.

Paso 3. Análisis descriptivo y exploratorio: Tiene por objetivo identificar las variables que puedan resultar más significativas para el análisis, y sobre las que se aplicarán los algoritmos de AA. Estos tres primeros pasos son comunes a los métodos estadísticos convencionales.

Paso 4. División del conjunto de datos en subconjuntos de entrenamiento, validación y test. En caso de que se disponga de una muestra de datos externa, esta podrá ser utilizada como conjunto de datos para la validación, sin necesidad de dividir en subconjuntos la base de datos original. Realizar el proceso de validación en un conjunto de datos que no ha sido utilizado para el entrenamiento resulta fundamental para evitar errores de ajuste y de generalización. En caso de que el número de datos sea insuficiente para dividir la muestra en tres subconjuntos, se prescindirá del subconjunto de validación. A pesar de que esta situación es subóptima, se puede intentar subsanar más adelante con técnicas de remuestreo, como los *k-folds*.

Paso 5. Ajuste de los algoritmos de aprendizaje automático: El subconjunto de entrenamiento (aproximadamente el 60-80% de los datos) es el que se suele usar

para ajustar los algoritmos de AA, que se seleccionarán en función de las características de los datos, como se ha resumido en la **figura 15**.

Paso 6. Validación y selección del modelo de AA: A continuación, se utiliza el subconjunto de datos de validación (10-20% del total de datos) para evaluar la calidad del modelo. La medida de la calidad dependerá de cada caso concreto (área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad, valor predictivo negativo, exhaustividad o valor predictivo positivo, *odds ratio*, ...).

Con frecuencia, el proceso de entrenamiento-validación se repite varias veces (*k-folds*, *k*-iteraciones o validación cruzada), aleatorizando cada vez los datos a cada uno de los subconjuntos, con el objetivo de optimizar el algoritmo y valorar la robustez del modelo (**figura 21**). Para ello, se divide el conjunto de datos en *k* partes iguales, siendo una de ellas el conjunto de test, y las restantes (*k*-1), el conjunto de entrenamiento. Este proceso se repite hasta que cada una de las partes haya sido utilizada como conjunto de test. La medida del rendimiento a través de la validación cruzada es la media de las medidas obtenidas en cada una de las iteraciones.

Paso 7. Evaluación final del modelo de aprendizaje automático: Una vez construido el modelo final, se evalúa con el subconjunto de datos de test (aproximadamente el 10-20% restante de los datos del modelo). En caso de que el modelo obtenido sea fiable, los resultados obtenidos en el subconjunto de datos de test deberían ser similares a los obtenidos en el subconjunto de validación. En caso contrario, debe ampliarse el conjunto de datos de entrenamiento.

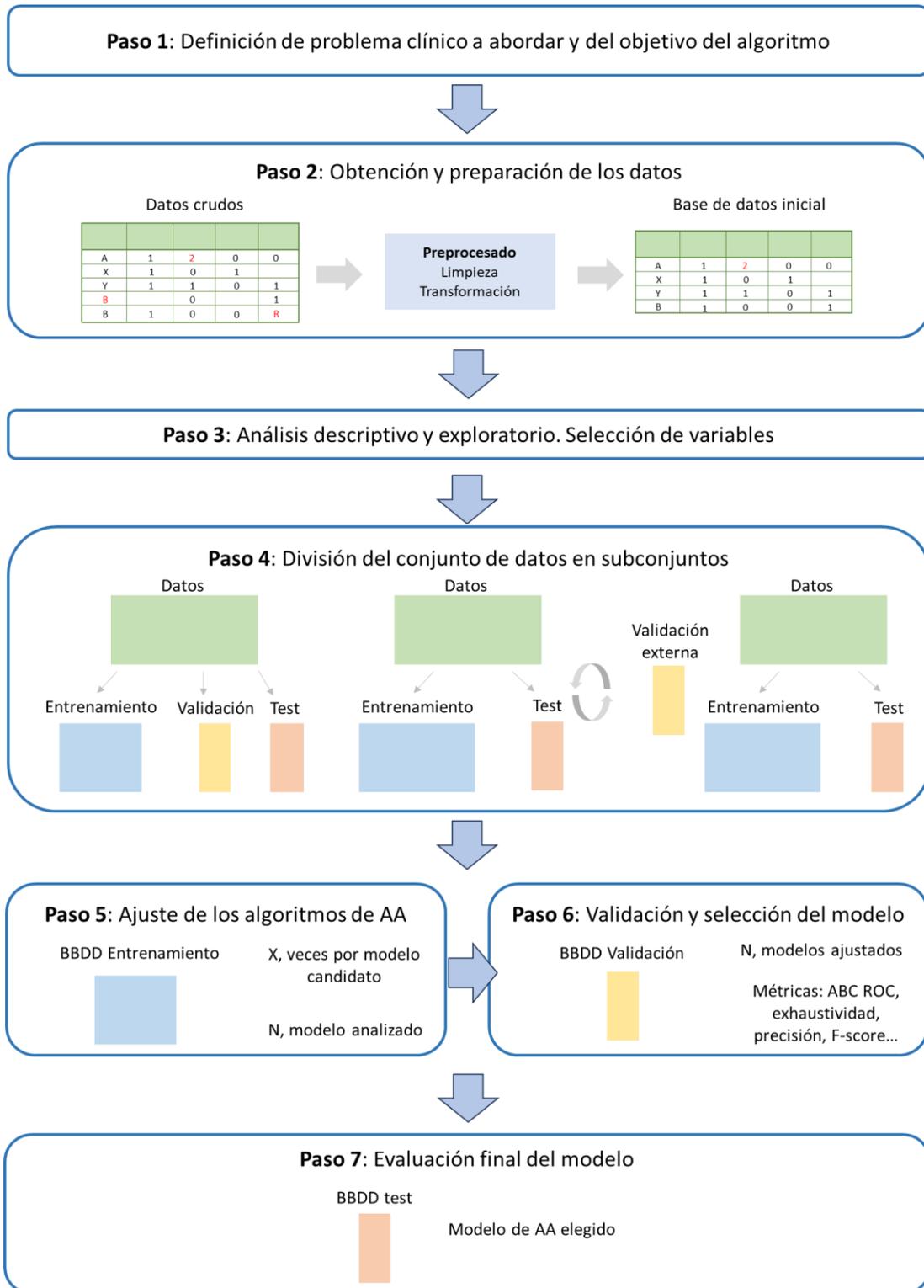


Figura 20. Esquema de los pasos para la construcción de un modelo de aprendizaje automático. AA: Aprendizaje automático. ABC: Área bajo la curva. BBDD: Bases de datos. Adaptado de Dorado-Díaz et al. (153).

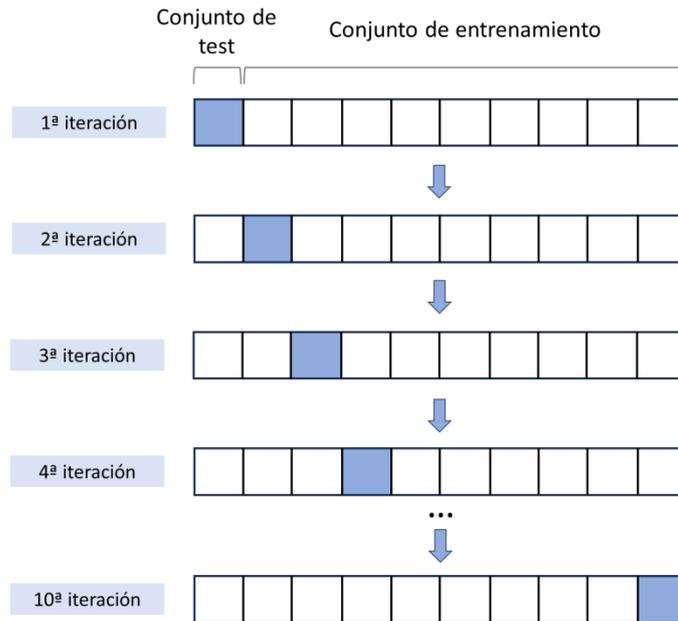


Figura 21. Esquema de la técnica de remuestreo mediante k-folds o k-iteraciones. Se presenta un ejemplo en el que el conjunto de datos se ha dividido en 10 subconjuntos, y cada uno de ellos se utiliza como subconjunto de test en cada una de las 10 iteraciones.

1.2.7. Aprendizaje automático y estadística convencional: diferencias y similitudes

Existen algunas similitudes entre la estadística convencional y el aprendizaje automático, a pesar de que su propósito puede ser diferente (154).

El objetivo fundamental de la estadística clásica es realizar inferencias a partir de las observaciones que se obtienen en una muestra, y que se generalizan a toda la población (158). Para ello se utilizan diferentes modelos matemáticos que definen la relación existente entre las variables, o evalúan una hipótesis sobre cómo se comporta el sistema (161). A diferencia de la estadística convencional, los algoritmos de AA realizan predicciones a partir de la información existente, sin necesidad de conocer los mecanismos que relacionan las variables entre sí (154). Es decir, las variables no deben cumplir determinados supuestos *a priori*. Además, los modelos de aprendizaje automático tienen una mejor robustez con casos con valores faltantes, y tienen una mejor fiabilidad cuando se emplean grandes bases de datos, al detectar relaciones no lineales entre variables (154). En este sentido, los modelos

de estadística clásica se diseñaron para datos con un número limitado de variables predictoras (*input*) y para tamaños muestrales que hoy consideraríamos como pequeñas o moderadas (161). Por tanto, cuando el número de variables y posibles relaciones entre sí se incrementan, los modelos de estadística inferencial clásica son menos precisos. En todo caso, con frecuencia ambas técnicas se utilizan de manera complementaria para obtener conclusiones clínicamente relevantes.

1.2.8. Aprendizaje automático en cardiología intervencionista

En epígrafes anteriores se han ido mostrando algunos ejemplos de la potencial utilidad de los modelos de aprendizaje automático en el entorno sanitario en general, y en el ámbito de la cardiología en particular. Probablemente, dentro de la cardiología, la imagen cardiaca sea el área en la que este tipo de modelos (especialmente los modelos de *deep learning*) se han empleado con mayor asiduidad. Sin embargo, en los últimos años el número de publicaciones dedicadas a la aplicación de algoritmos de AA en cardiología intervencionista ha ido creciendo de forma significativa. A continuación, se resumen los resultados de algunos de los trabajos más relevantes en este ámbito.

Segmentación y análisis de la anatomía coronaria

El empleo de algoritmos de AA puede ayudar a automatizar el análisis y la interpretación de la anatomía coronaria obtenida mediante técnicas de imagen no invasivas (TC coronario) como invasivas (angiografía, *intravascular ultrasound* [IVUS], tomografía de coherencia óptica [OCT], etc.).

La angiografía coronaria invasiva supone una proyección de una estructura tridimensional en un plano bidimensional, lo que complica la curva de aprendizaje para evaluar la gravedad de las lesiones y la selección de la estrategia terapéutica

más adecuada. En un trabajo publicado por Yang et al. (162), a partir de 3302 imágenes obtenidas de angiografías realizadas a 2042 pacientes, los autores evaluaron cuatro modelos de aprendizaje profundo basados en redes convolucionales para automatizar la segmentación de la anatomía coronaria. Los resultados del modelo de segmentación fueron muy satisfactorios, con un F1 score de 0,917 y con un 93,7% de las imágenes con un F1 score > 0,8 para la detección de las principales arterias coronarias (descendente anterior, circunfleja y coronaria derecha). La robustez del modelo fue corroborada con una cohorte de validación externa.

En el trabajo realizado por Zhou et al. (163) los investigadores aplicaron un algoritmo de *boosting* para desarrollar un modelo tridimensional de malla de la anatomía coronaria a partir de imágenes obtenidas por TC coronario, aplicando el algoritmo para la segmentación a nivel de las bifurcaciones. Posteriormente, comprobaron la precisión del modelo con un análisis realizado de manera manual.

Por otro lado, un análisis de más de 20 000 imágenes angiográficas con un algoritmo de AP supervisado (164), mostró una exactitud para predecir el segmento coronario del 98,4%, con una sensibilidad del 85,2%. Por otro lado, como parte del mismo estudio, se evaluó la capacidad del modelo para detectar la morfología de la lesión (estenosis, oclusión total, calcificación, trombosis y disección), mostrando puntuación F1 de 0,83, 0,81, 0,8, 0,83 y 0,85, respectivamente.

Evaluación diagnóstica de enfermedad arterial coronaria y planificación preprocedimiento

Además de la evaluación anatómica y segmentación del árbol coronario, se han desarrollado modelos de aprendizaje automático y aprendizaje profundo para

la evaluación funcional de estenosis de las arterias coronarias y la planificación del intervencionismo coronario percutáneo.

En relación a la interpretación automática de las curvas obtenidas por la guía de presión, el estudio CEREBRIA-1 (165) comparó un algoritmo de AA basado en la interpretación del índice instantáneo sin ondas frente a la interpretación humana en pacientes con enfermedad coronaria significativa. El algoritmo mostró ser no inferior a una opinión de consenso de expertos a la hora de determinar la pertinencia de la revascularización y la mejor modalidad para cada paciente.

En el estudio realizado por Roguin et al. (166), los autores desarrollaron un algoritmo basado en redes neuronales artificiales para la estimación de la reserva fraccional de flujo (AutocathFFR) a partir de imágenes derivadas de angiografía invasiva, sin necesidad del empleo de una guía de presión o de fármacos vasodilatadores. En comparación con los resultados obtenidos mediante guía de presión, el valor predictivo positivo fue del 94% y el valor predictivo del 97%, con un área bajo la curva de 0,91. A pesar de los excelentes resultados, el tamaño muestral del estudio fue limitado, habiendo incluido solo 31 pacientes. En la misma línea de investigación, Cho et al. (167) propusieron un algoritmo de *XGBoost* para el análisis de la reserva fraccional de flujo (FFR) de lesiones coronarias intermedias en 1501 pacientes. El modelo presentó una sensibilidad del 84%, especificidad del 80% y área bajo la curva ROC de 0,87. En este caso, realizaron una validación con una cohorte externa de 79 pacientes, que mostró una exactitud del 85%.

Otras técnicas subsidiarias del análisis mediante algoritmos de AA y AP son las diferentes modalidades de imagen intracoronaria (IVUS y OCT). En el trabajo realizado por Hatfaludi et al. (168), se analizaron 102 lesiones de 80 pacientes

mediante OCT, desarrollando un modelo de AP basado en redes neuronales profundas a partir de la imagen anatómica obtenida de la OCT. En comparación con el análisis realizado por intervencionistas expertos, el modelo de DL mostró un rendimiento aceptable (exactitud del 77,5%, área bajo la curva ROC de 0,76), sin diferencias significativas con respecto al análisis convencional. Por otro lado, Cha et al. (169) evaluaron un modelo de *random forest* que predecía la FFR de lesiones intermedias a partir de imágenes de OCT en 125 pacientes con lesiones en la arteria descendente anterior. Frente a los resultados obtenidos mediante la medida de una guía de presión, la predicción del modelo de ML presentó un área bajo la curva ROC de 0,98 y una exactitud de 0,95. Asimismo, Kim et al. (170) investigaron la utilidad de un modelo de ML que combinaba un algoritmo de regresión Gaussiana y una máquina de vectores de soporte, integrando las características de flujo y biométricas de imágenes de angiografía no invasiva (TC coronario) y OCT. Además, el algoritmo proporcionaba una propuesta de actuación (revascularizar o no) en función del resultado. Este algoritmo mostró un mejor rendimiento que el cálculo del FFR basado en un método de dinámica de fluidos computacional.

Además de la posibilidad de valorar la significación funcional de las lesiones, actualmente se encuentra disponible un *software* (Ultreon 1.0, Abbot) (171) que emplea algoritmos de AP para segmentar de manera automática imágenes de OCT y cuantificar el calcio, facilitando una adecuada preparación del vaso, selección del tamaño del *stent* y aposición del mismo.

En el caso del IVUS, Kim et al. (172) elaboraron varios modelos de AA y AP basados en *gradient boosting*, *random forest* y redes neuronales artificiales a partir de imágenes de IVUS obtenidas en 1744 pacientes, con valores aceptables de

precisión (0,61 a 0,74) o score F1 (0,64 a 0,73) para la predicción de la FFR en comparación con la medición invasiva. Asimismo, Hae et al. (173) combinaron información angiográfica procedente del TC coronario y angiografía invasiva para elaborar sendos modelos de segmentación de anatomía coronaria y predicción del volumen miocárdico irrigado por cada vaso aplicando un algoritmo de *gradient boosting*. Posteriormente, emplearon esta información en conjunción con imágenes obtenidas mediante IVUS de lesiones coronarias intermedias para construir modelos de AA basados en regresión logística con regularización, máquinas de vectores de soporte y *random forest*, con un área bajo la curva de 0,71 (intervalo de confianza [IC] al 95% 0,65-0,78) Una validación con una cohorte externa de 79 pacientes mostró un mejor rendimiento, con un área bajo la curva de 0,89 (IC al 95% de 0,83-0,95). Por último, Lee et al. (174) evaluaron diferentes modelos de AA y AP (regresión logística regularizada, redes neuronales artificiales, *random forest*, *boosting* y máquina de vectores de soporte para predecir la presencia de estenosis funcionalmente significativa en lesiones angiográficamente intermedias en 1328 pacientes sin lesiones significativas en el tronco coronario izquierdo, mostrando una mayor exhaustividad con el modelo de *random forest* y de *boosting* (87%).

Planificación y guía en intervencionismo estructural

En los últimos años, algunos *softwares* que emplean algoritmos de AA han mostrado su utilidad en la evaluación preprocedimiento y como guía intraprocedimiento de diferentes intervenciones en cardiopatía estructural. Su potencial aplicación en pacientes con TAVI se discute más adelante.

La incorporación de algoritmos de AA y AP a sistemas de modelado tridimensional permite mejorar su rendimiento en la planificación de

intervencionismo estructural. Esto resulta de gran utilidad en procedimientos de alta complejidad, como el recambio mitral transcatóter (175), en los que podría ayudar a predecir potenciales complicaciones asociadas al intervencionismo, como la oclusión del neotracto de salida del ventrículo izquierdo (176).

La integración de diferentes modalidades de imagen, como la fluoroscopia, la ecocardiografía o la TC, resulta de especial interés en procedimientos de intervencionismo estructural. El sistema de integración automatizada de imagen de fluoroscopia y ecocardiografía en tiempo real EchoNavigator (Philips Healthcare, Best, Países Bajos), que incorpora algoritmos de AA, ha mostrado su utilidad como guía intraprocedimiento en cierre percutáneo de orejuela izquierda, reduciendo el tiempo de radiación (177). También se ha descrito el empleo de este *software* como guía de otro tipo de procedimientos transcatóter, como la reparación mitral borde a borde, el cierre de comunicación interauricular o el cierre percutáneo de fugas periprotésicas (178). Otro *software* que ha sido empleado de manera exitosa en los procedimientos de cardiopatía estructural descritos es el TrueFusion (Siemens Healthineers, Erlangen, Alemania) que también emplea algoritmos de AA en el análisis de imágenes de ecocardiografía transesofágica y fluoroscopia(179).

Predicción del riesgo y resultados

Probablemente una de las áreas donde resulte más sencilla la aplicación de algoritmos de AA sea la predicción de eventos clínicos en pacientes que son sometidos a procedimientos de cardiología intervencionista. En un estudio realizado por Khera et al. (180), se desarrolló un modelo de AA empleando algoritmos de *gradient boosting* para la predicción de mortalidad intrahospitalaria en pacientes ingresados por infarto agudo de miocardio. Las variables analizadas por el modelo

incluyeron comorbilidad del paciente, historia clínica, presentación del cuadro y valores de laboratorio iniciales. En este caso, los modelos predictivos desarrollados con algoritmos de AA mostraron una discreta mejoría en la predicción de eventos adversos frente a modelos de regresión logística convencionales. En la misma línea, Kwon et al. (181) compararon la capacidad de un modelo de AP de predecir mortalidad tras infarto agudo de miocardio frente a *score* universalmente empleados, como el GRACE o el TIMI, mostrando un poder predictivo superior que los *score* convencionales.

También en el ámbito del intervencionismo coronario percutáneo, Mortazavi et al. (182) analizaron mediante un modelo de redes neuronales convolucionales el riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores tras un intervencionismo coronario percutáneo. El estadístico C del modelo de AP fue de 0,82, frente a un valor de 0,78 del modelo preexistente basado en estadística convencional.

En cuanto a la predicción de los resultados del intervencionismo coronario percutáneo, Sampedro-Gómez et al. (183) evaluaron un modelo de AA para la predicción del riesgo de reestenosis del *stent* basado en características demográficas, clínicas y angiográficas. Aunque el poder predictivo del mejor modelo fue modesto (área bajo la curva *precision-recall* de 0,46), fue superior a otros *scores* preexistentes (con áreas bajo la curva *precision-recall* de entre 0,18 y 0,31).

En el ámbito del intervencionismo estructural, también se han desarrollado modelos de predicción de eventos clínicos en pacientes sometidos a reparación borde a borde de la válvula mitral o implante de prótesis aórtica transcatóter. Las aplicaciones en el caso de pacientes con TAVI resumen de una manera más detallada en el siguiente apartado. En cuanto a los pacientes con implante de MitraClip,

Buccheri et al. (184) desarrollaron un modelo de regresión regularizada para identificar predictores de mortalidad por todas las causas a 1 año. El nomograma propuesto tuvo un aceptable poder discriminativo (área bajo la curva ROC de 0,78) en comparación con *scores* de riesgo quirúrgico habituales, como el EuroSCORE II (área bajo la curva ROC de 0,61) o el STS-PROM (área bajo la curva ROC de 0,55).

1.2.9. Aprendizaje automático en implante de prótesis aórtica transcatóter

La implementación de modelos de AA y AP en pacientes con TAVI es aún limitada, de tal modo que la mayoría de los estudios han sido publicados a partir del año 2020. Este tipo de algoritmos se ha empleado fundamentalmente en dos escenarios: en la planificación preprocedimiento y en la predicción de eventos tras el implante.

Planificación preprocedimiento

La principal prueba diagnóstica en la planificación preprocedimiento para la TAVI es la TC. Esta herramienta permite obtener medidas imprescindibles para el implante de la prótesis, como el tamaño del anillo, la distancia del nadir de las cúspides a las arterias coronarias, así como valorar la aorta y potenciales accesos vasculares. Desde hace más de una década se dispone de modelos de AA que realizan una segmentación automática de la aorta y sus ramas, y permiten obtener de una manera eficiente las principales medidas necesarias para la intervención (185). Asimismo, diferentes modelos han empleado árboles de decisión (186) y redes neuronales convolucionales (187) para identificar puntos clave en la anatomía previo a implante de la TAVI (ostium de las coronarias, comisuras), con un margen de error mínimo y clínicamente no relevante.

Por sus características anatómicas, una de las estructuras más complejas de medir con precisión – lo que condiciona la selección del tipo y del tamaño de la prótesis – es el anillo aórtico. Theriault-Lauzier et al.(188) publicaron un modelo basado en redes neuronales convolucionales para la realización de una planimetría tridimensional del anillo aórtico de forma automática, mostrando una gran precisión en la selección del plano del anillo y la angulación. De forma similar, Astudillo et al. (189) construyeron un modelo basado en redes neuronales convolucionales para construir el plano anular en base a la detección de cinco puntos anatómicos a partir de las imágenes de 344 pacientes, con un excelente poder predictivo que se mantuvo en una cohorte de validación externa. El mismo grupo de trabajo publicó los resultados de un algoritmo (190) que combinaba dos redes neuronales convolucionales para realizar una medición automática del tamaño de anillo (área y perímetro) y ofrecer una selección del tamaño de prótesis más adecuado de una forma rápida y reproducible.

En los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, el empleo de la TC en la medida del anillo y la planificación preprocedimiento puede estar limitado por el riesgo de nefropatía por contraste. En estos pacientes, la medida del anillo aórtico mediante ecocardiografía transesofágica puede ser una alternativa. El sistema de integración de imágenes de ecocardiografía transesofágica tridimensional y fluoroscopia EchoNavigator (Philips Medical Systems, Best, Países Bajos) (191) emplea algoritmos de AA y AP para segmentar el corazón y delimitar el tamaño del anillo aórtico sin necesidad de intervención del usuario. En una experiencia publicada por un equipo de cardiología intervencionista suizo (192), se compararon los resultados empleando el *software* de fusión de imagen durante el procedimiento de TAVI en 69 pacientes, frente a pacientes en los que no se empleó dicho *software*.

La medida del anillo proporcionada por el modelo automático fue similar a la proporcionada por la TC realizada antes del procedimiento, con excepción del diámetro máximo. No se objetivaron diferencias significativas en cuanto al empleo de contraste o la dosis de radiación. La principal diferencia entre ambos grupos fue una menor duración del procedimiento en los pacientes en los que se utilizó el *software* de fusión ($42,1 \pm 15,2$ minutos frente a $49,2 \pm 20,7$ minutos, $p = 0,024$). Los autores atribuyeron estas diferencias a la automatización de las proyecciones de fluoroscopia por el software y a la mejor visualización del nadir de la válvula. Sin embargo, la implementación en la práctica real de esta técnica probablemente esté limitada por la imposición progresiva de un abordaje guiado por fluoroscopia en la mayoría de los laboratorios de cardiología intervencionista.

Además de la detección y medición automática de estructuras anatómicas, algunos sistemas de simulación basados en AP que permiten predecir los resultados de la morfología valvular tras el implante (193) y el riesgo de potenciales complicaciones, como el desplazamiento de calcificaciones valvulares (193), insuficiencia paravalvular (194,195) o trastornos de la conducción (194,196,197). Este tipo de información podría ser de gran valor de cara a seleccionar un tipo de dispositivo, así como la profundidad más adecuada para la implantación de la válvula. En este sentido, en un trabajo realizado por El Faquir et al. (198), evaluaron el potencial impacto en la práctica clínica del empleo de un *software* de simulación computacional (TAVIGuide) en la planificación preprocedimiento de la TAVI. Así, en 42 pacientes candidatos a TAVI, el empleo de este *software* condujo al cambio de decisión del tamaño de la válvula en un paciente, a la modificación de la profundidad del implante en 7 pacientes y a algún tipo de cambio en la actitud en el procedimiento en 16 pacientes. No obstante, estas diferencias cuanto a la

profundidad del implante no se tradujeron en un cambio en la frecuencia de trastornos de la conducción o de fugas periprotésicas en comparación con un grupo control en las que el implante se hizo sin simulación previa.

Predicción de eventos clínicos

El otro ámbito de aplicación del AA en el implante de prótesis aórtica transcáteter es la predicción de resultados y eventos clínicos, tanto intrahospitalarios como durante el seguimiento. La **tabla 8** resume estos estudios, la metodología de AA/AP utilizada y sus resultados.

Autores (año)	Variable objetivo	n	Metodología de AA/AP	Resultados*
Hernandez-Suarez (2019) (199)	Mortalidad IH	10 993	RL, RNA, <i>Naive Bayes</i> , RF	RL: 0,92 (0,89-0,95)
Gomes et al. (2020) (200)	Mortalidad IH	451	RNA, RF, MVS	RF:0,97 (0,95-0,98)
Lopes et al. (2019) (201)	Mortalidad a 1 año	1 478	RF, RL, RNA, GB	RF: 0,7 (0,67-0,74)
Agasthi (2021) (202)	Mortalidad a 1 año	1 055	GB	0,72 (0,68-0,78)
Mamprin (2021) (156)	Mortalidad a 1 año	270	GB (<i>CatBoost</i> , <i>XGBoost</i>), MVS, RL	GB: 0,83 (0,82-0,83)
Mamprin (2021) (203)	Mortalidad a 1 año	1 931	RL, RF, <i>CatBoost</i>	<i>CatBoost</i> 0,68 (0,52-0,84)
Penso (2021) (204)	Mortalidad a 5 años	471	RL, RF, <i>XGBoost</i> , RNA	RNA (perceptron multicapa): 0,79 (0,75-0,83)
Sulaiman (2022) (157)	Reingreso a 30 y 90 días	117 398	<i>Clustering (K-means)</i>	ABC ROC score de riesgo 0,74 (0,7-0,78)
Truong (2020) (205)	Implante de MP	550	RF	Modelo con ECG postimplante: 0,81
Tsushima (2021) (206)	Implante de MP	1160	RL, RF, <i>Naive Bayes</i> , RN, otros	0,82
Agasthi (2023)(207)	Implante de MP	964	RF, GB	0,66 (30 días), 0,72 (1 año)
Navarese (2021) (208)	Sangrado VARC-2	5 185	RF, <i>Naive Bayes</i> , RL	0,78 (0,72-0,82)

Tabla 8. Características de los estudios que aplican algoritmos de aprendizaje automático y aprendizaje profundo para la predicción de eventos tras un implante de prótesis aórtica transcáteter. *Se muestra el ABC ROC y su del mejor modelo evaluado. AA: Aprendizaje automático. ABC ROC: Área Bajo la Curva ROC. E: Especificidad. FPP: Fuga periprotésica. GB: Gradient boosting. IH: Intrahospitalaria. MP: Marcapasos. MVS: Máquinas de vectores de soporte. RF: Random forest. RL: Regresión logística. RNA: Redes Neuronales Artificiales. S: Sensibilidad. TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation. VARC: Valve Academic Research Consortium. XGBoost: Extreme Gradient Boosting.

Uno de los principales eventos que han intentado predecir los modelos de AA en pacientes con TAVI es la mortalidad. En cuanto a la predicción de mortalidad intrahospitalaria, el estudio de Hernandez-Suarez et al. (199) evaluó la capacidad predictiva de algoritmos de regresión logística con regularización, redes neuronales artificiales, Naive Bayes y *random forest* para la predicción de mortalidad intrahospitalaria en 10 933 casos de TAVI incluidos en la base de ingresos nacional estadounidense entre los años 2012 a 2015. La base de datos inicial fue dividida en

una cohorte de entrenamiento (70% del total) y una cohorte de validación (30% del total). Todos los algoritmos mostraron una buena capacidad predictiva, con un área bajo la curva ROC superior a 0,8. A partir del modelo de regresión logística con regularización, los autores proponen *score* (NIS TAVR) para predecir el riesgo de mortalidad intrahospitalaria. Una característica reseñable del modelo -y probablemente su principal limitación- es que incluye características del procedimiento y complicaciones intrahospitalarias. Por tanto, no resulta de utilidad para predecir el riesgo de mortalidad antes del procedimiento y, por ende, para mejorar la selección de los pacientes. Gomes et al. (200), a partir de una base de datos unicéntrica de 451 pacientes con implante de TAVI entre los años 2014 y 2016, evaluaron varios modelos de AA (redes neuronales, máquinas de vectores de soporte y *random forest*) para predecir la mortalidad intrahospitalaria y otras complicaciones intrahospitalarias (ictus, complicaciones vasculares mayores, fuga periprotésica y riesgo de implante de marcapasos). La base de datos fue dividida en un set de validación y otro de test, y realizaron validación cruzada con un remuestreo con 5 iteraciones. En este caso, analizaron modelos que incluían tanto características basales de los pacientes como variables asociadas al procedimiento e intrahospitalarias, como con características basales de forma aislada. El mejor resultado en términos de área bajo la curva ROC y precisión fueron los modelos que incluían todas las características (basales, asociadas al procedimiento e intrahospitalarias), siendo de 0,97 (IC al 95% de 0,95-0,98) en el caso del *random forest*. De manera llamativa, las características con mayor impacto en los modelos predictivos fueron el TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) y la distancia de la arteria coronaria derecha al plano del anillo, en el caso de los modelos que solo incluyeron las características basales, y el valor de la troponina T basal y el

máximo valor de recuento de leucocitos, en el caso de los modelos que incluyeron todas las características. Además, tras un proceso de selección de características mediante *XGBoost*, el poder predictivo de alguno de los modelos se redujo de manera significativa. En todo caso, el resultado de todos los modelos fue superior al de los *scores* de riesgo quirúrgico habituales (STS-PROM). Por otro lado, ninguno de los modelos evaluados para la predicción de otras complicaciones intrahospitalarias mostró una capacidad predictiva aceptable.

En cuanto a mortalidad a 1 año tras el implante, en el trabajo realizado por Agasthi et al. (202) evaluó un modelo basado en *gradient boosting* a partir de una base de datos de 1 055 pacientes con TAVI, incluyendo solo variables demográficas, clínicas, electrocardiográficas y de imagen basales. Nuevamente, se realizó una validación interna del modelo con remuestreo con 5 iteraciones. Las variables con mayor influencia en el modelo fueron un menor *cardiac power index*, mejores cifras de hemoglobina o menor presión arterial. Por el contrario, el *score* STS PROM, también evaluado como variable predictora, tuvo una influencia menor en la predicción de eventos (posición 12 del modelo). El área bajo la curva ROC fue de 0,72 (IC 05% de 0,68-0,77), mostrando un mejor resultado que otros modelos de regresión clásica diseñados específicamente para pacientes con TAVI, como el CoreValve (ABC ROC 0,53; IC 95% 0,47-0,58), o el TAVI₂-SCORE (ABC ROC 0,55; IC 95% 0,5-0,62). Por otro lado, Lopes et al. (201) analizaron varios algoritmos de *gradient boosting*, máquinas de vectores de soporte, *random forest*, regresión logística y redes neuronales para predecir la mortalidad a un año utilizando una base de datos unicéntrica de 1478 pacientes. Las variables con una mayor influencia en el modelo fueron las cifras basales de NT-proBNP, el índice de masa corporal y la cifra de filtrado glomerular estimada por CKD-EPI. De todos los modelos analizados, el

que mayor ABC ROC mostró fue el algoritmo de *random forest* (ABC 0,7, IC 95% 0,67-0,74). Paralelamente, Mamprin et al. (156) desarrollaron otros modelos también basado en *gradient boosting* (*CatBoost*, *XGBoost*) para predecir la mortalidad a un año a partir de una base de datos unicéntrica de 270 pacientes, empleando características basales. En este modelo, las características con mayor influencia fueron la cifra basal de creatinina y el hematocrito. El ABC ROC del mejor modelo fue de 0,83 (IC 95% de 0,82-0,84), con una alta especificidad (0,97, IC 95% 0,96-0,97), pero limitada sensibilidad (0,37, IC 95% 0,28-0,45). De manera conjunta, los investigadores de estos dos últimos trabajos realizaron una validación externa de los modelos realizados en sus trabajos anteriores (203), empleando como cohorte de validación para el modelo de cada centro la cohorte del otro centro. El mejor resultado de la validación externa de los algoritmos utilizados se obtuvo con el modelo basado en *CatBoost* que empleó como modelo inicial el desarrollado en la cohorte de Lopes et al., con un ABC ROC de 0,68.

El único trabajo de aprendizaje automático y mortalidad a largo plazo es el publicado por Penso et al. (204), que evaluó el poder predictivo de algoritmos basados en regresión logística con regularización, *random forest*, *XGBoost* y redes neuronales para la predicción de la mortalidad a 5 años en pacientes con implante de TAVI hasta el año 2014. Los datos procedieron de una cohorte unicéntrica de 475 pacientes sometidos a implante de TAVI. Las variables con mayor influencia en el modelo fueron la etiología de la insuficiencia mitral (orgánica o funcional), el gradiente medio transaórtico y el volumen sistólico indexado. De todos los algoritmos evaluados, el que obtuvo un mejor resultado es el basado en redes neuronales (perceptrón multicapa), con un ABC ROC de 0,79 (IC al 95% 0,75-0,83).

Además de predecir el riesgo de mortalidad, otros trabajos han evaluado la capacidad predictiva de modelos de aprendizaje automático de otros eventos adversos. En cuanto al riesgo de reingreso, Sulaiman et al. (157) desarrollaron un modelo no supervisado de *clustering* basado en centroides (k-medias) para identificar dos *clusters* de riesgo de reingreso a 30 y 90 días tras el implante de una TAVI. Para ello utilizaron la base de datos de reingreso nacional estadounidense, y emplearon 917 potenciales predictoras que incluían códigos de la clasificación internacional de enfermedades, diagnósticos y procedimientos. El modelo identificó un *cluster* de bajo riesgo, en el que el riesgo de reingreso a 30 y 90 días fue del 10,1% y del 17,4%, respectivamente, y un *cluster* de alto riesgo, en el que los riesgos fueron del 23,3% y 35,3%. Las variables que predijeron un mayor riesgo de reingreso fueron la estancia media durante el primer ingreso, el índice de fragilidad y el número de diagnósticos totales. Se realizó una validación externa del modelo en una cohorte externa de 976 pacientes, mostrando un ABC ROC de 0,74 (IC al 95% de 0,7-0,78).

Una de las complicaciones frecuentes asociadas a la TAVI es la necesidad de implante de marcapasos tras el desarrollo de trastornos de la conducción postprocedimiento. El estudio realizado por Truong et al. (205) analizó algoritmos de *random forest* y regresión logística con regularización para la predicción del riesgo de implante de marcapasos, empleando una base de datos unicéntrica de 550 casos de TAVI entre 2011 y 2019. Se incluyeron características basales demográficas, clínicas, ecocardiográficas, así como del electrocardiograma antes del implante y postimplante. Los autores analizaron, por un lado, modelos que incluyeron solo características basales, y modelos que incluyeron también las características del electrocardiograma postimplante, por otro. El modelo que presentó una mejor

capacidad predictiva fue el modelo de *random forest*, con un ABC ROC de 0,81 si se incluían las características del ECG postimplante, y de 0,72 si solo se consideraban las características basales. Las variables con mayor influencia en el modelo fueron características electrocardiográficas (incremento en la duración del QRS, incremento en la duración del PR, QRS basal, PR basal y presencia de bloqueo de rama derecha basal). Por otro lado, Tsushima et al. (206) realizaron varios modelos basados en diferentes técnicas de AA para la predicción de implante de marcapasos tras TAVI. El mejor modelo fue la regresión logística, que presentó un ABC ROC de 0,82. Este trabajo fue publicado como carta científica, por lo que la metodología llevada a cabo es limitada, y no se dispone de un análisis de las variables incluidas en el modelo. El trabajo más reciente que ha desarrollado modelos de AA para la predicción de implante de marcapasos tras TAVI, realizado por Agasthi et al. (207) utilizó algoritmos de clasificación de *random forest* y *gradient boosting*, obteniendo modelos con una capacidad predictiva modesta (ABC ROC de 0,66 para la predicción de implante a 30 días y de 0,72 para la predicción a un año). Las variables con mayor influencia en el modelo fueron la ratio de la distancia de la arteria braquiocefálica derecha al anillo aórtico en relación con la altura del paciente, el gradiente diastólico mitral por Doppler continuo y la presencia de bloqueo de rama derecha en el ECG basal.

Por último, un estudio publicado por Navarese et al. (208) analizó varios modelos de AA en la predicción del riesgo de sangrado tras TAVI. En este caso, se desarrolló el modelo a partir de una base de datos multicéntrica de 5185 casos de TAVI realizados entre 2012 y 2019 en varios centros italianos, y posteriormente se realizó una validación con una cohorte externa de 5043 pacientes a los que se le realizó el procedimiento entre 2013 y 2019 en centros polacos. Se evaluaron

modelos basados en *random forest*, naive Bayes y regresión logística con regularización, empleando variables basales y asociadas al procedimiento. El índice de precisión-recall de todos los modelos fue superior al 90%. A partir de estos resultados, se desarrolló un nomograma para predecir el riesgo de sangrado a 30 días. Este nomograma (PREDICT-TAVR *score*) incluyó seis variables: anticoagulación, cifras de hemoglobina, diámetro de la arteria femoral común, doble terapia antiplaquetaria, sideremia y el aclaramiento de creatinina (Cockcroft-Gault). En la cohorte de validación, el ABC ROC de este *score* fue de 0,78 (IC al 95% 0,72-0,82), frente a otros *scores* convencionales, como el PARIS (0,68; IC al 95% de 0,62- 0,74) y el HAS-BLED (0,66, IC al 95% de 0,61-0,71).

2 Hipótesis



La estenosis aórtica es la valvulopatía que más frecuentemente necesita tratamiento en Europa y Norteamérica (209). Además, su prevalencia aumenta cada año como consecuencia del envejecimiento de la población (210). El tratamiento de la estenosis aórtica grave, que tradicionalmente implicaba el recambio valvular quirúrgico, ha sufrido un cambio radical en las últimas décadas con la aparición y desarrollo de la técnica de implante valvular aórtico transcatóter (TAVI).

Desde los primeros grandes ensayos clínicos que mostraron los resultados de este procedimiento (59,211), que se centraban en pacientes de alto riesgo o contraindicación quirúrgica, la técnica de TAVI ha ido mejorando, con la consiguiente expansión en sus indicaciones. Así, las vigentes guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (26) y la Asociación Americana de Cardiología (11) recomiendan con un nivel de recomendación I la TAVI en pacientes de riesgo quirúrgico alto o prohibitivo, y en pacientes de riesgo intermedio en los que el acceso transfemoral sea posible.

A pesar de que la TAVI es una técnica que es menos invasiva que la cirugía convencional, y que en algunos estudios se ha asociado con tasas de mortalidad e ictus similares (51,86) o incluso inferiores (50) a la cirugía, el procedimiento de TAVI también supone un riesgo de complicaciones. Además, algunas de estas complicaciones son exclusivas de la TAVI o significativamente más frecuentes que con la cirugía, como son las complicaciones del acceso vascular o los trastornos de conducción. De este modo, los *score* de riesgo quirúrgico tradicionales, como el STS o el EUROSCORE II, muestran una capacidad limitada de predicción del riesgo de complicaciones en esta población (212,213). Además, algunos *scores* modificados o

elaborados específicamente para pacientes con TAVI (213–215) tampoco parecen mejorar de forma significativa la capacidad predictiva de los modelos tradicionales.

La inteligencia artificial (IA) es una disciplina de la ciencia computacional que, entre otras aplicaciones, permite la predicción de resultados a partir de bases de datos complejas empleando algoritmos que aprenden de los datos de forma iterativa (216). Dentro de la inteligencia artificial se incluye el aprendizaje automático (AA) o *machine learning*, basado en el empleo de algoritmos capaces de reconocer patrones a partir de un conjunto de datos y clasificarlos. Este tipo de algoritmos se han utilizado para predecir eventos en diferentes enfermedades cardiovasculares, incluyendo los pacientes con TAVI (15-25). La capacidad predictiva de estos modelos ha mostrado ser superior a la descrita para los *score* de riesgo tradicionales en algunos estudios (202). No obstante, la mayoría de estos estudios son trabajos unicéntricos, con un tamaño muestral limitado, e incluyen fundamentalmente población norteamericana. Hasta la fecha, no se ha desarrollado un modelo de aprendizaje automático para la predicción de eventos en pacientes con TAVI multicéntrico europeo, lo que podría limitar la validez externa de los modelos publicados. Por tanto, la hipótesis del presente trabajo es que el desarrollo de modelos predictivos más fiables y precisos mediante el empleo de aprendizaje automático ayudaría a una mejor selección de los pacientes candidatos a TAVI, adelantarse a posibles complicaciones y, eventualmente, ofrecer una terapia más personalizada ajustada a las necesidades de cada paciente.

3 Objetivos



Objetivo principal:

- Elaborar un modelo predictivo basado en aprendizaje automático para la predicción de eventos adversos intrahospitalarios y a 30 días tras el implante de una endoprótesis aórtica transcatóter.

Objetivos secundarios:

- Describir las características de la población sometida a implante de endoprótesis aórtica transcatóter incluida en el registro nacional español de TAVI y los resultados del procedimiento.
- Evaluar la capacidad predictiva del modelo de aprendizaje automático y compararla con modelos de regresión logística tradicionales.
- Comparar la capacidad predictiva del modelo de aprendizaje automático con *scores* y modelos predictivos descritos en la literatura.

4 Material y métodos



A modo de resumen, en la **figura 22** se puede ver el esquema del diseño del estudio. A continuación, se explican de manera detallada cada uno de los apartados.

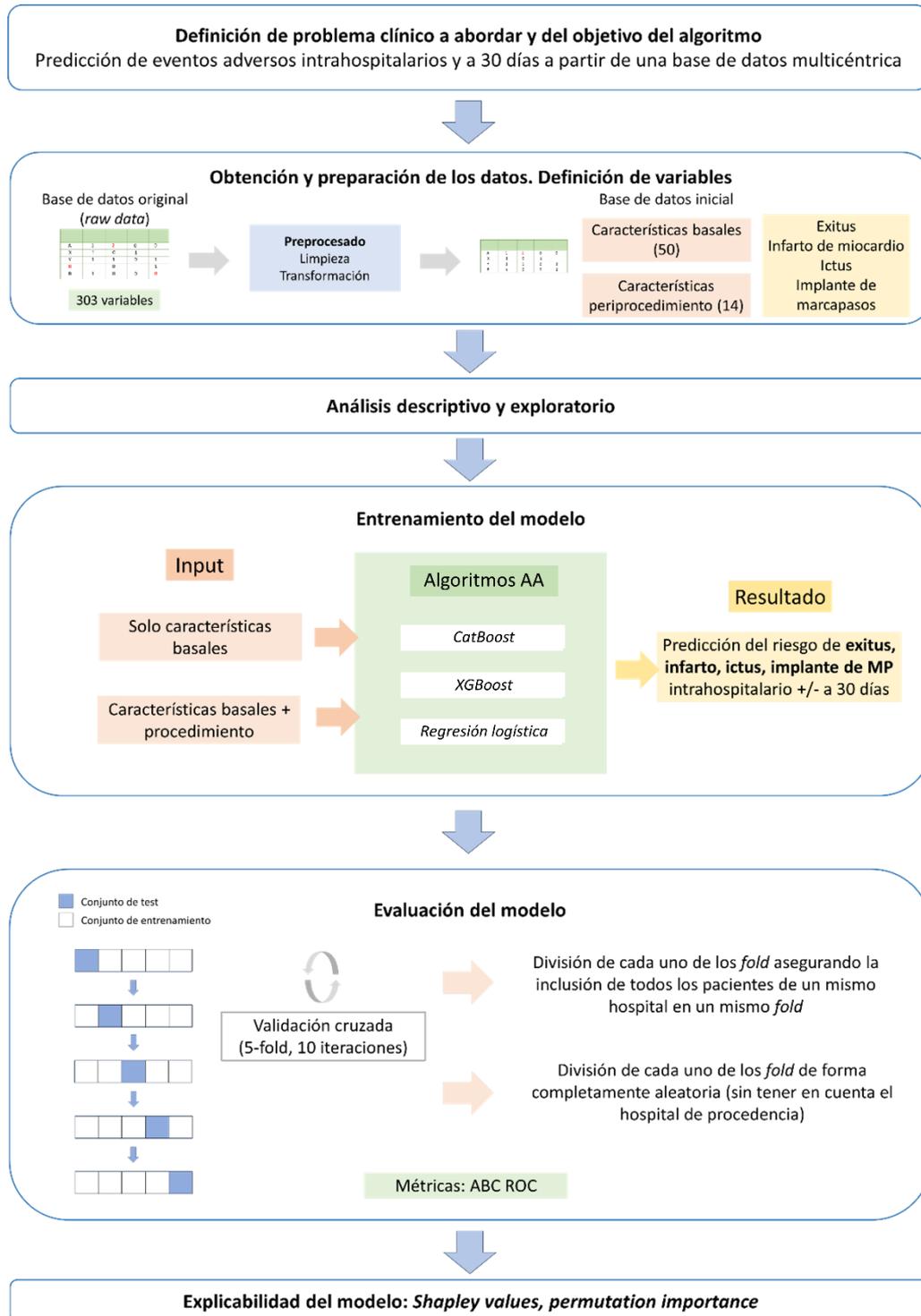


Figura 22. Representación esquemática de las fases de construcción del modelo de aprendizaje automático. ABC: Área bajo la curva. MP: Marcapasos.

4.1. Recogida de datos y preprocesamiento

Se utilizó la base de datos de TAVI de la Asociación de Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología. Se trata de una base de datos multicéntrica, que incluye 17 985 casos de TAVI realizados en 43 hospitales españoles entre los años 2007 y 2023.

Los pacientes incluidos en la base de datos eran pacientes mayores de 18 años, que habían sido sometidos a implante de prótesis aórtica transcáteter por acceso transfemoral, transapical, acceso axilar subclavio u otros accesos (p.ej. transcava). Se incluyeron todas las prótesis disponibles en el mercado, siendo los diferentes modelos de Edwards Sapien (Edwards Lifesciences, Irvine, California, Estados Unidos) y CoreValve/Evolut (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos) los más habituales. La planificación preprocedimiento dependía del protocolo implantado en cada centro, y habitualmente se realizaba mediante TC multidetector o mediante ecocardiografía transesofágica. Las características del procedimiento pueden variar ligeramente entre centros, aunque, en términos generales, se ajustan al protocolo recogido en el apartado 1.1.5.

La base de datos original contaba con un total de 303 variables, incluyendo variables demográficas, características clínicas basales, variables del electrocardiograma, del ecocardiograma y pruebas de imagen previas al implante, características asociadas al procedimiento, complicaciones periprocedimiento e intrahospitalarias, así como datos correspondientes al seguimiento a un mes, un año y al último seguimiento (**tabla 9**). Las variables categóricas recogidas en la base de datos no presentaban una definición estandarizada.

Características basales	
Variables demográficas	Fecha de nacimiento, edad, sexo
Variables clínicas	Peso, altura, IMC, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, tabaquismo, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular, cifra de creatinina, aclaramiento de creatinina (Cockcroft-Gault), hemodiálisis, infarto, revascularización previa (percutánea o quirúrgica), prótesis valvular (biológica o mecánica, aórtica, mitral u otras), angina, clase funcional de la NYHA, fragilidad, test de Fried, EuroSCORE, EuroSCORE II, STS-PROM
Indicación de la TAVI	Indicación, contraindicaciones (aorta en porcelana, pruebas funcionales respiratorias de muy alto riesgo, fragilidad, tórax hostil, otras)
Variables electrocardiográficas	Ritmo, fibrilación auricular, trastorno de la conducción, BRDHH, BRIHH, HBAlHH, bloqueo AV de primer grado, otro
Variables ecocardiográficas	FEVI, aorta bicúspide, gradiente transaórtico máximo y medio, área valvular, insuficiencia aórtica grave, insuficiencia mitral, PSAP
Coronariografía preprocedimiento	Enfermedad arterial coronaria, número de vasos con enfermedad significativa, vasos con enfermedad significativa (TCI, DA, CD, Cx), revascularización percutánea, número de vasos y vasos tratados (TCI, DA, CD, Cx)
Imagen preprocedimiento	Técnica diagnóstica empleada para la medida del anillo (TC, ecocardiograma, angiografía), diámetro del anillo, técnica diagnóstica empleada para la valoración vascular (TC, angiografía, otra), tamaño femoral inferior a 55 mm
Características del procedimiento y evolución intrahospitalaria	
Características técnicas	Fecha, tipo de sala (quirófano híbrido, sala convencional), tipo de prótesis, tamaño de prótesis, acceso vascular (transfemoral, transapical, subclavio, otros), predilatación, postdilatación, duración del procedimiento, éxito del implante, insuficiencia aórtica residual, tipo y grado de insuficiencia aórtica, necesidad de una 2ª válvula, conversión a cirugía, tipo de cirugía y éxito
Complicaciones intraprocedimiento ^a	Mortalidad (causa, cardiovascular), infarto de miocardio (tipo, mecanismo), ictus, accidente isquémico transitorio, sangrado (sangrado mayor, origen del sangrado), complicación vascular (tipo), fracaso renal, necesidad de diálisis, trastornos de la conducción (BRDHH, BRIHH, bloqueo AV completo), arritmias (fibrilación auricular, arritmias supraventriculares, arritmias supraventriculares, otras), necesidad de implante de marcapasos, fallo del dispositivo, obstrucción del TSVI, perforación septal, daño en el aparato valvular mitral, taponamiento, trombosis (tratamiento), malposición (tipo)
Evolución intrahospitalaria	Alta/exitus, fecha de alta, días de estancia hospitalaria, clase de angina y NYHA al alta, FEVI, gradientes transaórtico máximo y medio, insuficiencia aórtica, insuficiencia mitral, tratamiento antitrombótico al alta, anticoagulación, duración prevista
Seguimiento ^b	
Eventos clínicos ^c	Fecha de seguimiento, tiempo de seguimiento, mortalidad (causa, cardiovascular), situación funcional (angina, NYHA), reingreso (causa, cardiovascular), sangrado, complicaciones vasculares, infarto de miocardio (tipo, revascularización), ictus (ictus, accidente isquémico transitorio), deterioro de la función renal (tipo, necesidad de diálisis) trastornos de la conducción (BRDHH, BRIHH, bloqueo AV completo), arritmias (fibrilación auricular, arritmias supraventriculares, arritmias supraventriculares, otras), necesidad de implante de marcapasos, endocarditis infecciosa (microorganismo, necesidad de cirugía), necesidad de cirugía, trombosis (tratamiento) y otras complicaciones
Variables ecocardiográficas	FEVI, aorta bicúspide, gradiente transaórtico máximo y medio, área valvular, insuficiencia aórtica, grado de insuficiencia aórtica insuficiencia mitral, PSAP

Tabla 9. Variables recogidas en la base de datos original. (a) Para cada una de las complicaciones se registra la fecha y el lugar donde se produce (sala de hemodinámica o durante el ingreso intrahospitalario). (b) Las variables son análogas para el seguimiento a 1 mes, 12 meses y el último seguimiento. (c) Se registra la fecha de cada uno de los eventos. En caso de que hubiese varios reingresos, se registra la fecha y características de cada uno de ellos. AV: Auriculoventricular. BRDHH: Bloqueo de rama derecha del haz de His. BRIHH: Bloqueo de rama izquierda del haz de His. CD: Coronaria derecha. Cx: Arteria circunfleja. DA: Descendente anterior. FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo, IMC: Índice de masa corporal. NYHA: New York Heart Association. PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar. TCI: Tronco coronario izquierdo. TSVI: Tracto de salida del ventrículo izquierdo.

La recogida de la información fue realizada de manera retrospectiva por investigadores locales en cada centro, sin auditoría externa. Todos los registros fueron anonimizados, y el proceso de recogida se realizó siguiendo los criterios de

la Declaración de Helsinki de 1975. Para la recogida de las características basales, se emplearon los datos clínicos y de pruebas complementarias (análisis clínicos, electrocardiograma, ecocardiograma y otras pruebas de imagen) correspondientes a la última valoración del paciente previo al implante. Para cada uno de los seguimientos (un mes, un año y último seguimiento) se registraron los eventos clínicos adversos que se hubiesen producido en ese intervalo de seguimiento (mortalidad, reingreso, sangrado, complicaciones vasculares, infarto de miocardio, ictus, arritmias, implante de marcapasos, endocarditis infecciosa, necesidad de cirugía, trombosis y otras complicaciones), así como datos del ecocardiograma. El último seguimiento corresponde a la última información disponible del paciente en el momento de la recogida de datos por el investigador.

A partir de la base de datos original, se realizó una limpieza y procesamiento inicial de los datos. De forma general, se excluyeron las variables con más de un 50% de valores faltantes. Por resultar de potencial interés para el análisis, se incluyeron algunas variables a pesar de tener más de un 50% de valores faltantes: la puntuación en el STS-PROM (48%), fragilidad (45%), la presión sistólica de la arteria pulmonar (42%) y el implante de una segunda válvula (40%). Asimismo, se modificaron valores discordantes (p.ej.: cálculo del IMC a partir del peso y la altura, número de vasos enfermos a partir de la información individual de las arterias afectadas), se cambiaron escalas ordinales a valores numéricos (p.ej.: insuficiencia aórtica al final del procedimiento, insuficiencia mitral asociada, clase funcional) y se codificaron las variables multicatóricas en variables dicotómicas (p.ej. acceso vascular, tipo de prótesis, ritmo). También se modificaron algunos valores del tamaño de la prótesis para que correspondiesen con su tamaño en mm. Por último, se eliminaron variables colineales o que contuviesen la misma información (p.ej. cifra de creatinina

plasmática y aclaramiento de creatinina). Con ello, se identificaron tres grupos de variables predictoras (**tabla 10**): características basales (50 variables) y variables asociadas a la intervención (11 variables) y resultados del procedimiento (2 variables).

Características basales	
Variables demográficas	Edad, sexo
Variables clínicas	Peso, altura, IMC, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, tabaquismo, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular, aclaramiento de creatinina (Cockcroft-Gault), hemodiálisis, infarto, revascularización previa (percutánea o quirúrgica), prótesis valvular (biológica o mecánica, aórtica, mitral u otras), angina, clase funcional de la NYHA, fragilidad, EuroSCORE, EuroSCORE II, STS-PROM, indicación de la TAVI
Variables electrocardiográficas	Ritmo, BRDHH, BRIHH, HBAIHH, bloqueo AV de primer grado
Variables ecocardiográficas	FEVI, aorta bicúspide, gradiente transaórtico máximo y medio, área valvular, insuficiencia aórtica grave, insuficiencia mitral, PSAP
Coronariografía preprocedimiento	Enfermedad arterial coronaria, número de vasos con enfermedad significativa, vasos con enfermedad significativa (TCI, DA, CD, Cx), revascularización percutánea el mes previo
Imagen preprocedimiento	Diámetro del anillo
Características del procedimiento	
Características técnicas	Tipo de sala (quirófano híbrido, sala convencional), tipo de prótesis (CoreValve/Evolut, Edwards), tamaño de prótesis, acceso vascular (transfemoral, transapical), predilatación, postdilatación, duración del procedimiento
Resultados del procedimiento	
Resultados del procedimiento	Éxito del implante, insuficiencia aórtica residual, necesidad de una 2ª válvula

Tabla 10. Variables seleccionadas como potenciales variables predictoras tras la limpieza y preprocesamiento de los datos. AV: Auriculoventricular. BRDHH: Bloqueo de rama derecha del haz de His. BRIHH: Bloqueo de rama izquierda del haz de His. CD: Coronaria derecha. Cx: Arteria circunfleja. DA: Descendente anterior. FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo, IMC: Índice de masa corporal. NYHA: New York Heart Association. PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar. TCI: Tronco coronario izquierdo. TSVI: Tracto de salida del ventrículo izquierdo.

4.2. Análisis descriptivo

Se realizó un análisis descriptivo de las principales características basales de los pacientes, así como del procedimiento y resultados intrahospitalarios y a 30 días. Las variables continuas se presentan como media y desviación estándar, o como la mediana y rango intercuartílico, en función del resultado del test de normalidad. Las variables categóricas se presentan como frecuencias y porcentajes.

4.3. Definición de objetivos

Las variables de entrada de los modelos constituyen las características demográficas, clínicas, variables electrocardiográficas y ecocardiográficas y características periprocedimiento resumidas en la **tabla 10**.

Se desarrollaron modelos incluyendo como variables de entrada las características basales de manera aislada, por un lado, e incluyendo las características basales y asociadas al procedimiento, por otra.

Las variables objetivo fueron los eventos adversos intrahospitalarios y a 30 días. Dentro de todos los eventos adversos recogidos en la base original, se seleccionaron la mortalidad, ictus, infarto de miocardio e implante de marcapasos. Asimismo, se definió otra variable objetivo de complicación mayor, con el combinado de mortalidad, ictus e infarto de miocardio. Se analizaron los resultados intrahospitalarios y a 30 días, y los resultados intrahospitalarios de manera independiente.

4.4. Entrenamiento de los modelos de aprendizaje automático

Se aplicaron tres modelos de aprendizaje automático ampliamente utilizados en la literatura para la clasificación binaria: regresión logística con regularización (RL), y *gradient boosting* (CatBoost, XGBoost). El entrenamiento se realizó con el 100% de los datos.

La RL (220) se utiliza para predecir la probabilidad de un evento codificado en una variable dependiente discreta. El modelo utiliza una función sigmoide para predecir la transformación logística de la probabilidad de cada clase de la variable dependiente. El concepto de regularización, en este contexto, supone aplicar una penalización en el ajuste de los coeficientes β para limitar el sobreajuste del modelo.

Los algoritmos de *gradient boosting* (160) seleccionan una muestra aleatoria del conjunto de datos y ajustan un conjunto de clasificadores más sencillos. En cada iteración se entrena un clasificador nuevo del conjunto, utilizando una muestra aleatoria de los datos. Con cada iteración, cada clasificador nuevo intenta corregir

los errores de predicción del conjunto existente. Esta redistribución ayuda al algoritmo a identificar parámetros que debe modificar para mejorar su rendimiento. Los algoritmos basados en *gradient boosting* empleados fueron *XGBoost* (221) y *CatBoost* (222).

Software utilizado

El lenguaje de programación utilizado para el desarrollo del modelo fue Python. Para la implementación de la validación cruzada, selección de características y clasificadores de AA, se emplearon las librerías *XGBoost* (221), *CatBoost* (222), *scikit-learn* (223), *NumPy* (224) y *pandas* (225).

4.5. Evaluación de los modelos

Para poder evaluar los modelos entrenados es importante aplicarlos en conjuntos de datos que no se hayan usado para el entrenamiento. La manera más sencilla de realizar esto es dividir los datos en un conjunto de entrenamiento y un conjunto de test. Dado que para el entrenamiento de los modelos se emplearon la totalidad de los datos, no es posible realizar una evaluación directa del modelo. Por ello, se decidió utilizar un esquema de validación cruzada por *k-folds*, que permite estimar el rendimiento del modelo de manera indirecta, entrenando múltiples veces nuevos modelos con un conjunto parcial de los datos y aplicarlos a la parte restante. Esto tiene la ventaja de poder usar la totalidad de los datos tanto para entrenar el modelo como para validarlo.

Para ello, en primer lugar, se divide el conjunto de datos en *k* partes iguales (*k-fold*). Una de las partes se utiliza para la validación del modelo, y las restantes (*k-1*), para el entrenamiento. Este proceso se repite iterativamente, empleando cada uno de los *fold* como subconjunto de test en cada una de las iteraciones. La medida

del rendimiento es la media de las k medidas obtenidas previamente. Asimismo, se puede estimar la variabilidad del rendimiento a través de la desviación típica de las k medidas (226). En este caso, se utilizó un método de validación cruzada con 5 fold y 10 iteraciones.

A la hora de realizar la validación, resulta de especial interés el hecho de que la base de datos empleada fuese una base multicéntrica, con datos procedentes de 43 centros diferentes. Por este motivo, además de realizar una validación cruzada, dividiendo el conjunto de datos en k -*fold*s de manera aleatoria, se aplicó un esquema de validación cruzada dividiendo aleatoriamente cada uno de los *fold*s, pero asegurando que todos los pacientes de un mismo hospital apareciesen en un único *fold*. Esta última aproximación permite que, para todos los procesos de entrenamiento y validación, el modelo fuese entrenado con pacientes de hospitales diferentes a los utilizados en la validación, de manera similar a lo que ocurre con una validación externa.

Métricas de evaluación

Para evaluar la capacidad predictiva de cada modelo, se utilizó el área bajo la curva ROC. Para construir la curva ROC de cada modelo, se promediaron los resultados obtenidos en todos los subconjuntos de test y se calcularon los correspondientes intervalos de confianza al 95%.

4.6. Explicabilidad de los modelos

Para analizar las variables empleadas por los modelos y su influencia en los resultados (curva ROC) se empleó la técnica de *permutation importance* o descenso medio de la exactitud. Asimismo, para aportar explicabilidad al modelo y

comprender el comportamiento de los predictores en los distintos algoritmos, se empleó la técnica de Shapley Additive Explanations (Shapley *values*).

La técnica de *permutation importance* (159) o descenso medio de la exactitud, evalúa la importancia de una variable en el modelo permutando sus valores de manera aleatoria, y evaluando el impacto en el rendimiento del modelo (por ejemplo, mediante el descenso en la curva ROC). Esto permite eliminar la variable sin necesidad de modificar el modelo.

La metodología de Shapley *values* proviene de la teoría del juego cooperativo, y calcula la contribución de cada variable a una predicción particular, en comparación con la media del conjunto de datos. Así, la interpretación del valor de Shapley para el valor de una característica “j” es: el valor de la característica “j” contribuyó un peso ϕ_j a la predicción de esa instancia particular en comparación con la predicción promedio para el conjunto de datos. En el método de Shapley Additive Explanations (SHAP) (227) la explicación del valor de Shapley se presenta como un modelo lineal (modelo de atribución de características aditivas). En la **figura 23** se puede observar un ejemplo de un gráfico resumen de los valores de *Shapley*. Se presentan solo dos variables continuas y una variable categórica para facilitar su comprensión. Cada punto del gráfico representa un paciente o registro. El color de cada punto es representativo del valor que adopta para esa variable determinada, de acuerdo al gradiente de colores que figura a la derecha de la imagen. Así, en las variables continuas, podemos observar puntos de diferentes colores dentro del gradiente. Por el contrario, en las variables categóricas, solo se observan puntos de los colores extremos (azul y rojo), que representan los valores 0 y 1 (para la variable del ejemplo, corresponderían con el valor 0 = masculino y 1 = femenino). En el eje

de abscisas viene representado el valor SHAP, es decir, el peso específico que tiene en el modelo la característica “j” del registro, de tal forma que los valores situados a la izquierda del valor nulo (con valores negativos) se asociarían con una reducción en la probabilidad de la predicción, mientras que los valores situados a la izquierda del valor nulo (con valores positivos) se relacionarían con un aumento en dicha probabilidad. En la gráfica de ejemplo, los valores más bajos de IMC y los valores más altos del peso se asocian con una mayor probabilidad de que ocurra la predicción (por ejemplo, mortalidad intrahospitalaria). En el caso del sexo, el menor valor (esto es, valor “0” o masculino) se asocia con un aumento de la probabilidad de la predicción del modelo. No obstante, los puntos no se encuentran muy alejados del eje de ordenadas, con lo que probablemente se trate de una variable que, en términos globales, no tenga un impacto significativo en los resultados del modelo.

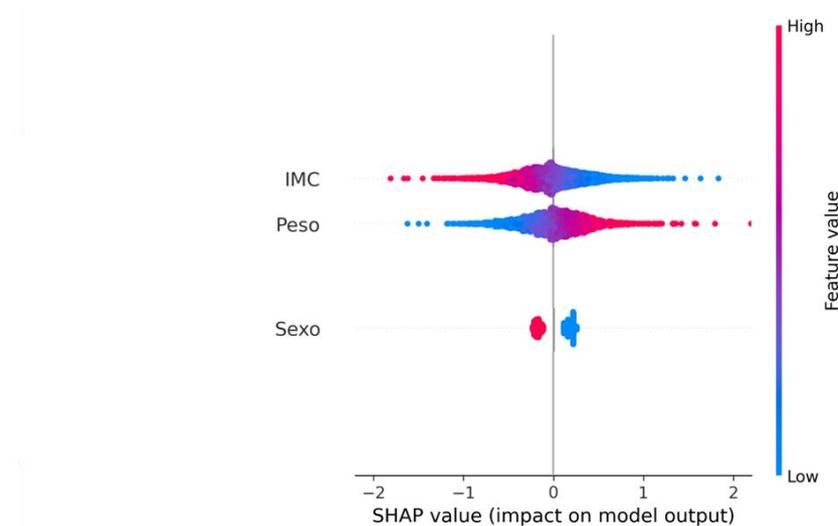


Figura 23. Gráfica resumen de los valores SHAP. IMC: Índice de masa corporal.

4.7. Comparación con métodos de estadística clásica

Además del desarrollo de modelos basados en algoritmos de AA, se construyó un modelo de regresión logística clásica para comparar su capacidad predictiva.

Para la selección de variables a incluir en el modelo multivariable, se realizó un análisis univariado dependiendo del tipo de variables. Así, para las variables categóricas se utilizó la prueba de chi cuadrado, o el test U de Mann-Whitney para las variables ordinales. Para las variables continuas se utilizó el test t de *Student* o el ANOVA, dependiendo de la distribución de la variable (cumplimiento del supuesto de normalidad). Aquellas variables que presentaron un p-valor inferior a 0,05 fueron incluidas en el modelo multivariable. A pesar de que no constituye la práctica habitual en los modelos de regresión logística clásica empleados en trabajos realizados en el entorno sanitario, se decidió realizar un método de validación cruzada de forma análoga a los modelos de AA, realizando una selección de variables por cada *k-fold*, con el objetivo de poder comparar la bondad del ajuste en igualdad de condiciones con los métodos de AA.

Para evaluar la capacidad predictiva del modelo de regresión logística clásica, se calculó el área bajo la curva ROC, con su correspondiente intervalo de confianza. Estos resultados se compararon con los obtenidos por los algoritmos de aprendizaje automático.

Por último, se comparó la importancia de las características utilizadas en el modelo con respecto a los algoritmos de AA, determinada por la magnitud y signo de los coeficientes de las variables independientes. En regresión logística, los coeficientes representan el cambio en el log de la *odds* para el cambio de una unidad en la variable predictora. Así, si las variables o características tienen diferentes escalas o unidades, el modelo puede proporcionar valores de coeficientes más altos, aunque no sean necesariamente más importantes. Por este motivo, para evaluar la importancia de las variables seleccionadas en el modelo *-feature importance-*, se

calculó el descenso en el ABC ROC de la permutación aleatoria de los valores de la variable, así como su correspondiente intervalo de confianza.

5 Resultados



5.1. Análisis descriptivo de la población

Características basales

Se incluyeron en el análisis 17 985 pacientes con implante de prótesis aórtica transcatóter en 43 centros españoles entre los años 2007 a 2023. La edad mediana fue de 82 años (78-85) y el 52,1% fueron mujeres. Las características clínicas y demográficas basales se resumen en la **tabla 11**. En las **tablas 12 y 13** se resumen las variables del electrocardiograma y pruebas de imagen preprocedimiento.

Característica	Resultado (n = 17 985)
Edad (años)	82 (78-85)
Sexo (femenino)	52,1 % (9338 / 17 924)
IMC (kg/m ²)	27,4 (24,6-30,8)
STS-PROM score ^a	4 (2,7-6,1)
EuroSCORE I ^b	11,8 (7,7-19,4)
EuroSCORE II ^c	3,7 (2,3-6,1)
NYHA III o IV	58,7 % (9056 / 15 440)
Hipertensión arterial	82,7 % (13 985 / 16 902)
Dislipemia	62,1 % (10 298 / 16 575)
Diabetes mellitus	36 % (5978 / 16 615)
Tabaquismo	22 % (3122 / 14 208)
Cardiopatía isquémica (infarto o revascularización previa)	27,6 % (4024 / 14 576)
Infarto de miocardio previo	13,3 % (2067 / 15 541)
Portador de marcapasos	6,9 % (1091 / 15 824)
Enfermedad arterial periférica	12,6 % (2031 / 16 143)
Enfermedad cerebrovascular	10,7 % (1762 / 16 403)
Enfermedad renal crónica	
• FG < 30 ml/min/1,73m ²	11,7 % (1497 / 12 744)
• Diálisis	1,7 % (226 / 13 690)
Cirugía de sustitución valvular previa	6,9 % (923 / 13 317)

Tabla 11. Características demográficas y clínicas basales de la población. Las características categóricas se presentan como porcentaje válido y frecuencia absoluta. Las características numéricas se presentan como media y desviación estándar o como mediana y rango intercuartílico en función de su distribución. (a) Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality: el valor oscila entre el 0 y el 100%; Valores más altos indican un mayor riesgo de mortalidad 30 días tras la intervención. (b) y (c) Scores del European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE): el valor oscila entre 0 y 100. FG: Filtrado glomerular. IMC: Índice de masa corporal. NYHA: New York Heart Association. STS: Society of Thoracic Surgeons.

Característica	Resultado (n = 17 985)
Fibrilación auricular	27,7 % (4382 / 15 824)
Trastorno de la conducción	22,1 % (3981 / 9 919)
Bloqueo AV de 1er grado	8,1 % (750 / 9 238)
Bloqueo de rama izquierda	14,7 % (1508 / 10 280)
Bloqueo de rama derecha	6,5 % (1162 / 10 544)
Hemibloqueo anterior izquierdo	10% (1007 / 10 107)

Tabla 12. Características electrocardiográficas basales. AV: auriculoventricular.

Característica	Resultado (n = 17 985)
FEVI	60 (50-65)
Válvula aórtica bicúspide	3,2 % (377 / 6344)
Gradiente medio (mmHg)	45 (38-55)
Gradiente máximo (mmHg)	75 (63-88)
Área valvular	0,7 (0,5-0,8)
Insuficiencia aórtica grave	1,1% (129 / 11 918)
Insuficiencia mitral asociada	64,3 % (9199 / 14 305)
• Grado \geq 3	6,6 % (946 / 14 305)
PSAP (mmHg)	44 (35-55)
Diámetro del anillo	23 (21,7 - 25,1)

Tabla 13. Características de las pruebas de imagen preprocedimiento. Las características categóricas se presentan como porcentaje válido y frecuencia absoluta. Las características numéricas se presentan como media y desviación estándar o como mediana y rango intercuartílico en función de su distribución. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar.

Características del procedimiento

La mayoría de las prótesis implantadas corresponden a los diferentes modelos de las válvulas CoreValve/Evolut (Medtronic, Minneapolis) y SAPIEN (Edwards Lifesciences Corp., Irvine, California), con un número similar entre ellas. En la figura se muestra un diagrama de barras con la frecuencia de los diferentes tipos de prótesis implantadas recogidas en la base de datos. El acceso vascular más frecuente fue el transfemoral (93,4% de los pacientes), seguido del transapical (4,1%) y axilar subclavio (2,4%). Otros accesos (transcarotídeo, transcava) fueron muy infrecuentes. El éxito global del procedimiento fue del 95,2%, con una mediana de duración de 99 minutos (75-126 minutos). Las complicaciones estructurales fueron infrecuentes: un 0,2% (36 pacientes) presentaron perforación septal, en un 0,1% (10 pacientes) se produjo daño del aparato mitral durante el implante y en un 0,9% de los pacientes (169) tuvieron un taponamiento cardiaco que precisó drenaje. En un 0,5 % (96 casos) fue necesaria la conversión a cirugía abierta. Otros resultados intraprocedimiento se describen en la **tabla 14**.

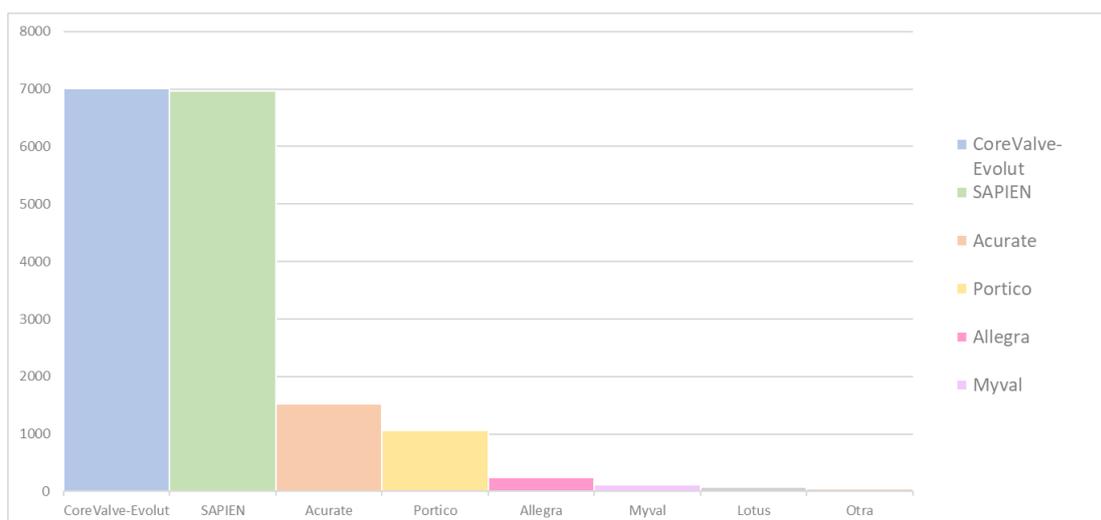


Figura 24. Frecuencia de implante de los diferentes modelos de válvulas. Los datos se presentan como porcentaje (de un total de 17 027 registros válidos).

Característica	Resultado (n = 17 985)
Duración del procedimiento (min)	99 (75 -126)
Éxito del procedimiento	95,2 % (15 746 / 16 547)
Conversión a cirugía	0,5 % (96 / 17 985)
Insuficiencia aórtica moderada-grave residual	5,5 % (730 / 13 087)
Obstrucción TSVI	0,9 % (93 / 10 053)
Perforación septal	0,4 % (36 / 10 135)
Daño del aparato mitral	0,1 % (10 / 10 056)
Taponamiento cardiaco	1,6% (169 / 10 430)

Tabla 14. Resultados intraprocedimiento. Se presentan los porcentajes válidos (excluyendo los valores faltantes). TSVI: *Tracto de salida del ventrículo izquierdo*.

5.2. Modelos predictivos de eventos intrahospitalarios

A continuación, se exponen los resultados de los modelos de aprendizaje automático (*CatBoost*, *XGBoost*, regresión logística con regularización) y regresión logística clásica para la predicción de eventos adversos intrahospitalarios (mortalidad, ictus, infarto de miocardio, implante de marcapasos y evento cardiovascular adverso mayor). Las variables de entrada incluidas en estos modelos corresponden solo con las características basales de los pacientes (no las características intraprocedimiento). Para facilitar la interpretación, se exponen los resultados para cada uno de los eventos adversos de forma separada.

En primer lugar, se realiza un análisis descriptivo de la población que presenta dicho evento adverso. A continuación, se muestran los resultados de la selección de variables a incluir en el modelo de regresión logística clásica a partir del análisis multivariable. Posteriormente, se muestran los resultados en términos de capacidad predictiva de los modelos analizados. Para cada uno de los eventos, se presentan tres gráficas de ABC ROC: una de ellas correspondiente a los modelos en los que la validación cruzada se realizó asegurando que todos los pacientes de un mismo hospital se encontrasen en un mismo *fold*, otra sin tener en cuenta el hospital de procedencia, y una tercera gráfica con modelos realizados solo con datos de centros con un número de faltantes reducido. Finalmente, se presenta un análisis de la explicabilidad del modelo de regresión logística y del mejor modelo a partir de los resultados de la prueba de *permutation importance* y los *Shapley values*. Solo se muestran las gráficas de los *Shapley values* del mejor modelo predictivo para cada evento en los modelos que presentan cierta capacidad predictiva. Como excepción, también se muestran las gráficas de los modelos de infarto de miocardio, que se analizarán en la discusión.

Mortalidad intrahospitalaria

La mortalidad intrahospitalaria fue del 3% (536 pacientes). En un 19,2% de los casos (105), el exitus se produjo intraprocedimiento. La causa más frecuente de mortalidad fue la cardiovascular (en un 68% de los casos). Las características basales de los pacientes que fallecieron durante el ingreso se presentan en la **tabla 15**.

Característica	Resultado (n = 536)
Edad (años)	82,5 (78-85)
Sexo (femenino)	50,7 % (272 / 536)
IMC (kg/m ²)	27,7 (24,8-30,1)
STS-PROM score ^a	4,6 (3,4-8,7)
EuroSCORE I ^b	15,6 (9,2-30,9)
EuroSCORE II ^c	4,5 (2,7-9,22)
NYHA III o IV	72,5 % (346 / 477)
Hipertensión arterial	83,9 % (434 / 517)
Dislipemia	59,7 % (298 / 499)
Diabetes mellitus	36,1 % (181 / 501)
Tabaquismo	21,4 % (89 / 416)
Cardiopatía isquémica (infarto o revascularización previa)	29,8 % (136 / 456)
Infarto de miocardio previo	13,4 % (66 / 491)
FEVI	60 (46-65,3)
Enfermedad arterial periférica	18,8 % (95 / 506)
Enfermedad cerebrovascular	10,8 % (54 / 498)
Enfermedad renal crónica	
• FG < 30 ml/min/1,73m ²	17,9% (69 / 385)
• Diálisis	3,3 % (14 / 428)
Cirugía de sustitución valvular previa	9,3 % (33 / 353)

Tabla 15. Características basales de los pacientes que fallecieron durante el ingreso hospitalario. FG: Filtrado glomerular. IMC: Índice de masa corporal. NYHA: New York Heart Association. STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality.

Para seleccionar las variables a incluir en el modelo multivariable, se realizaron los test de contraste de hipótesis correspondientes (consultar el apartado de Métodos), seleccionando aquellas variables que en el análisis univariado presentasen un valor de p inferior a 0,05. Las variables que cumplieron este criterio se muestran en la **tabla 16**.

Entre los diferentes modelos evaluados (aprendizaje automático y modelo de regresión logística clásica), los que mostraron una mejor capacidad predictiva fueron la regresión logística con regularización y la regresión logística clásica, con un ABC ROC de 0,6 (IC al 95% de 0,57-0,63) en ambos casos. En la **figura 25** se muestran las curvas ROC de los diferentes modelos evaluados.

Como se ha explicado en el apartado de Métodos, la validación cruzada se realizó asegurando que todos los pacientes de un mismo hospital se encontrasen en

un mismo *fold* (figura 25A), y sin tener en cuenta el hospital de procedencia (figura 25B).

Característica	Valor de p (selección multivariable)
Clase funcional de la NYHA	<0,0001
EuroSCORE I	<0,0001
Filtrado glomerular (Cockcroft Gault)	<0,0001
Fragilidad	0,0178
Enfermedad arterial periférica	<0,0001
STS-PROM	0,0001
Peso	0,0101
IMC	0,0101
Angina (clase funcional)	0,0286
Diámetro del anillo	0,0479
EuroSCORE II	0,0006
PSAP	0,0066
Diálisis	0,019
Edad	0,0167
Indicación de la TAVI	0,0087
Bloqueo AV de 1 ^{er} grado	0,033

Tabla 16. Variables seleccionadas para el modelo multivariable de regresión logística clásica de predicción de mortalidad intrahospitalaria. AV: Auriculoventricular. IMC: Índice de masa corporal. NYHA: New York Heart Association. PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar. STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons Perioperative Risk of Mortality. TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation.

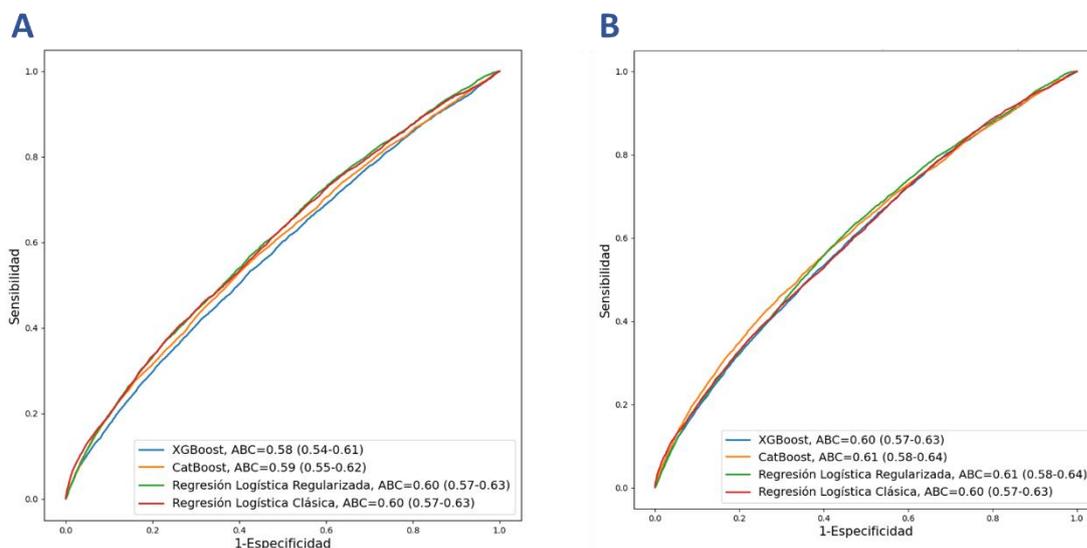


Figura 25. Área bajo la curva ROC de los diferentes modelos de aprendizaje automático y regresión logística clásica en la predicción de mortalidad intrahospitalaria. (A) Resultados de los modelos con validación cruzada con separación por hospitales. (B) Resultados de los modelos con validación cruzada sin tener en cuenta el hospital de procedencia. ABC: Área Bajo la Curva.

Con la finalidad de esclarecer si los resultados de los modelos eran atribuibles a un exceso de datos faltantes, se realizó un modelo adicional incluyendo solo los pacientes de centros con menos de un 10% de valores faltantes en variables clave (edad, exitus, marcapasos intrahospitalario y tipo de válvula). El ABC de los modelos de regresión logística clásica y regresión logística con regularización fueron de 0,6 (IC al 95% 0,56-0,65) y de 0,6 (IC al 95% de 0,56-0,63), respectivamente.

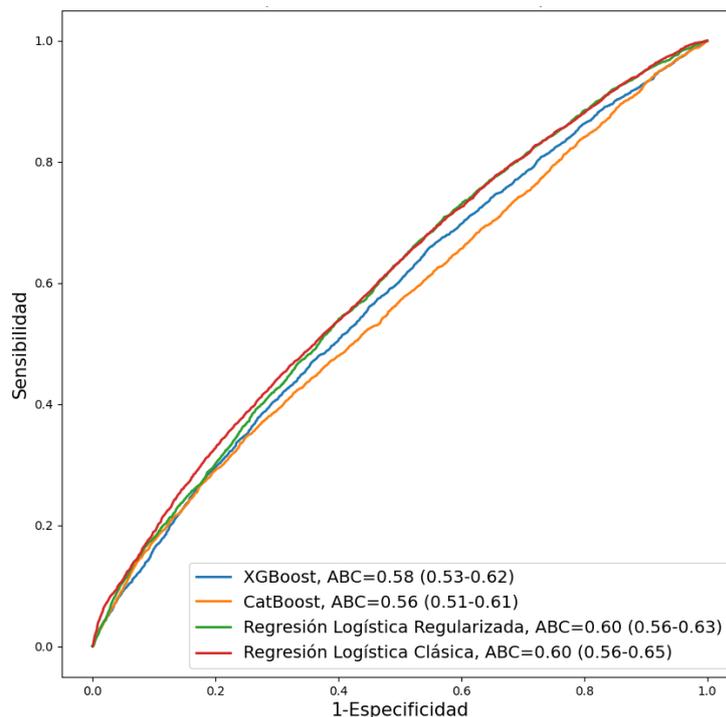


Figura 26. Área bajo la curva ROC de los diferentes modelos de aprendizaje automático y regresión logística clásica en la predicción de mortalidad intrahospitalaria incluyendo solo centros con un número reducido de valores faltantes. ABC: Área bajo la curva.

En la **tabla 17** se muestran los resultados del test de *permutation importance* del modelo de regresión logística clásica y del mejor modelo (regresión logística con regularización). Se incluyen las diez variables con un mayor peso en los dos modelos. Se recogen el valor absoluto del descenso medio de la exactitud (MDA o *Mean Decrease Accuracy*), y su intervalo de confianza al 95%. En el modelo de regresión logística clásica, solo la clase funcional de la NYHA, la puntuación en la escala

Resultados

EuroSCORE I o el filtrado glomerular tienen un impacto significativo en el modelo, mientras que hay un gran número de variables que se incluyen en el modelo que tienen una influencia marginal (p.ej. diámetro del anillo, EuroSCORE II, PSAP, peso, angina, IMC, diálisis, edad, motivo de indicación de la TAVI o bloqueo AV de primer grado; todas ellas con un intervalo de confianza del MDA que incluye el valor nulo). En el caso del modelo de RL con regularización, también presentan un impacto significativo en la capacidad predictiva del modelo el IMC y la altura.

Modelo de regresión logística clásica			Modelo de regresión logística con regularización		
Característica	MDA	IC 95%	Característica	MDA	IC 95%
Clase funcional (NYHA)	0,0359	0,0140 - 0,0578	IMC	0,0413	0,0186 - 0,0640
EuroSCORE I	0,0192	0,0046 - 0,0339	Clase funcional (NYHA)	0,0376	0,0183 - 0,0569
Filtrado glomerular	0,0181	0,0026 - 0,0337	Altura	0,0241	0,0031 - 0,0451
Fragilidad	0,0029	-0,0067 - 0,0124	Filtrado glomerular	0,0123	0,0025 - 0,0220
EAP	0,0026	-0,0053 - 0,0104	Peso	0,012	-0,0085 - 0,0324
STS-PROM	0,0003	-0,0052 - 0,0057	Gradiente máximo	0,0116	-0,0028 - 0,0259
Peso	<0,0001	0,0000 - 0,0000	Fragilidad	0,0108	-0,0002 - 0,0218
IMC	<0,0001	0,0000 - 0,0000	EAP	0,0072	-0,0023 - 0,0168
Angina (clase funcional)	<0,0001	0,0000 - 0,0000	Sexo	0,0052	-0,0062 - 0,0166
Diámetro del anillo	<0,0001	0,0000 - 0,0000	EuroSCORE I	0,0043	-0,0035 - 0,0121

Tabla 17. Resultados del test de permutation importance para interpretar las variables del modelo de regresión logística clásica y del mejor modelo para la predicción de mortalidad intrahospitalaria. AV: Auriculoventricular. DA: Descendente anterior. EAP: Enfermedad arterial periférica. IMC: Índice de masa corporal. MDA: Mean Decrease Accuracy. NYHA: New York Heart Association. PSAP: Presión sistólica en la arteria pulmonar. STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality. TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation.

En la **figura 27** se muestran los *Shapley values* del mejor modelo predictivo con validación cruzada con separación por hospitales. En este modelo, un mayor peso y una menor altura se relacionaron con un mayor riesgo de mortalidad, frente a cifras más bajas de IMC. Asimismo, una clase funcional de la NYHA más avanzada, el sexo masculino, un mayor gradiente máximo, el antecedente de enfermedad arterial periférica o una mayor puntuación en la escala EuroSCORE I se relacionaron con un mayor riesgo de exitus. Por otro lado, la ausencia de fragilidad se asoció con un mayor riesgo de exitus en el modelo.

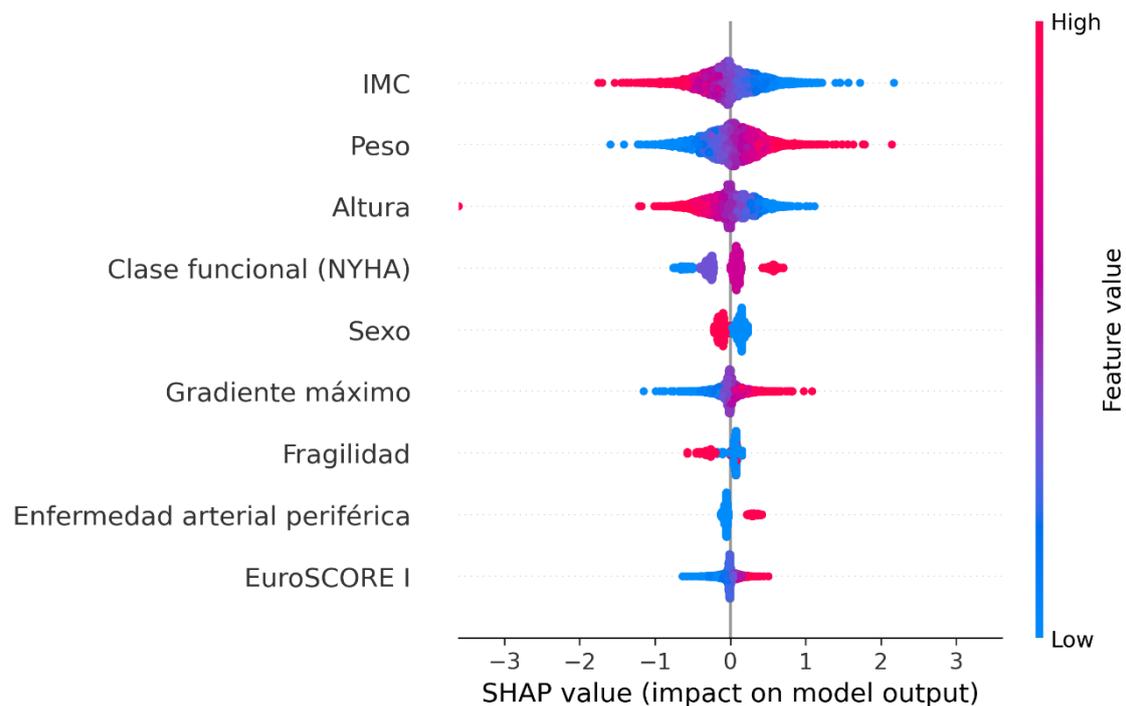


Figura 27. Shapley values de los mejores modelos de predicción de mortalidad intrahospitalaria. Modelo con validación cruzada con separación por centros. *IMC: Índice de masa corporal. NYHA: New York Heart Association.*

Ictus intrahospitalario

La incidencia de ictus fue del 1,9 % (342 pacientes), con una mortalidad intrahospitalaria del 15,8%. En su mayoría, se trataron de eventos de origen isquémico (92,2 %). El 27,2 % de los casos fueron accidentes isquémicos transitorios, y aproximadamente el 49 % de los ictus se consideraron como no discapacitantes. Las características basales de los pacientes que presentaron esta complicación se resumen en la **tabla 18**. Asimismo, en la **tabla 19** se muestran las características con un resultado estadísticamente significativo en los test de contraste de hipótesis univariado para la selección de variables del modelo de regresión logística clásica.

Característica	Resultado (n = 342)
Edad (años)	83 (78-86)
Sexo (femenino)	54,4 % (186 / 342)
IMC (kg/m ²)	27,1 (24,2-31,1)
STS-PROM score	4,5 (2,6-6,4)
EuroSCORE I	12,3 (8-21,1)
EuroSCORE II	4,2 (2,3-7)
NYHA III o IV	61,3 % (187 / 305)
Hipertensión arterial	81,8 % (270 / 330)
Dislipemia	64,4 % (204 / 317)
Diabetes mellitus	35,9 % (115 / 320)
Tabaquismo	18,4 % (42 / 283)
Cardiopatía isquémica (infarto o revascularización previa)	28 % (80 / 286)
Infarto de miocardio previo	11,4 % (35 / 307)
FEVI	60 (50-67)
Enfermedad arterial periférica	15,6 % (50 / 321)
Enfermedad cerebrovascular	18,7 % (60 / 321)
Enfermedad renal crónica	
• FG < 30 ml/min/1,73m ²	10,5 % (25 / 237)
• Diálisis	2,2 % (6 / 276)
Cirugía de sustitución valvular previa	5,3 % (15 / 283)

Tabla 18. Características basales de los pacientes que presentaron un ictus durante el ingreso hospitalario. FG: Filtrado glomerular. IMC: Índice de masa corporal. NYHA: New York Heart Association. STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality.

Característica	Valor de p (selección multivariable)
Enfermedad cerebrovascular	<0,0001
Tabaquismo	0,033
PSAP	0,0126
Altura	0,0136
Edad	0,0113

Tabla 19. Variables seleccionadas para el modelo multivariable de regresión logística clásica de predicción de ictus intrahospitalario. PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar.

El modelo que mostró una mejor capacidad predictiva de ictus intrahospitalario fue la regresión logística con regularización, con un ABC ROC de 0,54 (IC al 95% de 0,49-0,59). En el caso del modelo con centros con un número reducido de valores faltantes, la capacidad predictiva fue prácticamente superponible. La **figura 28** muestra los resultados de los diferentes modelos con las premisas enunciadas anteriormente (validación cruzada en función del hospital de procedencia, centros con número de valores faltantes reducido).

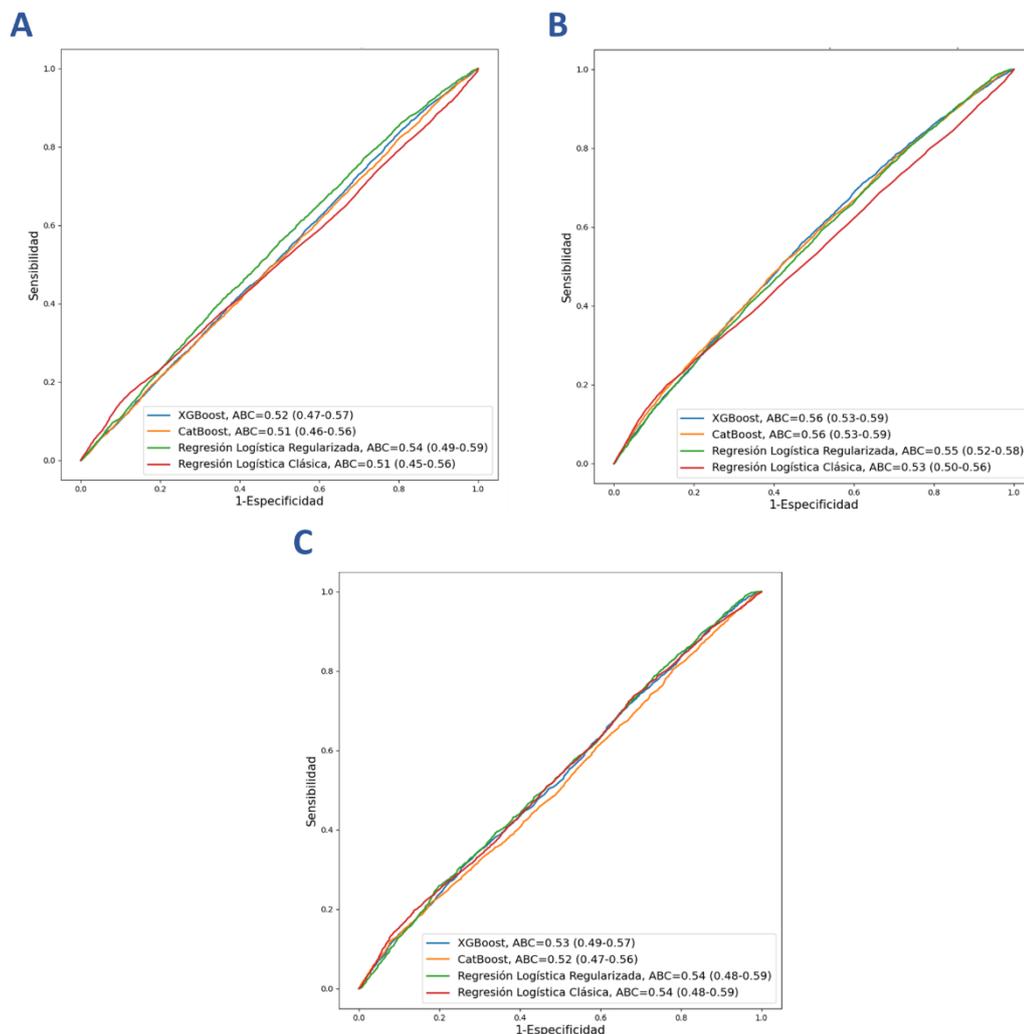


Figura 28. Área bajo la curva ROC de los diferentes modelos de aprendizaje automático y regresión logística clásica en la predicción de ictus intrahospitalario. (A) Resultados de los modelos con validación cruzada con separación por hospitales. (B) Resultados de los modelos con validación cruzada sin tener en cuenta el hospital de procedencia. (C) Resultados de los modelos incluyendo pacientes de centros con un menor número de valores faltantes. ABC: Área Bajo la Curva.

En la **tabla 20** se pueden observar los resultados del *permutation importance* de las variables seleccionadas para incluir en el modelo multivariable, y el mejor modelo (RL con regularización). La variable con un mayor peso en los modelos fue el antecedente de enfermedad cerebrovascular. Como se puede ya deducir de los resultados de las curvas ROC, la capacidad predictiva de los modelos es muy limitada, y viene determinada por un reducido número de variables, siendo la más importante el antecedente de enfermedad cerebrovascular en ambos casos. Además, para todas las variables predictoras, el intervalo de confianza al 95% del MDA incluyó el valor nulo.

Modelo de regresión logística clásica			Modelo de regresión logística con regularización		
Característica	MDA	IC 95%	Característica	MDA	IC 95%
ECV	0,0317	-0,0051 - 0,0686	ECV	0,0192	-0,0061 - 0,0444
Tabaquismo	0,0013	-0,0064 - 0,0091	Peso	0,0153	-0,0160 - 0,0466
PSAP	<0,0001	-0,0062 - 0,0050	Gradiente máximo	0,0129	-0,0103 - 0,0361
Altura	<0,0001	-0,0247 - 0,0179	Tabaquismo	0,0075	-0,0045 - 0,0196
Edad	<0,0001	-0,0396 - 0,0282	IMC	0,0065	-0,0133 - 0,0262
			BRIHH	0,0058	-0,0080 - 0,0196
			EAP	0,0055	-0,0060 - 0,0169
			Trastorno conducción	0,005	-0,0121 - 0,0221
			Edad	0,0049	-0,0174 - 0,0272
			IM asociada	0,0045	-0,0084 - 0,0175

Tabla 20. Resultados del test de *permutation importance* para interpretar las variables del modelo de regresión logística clásica y del mejor modelo para la predicción de ictus intrahospitalario. BRIHH: Bloqueo de rama izquierda del haz de His. EAP: Enfermedad arterial periférica. ECV: Enfermedad cerebrovascular. IM: Insuficiencia mitral. IMC: Índice de masa corporal. MDA: Mean Decrease Accuracy.

Infarto de miocardio

Un 1% de los casos (178 pacientes) presentaron como complicación del procedimiento infarto de miocardio. La mortalidad intrahospitalaria en pacientes que presentaron infarto de miocardio fue del 19,2%. Sin embargo, solo en el 31,4% de los casos de infarto se describió la presencia de una complicación estructural asociada al procedimiento (obstrucción coronaria por la prótesis en 34 casos, embolia en 15, disección coronaria en 3 pacientes y trombosis en 4 pacientes). Además, solo fue preciso el implante de *stent* en 28 pacientes (15,7% de los casos

con infarto de miocardio). Estas consideraciones pueden explicar, en cierta medida, los resultados de los modelos predictivos, especialmente al realizar la validación cruzada sin tener en cuenta el hospital de procedencia. Las características basales de los pacientes que presentaron infarto de miocardio se resumen en la **tabla 21**.

Característica	Resultado (n = 178)
Edad (años)	82 (77-85)
Sexo (femenino)	58,8 % (104 / 177)
IMC (kg/m ²)	28,4 (25-31)
STS-PROM score	4,5 (3,1-6,9)
EuroSCORE I	11,4 (8,7-18,2)
EuroSCORE II	3,4 (2,2-5,3)
NYHA III o IV	50,9 % (85 / 167)
Hipertensión arterial	86,2 % (150 / 174)
Dislipemia	67,2 % (117 / 174)
Diabetes mellitus	27 % (47 / 174)
Tabaquismo	18,8 % (30 / 160)
Cardiopatía isquémica (infarto o revascularización previa)	24,4 % (41 / 168)
Infarto de miocardio previo	9,4 % (16 / 171)
FEVI	60 (51-67)
Enfermedad arterial periférica	13,3 % (23 / 173)
Enfermedad cerebrovascular	9,3 % (16 / 172)
Enfermedad renal crónica	
• FG < 30 ml/min/1,73m ²	16,2 % (25 / 154)
• Diálisis	1,2 % (2 / 161)
Cirugía de sustitución valvular previa	7,6 % (11 / 144)

Tabla 21. Características basales de los pacientes que presentaron un infarto de miocardio durante el ingreso hospitalario. FG: Filtrado glomerular. IMC: Índice de masa corporal. NYHA: New York Heart Association. STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality.

La **tabla 22** muestra las variables incluidas en el modelo multivariable y el resultado del análisis univariado. A diferencia de las variables de respuesta anteriores (mortalidad e ictus), en este caso se presentan también los resultados de todos los modelos analizados para ilustrar las diferencias entre los diferentes tipos de validación que hemos propuesto (validación cruzada con y sin tener en cuenta el hospital de procedencia), y el efecto de restringir los datos a los centros con pocos valores faltantes.

Resultados

Para la predicción del infarto agudo de miocardio, los modelos que presentaron una mejor capacidad predictiva fueron el *CatBoost* y el *XGBoost*, con un ABC ROC de 0,55 (IC al 95% 0,46-0,64). El mejor modelo realizando la validación cruzada sin tener en cuenta el hospital de procedencia de los pacientes (es decir, sin agrupar los pacientes del mismo hospital en un mismo *fold*) fue el *CatBoost*, con un ABC ROC de 0,72 (IC al 95% 0,67-0,78). En la **figura 29** se presentan los resultados de las ABC ROC para los diferentes modelos analizados.

Modelo sin selección de centros		Centros seleccionados (n.º reducido de faltantes)	
Característica	Valor de p	Característica	Valor de p
Altura	<0,0001	Altura	<0,0001
Fragilidad	0,0006	Filtrado glomerular	<0,0001
Filtrado glomerular	<0,0001	Peso	0,0185
Válvula aórtica bicúspide	0,0177	N.º coronarias enfermas	0,0073
N.º coronarias enfermas	0,0047	Enfermedad de la circunfleja	0,0141
FEVI	0,0326	Enfermedad de coronaria derecha	0,0069
Gradiente máximo	0,0031	STS-PROM <i>score</i>	0,0079
Enfermedad de la circunfleja	0,0219	Insuficiencia mitral asociada	<0,0001
Gradiente medio	0,0077	Clase funcional (NYHA)	<0,0001
Diámetro del anillo	0,0448		
Peso	0,0037		
Bloqueo AV 1º grado	0,0264		
Angina	0,0063		
Diabetes	0,0262		
Enfermedad de la coronaria derecha	0,0063		
Insuficiencia mitral asociada	0,0005		
Clase funcional (NYHA)	0,0007		

Tabla 22. Variables seleccionadas para el modelo multivariable de regresión logística clásica de predicción de infarto de miocardio intrahospitalario para los diferentes modelos analizados. AV: auriculoventricular. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. NYHA: New York Heart Association. STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality.

La **tabla 23** muestra los resultados del test de *permutation importance* para el modelo de regresión logística clásica y del mejor modelo (*CatBoost*) con validación cruzada con separación en función del hospital de procedencia. Solo se muestran los resultados de las diez variables con mayor influencia en los modelos. Como ocurría en el caso de infarto de miocardio, la permutación aleatoria de los valores de

cualquiera de las variables no supuso un cambio significativo en el ABC ROC. En la **figura 30** se muestran los *Shapley values* del mejor modelo.

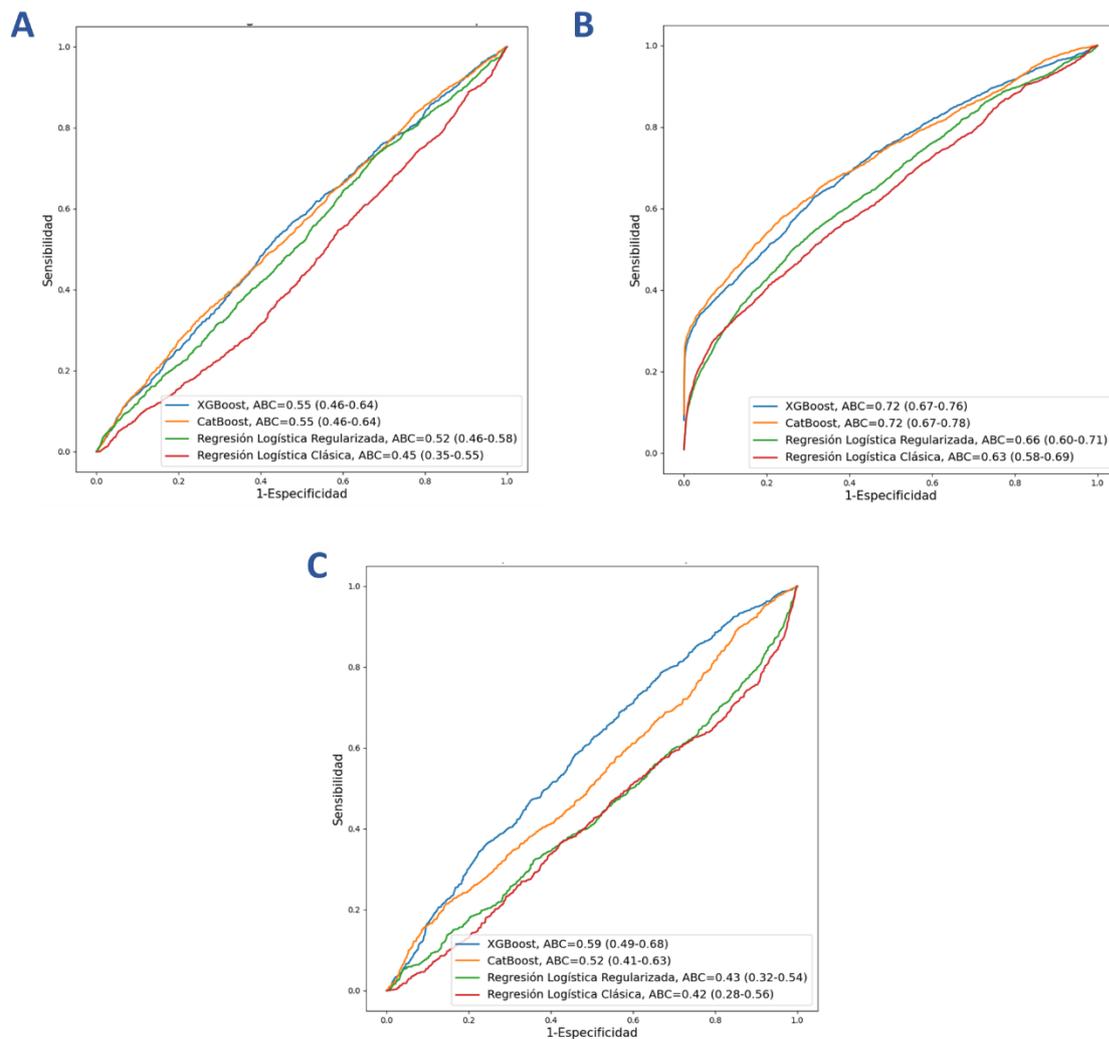


Figura 29. Área bajo la curva ROC de los diferentes modelos de aprendizaje automático y regresión logística clásica en la predicción de infarto de miocardio intrahospitalario. (A) Resultados de los modelos con validación cruzada con separación por hospitales. (B) Resultados de los modelos con validación cruzada sin tener en cuenta el hospital de procedencia. (C) Resultados de los modelos incluyendo pacientes de centros con un número reducido de valores faltantes. *ABC: Área Bajo la Curva.*

Modelo de regresión logística clásica			Modelo de CatBoost		
Característica	MDA	IC al 95%	Característica	MDA	IC al 95%
Altura	0,03	-0,0115 - 0,0714	Clase funcional (NYHA)	0,0175	-0,0315 - 0,0666
Fragilidad	0,0152	-0,0226 - 0,0529	Altura	0,0149	-0,0126 - 0,0423
Filtrado glomerular	0,0165	-0,0228 - 0,0559	Gradiente máximo	0,0109	-0,0512 - 0,0730
V Ao bicúspide	0,0026	-0,0110 - 0,0162	Angina (clase funcional)	0,0101	-0,0092 - 0,0294
Nº coronarias enfermas	0,001	-0,0066 - 0,0087	Gradiente medio	0,0096	-0,0173 - 0,0364
FEVI	0,0006	-0,0043 - 0,0055	FEVI	0,0093	-0,0138 - 0,0323
Gradiente máximo	0,0006	-0,0033 - 0,0045	Diabetes	0,0067	-0,0081 - 0,0215
Enfermedad de la Cx	0,0002	-0,0010 - 0,0014	STS-PROM	0,0067	-0,0131 - 0,0265
Gradiente medio	<0,0001	0,0000 - 0,0000	ICP (<1mes)	0,0063	-0,0037 - 0,0163
Diámetro del anillo	<0,0001	0,0000 - 0,0000	V Ao bicúspide	0,0058	-0,0064 - 0,0181

Tabla 23. Resultados del test de *permutation importance* del modelo de regresión logística clásica y del mejor modelo para la predicción de infarto de miocardio intrahospitalario. Cx: Circunfleja. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo. MDA: Mean Decrease Accuracy. NYHA: New York Heart Association. STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality. VAo: válvula aórtica.

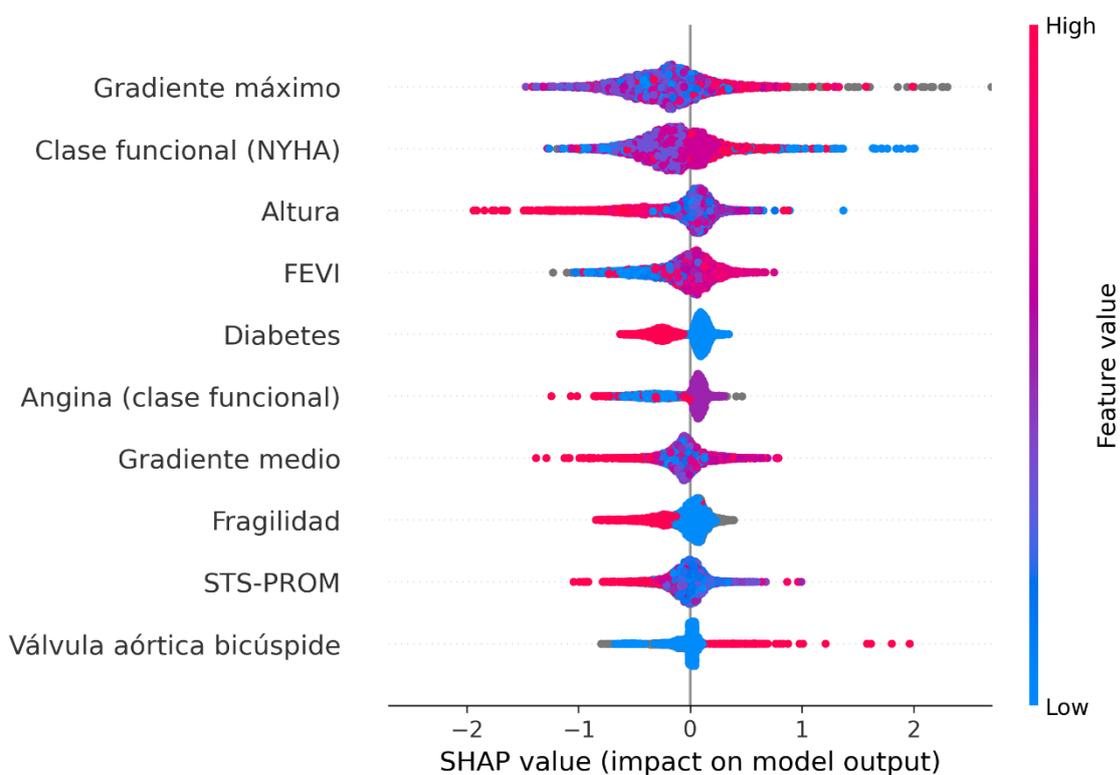


Figura 30. Shapley values de los mejores modelos de predicción de infarto de miocardio intrahospitalario. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo Izquierdo. NYHA: New York Heart Association. STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality.

Implante de marcapasos

Un 17,9% de los pacientes (de 14 830 registros disponibles para esa variable; un 14,7% con respecto al total de pacientes) precisaron implante de marcapasos definitivo durante el ingreso. La causa más frecuente de indicación de marcapasos fue el desarrollo de bloqueo AV completo periprocedimiento (84,4% de todos los

casos). Teniendo en cuenta el tipo de prótesis (y sin evaluar potenciales factores de confusión y de interacción), la tasa de implante fue mayor en el caso de las válvulas Lotus (30,6%), Portico/Navitor (23,5%) y CoreValve/Evolut (22%). Por el contrario, los tipos de prótesis con una menor tasa de implante de marcapasos fueron la Acurate (11,7%) y la SAPIEN (13,7%). Las características basales de los pacientes con implante de marcapasos definitivo durante el ingreso se recogen en la **tabla 24**. Asimismo, en la **tabla 25** se muestran las características electrocardiográficas basales.

Característica	Resultado (n = 2650)
Edad (años)	82 (78-85)
Sexo (femenino)	47,8 % (1266 / 2650)
IMC (kg/m ²)	27,6 (25-31,1)
STS-PROM score	4,1 (2,8-6,1)
EuroSCORE I	12 (7,96-19)
EuroSCORE II	3,8 (2,3-6,1)
NYHA III o IV	56,3 % (1349 / 2396)
Hipertensión arterial	83,7 % (2167 / 2588)
Dislipemia	62 % (1552 / 2505)
Diabetes mellitus	34,6 % (868 / 2509)
Tabaquismo	25,8 % (565 / 2191)
Cardiopatía isquémica (infarto o revascularización previa)	27,2 % (630 / 2315)
Infarto de miocardio previo	14 % (340 / 2432)
FEVI	60 (52-66)
Enfermedad arterial periférica	12,2 % (305 / 2501)
Enfermedad cerebrovascular	11,7 % (293 / 2508)
Enfermedad renal crónica	
• FG < 30 ml/min/1,73m ²	13,2 % (263 / 1997)
• Diálisis	2,1 % (47 / 2187)
Cirugía de sustitución valvular previa	4,2 % (94 / 2250)

Tabla 24. Características basales de los pacientes que presentaron un ictus durante el ingreso hospitalario. FG: Filtrado glomerular. IMC: Índice de masa corporal. NYHA: New York Heart Association. STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality.

Característica	Resultado (n = 2650)
Trastorno de la conducción	54,7 % (925 / 1690)
Bloqueo AV de 1er grado	14,4 % (199 / 1382)
Bloqueo de rama izquierda	14,4 % (216 / 1496)
Bloqueo de rama derecha	26,4 % (447 / 1694)
Hemibloqueo anterior izquierdo	16,8 % (260 / 1547)

Tabla 25. Características electrocardiográficas basales de los pacientes que precisaron implante de marcapasos definitivo durante el ingreso hospitalario. AV: auriculoventricular.

Resultados

Las variables que cumplieron el criterio de significación estadística para su inclusión en el modelo multivariable se presentan en la **tabla 26**. La mayor parte de estas variables corresponden a alteraciones basales del electrocardiograma, así como potenciales alteraciones anatómicas [cirugía valvular previa, prótesis aórtica biológica (*valve in valve*), diámetro del anillo].

Característica	Valor de p
Trastorno de la conducción	<0,0001
Bloqueo AV de 1 ^{er} grado	<0,0001
Hemibloqueo anterior	<0,0001
Diámetro del anillo	<0,0001
<i>Valve in valve</i>	<0,0001
Cirugía valvular previa	<0,0001
Angina (clase funcional)	<0,0001
Tabaquismo	<0,0001
Peso	<0,0001
Sexo	<0,0001
Ritmo sinusal	0,0003
IMC	0,0008
Enfermedad de la Cx	0,0038
FEVI	0,0045
Edad	0,0084
Enfermedad de la CD	0,0100
N.º coronarias enfermas	0,0144
Indicación de TAVI	0,0161
Gradiente máximo	0,0227
Área valvular	0,0237
Diálisis	0,0304
Altura	0,0390
Fragilidad	0,0413
Clase funcional (NYHA)	0,0474

Tabla 26. Variables seleccionadas para el modelo multivariable de regresión logística clásica de predicción de implante de marcapasos intrahospitalario. AV: auriculoventricular. CD: coronaria derecha. Cx: circunfleja. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. FG: Filtrado glomerular. IMC: Índice de masa corporal. NYHA: New York Heart Association. TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation.

El modelo que presentó una mejor capacidad predictiva para el implante de marcapasos intrahospitalario fue la regresión logística con regularización, con un ABC ROC de 0,6 (IC al 95% de 0,57-0,62). Las curvas ROC para cada uno de los modelos en los diferentes escenarios evaluados se muestran en la **figura 31**.

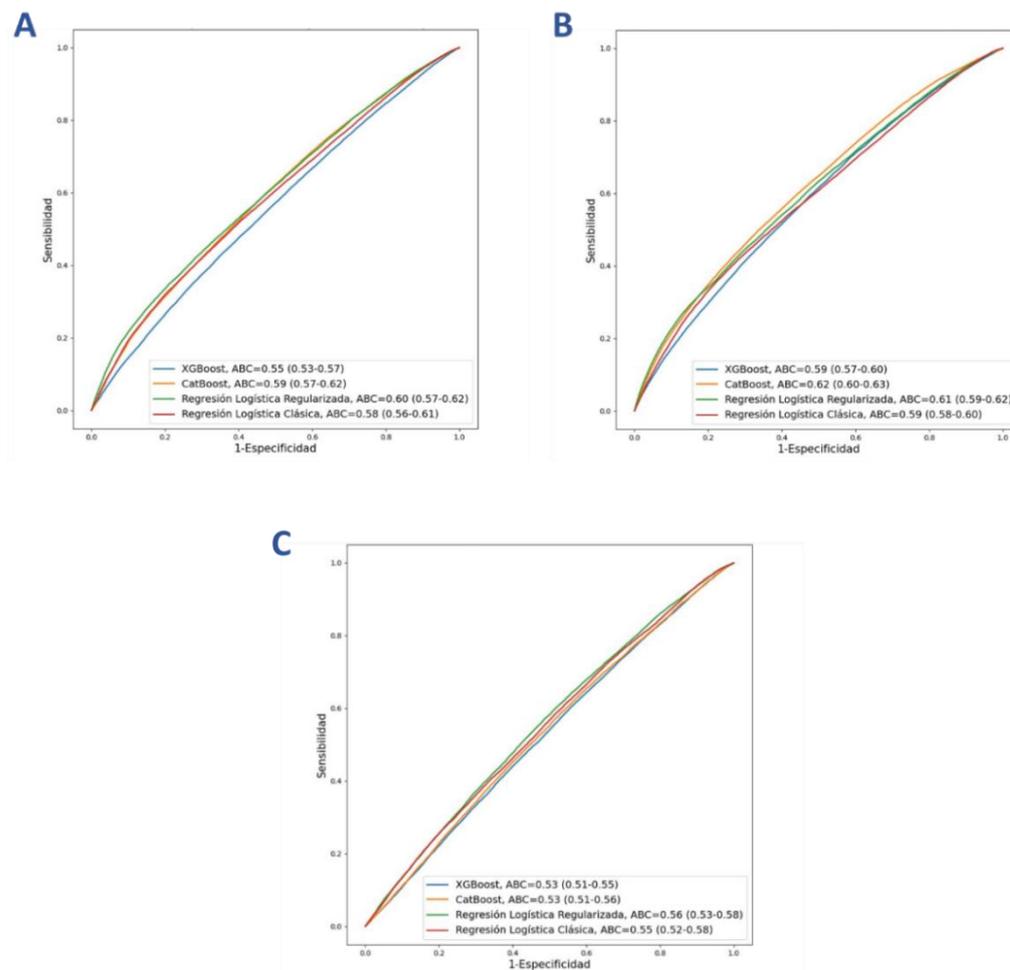


Figura 31. Área bajo la curva ROC de los diferentes modelos de aprendizaje automático y regresión logística clásica en la predicción de implante de marcapasos durante el ingreso. (A) Resultados de los modelos con validación cruzada con separación por hospitales. (B) Resultados de los modelos con validación cruzada sin tener en cuenta el hospital de procedencia. (C) Resultados de los modelos incluyendo pacientes de centros con un número reducido de valores faltantes. *ABC: Área Bajo la Curva.*

En la **tabla 27** se pueden observar los resultados del test de *permutation importance* para el modelo multivariable y el modelo de RL con regularización. En ambos casos, la variable con una mayor influencia en el modelo es la presencia de un trastorno de la conducción basal.

Resultados

Modelo de RL clásica			Modelo de RL con regularización		
Característica	MDA	IC al 95%	Característica	MDA	IC al 95%
Trastorno conducción	0,0543	0,0294 - 0,0793	Trastorno conducción	0,0687	0,0449 - 0,0926
Diámetro del anillo	0,0084	-0,0030 - 0,0197	BRIHH	0,0154	0,0039 - 0,0270
Valve in valve	0,0049	-0,0002 - 0,0101	Valve in valve	0,008	0,0023 - 0,0138
Edad	0,0037	-0,0009 - 0,0084	Gradiente máximo	0,0053	-0,0004 - 0,0111
Angina	0,003	-0,0019 - 0,0079	Diámetro del anillo	0,0049	-0,0010 - 0,0107
FEVI	0,0026	-0,0044 - 0,0097	Peso	0,0048	-0,0037 - 0,0134
Ritmo sinusal	0,0014	-0,0041 - 0,0068	Sexo	0,0038	-0,0001 - 0,0078
Sexo	0,0008	-0,0028 - 0,0044	IMC	0,0028	-0,0017 - 0,0073
IMC	0,0004	-0,0013 - 0,0020	Ritmo sinusal	0,0027	-0,0017 - 0,0071
Bloqueo AV 1 ^{er} grado	0,0002	-0,0008 - 0,0011	FEVI	0,0024	-0,0021 - 0,0068

Tabla 27. Resultados del test de *permutation importance* del modelo de regresión logística clásica y del mejor modelo para la predicción de implante de marcapasos durante el ingreso. AV: Auriculoventricular. BRIHH: Bloqueo de rama izquierda del haz de His. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. IMC: Índice de masa corporal. MDA: Mean Decrease Accuracy.

Las gráficas resumen de los *Shapley values* se presentan en la **figura 32**. La presencia de un trastorno de la conducción (auriculoventricular o intraventricular) se asoció con un mayor riesgo de implante de marcapasos. Esta asociación fue debida fundamentalmente a trastornos de la conducción diferentes al bloqueo de rama izquierda (es decir, bloqueo de rama derecha o bloqueo AV de primer grado), como se puede deducir de los *Shapley values* correspondientes al bloqueo de rama izquierda. Asimismo, un mayor gradiente máximo y un mayor diámetro del anillo se relacionaron con un mayor riesgo de implante de marcapasos.

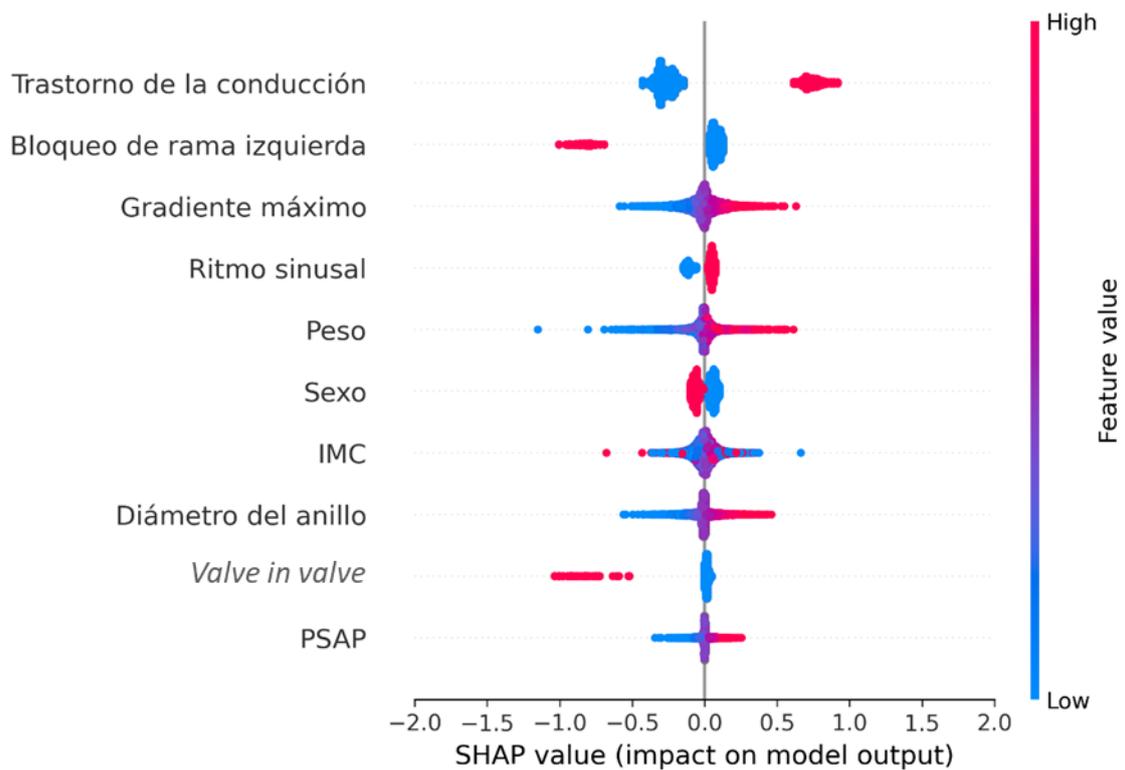


Figura 32. Shapley values de los mejores modelos de predicción de implante de marcapasos durante el ingreso. (A) Modelo con validación cruzada con separación por centros. (B) Modelo con validación cruzada sin separación por centros. (C) Modelo incluyendo solo pacientes de centros con un número reducido de valores faltantes. IMC: Índice de masa corporal. PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar.

Objetivo combinado de eventos cardiovasculares adversos

Además de evaluar potenciales predictores para cada uno de las variables objetivo de forma aislada, se desarrollaron modelos para intentar predecir un objetivo combinado de muerte, infarto de miocardio o ictus. Como se ha señalado en apartados anteriores, 536 pacientes fallecieron durante el ingreso hospitalario, 342 pacientes presentaron un ictus intrahospitalario y en 178 pacientes se registró un infarto agudo de miocardio periprocedimiento.

Los resultados de la selección de variables del modelo multivariable se muestran en la **tabla 28**. La mayoría de estas variables son comunes a los tres modelos de eventos individuales, como el filtrado glomerular o el STS-PROM.

Característica	Valor de p (selección multivariable)
EuroSCORE I	0,0024
Filtrado glomerular	<0,0001
Enfermedad arterial periférica	0,0002
Altura	0,0017
Enfermedad de la DA	0,0318
STS-PROM	0,0003
Gradiente medio	0,0192
Peso	0,0002
EuroSCORE II	0,0204
Edad	0,0093
IMC	0,0279
Gradiente máximo	0,0271
Área valvular	0,0109
Enfermedad cerebrovascular	0,0483
Angina (clase funcional)	0,0143
Diálisis	0,0281
Indicación de TAVI	0,0365
Insuficiencia mitral asociada	0,0173
Clase funcional (NYHA)	0,0002

Tabla 28. Variables seleccionadas para el modelo multivariable de regresión logística clásica de predicción del objetivo combinado de eventos cardiovasculares adversos. DA: descendente anterior. IMC: Índice de masa corporal. NYHA: New York Heart Association. STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality. TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation.

Las curvas ROC de los diferentes modelos analizados se pueden observar en la **figura 33**. El mejor modelo para la predicción del evento combinado fue la RL con regularización, con un ABC ROC de 0,55 (IC 95% de 0,52-0,58). La selección de

centros con un número reducido de valores faltantes no logró mejorar la capacidad predictiva de los modelos, siendo el ABC ROC de 0,54 (IC al 95% de 0,51 a 0,57).

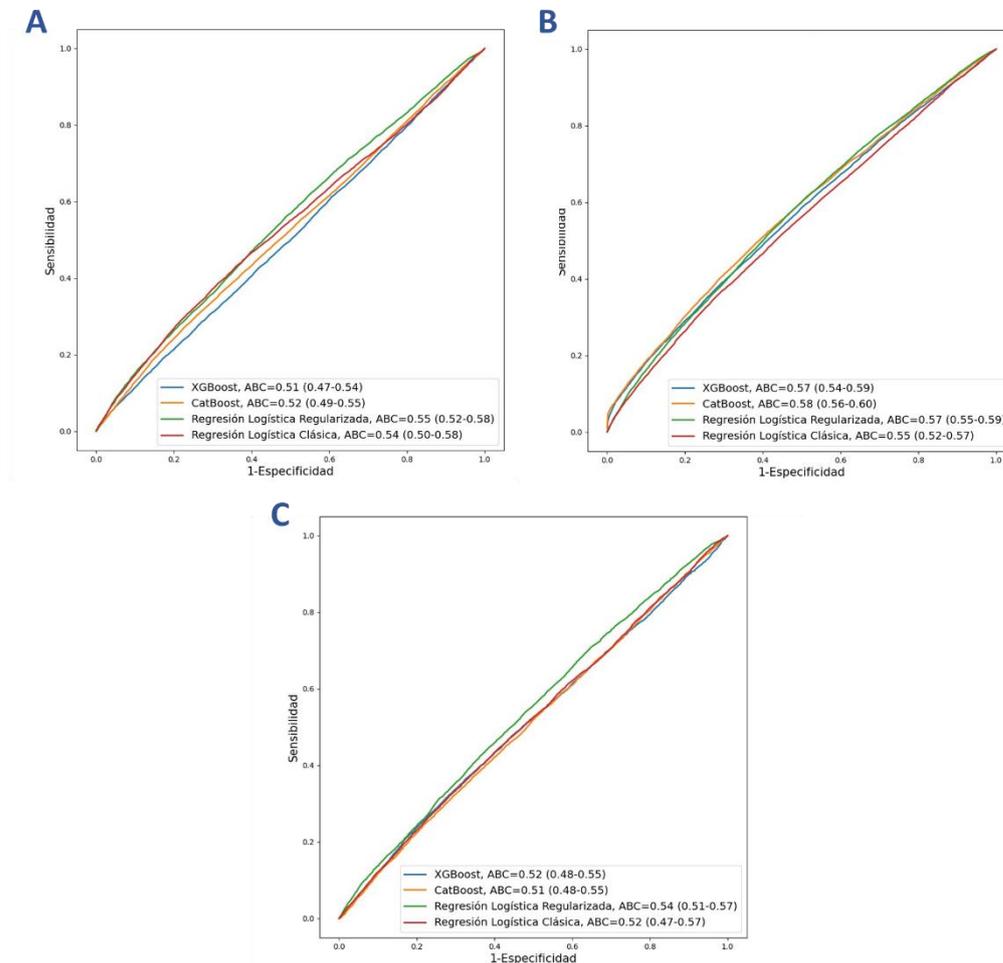


Figura 33. Área bajo la curva ROC de los diferentes modelos de aprendizaje automático y regresión logística clásica en la predicción de eventos cardiovasculares adversos mayores durante el ingreso. (A) Resultados de los modelos con validación cruzada con separación por hospitales. (B) Resultados de los modelos con validación cruzada sin tener en cuenta el hospital de procedencia. (C) Resultados de los modelos incluyendo pacientes de centros con un número reducido de valores faltantes. ABC: Área Bajo la Curva.

En la **tabla 29** se puede observar la influencia de las diferentes variables incluidas en el modelo multivariable y en el modelo de RL con regularización, medida mediante *permutation importance*. En el caso del modelo de RL clásica, en todas las variables el IC al 95% del MDA incluyó el valor nulo, mientras que, en el

Resultados

caso del modelo de RL con regularización, solo la altura mostró tener una influencia significativa.

Modelo de RL clásica			Modelo de RL con regularización		
Característica	MDA	IC al 95%	Característica	MDA	IC al 95%
EuroSCORE I	0,0184	0,0010 - 0,0358	Altura	0,0211	0,0015 - 0,0407
Filtrado glomerular	0,0124	-0,0047 - 0,0294	IMC	0,0149	-0,0019 - 0,0317
EAP	0,0094	-0,0028 - 0,0215	Filtrado glomerular	0,0083	-0,0006 - 0,0172
Altura	0,0053	-0,0064 - 0,0169	Enfermedad de la DA	0,0082	-0,0042 - 0,0206
Enfermedad de la DA	0,0008	-0,0052 - 0,0068	EAP	0,0062	-0,0017 - 0,0142
STS-PROM	0,0004	-0,0052 - 0,0060	Clase funcional (NYHA)	0,0039	-0,0147 - 0,0225
Gradiente medio	0,0002	-0,0017 - 0,0020	Fragilidad	0,0034	-0,0052 - 0,0121
Peso	0,0003	-0,0019 - 0,0024	IM asociada	0,0031	-0,0068 - 0,0129
EuroSCORE II	<0,0001	0,0000 - 0,0000	Valve in valve	0,003	-0,0036 - 0,0096
Edad	<0,0001	0,0000 - 0,0000	Bloqueo AV de 1 ^{er} grado	0,0025	-0,0026 - 0,0077

Tabla 29. Resultados del test de permutation importance para interpretar las variables del modelo de regresión logística clásica y del mejor modelo para la predicción de evento cardiovascular adverso mayor intrahospitalario. DA: *Descendente anterior*. EAP: *Enfermedad arterial periférica*. IMC: *Índice de masa corporal*. IM: *Insuficiencia mitral*. MDA: *Mean Decrease Accuracy*. NYHA: *New York Heart Association*. RL: *Regresión logística*. STS-PROM: *Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality*.

5.3. Modelos predictivos de eventos a 30 días

En este apartado se presentan los modelos predictivos de eventos acumulados a 30 días (que incluyen, por tanto, los eventos intrahospitalarios). A diferencia de los eventos intrahospitalarios, no se realizaron modelos predictivos con centros seleccionados por su número reducido de valores faltantes. Además, se desarrollaron dos tipos de modelos atendiendo a las variables de entrada: incluyendo solo las características basales, por un lado, y las características basales e intraprocedimiento, por otro. En el caso del modelo que incorporó solo las características basales, solo se realizó la validación cruzada con separación por centros.

Mortalidad

La mortalidad a 30 días fue del 5,2% (942 pacientes). La mortalidad fue de causa cardiovascular en un 54,4% de los casos (68% en el caso de la mortalidad intrahospitalaria y 34,9% en el caso de la mortalidad durante el primer mes fuera del ingreso por el procedimiento). Las características basales de los pacientes que fallecieron durante el primer mes tras el implante se muestran en la **tabla 30**.

Un 80,7% de los pacientes (734 de 910 registros válidos) que fallecieron en el primer mes tras el implante presentaron algún tipo de complicación durante el ingreso. En la **tabla 31** se muestran las principales complicaciones de cada uno de los grupos (exitus intrahospitalario y durante el primer mes excluyendo el ingreso índice). Los porcentajes se muestran como porcentajes válidos sobre el total de registros disponibles; esto puede suponer que los porcentajes no sean comparables entre grupos, al haber un mayor número de faltantes en el caso del exitus intrahospitalario.

Característica	Resultado (n = 942)
Edad (años)	81 (77-85)
Sexo (femenino)	52 % (490 / 942)
IMC (kg/m ²)	28 (24,8-31,1)
STS-PROM score	5,2 (3,6-8,3)
EuroSCORE I	15,9 (10,3-25,8)
EuroSCORE II	4,9 (3-8,4)
NYHA III o IV	76,2 % (658 / 864)
Hipertensión arterial	84,1 % (774 / 920)
Dislipemia	59 % (528 / 895)
Diabetes mellitus	37,6 % (337 / 897)
Tabaquismo	23,6 % (182 / 771)
Cardiopatía isquémica (infarto o revascularización previa)	31,6 % (267 / 846)
Infarto de miocardio previo	14,8 % (131 / 883)
FEVI	61 (49-70)
Enfermedad arterial periférica	17,5 % (159 / 906)
Enfermedad cerebrovascular	11,2 % (100 / 891)
Enfermedad renal crónica	
• FG < 30 ml/min/1,73m ²	18 % (135 / 751)
• Diálisis	2,7 % (22 / 808)
Cirugía de sustitución valvular	8,2 % (59 / 722)

Tabla 30. Características basales de los pacientes que fallecieron durante los primeros 30 días tras el implante. FG: Filtrado glomerular. IMC: Índice de masa corporal. NYHA: New York Heart Association. STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality.

	Exitus intrahospitalario (n= 536)	Exitus a 30 días (n=406)
Infarto de miocardio	6,6% (34 / 512)	1% (4/386)
Ictus	15,1% (54 / 358)	4% (15 / 377)
Implante de marcapasos	16,8% (46 / 274)	25,9% (94 / 363)
Sangrado	29,2% (104 / 356)	9,6% (37 / 386)
Complicación vascular	33,4 % (123 / 368)	12,6 % (48 / 381)
Fracaso renal agudo	21,8% (76 / 348)	15,3% (58 / 379)
Obstrucción coronaria	8,2% (28 / 340)	0,3% (1/328)
Perforación septal	6,1% (21 / 342)	0,3% (1 / 328)
Daño del aparato valvular mitral	0,6% (2 / 341)	0
Taponamiento cardiaco	18,9% (65 / 344)	0,3% (1 / 328)
Endocarditis infecciosa	0,6% (2 / 343)	2,1% (7 / 328)
Trombosis valvular	0,3% (1 / 340)	0
Malposición	7,3% (25 / 341)	15,4 % (51 / 331)

Tabla 31. Complicaciones periprocedimiento de los pacientes que fallecieron durante los primeros 30 días tras el implante.

Un total de 32 variables fueron seleccionadas para su inclusión en el modelo multivariable realizado a partir de las características basales y del procedimiento. En el caso del modelo que incluyó solo las características basales, se seleccionaron 23 variables. Los resultados de los test de contraste de hipótesis para cada variable se muestran en la **tabla 32**.

Modelo solo con características basales		Modelo con características basales e intervención	
Característica	Valor de p (selección multivariable)	Característica	Valor de p (selección multivariable)
Clase funcional (NYHA)	<0,0001	Prótesis CoreValve/Evolut	<0,0001
Enfermedad de la DA	<0,0001	Duración intervención	<0,0001
EuroSCORE I	<0,0001	Clase funcional (NYHA)	<0,0001
Filtrado glomerular	<0,0001	EuroSCORE I	<0,0001
Bloqueo AV de 1 ^{er} grado	<0,0001	Enfermedad de la DA	<0,0001
STS-PROM	<0,0001	Filtrado glomerular	<0,0001
FEVI	<0,0001	Bloqueo AV 1 ^{er} grado	<0,0001
EuroSCORE II	0,0001	Acceso transapical	<0,0001
Diámetro del anillo	<0,0001	Predilatación	<0,0001
PSAP	<0,0001	Acceso transfemoral	<0,0001
Enfermedad arterial periférica	0,0115	EuroSCORE II	<0,0001
Diálisis	0,0032	PSAP	<0,0001
Angina (clase funcional)	<0,0001	STS-PROM	<0,0001
Bloqueo de rama izquierda	0,0347	Prótesis Edwards	<0,0001
ICP previo	0,0051	Tamaño de la prótesis	0,0009
Área valvular	0,0004	Enfermedad arterial periférica	<0,0001
Ritmo sinusal	0,0003	Angina (clase funcional)	0,0032
Enfermedad de la Cx	0,0001	Área valvular	0,0051
IAo grave	0,0003	Realización en quirófano	0,0015
Indicación de la TAVI	0,0011	Bloqueo de rama izquierda	<0,0001
Enfermedad de la CD	0,0001	ICP previo	0,0347
Hemibloqueo anterior	<0,0001	Postdilatación	0,0009
ICP previo (1 mes)	<0,0001	Indicación de la TAVI	0,0003
Trastorno de la conducción	<0,0001	Ritmo sinusal	0,0004
		Diámetro del anillo	0,0001
		Hemibloqueo anterior	0,0001
		ICP previo (1 mes)	0,0115
		Enfermedad de la CD	<0,0001
		Enfermedad de la Cx	0,0011
		IAo grave	0,0003
		Trastorno de la conducción	0,0001

Tabla 32. Variables seleccionadas para el modelo multivariable de regresión logística clásica de predicción de la mortalidad a 30 días. AV: Auriculoventricular. CD: Coronaria derecha. Cx: Circunfleja. DA: Descendente anterior. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. IAo: Insuficiencia aórtica. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo. NYHA: New York Heart Association. PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar. RL: Regresión logística. STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality. TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation.

En la **figura 34** se pueden observar las diferentes curvas ROC de los modelos predictivos de mortalidad a 30 días incluyendo solo las características basales (**figura 34A**), las características basales y relacionadas con la intervención (**figura 34B**) y de los modelos con validación cruzada sin separación por hospital de procedencia (**figura 34C**). El mejor modelo fue la RL clásica, con un ABC ROC de 0,59 (IC al 95% de 0,54 – 0,64). Como se puede observar en las gráficas, la inclusión de variables asociadas al procedimiento mejora la capacidad predictiva del modelo, lográndose un ABC ROC de 0,63 en el mejor modelo (IC al 95% de 0,58 – 0,69). Asimismo, y de forma similar a lo que ocurriría con el modelo predictivo de infarto de miocardio, existe una diferencia notable en la evaluación de la capacidad predictiva

cuando no se tiene en cuenta el hospital de procedencia a la hora de realizar la validación cruzada (ABC ROC 0,72 para el modelo de *CatBoost*, IC al 95% 0,7-0,74).

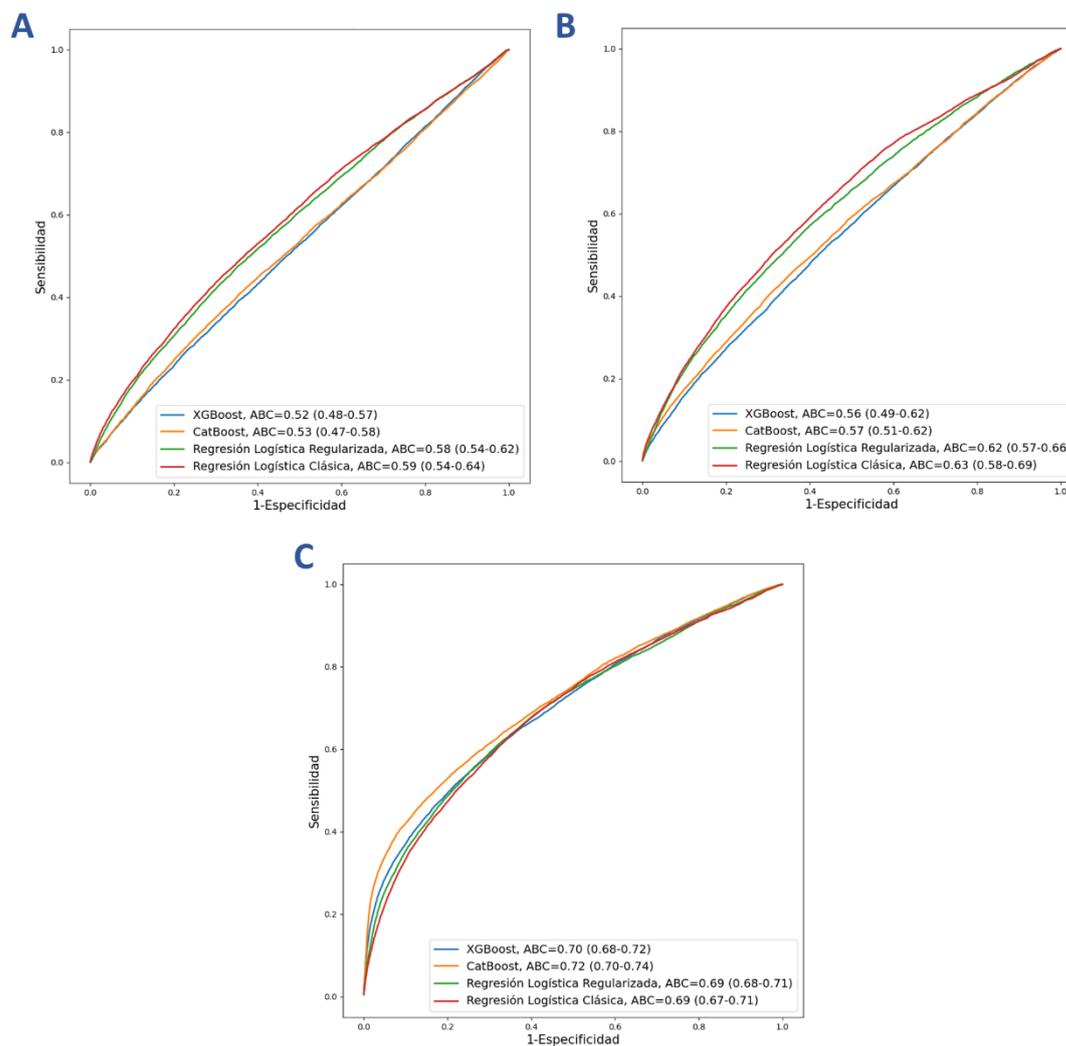


Figura 34. Área bajo la curva ROC de los diferentes modelos de aprendizaje automático y regresión logística clásica en la predicción de mortalidad a 30 días. (A) Resultados de los modelos con validación cruzada con separación por hospitales solo a partir de las características basales. (B) Resultados de los modelos a partir de las características basales y asociadas al procedimiento. (C) Resultados de los modelos con validación cruzada sin tener en cuenta el hospital de procedencia. *ABC*: Área Bajo la Curva

En la **tabla 33** se presentan los resultados del test de *permutation importance* para el mejor modelo (RL clásica), incluyendo como variables predictoras solo las características basales y las características basales y asociadas a la intervención. Solo se muestran los resultados de las diez variables con mayor influencia en cada modelo. Algunas de estas variables son comunes al modelo predictivo de mortalidad

intrahospitalaria, como la clase funcional de la NYHA o el filtrado glomerular basal. Por otro lado, una de las variables con mayor peso en el modelo que incluye las características relacionadas con la intervención es la propia duración del procedimiento.

RL clásica (características basales)			RL clásica (características basales e intervención)		
Característica	MDA	IC al 95%	Característica	MDA	IC al 95%
Clase funcional (NYHA)	0,0461	0,0221 - 0,0701	CoreValve/Evolut	0,0323	-0,0005 - 0,0652
EuroSCORE I	0,0122	-0,0013 - 0,0257	Clase funcional (NYHA)	0,0282	0,0106 - 0,0458
Filtrado glomerular	0,0118	0,0021 - 0,0215	Duración intervención	0,0258	0,0104 - 0,0412
Bloqueo AV de 1 ^{er} grado	0,0078	-0,0052 - 0,0208	EuroSCORE I	0,0122	0,0033 - 0,0211
STS-PROM	0,002	-0,0028 - 0,0068	Filtrado glomerular	0,0087	0,0022 - 0,0152
Diámetro del anillo	0,0018	-0,0034 - 0,0069	Bloqueo AV de 1 ^{er} grado	0,0071	-0,0033 - 0,0176
FEVI	0,0013	-0,0065 - 0,0092	Acceso transapical	0,0045	-0,0042 - 0,0133
PSAP	0,001	-0,0056 - 0,0075	Predilatación	0,0033	-0,0059 - 0,0126
EuroSCORE II	0,0002	-0,0028 - 0,0032	Acceso transfemoral	0,0022	-0,0035 - 0,0078
Indicación de la TAVI	0,0002	-0,0045 - 0,0048	FEVI	0,0013	-0,0035 - 0,0062

Tabla 33. Resultados del test de *permutation importance* para interpretar las variables del mejor modelo (regresión logística clásica) para la mortalidad a 30 días. AV: Auriculoventricular. DA: Descendente anterior. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. MDA: Mean Decrease Accuracy. NYHA: New York Heart Association. PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar. RL: Regresión logística. STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality.

En la **figura 35** se observan los *Shapley values* del mejor modelo. Una clase de la NYHA más avanzada, una puntuación más alta en el EuroSCORE I y II y STS o una mayor FEVI se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad a 30 días. Por otro lado, al tener en cuenta las características del procedimiento, el empleo de prótesis Evolut, una mayor duración del procedimiento, realizar predilatación y el acceso transapical se relacionaron con un mayor riesgo de mortalidad.

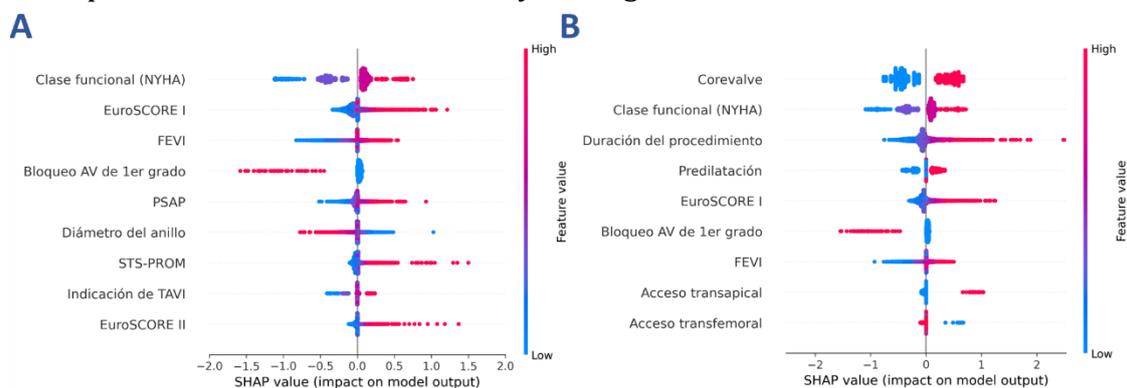


Figura 35. *Shapley values* de los mejores modelos de predicción de mortalidad a 30 días. (A) Modelo a partir de características basales. (B) Modelo que incluye las características del procedimiento AV: Auriculoventricular. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. NYHA: New York Heart Association.

Ictus

La incidencia de ictus durante el primer mes fue del 2,3% (412 casos), correspondiendo el 83% a eventos hospitalarios. La mayoría de los episodios fueron de origen isquémico (el 92,2% de los ictus intrahospitalarios y el 86,2% durante el primer mes) y aproximadamente un tercio fueron accidentes isquémicos transitorios (el 27,2% en el caso de los ictus intrahospitalarios y el 39,2% durante el primer mes). El 52,1% fueron considerados como no discapacitantes (el 49% de los eventos durante el ingreso y el 66,7% de los episodios posteriores). La mortalidad intrahospitalaria fue del 17,6% y la mortalidad durante el primer mes (excluyendo el ingreso hospitalario), del 10,7%. Las características basales de los pacientes se muestran en la **tabla 34**.

Característica	Resultado (n = 412)
Edad (años)	83 (78-85)
Sexo (femenino)	56,3 % (232 / 412)
IMC (kg/m ²)	27,5 (24,2-31,1)
STS-PROM score	4,5 (2,7-6,4)
EuroSCORE I	13 (8-21,1)
EuroSCORE II	4,5 (2,6-7,2)
NYHA III o IV	64,1 % (239 / 373)
Hipertensión arterial	81,9 % (326 / 398)
Dislipemia	64,1 % (246 / 384)
Diabetes mellitus	37,3 % (145 / 389)
Tabaquismo	18 % (60 / 334)
Cardiopatía isquémica (infarto o revascularización previa)	28,1 % (99 / 352)
Infarto de miocardio previo	11 % (41 / 374)
FEVI	60 (52-66)
Enfermedad arterial periférica	15,7 % (61 / 389)
Enfermedad cerebrovascular	20,3 % (79 / 389)
Enfermedad renal crónica	
• FG < 30 ml/min/1,73m ²	11,7 % (35 / 299)
• Diálisis	2 % (7 / 344)
Cirugía de sustitución valvular	5 % (17 / 342)

Tabla 34. Características basales de los pacientes con ictus durante los primeros 30 días tras el implante. FG: Filtrado glomerular. IMC: Índice de masa corporal. NYHA: New York Heart Association. STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality.

En la **tabla 35** se muestran los resultados de los test para la selección de variables del modelo multivariable. La mayor parte de las variables predictoras del modelo que incluye solo características basales son comunes al modelo

multivariable de predicción de ictus intrahospitalario. Además, en el caso del modelo que incluye las características asociadas a la intervención, se incorporan variables como la postdilatación, el tipo de prótesis o el tamaño de prótesis empleada.

Modelo solo con características basales		Modelo con características basales e intervención	
Característica	Valor de p	Característica	Valor de p
Enfermedad cerebrovascular	<0,0001	Enfermedad cerebrovascular	<0,0001
Altura	0,0009	Postdilatación	<0,0001
Peso	0,0297	Altura	0,0009
Tabaquismo	0,0492	Prótesis CoreValve/Evolut	<0,0001
Edad	0,0212	Tamaño de la prótesis	0,0006
EuroSCORE II	0,0133	Tabaquismo	0,0492
PSAP	0,0465	Peso	0,0297
Trastorno de la conducción	0,0455	EuroSCORE II	0,0133
Indicación de la TAVI	0,0152	PSAP	0,0465
		Prótesis Edwards	<0,0001
		Edad	0,0212
		Trastorno de la conducción	0,0455
		Indicación de la TAVI	0,0152
		Predilatación	0,0185

Tabla 35. Variables seleccionadas para los modelos multivariados de predicción de ictus a 30 días. PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar. TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation.

El mejor modelo para la predicción de ictus durante los primeros 30 días fue la regresión logística con regularización, con un ABC ROC de 0,55 (IC al 95% de 0,5-0,6) para el modelo que incluye solo características basales de los pacientes, y de 0,58 (IC al 95% 0,53-0,62), para el modelo que incorpora ambos tipos de variables. Las curvas ROC de los diferentes modelos realizados se pueden observar en la **figura 36**.

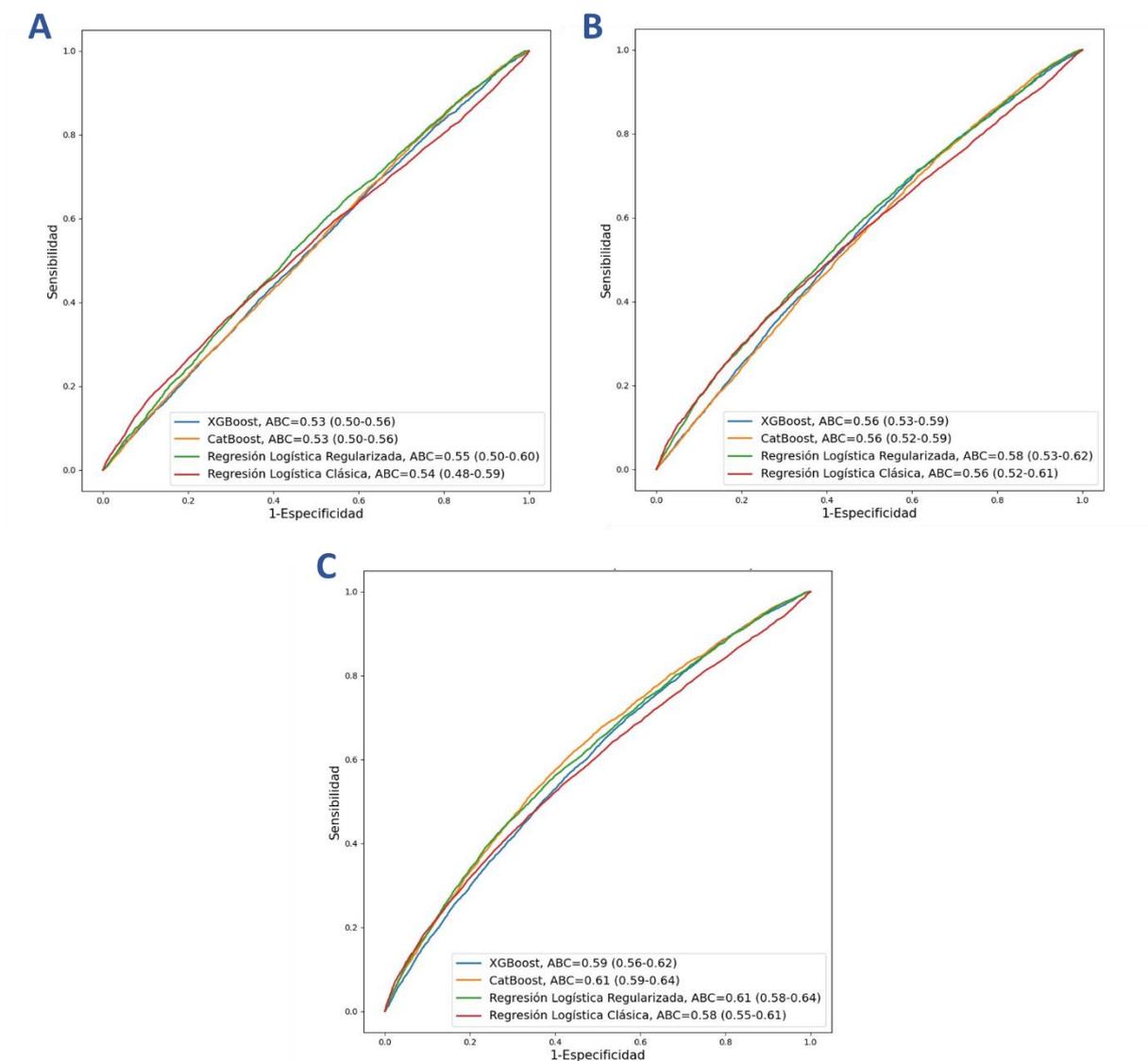


Figura 36. Área bajo la curva ROC de los diferentes modelos de aprendizaje automático y regresión logística clásica en la predicción de ictus a 30 días. (A) Resultados de los modelos con validación cruzada con separación por hospitales solo a partir de las características basales. (B) Resultados de los modelos a partir de las características basales y asociadas al procedimiento. (C) Resultados de los modelos con validación cruzada sin tener en cuenta el hospital de procedencia. *ABC: Área Bajo la Curva.*

La variable con una mayor influencia en todos los modelos, independientemente de las variables de entrada incluidas, fue el antecedente de enfermedad cerebrovascular. El resto de variables tienen una importancia mucho menor dentro de los modelos, como se puede ver en los resultados del test de *permutation importance* (tabla 36).

Modelos solo con características basales					
RL clásica			Mejor modelo (RL con regularización)		
Característica	MDA	IC al 95%	Característica	MDA	IC al 95%
ECV	0,0376	0,0031 - 0,0721	ECV	0,0317	0,0059 - 0,0574
Altura	0,0162	-0,0213 - 0,0537	Peso	0,0139	-0,0139 - 0,0417
Peso	0,0002	-0,0058 - 0,0061	Gradiente máximo	0,0101	-0,0044 - 0,0246
Tabaquismo	0,0002	-0,0023 - 0,0026	Trastorno conducción	0,0078	-0,0089 - 0,0246
Edad	<0,0001	-0,0130 - 0,0099	Edad	0,0073	-0,0064 - 0,0211
EuroSCORE II	<0,0001	0,0000 - 0,0000	IMC	0,007	-0,0072 - 0,0213
PSAP	<0,0001	-0,0022 - 0,0021	EuroSCORE II	0,0059	-0,0098 - 0,0217
Trastorno conducción	<0,0001	-0,0123 - 0,0109	IAM previo	0,0037	-0,0071 - 0,0145
Indicación de la TAVI	<0,0001	-0,0126 - 0,0098	Gradiente medio	0,0035	-0,0101 - 0,0171
			Insuficiencia mitral	0,0035	-0,0059 - 0,0129
Modelos con características basales y postintervención					
RL clásica			Mejor modelo (RL con regularización)		
Característica	MDA	IC al 95%	Característica	MDA	IC al 95%
ECV	0,0301	0,0044 - 0,0558	ECV	0,0255	0,0071 - 0,0438
Postdilatación	0,0187	-0,0006 - 0,0379	Postdilatación	0,0115	0,0021 - 0,0209
Altura	0,009	-0,0188 - 0,0367	Peso	0,0112	-0,0102 - 0,0326
CoreValve/Evolut	0,0047	-0,0093 - 0,0186	Tamaño de la prótesis	0,0096	-0,0039 - 0,0230
Tamaño de la prótesis	0,0038	-0,0106 - 0,0181	Acceso transfemoral	0,007	-0,0035 - 0,0176
Tabaquismo	0,001	-0,0051 - 0,0072	Tabaquismo	0,0058	-0,0030 - 0,0146
Peso	0,0003	-0,0059 - 0,0065	Gradiente máximo	0,0056	-0,0066 - 0,0177
EuroSCORE II	<0,0001	0,0000 - 0,0000	IMC	0,0055	-0,0059 - 0,0169
PSAP	<0,0001	-0,0004 - 0,0004	Edad	0,0054	-0,0064 - 0,0172
Prótesis Edwards	<0,0001	-0,0014 - 0,0014	CoreValve/Evolut	0,0049	-0,0036 - 0,0134

Tabla 36. Resultados del test de *permutation importance* para interpretar las variables de la regresión logística clásica y del mejor modelo (regresión logística con regularización) para la predicción de ictus a 30 días. ECV: Enfermedad cerebrovascular. IAM: Infarto agudo de miocardio. IMC: Índice de masa corporal. MDA: Mean Decrease Accuracy. NYHA: New York Heart Association. PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar. RL: Regresión logística. TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation.

Infarto de miocardio

La incidencia de infarto de miocardio a 30 días fue del 1,1% (199 pacientes; 178 durante el ingreso hospitalario y 31 durante el seguimiento posterior a un mes). De los 31 pacientes que presentaron el infarto de miocardio después del ingreso hospitalario, solo en 3 de ellos se reportó la realización de intervencionismo coronario percutáneo. La mortalidad de los pacientes que presentaron infarto agudo de miocardio fue del 22,1% (del 17,2% durante el ingreso hospitalario y de 31,25% en los pacientes con infarto durante el seguimiento a un mes). Solo el 41,8% de los pacientes presentaban enfermedad coronaria significativa en el estudio previo al implante. Las características basales de los pacientes con infarto de miocardio a 30 días se resumen en la **tabla 37**.

Característica	Resultado (n = 199)
Edad (años)	82 (77-85)
Sexo (femenino)	57,8 % (83 / 199)
IMC (kg/m ²)	28,4 (24,8-31,1)
STS-PROM score	4,5 (3,3-6,8)
EuroSCORE I	12 (9,5-18,4)
EuroSCORE II	3,6 (2,3-5,5)
NYHA III o IV	52,7 % (99 / 188)
Hipertensión arterial	87,7 % (171 / 195)
Dislipemia	69,2 % (135 / 195)
Diabetes mellitus	29,7 % (58 / 195)
Tabaquismo	19 % (33 / 174)
Cardiopatía isquémica (infarto o revascularización previa)	30,2 % (57 / 189)
Infarto de miocardio previo	11 % (41 / 374)
FEVI	60 (51-67)
Enfermedad arterial periférica	14,4 % (28 / 194)
Enfermedad cerebrovascular	10,4 % (20 / 193)
Enfermedad renal crónica	
• FG < 30 ml/min/1,73m ²	15,7 % (27 / 172)
• Diálisis	1,7 % (3 / 180)
Cirugía de sustitución valvular	8,6 % (14 / 163)

Tabla 37. Características basales de los pacientes con infarto de miocardio durante los primeros 30 días tras el implante. FG: Filtrado glomerular. IMC: Índice de masa corporal. NYHA: New York Heart Association. STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality.

Un total de 22 variables se incluyeron en el modelo multivariable con las características basales y del procedimiento (17 características basales y 5 relacionadas con el procedimiento). Los resultados de los test de contraste de hipótesis pueden observarse en la **tabla 38**.

Modelo solo con características basales		Modelo con características basales e intervención	
Característica	Valor de p	Característica	Valor de p
Altura	<0,0001	Altura	<0,0001
Fragilidad	0,0004	Fragilidad	0,0004
Filtrado glomerular	<0,0001	Postdilatación	<0,0001
N.º coronarias enfermas	<0,0001	Filtrado glomerular	<0,0001
Bloqueo AV 1er grado	0,0136	N.º coronarias enfermas	<0,0001
Angina (clase funcional)	0,0016	Diámetro del anillo	0,0111
Peso	0,0137	Bloqueo AV 1er grado	0,0136
FEVI	0,0196	Peso	0,0137
Gradiente máximo	0,0487	Prótesis Edwards	0,0155
Diámetro del anillo	0,0111	Prótesis CoreValve/Evolut	0,0004
Enfermedad de la Cx	0,0406	Gradiente máximo	0,0487
STS-PROM	0,033	Angina (clase funcional)	0,0016
Válvula aórtica bicúspide	0,0432	Enfermedad de la Cx	0,0406
ICP (<1 mes)	0,017	FEVI	0,0196
Enfermedad de la CD	0,0042	STS-PROM	0,033
Insuficiencia mitral asociada	0,0011	Enfermedad de la CD	0,0042
Clase funcional (NYHA)	0,0028	Válvula aórtica bicúspide	0,0432
		ICP (<1 mes)	0,017
		Duración del procedimiento	0,0262
		Predilatación	0,0408
		Insuficiencia mitral asociada	0,0011
		Clase funcional (NYHA)	0,0028

Tabla 38. Variables seleccionadas para los modelos multivariables de predicción de infarto de miocardio a 30 días. AV: Auriculoventricular. CD: Coronaria derecha. Cx: Circunfleja. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo. NYHA: New York Heart Association. STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality.

El mejor modelo para la predicción de infarto de miocardio a 30 días a partir de las características basales fue el *CatBoost*, con un ABC ROC de 0,54 (IC al 95% de 0,46 – 0,62), mientras que el *XGBoost* presentó un mejor resultado para el modelo que incorpora las características del procedimiento, con un ABC ROC de 0,57 (IC al 95% de 0,48 – 0,66). Frente a los modelos en los que se realizó la validación cruzada con separación por hospital de procedencia, que presentan una práctica ausencia de capacidad predictora, los modelos con validación cruzada sin separación por hospitales mostraron un mejor resultado (ABC de 0,76, con un IC al 95% de 0,71 – 0,8). Las gráficas de las diferentes ABC ROC se muestran en la **figura 37**.

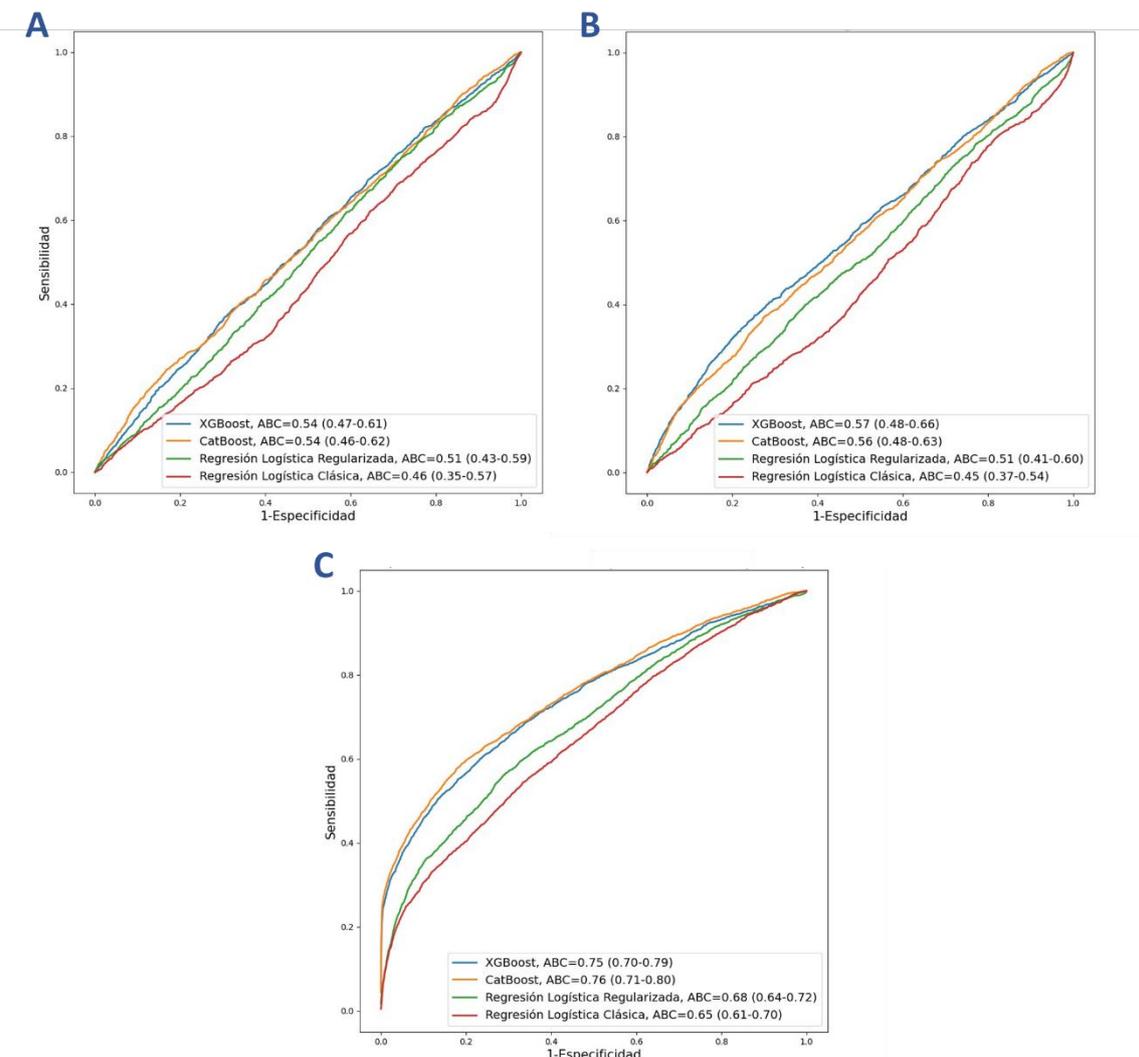


Figura 37. Área bajo la curva ROC de los diferentes modelos de aprendizaje automático y regresión logística clásica en la predicción de infarto de miocardio a 30 días. (A) Resultados de los modelos con validación cruzada con separación por hospitales solo a partir de las características basales. (B) Resultados de los modelos a partir de las características basales y asociadas al procedimiento. (C) Resultados de los modelos con validación cruzada sin tener en cuenta el hospital de procedencia. ABC: Área Bajo la Curva.

En la **tabla 39** se pueden observar los resultados del test de *permutation importance* para los modelos de RL y los mejores modelos. En la mayor parte de los modelos, la permutación aleatoria de los valores de las variables incluidas no condujo a un cambio significativo en la capacidad predictiva del mismo (con excepción de la variable “altura” en el modelo *XGBoost* con características basales y postintervención). Los *Shapley values* de las variables de los mejores modelos se muestran en la **figura 38**.

Modelos solo con características basales					
RL clásica			Mejor modelo (CatBoost)		
Característica	MDA	IC al 95%	Característica	MDA	IC al 95%
Altura	0,0287	-0,0086 - 0,0660	Altura	0,0159	-0,0077 - 0,0396
Fragilidad	0,0127	-0,0202 - 0,0456	Angina	0,0155	-0,0041 - 0,0351
Filtrado glomerular	0,0127	-0,0205 - 0,0459	FEVI	0,0105	-0,0159 - 0,0368
N.º coronarias enfermas	0,004	-0,0251 - 0,0332	STS-PROM	0,0074	-0,0130 - 0,0279
Bloqueo AV 1º grado	0,0022	-0,0130 - 0,0173	EuroSCORE II	0,0064	-0,0104 - 0,0231
Angina	<0,0001	-0,0095 - 0,0093	ICP (<1mes)	0,0057	-0,0037 - 0,0152
Peso	<0,0001	0,0000 - 0,0000	Fragilidad	0,0054	-0,0106 - 0,0213
FEVI	<0,0001	0,0000 - 0,0000	Gradiente medio	0,0046	-0,0176 - 0,0268
Gradiente máximo	<0,0001	0,0000 - 0,0000	Gradiente máximo	0,0037	-0,0512 - 0,0587
Diámetro del anillo	<0,0001	-0,0015 - 0,0013	Peso	0,0033	-0,0108 - 0,0175
Modelos con características basales y postintervención					
RL clásica			Mejor modelo (XGBoost)		
Característica	MDA	IC al 95%	Característica	MDA	IC al 95%
Altura	0,0285	-0,0045 - 0,0614	Altura	0,0273	0,0007 - 0,0540
Fragilidad	0,0131	-0,0210 - 0,0471	Duración intervención	0,0272	-0,0090 - 0,0634
Postdilatación	0,0145	-0,0243 - 0,0532	Angina	0,0127	-0,0055 - 0,0308
Filtrado glomerular	0,0105	-0,0195 - 0,0405	STS-PROM	0,0087	-0,0091 - 0,0266
N.º coronarias enfermas	0,0017	-0,0146 - 0,0181	Clase funcional (NYHA)	0,0078	-0,0145 - 0,0301
Diámetro del anillo	0,0008	-0,0131 - 0,0148	EuroSCORE II	0,0057	-0,0121 - 0,0234
Bloqueo AV 1º grado	0,0012	-0,0110 - 0,0134	Diámetro del anillo	0,0054	-0,0186 - 0,0293
Peso	<0,0001	0,0000 - 0,0000	Fragilidad	0,0047	-0,0097 - 0,0190
Prótesis Edwards	<0,0001	0,0000 - 0,0000	Indicación de TAVI	0,0033	-0,0145 - 0,0212
CoreValve/Evolut	<0,0001	0,0000 - 0,0000	Gradiente máximo	0,0031	-0,0303 - 0,0366

Tabla 39. Resultados del test de *permutation importance* para la regresión logística clásica y el mejor modelo para la predicción de infarto de miocardio a 30 días. AV: Auriculoventricular. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo. NYHA: New York Heart Association. STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality.

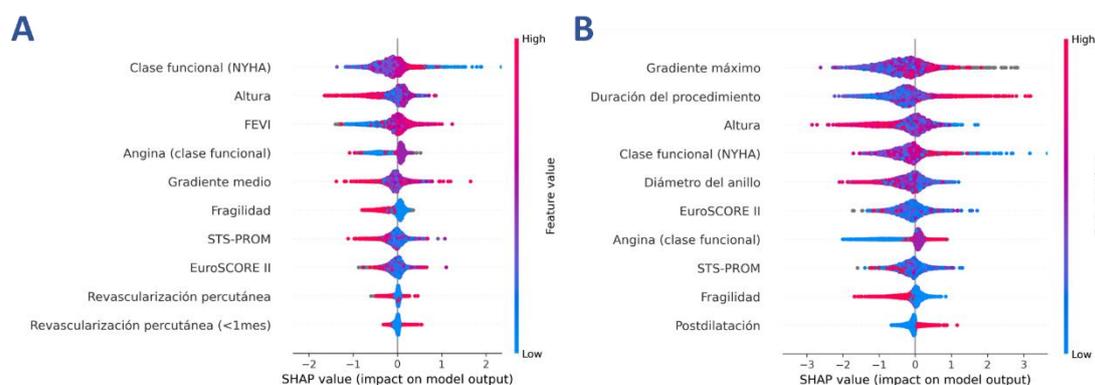


Figura 38. *Shapley values* de los mejores modelos de predicción de infarto de miocardio a 30 días. (A) Modelo a partir de características basales. (B) Modelo que incluye las características del procedimiento. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. NYHA: New York Heart Association. STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality.

Implante de marcapasos

La tasa de implante de marcapasos a 30 días fue del 15% (2690 pacientes). Solo 40 pacientes (un 1,5% del total) precisaron implante de marcapasos después del ingreso hospitalario. La mayoría de las variables incluidas en el modelo

Resultados

multivariable a partir de las características basales coinciden con el modelo predictivo de implante intrahospitalario (**tabla 40**).

Modelo solo con características basales		Modelo con características basales e intervención	
Característica	Valor de p	Característica	Valor de p
Trastorno de la conducción	<0,0001	Trastorno de la conducción	<0,0001
Tabaquismo	<0,0001	Tamaño de la prótesis	<0,0001
Edad	0,0027	Prótesis CoreValve/Evolut	<0,0001
Peso	<0,0001	Acceso transapical	<0,0001
Prótesis aórtica biológica	<0,0001	Predilatación	0,0243
Angina	<0,0001	Peso	<0,0001
Clase funcional (NYHA)	<0,0001	Edad	0,0027
Diámetro del anillo	<0,0001	Prótesis aórtica biológica	<0,0001
Altura	0,0152	Angina	<0,0001
IMC	0,0013	Altura	0,0152
Diálisis	0,0144	IMC	0,0013
Hemibloqueo anterior	<0,0001	Diálisis	0,0144
Nº. coronarias enfermas	<0,0001	Tabaquismo	<0,0001
Sexo	<0,0001	Clase funcional (NYHA)	<0,0001
Bloqueo AV de 1er grado	<0,0001	Postdilatación	<0,0001
Enfermedad cerebrovascular	0,0167	FEVI	0,0476
Válvula aórtica bicúspide	0,0489	Ritmo sinusal	0,0084
Enfermedad de la DA	0,0008	Prótesis Edwards	<0,0001
Enfermedad de la Cx	<0,0001	Hemibloqueo anterior	<0,0001
Enfermedad de la CD	<0,0001	Intervención en quirófano	0,0001
Cirugía valvular previa	<0,0001	Nº. coronarias enfermas	<0,0001
Ritmo sinusal	0,014	Enfermedad cerebrovascular	0,0167
Fragilidad	0,0084	Bloqueo AV de 1er grado	<0,0001
FEVI	0,002	Infarto de miocardio previo	0,014
Indicación de la TAVI	0,0476	Cirugía valvular previa	<0,0001
		Enfermedad de la DA	0,0008
		Diámetro del anillo	<0,0001
		Enfermedad de la CD	<0,0001
		Sexo	<0,0001
		Acceso transfemoral	<0,0001
		Válvula aórtica bicúspide	0,0489
		Enfermedad de la Cx	<0,0001
		Fragilidad	0,002
		Indicación de la TAVI	0,0074

Tabla 40. Variables seleccionadas para los modelos multivariados de predicción de implante de marcapasos a 30 días. AV: Auriculoventricular. CD: Coronaria derecha. Cx: Circunfleja. DA: Descendente anterior. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. IMC: Índice de masa corporal. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo. NYHA: New York Heart Association. STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality. TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation.

El mejor modelo en la predicción de implante de marcapasos a 30 días incluyendo solo las características basales de los pacientes fue el *CatBoost*, con un ABC ROC de 0,63 (IC al 95% de 0,59 – 0,66). La incorporación de las características asociadas al procedimiento como potenciales predictores solo aumentó de forma discreta la capacidad predictiva del modelo, con un ABC ROC de 0,65 (IC al 95% de 0,62-0,68). Las curvas ROC de los diferentes modelos se presentan en la **figura 39**.

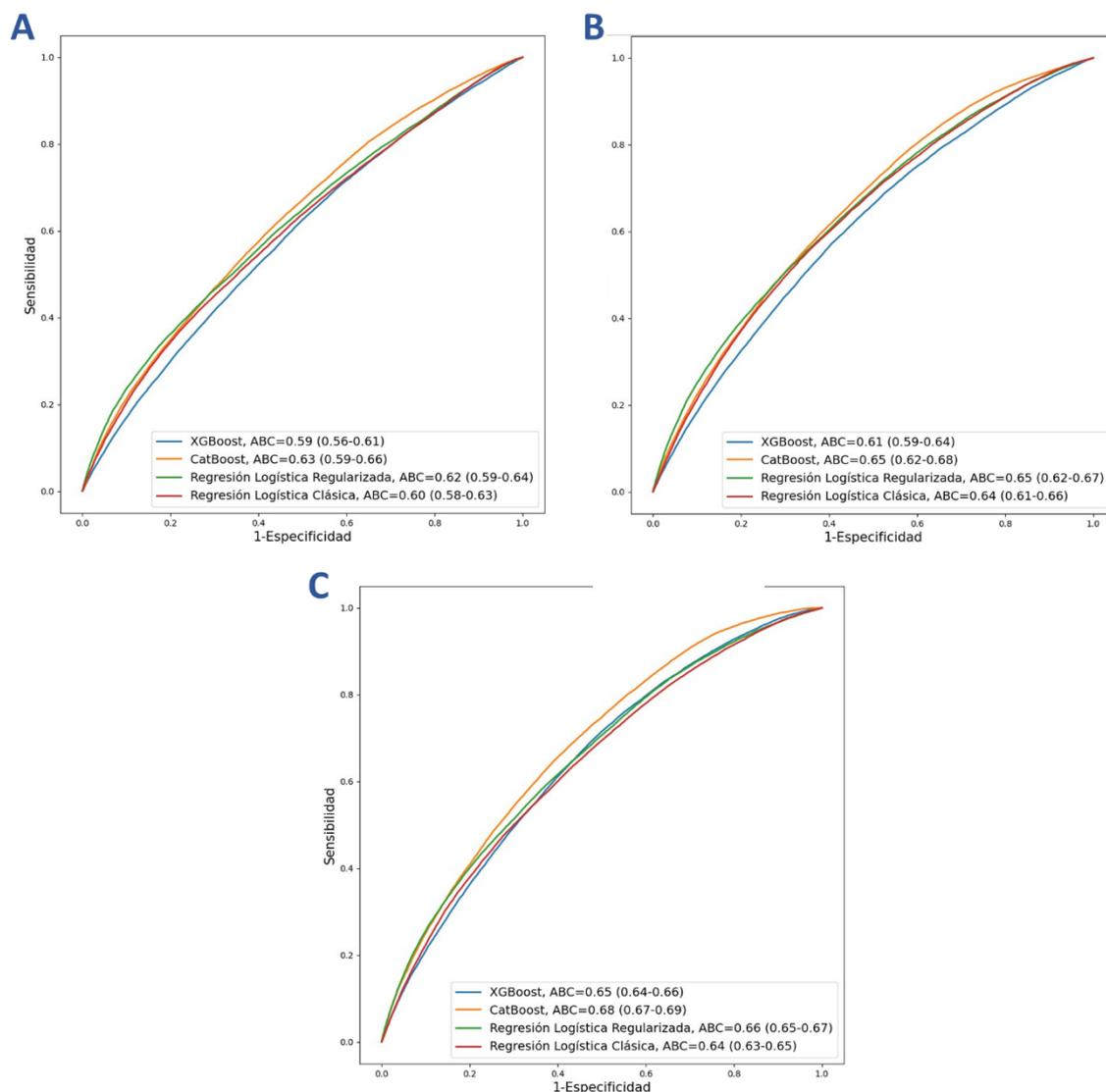


Figura 39. Área bajo la curva ROC de los diferentes modelos de aprendizaje automático y regresión logística clásica en la predicción de implante de marcapasos a 30 días. (A) Resultados de los modelos con validación cruzada con separación por hospitales solo a partir de las características basales. (B) Resultados de los modelos a partir de las características basales y asociadas al procedimiento. (C) Resultados de los modelos con validación cruzada sin tener en cuenta el hospital de procedencia. ABC: Área Bajo la Curva.

Resultados

Las variables con una mayor influencia en los modelos fueron las relacionadas con la presencia de trastornos de la conducción basales (diferentes grados de bloqueo auriculoventricular y trastornos de la conducción intraventricular). En el caso de los modelos que incorporan las características asociadas al procedimiento, cobran importancia algunas variables relacionadas con el tipo de prótesis y con su tamaño. Los resultados del test de *permutation importance* se presentan en la **tabla 41**.

Modelos solo con características basales					
RL clásica			Mejor modelo (CatBoost)		
Característica	MDA	IC al 95%	Característica	MDA	IC al 95%
Trastorno conducción	0,0603	0,0369 - 0,0836	Trastorno conducción	0,0453	0,0307 - 0,0599
Tabaquismo	0,0069	-0,0001 - 0,0138	BRIHH	0,0085	0,0013 - 0,0158
Edad	0,0065	0,0008 - 0,0122	IM asociada	0,0054	0,0004 - 0,0103
Peso	0,0063	-0,0055 - 0,0182	Gradiente máximo	0,005	-0,0004 - 0,0103
Prótesis aórtica biológica	0,0065	0,0019 - 0,0111	IAo grave	0,0037	0,0002 - 0,0071
Angina	0,0053	-0,0008 - 0,0113	Ritmo sinusal	0,0028	-0,0006 - 0,0063
Clase funcional (NYHA)	0,0033	-0,0022 - 0,0088	ICP (<1mes)	0,0027	-0,0010 - 0,0063
Diámetro del anillo	0,0027	-0,0033 - 0,0088	Prótesis Ao biológica	0,0025	-0,0000 - 0,0051
Altura	0,0017	-0,0031 - 0,0064	Cirugía valvular previa	0,0024	0,0004 - 0,0045
IMC	0,001	-0,0035 - 0,0055	Filtrado glomerular	0,0024	-0,0026 - 0,0073
Modelos con características basales y postintervención					
RL clásica			Mejor modelo (CatBoost)		
Característica	MDA	IC al 95%	Característica	MDA	IC al 95%
Trastorno conducción	0,05	0,0317 - 0,0683	Trastorno conducción	0,0419	0,0285 - 0,0554
Tamaño de la prótesis	0,0245	0,0138 - 0,0352	Tamaño de la prótesis	0,0157	0,0091 - 0,0223
CoreValve/Evolut	0,0106	0,0031 - 0,0181	BRIHH	0,0079	0,0023 - 0,0136
Acceso transapical	0,0066	0,0001 - 0,0131	CoreValve/Evolut	0,0065	0,0017 - 0,0114
Predilatación	0,0064	-0,0018 - 0,0146	Gradiente máximo	0,0046	-0,0000 - 0,0093
Peso	0,0056	-0,0074 - 0,0186	IM asociada	0,0042	0,0006 - 0,0077
Edad	0,0044	0,0008 - 0,0081	Edwards	0,004	0,0002 - 0,0079
Prótesis aórtica biológica	0,0036	-0,0003 - 0,0076	Ritmo sinusal	0,003	-0,0004 - 0,0064
Angina	0,0037	-0,0005 - 0,0078	Predilatación	0,0025	0,0000 - 0,0049
Altura	0,0023	-0,0036 - 0,0082	Filtrado glomerular	0,0024	-0,0019 - 0,0068

Tabla 41. Resultados del test de *permutation importance* de la regresión logística clásica y el mejor modelo para la predicción de implante de marcapasos a 30 días. Ao: Aórtica. BRIHH: Bloqueo de rama izquierda del haz de His. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. IAo: Insuficiencia aórtica. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo. IM: Insuficiencia mitral. STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality.

La presencia de un trastorno de la conducción intraventricular (especialmente trastornos diferentes al bloqueo de rama izquierda) se relacionó con un mayor riesgo de implante de marcapasos en el modelo. Por otro lado, el empleo de prótesis de mayor tamaño y de prótesis autoexpandibles como los diferentes modelos de la Evolut se asociaron con un mayor riesgo de implante. La **figura 40** muestra los resultados de las gráficas resumen de los *Shapley values*.

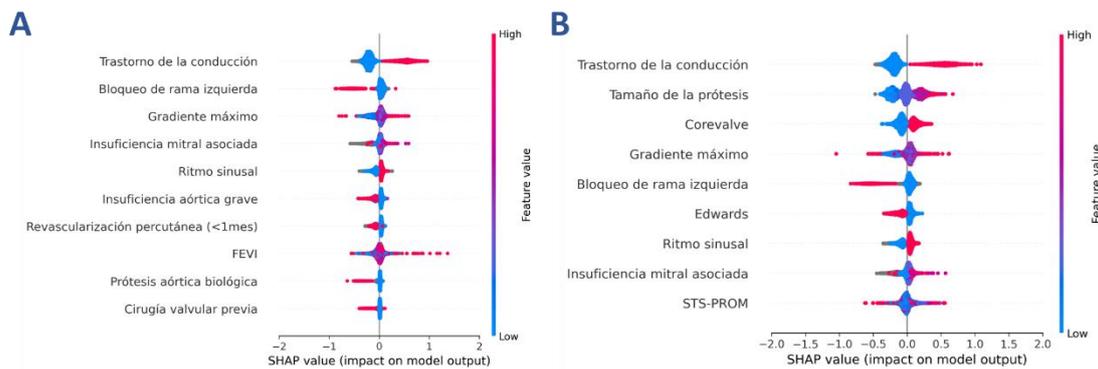


Figura 40. Shapley values de los mejores modelos de predicción de implante de marcapasos a 30 días. (A) Modelo a partir de características basales. (B) Modelo que incluye las características del procedimiento. *FEVI*: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. *STS-PROM*: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality.

Objetivo combinado de eventos cardiovasculares adversos

El 7,9% de los pacientes presentaron un evento cardiovascular adverso (199 pacientes presentaron un infarto de miocardio, 412 pacientes presentaron un ictus y 942 pacientes fallecieron).

Los resultados de las pruebas de contraste de hipótesis para la selección de predictores del modelo multivariable se muestran en la **tabla 42**. Algunas de las variables son comunes al modelo de predicción de eventos cardiovasculares adversos intrahospitalarios, especialmente el filtrado glomerular. En el caso del modelo que incorpora características asociadas al procedimiento, se incluyeron en el modelo multivariable un total de 36 características (8 de ellas relacionadas directamente con la intervención).

Resultados

Modelo solo con características basales		Modelo con características basales e intervención	
Característica	Valor de p	Característica	Valor de p
Enfermedad de la DA	<0,0001	Duración del procedimiento	<0,0001
Filtrado glomerular	<0,0001	Prótesis CoreValve/Evolut	<0,0001
EuroSCORE I	<0,0001	EuroSCORE	<0,0001
Clase funcional (NYHA)	<0,0001	Enfermedad de la DA	<0,0001
FEVI	0,0012	Filtrado glomerular	<0,0001
Bloqueo AV de 1 ^{er} grado	0,0011	Clase funcional (NYHA)	<0,0001
Área valvular	0,0002	FEVI	0,0012
Insuficiencia mitral asociada	0,0033	Bloqueo AV de 1 ^{er} grado	0,0011
Nº. coronarias enfermas	0,0008	Acceso transfemoral	<0,0001
Altura	0,0005	Postdilatación	<0,0001
Enfermedad arterial periférica	<0,0001	Nº. coronarias enfermas	0,0008
EuroSCORE II	<0,0001	Altura	0,0005
STS-PROM	<0,0001	Trastorno de la conducción	<0,0001
Trastorno de la conducción	<0,0001	Tamaño de la prótesis	<0,0001
Indicación de TAVI	0,0003	EuroSCORE II	<0,0001
Diálisis	0,005	Insuficiencia mitral asociada	0,0033
Diámetro del anillo	<0,0001	Diálisis	0,005
Bloqueo de rama izquierda	<0,0001	Área valvular	0,0002
Peso	0,003	Intervención en quirófano	0,012
Angina (clase funcional)	0,0009	Bloqueo de rama izquierda	<0,0001
Enfermedad cerebrovascular	0,0351	Peso	0,003
ICP previa (< 1 mes)	0,0241	Indicación de la TAVI	0,0003
Hemibloqueo anterior	0,0001	Ritmo sinusal	0,0067
Ritmo sinusal	0,0002	Angina (clase funcional)	0,0009
PSAP	0,0067	ICP previa	0,0351
Insuficiencia aórtica grave	0,0005	Enfermedad arterial periférica	0,0241
		ICP previa (< 1 mes)	<0,0001
		Prótesis Edwards	0,0013
		Hemibloqueo anterior	0,0001
		Diámetro del anillo	<0,0001
		STS-PROM	0,0002
		PSAP	<0,0001
		Predilatación	<0,0001
		Insuficiencia aórtica grave	0,0005

Tabla 42. Variables seleccionadas para los modelos multivariantes de predicción de implante de marcapasos a 30 días. AV: Auriculoventricular. DA: Descendente anterior. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo. NYHA: New York Heart Association. PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar. STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality. TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation.

El modelo con una mayor capacidad predictiva de evento cardiovascular adverso a 30 días fue la regresión logística clásica, con un ABC ROC de 0,56 (IC al 95% de 0,53 – 0,60) en el modelo que incluye solo características basales, y de 0,6 (IC al 95% de 0,56 – 0,64) en el modelo que incorpora las variables asociadas al procedimiento. Nuevamente, se observa una diferencia relevante en la evaluación de la capacidad predictiva del modelo en el que no se realizó la validación cruzada con separación por hospitales, con un ABC ROC de 0,68 (IC al 95% de 0,66 – 0,70). Las curvas ROC para los diferentes modelos predictivos se muestran en la **figura 41**.

Las características basales con una mayor influencia en los modelos fueron el filtrado glomerular y el antecedente de enfermedad de la arteria descendente anterior. En el caso del modelo que incorpora las variables asociadas al procedimiento, la variable que mostró una mayor repercusión en el test de *permutation importance* fue la propia duración del procedimiento.

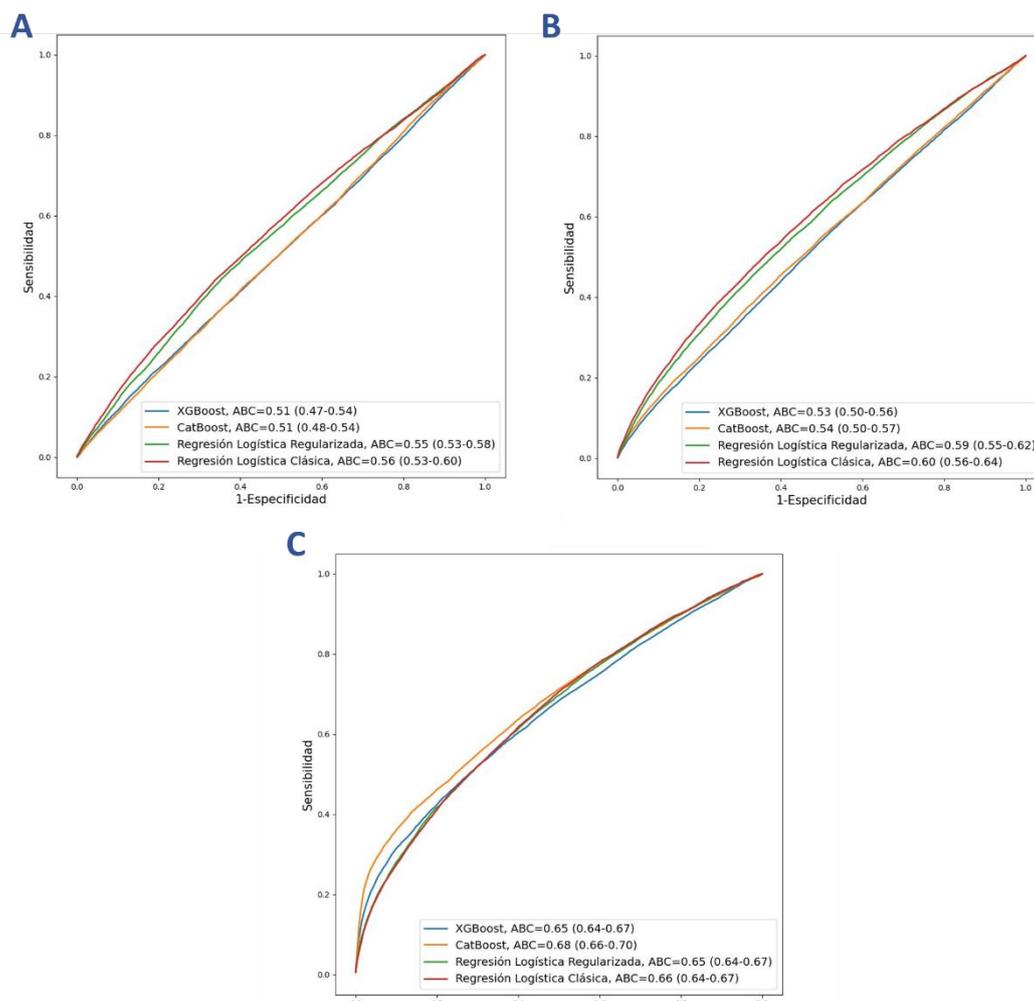


Figura 41. Área bajo la curva ROC de los diferentes modelos de aprendizaje automático y regresión logística clásica en la predicción de evento cardiovascular adverso a 30 días. (A) Resultados de los modelos con validación cruzada con separación por hospitales solo a partir de las características basales. (B) Resultados de los modelos a partir de las características basales y asociadas al procedimiento. (C) Resultados de los modelos con validación cruzada sin tener en cuenta el hospital de procedencia. ABC: Área Bajo la Curva.

Modelo solo con características basales			Modelo con características basales e intervención		
Característica	MDA	IC al 95%	Característica	MDA	IC al 95%
Enfermedad de la DA	0,0148	0,0024 - 0,0273	Duración intervención	0,0223	0,0104 - 0,0343
Filtrado glomerular	0,0138	0,0027 - 0,0249	CoreValve/Evolut	0,0194	-0,0032 - 0,0419
EuroSCORE I	0,0131	-0,0039 - 0,0300	EuroSCORE I	0,0138	0,0033 - 0,0242
Clase funcional (NYHA)	0,0095	-0,0076 - 0,0266	Enfermedad de la DA	0,0129	0,0032 - 0,0226
FEVI	0,0065	-0,0025 - 0,0154	Filtrado glomerular	0,0097	0,0031 - 0,0164
Bloqueo AV de 1 ^{er} grado	0,0056	-0,0037 - 0,0148	Clase funcional (NYHA)	0,0076	-0,0065 - 0,0216
IM asociada	0,0022	-0,0049 - 0,0094	FEVI	0,0055	-0,0011 - 0,0121
N ^o coronarias enfermas	0,0022	-0,0071 - 0,0115	Bloqueo AV de 1 ^{er} grado	0,0051	-0,0025 - 0,0127
Área valvular	0,002	-0,0029 - 0,0069	Acceso transfemoral	0,003	-0,0029 - 0,0090
Altura	0,0016	-0,0037 - 0,0070	N ^o coronarias enfermas	0,0025	-0,0046 - 0,0095

Tabla 43. Resultados del test de permutation importance para la regresión logística clásica y el mejor modelo para la predicción de evento cardiovascular adverso a 30 días. AV: Auriculoventricular. DA: Descendente anterior. IM: Insuficiencia mitral. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. NYHA: New York Heart Association.

5.4. Modelo predictivo de los hospitales de procedencia

Dadas las diferencias significativas entre algunos de los modelos predictivos en función de la separación por hospitales en la validación cruzada (p.ej. el modelo predictivo de infarto de miocardio), se desarrolló un modelo adicional para predecir el hospital de procedencia. El objetivo de este modelo es evaluar si los algoritmos de aprendizaje automático son capaces de detectar a qué hospital pertenece cada paciente. En este caso, se seleccionaron solo los pacientes procedentes de centros que hubiesen incluido al menos 100 pacientes en la base de datos (37 hospitales). Se realizaron dos tipos de modelo: uno en el que no se rellenaron los valores faltantes (y en el que las diferencias detectadas entre los centros podrían deberse, en parte, a que determinados centros no rellenasen ciertas variables concretas) y otro en el que se rellenaron los valores faltantes (en el que se mitigarían esas diferencias, y la capacidad predictiva del modelo dependería de otras diferencias entre centros). Para el entrenamiento y test del modelo se aplicó un esquema de validación cruzada como en modelos anteriores, aunque en este caso sin separación de los pacientes por hospitales en un mismo *fold*. Para evaluar la capacidad predictiva del modelo, al no tratarse de un problema de clasificación binaria, se calculó la exactitud (*accuracy*). No obstante, también se calculó el promedio del área

bajo la curva ROC del modelo comparando un hospital frente al resto y un hospital frente a otro. Para determinar las variables con un mayor impacto en los modelos se realizó un test de *permutation importance*, evaluando el descenso de la exactitud.

El mejor modelo en ambos escenarios (sin rellenar y rellenando los datos faltantes) fue el basado en *XGBoost*. La exactitud el promedio de las ABC ROC de los modelos se muestran en la **tabla 44**.

	Exactitud (<i>accuracy</i>)	Promedio de ABC ROC (1 hospital contra el resto)	Promedio de ABC ROC (1 contra 1)
<i>XGBoost</i> (sin rellenar datos faltantes)	84,3 %	99 %	99,4 %
<i>XGBoost</i> (rellenando datos faltantes)	68,1 %	96,2 %	98,1 %

Tabla 44. Exactitud de los modelos de predicción de hospital de procedencia y promedio del área bajo la curva ROC tras su transformación en un modelo de clasificación binaria. ABC: Área bajo la curva.

En la **tabla 45** se presentan las 10 variables con un mayor impacto en los modelos de acuerdo con el test de *permutation importance*. En ambos modelos, la variable con una mayor influencia en la capacidad predictiva del modelo fue el motivo de indicación de la TAVI. En el caso del modelo sin rellenar los valores faltantes, la puntuación en el EuroSCORE I y II fueron variables con un impacto significativo en la capacidad predictiva del modelo. Con frecuencia, para cada paciente solo se encontraba disponible uno de estos dos valores. Otras variables con una mayor influencia en el modelo sin rellenar los valores faltantes fue el filtrado glomerular (estimado por la ecuación de Cockcroft-Gault). Por otro lado, la fragilidad, la clínica anginosa, el antecedente de trastorno de la conducción o bloqueo, el tabaquismo o el diámetro del anillo fueron variables con una influencia significativa en el modelo a pesar de rellenar los valores faltantes. La mayoría de estas variables fueron variables categóricas, con excepción de la puntuación del valor en las escalas EuroSCORE y del diámetro del anillo. Para ayudar a analizar la influencia de esta

Resultados

última variable en el modelo, se comparó la medida del diámetro anular entre los diferentes hospitales incluidos (tabla 46).

Modelo sin rellenar valores faltantes		Modelo rellenando los valores faltantes	
Variable	MDA	Variable	MDA
Indicación de la TAVI	0,134746	Indicación de la TAVI	0,108673
EuroSCORE I	0,104776	Fragilidad	0,093293
STS-PROM	0,098571	Angina (clase funcional)	0,089488
Filtrado glomerular (Cockcroft Gault)	0,084621	Trastorno de la conducción	0,087763
Angina (clase funcional)	0,083478	Tabaquismo	0,067116
Diámetro del anillo	0,063917	Diámetro del anillo	0,044402
Tabaquismo	0,057484	EuroSCORE I	0,044390
EuroSCORE II	0,044973	Insuficiencia mitral asociada	0,043019
Fragilidad	0,043990	Clase funcional (NYHA)	0,035820
Trastorno de la conducción	0,034815	STS-PROM	0,033569

Tabla 45. Resultados del test de permutation importance de los modelos de predicción del hospital de procedencia. MDA: Mean Decrease Accuracy. NYHA: New York Heart Association. STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality. TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation.

Centros	N	Válido	Media	DE	Mediana	Centros	N	Válido	Media	DE	Mediana
Centro 1	130	68	23,9	2,5	23,8	Centro 21	699	626	23,7	2,5	23,4
Centro 2	401	354	22,4	2,3	22,0	Centro 22	694	8	23,1	2,9	23,5
Centro 3	235	209	23,9	2,7	24,0	Centro 23	487	446	23,9	2,5	24,0
Centro 4	760	662	24,5	2,9	24,5	Centro 24	147	98	23,0	3,1	23,0
Centro 5	1140	948	22,1	2,0	22,0	Centro 25	493	410	23,6	2,5	23,5
Centro 6	459	61	22,4	2,1	22,0	Centro 26	829	183	23,9	3,6	24,0
Centro 7	220	100	25,1	3,1	25,0	Centro 27	347	204	24,1	3,1	23,0
Centro 8	335	290	25,8	2,9	25,7	Centro 28	637	512	25,2	3,3	25,0
Centro 9	1096	0				Centro 29	530	402	24,0	2,7	24,0
Centro 10	114	1	19,0		19,0	Centro 30	697	222	23,3	2,4	23,0
Centro 11	127	17	23,9	2,6	23,0	Centro 31	948	613	23,1	3,0	23,0
Centro 12	184	1	20,0		20,0	Centro 32	1244	1092	23,0	2,8	23,0
Centro 13	221	117	24,0	2,8	23,8	Centro 33	504	427	23,4	2,5	23,0
Centro 14	140	17	23,0	2,7	23,0	Centro 34	152	10	22,0	1,9	22,5
Centro 15	357	270	24,3	2,9	24,0	Centro 35	702	283	21,1	2,1	21,0
Centro 16	690	551	23,8	2,6	23,0	Centro 36	112	2	20,5	3,5	20,5
Centro 17	855	103	23,9	3,0	24,0	Centro 37	103	22	22,5	2,7	22,0
Centro 18	132	0									
Centro 19	324	242	23,5	2,4	23,4						
Centro 20	259	39	21,4	2,1	21,4						

Tabla 46. Medidas de tendencia central y dispersión del diámetro del anillo en función del centro de procedencia. DE: Desviación Estándar. N: número total de pacientes incluidos por centro.

6 **Discusión**



La predicción de eventos adversos en pacientes con TAVI es compleja. Tanto los modelos predictivos basados en *scores* de riesgo quirúrgico tradicionales (STS-PROM, EuroSCORE) como otros *scores* desarrollados de forma específica para pacientes con TAVI han mostrado una capacidad predictiva limitada. Con el desarrollo de la metodología de aprendizaje automático y su aplicación a las ciencias de la salud, en los últimos años se han publicado diferentes modelos de eventos predictivos en este perfil de pacientes. En este estudio, se realizaron varios modelos predictivos basados en diferentes algoritmos de aprendizaje automático para predecir diversos efectos adversos en pacientes con TAVI, como la mortalidad, el riesgo de infarto, ictus e implante de marcapasos durante el ingreso hospitalario y a 30 días. Además, se desarrollaron modelos de regresión logística clásica y se comparó su capacidad predictiva con los anteriores. Todos los modelos fueron entrenados y validados con una base de datos multicéntrica de pacientes con implante de TAVI entre los años 2007 y 2023 en España.

En términos generales, el poder predictivo de los modelos fue limitado. La mayor capacidad predictiva, evaluada como área bajo la curva ROC, correspondió a los modelos de predicción de implante de marcapasos, y siendo máxima cuando se incluyeron en el modelo las características asociadas al procedimiento (con un ABC ROC de 0,65). Buena parte de los modelos que fueron evaluados, especialmente los de ictus e infarto de miocardio, no lograron demostrar capacidad predictiva.

Existen diferentes causas que pueden justificar estos resultados, que, en términos generales, muestran una capacidad predictiva inferior a la descrita en otros modelos de aprendizaje automático publicados en la literatura. Por un lado, solo se emplearon tres tipos de algoritmos de aprendizaje automático, aunque esta

limitación podría subsanarse probando con otros modelos. No obstante, las principales limitaciones de este modelo probablemente vengan determinadas por la base de datos utilizada. A pesar del preprocesamiento inicial, algunas de las variables predictoras incluidas en los modelos presentaron un gran número de valores faltantes. El impacto de esta potencial limitación se intentó mitigar entrenando y validando los modelos con los pacientes procedentes de centros con un reducido número de valores faltantes. Sin embargo, en ninguno de los modelos evaluados se consiguió mejorar de forma significativa la capacidad predictiva. Un motivo adicional que también podría explicar el limitado carácter predictivo de los modelos fue la relativa baja incidencia de algunos eventos adversos (especialmente ictus e infarto de miocardio). En un intento de subsanar esta limitación, se desarrolló un modelo que combinó los eventos cardiovasculares adversos. Pese a ello, los resultados de este modelo no fueron mejores al resto -lo que parece razonable teniendo en cuenta la diversidad en los predictores de los diferentes eventos. Por otra parte, se trata de un registro de pacientes que incluye procedimientos realizados durante un largo periodo de tiempo. El cambio en el perfil de riesgo de los pacientes sometidos a la intervención, así como la aparición de nuevas generaciones de prótesis y el perfeccionamiento de la técnica, implica que exista una gran heterogeneidad en los pacientes incluidos en la base de datos y dificulta el desarrollo de un modelo predictivo. Otra de las potenciales causas que justifican estos resultados, y la que probablemente tenga una mayor relevancia, es que no se encontrasen registradas las variables que predicen los eventos adversos evaluados en este perfil de pacientes. La base de datos utilizada es una base de datos de características generales de los pacientes con TAVI, y no fue diseñada de forma específica para el desarrollo de estos modelos. Además, se trata de una base de datos

no auditada, y que carecía de definiciones para algunas de las variables categóricas incluidas. En el caso concreto de los modelos de implante de marcapasos, se incluyeron variables electrocardiográficas basales y asociadas al procedimiento que han sido descritas en otras publicaciones como potenciales factores de riesgo (228). Por el contrario, en el caso de los modelos de ictus e infarto de miocardio, algunas características descritas en la literatura como posibles predictores, como la calcificación de la válvula aórtica evaluada por TC (229,230) o la distancia de los *ostiums* coronarios al plano anular (231), no fueron registradas.

Una de las ventajas del aprendizaje automático en este contexto es su capacidad de predecir eventos a partir de grandes bases de datos, especialmente en sentido horizontal (esto es, con un gran número de variables predictoras). La forma de confección habitual de las bases de datos en este entorno supone una preselección de las variables por el equipo investigador, y, con frecuencia, una recogida manual de estas variables. Esto supone *per se* una importante limitación en la aplicación de estos modelos, ya que condiciona que las bases de datos presenten, habitualmente, un gran número de valores faltantes, que se encuentren sujetas a errores (ya sea errores de transcripción, por omisión o por interpretación errónea de las variables) y que no se investiguen variables que puedan tener un potencial interés. Por último, la recogida retrospectiva de los datos y el carácter multicéntrico de la base implica que, como se detallará más adelante, se haya podido incurrir en una serie de sesgos que afecten a la capacidad predictiva de los modelos.

Sin embargo, y a pesar de todas las limitaciones de los datos que se han señalado, también cabe la posibilidad de que el aprendizaje automático no aporte un poder predictivo adicional sobre las técnicas de estadística clásica en este contexto.

Como se revisará a lo largo de la discusión, esta falta de diferencia entre la capacidad predictiva de modelos basados en regresión logística y aprendizaje automático o aprendizaje profundo no es un hallazgo exclusivo de este trabajo, sino que también ha sido reportado por otros autores.

A continuación, se analizarán los resultados de los modelos para cada uno de los eventos adversos y la literatura disponible al respecto, así como algunas de las principales limitaciones del trabajo, la metodología de aprendizaje automático y otros hallazgos que se han derivado de la evaluación de los modelos.

Interpretación clínica de los modelos

Mortalidad

La mortalidad intrahospitalaria y a 30 días fueron del 3 y del 5,2 %, respectivamente, similar a la descrita en registros de poblaciones de características similares (199).

La capacidad predictiva de los modelos fue limitada, con un ABC ROC de 0,63 en el mejor de los casos (predicción de la mortalidad a 30 días incluyendo como variables predictoras las características basales y asociadas al procedimiento). A pesar de que hasta 32 variables fueron seleccionadas para la inclusión en el modelo multivariable, solo la clase funcional de la NYHA y el filtrado glomerular basal demostraron tener influencia significativa en todos los modelos (tanto de aprendizaje automático como de regresión logística clásica). Asimismo, cuando se incluyeron las características asociadas a la intervención, la variable con un mayor poder predictor fue la propia duración del procedimiento. Dentro de los *scores* de riesgo quirúrgico tradicionales (EuroSCORE I y II, STS-PROM), el EuroSCORE I fue el que tuvo un mayor peso en los diferentes modelos. Por otro lado, al analizar la gráfica

de los *Shapley values* del modelo de mortalidad a 30 días incluyendo las características del procedimiento (figura 35B), una de las características que se relacionó con un mayor riesgo de mortalidad – aunque sin un resultado significativo en el test de *permutation importance* – fue el empleo de una prótesis tipo CoreValve/Evolut. Así, la mortalidad a 30 días en los pacientes con prótesis Evolut fue del 7,8%, frente a un 3,6% del resto de pacientes. Dado que en esta base de datos no se registraron todos los casos de todos los centros participantes, resulta complejo esclarecer la causa de este hallazgo. Analizando los datos disponibles, la mayor parte de los centros reportaron una mortalidad acumulada a 30 días entre el 2 y el 7%. Sin embargo, uno de los centros (que incluyó más de 1.000 pacientes, todos ellos con implante de prótesis Evolut) describió una mortalidad a 30 días del 22,2 %, lo que pudo influir de una forma significativa en los resultados del modelo. Este centro incluyó en la base de datos un gran número de procedimientos realizados entre los años 2007 y 2013, en los que los pacientes sometidos a esta intervención eran pacientes de riesgo quirúrgico extremo. De hecho, la mortalidad a 30 días durante los años 2007 a 2013 fue de entre el 20 y el 48%, y los pacientes incluidos antes del año 2013 suponen el 77,7% de los casos de exitus a 30 días de este centro. Por otro lado, en otros centros que se emplearon ambos tipos de prótesis, no se observaron diferencias significativas en la mortalidad en función del tipo de prótesis.

Otros autores han intentado desarrollar modelos de predicción de mortalidad precoz en pacientes sometidos a implante de TAVI, que a lo sumo han mostrado una capacidad predictiva moderada. Edwards et al. (232) publicaron los resultados de un modelo predictivo realizado a partir del registro STS/ACC TVT, con más de 13 000 pacientes hasta el año 2014. El ABC ROC del modelo fue de 0,66 (IC al 95% de 0,62-0,69) en la cohorte de validación. Las variables incluidas en el

modelo fueron la edad, la tasa de filtrado glomerular, la diálisis, la clase funcional IV de la NYHA, enfermedad pulmonar grave, acceso no femoral y urgencia del procedimiento. Este modelo se encuentra disponible en la página web del STS/ACC, y es el recomendado para evaluar el riesgo de mortalidad intrahospitalaria por dichas sociedades (233). Iung et al. (214) desarrollaron un modelo multivariable de predicción de mortalidad por todas las causas a 30 días, seleccionando las variables a incluir empleando una secuencia de *backward stepwise*. Los pacientes incluidos en este estudio son pacientes de alto riesgo, que presentaron una mortalidad a 30 días del 10,1%. El ABC ROC del modelo fue de 0,59 (IC al 95% de 0,54 a 0,64) en la cohorte de validación. Los factores predictores fueron la edad igual o superior a 90 años, el IMC inferior a 30 kg/m², la clase funcional IV de la NYHA, la presencia de hipertensión pulmonar, dos o más episodios de edema agudo de pulmón, situación hemodinámica crítica, insuficiencia respiratoria, diálisis y el acceso no transfemoral. Capodanno et al. (125) describieron un modelo desarrollado y validado a partir de una única base de datos de 1878 pacientes, que presentó un ABC ROC de 0,71 en el set de validación. El modelo incluyó 7 variables predictoras: la tasa de filtrado glomerular, situación preoperatoria crítica, clase funcional IV de la NYHA, hipertensión pulmonar, diabetes mellitus, antecedente de valvuloplastia aórtica y FEVI inferior al 40%. En cuanto a los resultados de este último estudio, cabe señalar que el desarrollo del modelo y su posterior validación fueron realizados a partir de una misma base de datos. Así, en una validación externa de este *score*, el ABC ROC del modelo resultó ser de 0,6 (234). Martin et al. (127) desarrollaron un modelo multivariable con selección de variables siguiendo el método de *backward stepwise* para la predicción de mortalidad a 30 días postimplante. El ABC ROC del modelo (sin cohorte de validación externa) fue de 0,7, que se redujo a 0,66 tras un procedimiento

de remuestreo mediante *bootstrapping*. En este modelo se identificaron un total de 15 predictores: el IMC, situación preoperatoria crítica, arteriopatía periférica, sexo, el filtrado glomerular, la edad, el acceso no transfemoral, bloqueo auriculoventricular previo, neumopatía, presentar hipotensión, ritmo no sinusal, la puntuación en la escala de Katz y presentar una movilidad limitada. Por último, Anwaruddin et al. (235) evaluaron posibles factores predictores de mortalidad extrahospitalaria a 30 días (excluyendo el periodo de ingreso hospitalario postimplante). Esta forma de análisis puede resultar de interés, dado que, al igual que ocurre en el presente estudio, la mortalidad de origen cardiovascular disminuye tras el ingreso hospitalario, cobrando mayor importancia otras causas de muerte. En este estudio, en el análisis mediante regresión multivariable se identificaron como factores predictores la edad, el sexo, el IMC, la FEVI, las cifras de hemoglobina, antecedentes de flutter y fibrilación auricular, neumopatía grave, oxigenoterapia domiciliaria, insuficiencia aórtica grave, urgencia del implante, la puntuación en el KCCCQ, duración de la estancia hospitalaria y complicaciones intrahospitalarias.

Por otro lado, dos estudios han evaluado la potencial aplicación de la metodología de aprendizaje automático en la predicción de la mortalidad precoz postimplante de TAVI. Hernandez-Suarez et al. (199) desarrollaron varios modelos de predicción de mortalidad intrahospitalaria basados en esta metodología, a partir de una base de datos nacional estadounidense. El ABC ROC del mejor modelo fue de 0,92 (IC al 95% de 0,89 – 0,95). En este caso, resulta especialmente relevante que se incluyeron como variables de entradas complicaciones que ocurrieron durante el propio ingreso, de tal forma que 7 de las 10 variables del modelo fueron complicaciones intrahospitalarias (fracaso renal agudo, shock cardiogénico, trastornos del equilibrio hidroelectrolítico, parada cardíaca, sepsis, coagulopatía y

complicaciones vasculares). La principal utilidad de los modelos predictores radica en permitir seleccionar a los pacientes e identificar a aquellos con mayor riesgo de complicaciones, para ofrecer el mejor tratamiento posible. De este modo, un modelo que basa su capacidad predictiva en este tipo de variables carece de interés clínico y práctico real. El estudio de Gomes et al. (200) muestra los resultados de varios modelos de aprendizaje automático para la predicción de la mortalidad intrahospitalaria, incluyendo, por un lado, las características basales del paciente, y, por otro, características del procedimiento. Estos autores desarrollaron el modelo a partir de una base de datos de 451 pacientes, y emplearon una base de datos unicéntrica tanto para el entrenamiento como para la validación, utilizando una metodología de remuestreo mediante validación cruzada. El mejor modelo de los evaluados (*random forest*) presentó un ABC ROC de 0,96 si se incluían todas las características, y de 0,81 si se incluían solo las características basales. En este trabajo se incorporaron 83 variables predictoras, con un número de valores faltantes muy reducido (inferior al 9%). Los diez predictores con mayor influencia en el modelo considerando las características basales de forma aislada fueron el TAPSE, la distancia de la coronaria derecha al anillo, la clase funcional de la NYHA, el valor de troponina T, las cifras de creatinina, la calcificación de la aorta, la relación E/e', el sexo, el diámetro de la femoral derecha y la PSAP. Por otra parte, en el modelo que se incluyeron las características intraprocedimiento, las características con mayor importancia fueron las cifras de troponina T, el recuento de leucocitos, el grosor del septo, la cifra pico de creatinina, el diámetro de la aurícula izquierda, el desarrollo de fiebre postimplante, la presencia de derrame pericárdico, el valor de la proteína C reactiva, el tiempo de fluoroscopia y la cantidad de contraste utilizado. El

inconveniente fundamental de este trabajo es el reducido tamaño muestral y su carácter unicéntrico, lo que limita su validez externa.

En resumen, los modelos para la predicción de la mortalidad intrahospitalaria y a 30 días basados en métodos de regresión logística clásica han mostrado, hasta la fecha, una capacidad predictiva limitada. En contraposición, los modelos basados en aprendizaje automático parecen presentar una capacidad predictiva superior, pero lo hacen empleando variables que no tienen utilidad práctica real o a partir de una base de datos unicéntrica y de pequeño tamaño, lo que probablemente supone un sobreajuste del modelo y una sobreestimación de su capacidad predictiva real. Los modelos de predicción de mortalidad intrahospitalaria y a 30 días desarrollados en este trabajo muestran una capacidad predictiva similar a los algoritmos de regresión logística multivariable. Como ya se ha señalado, una de las posibles causas que podría justificar este poder predictivo limitado, es la falta de inclusión en la base de datos de variables predictoras. Así, en el trabajo de Gomes et al. (200), buena parte de las características seleccionadas para su inclusión en el modelo eran variables obtenidas a partir de pruebas de imagen del TC y de ecocardiografía, y que no estaban presentes en la base de datos utilizada para este trabajo.

En relación a las variables con mayor importancia en los diferentes modelos, existe una falta de consistencia notable entre los hallazgos de este estudio y otros trabajos publicados. Ninguna variable fue incluida en todos los modelos analizados, y el peso en cada uno de ellos fue muy variable. En todo caso, el filtrado glomerular y la clase funcional de la NYHA, fueron las únicas que mostraron ser predictoras de manera consistente en los modelos evaluados en este estudio. Estas variables

también las encontramos de forma frecuente en los modelos publicados por otros grupos (125,200,214,232). Otras variables incluidas en estos modelos, aunque con un resultado no significativo en el test de *permutation importance*, como el IMC, el antecedente de enfermedad arterial periférica o el acceso no transfemoral, también resultaron ser predictoras en los modelos de regresión logística clásica disponibles en la literatura.

A la hora de evaluar el comportamiento de las variables dentro del modelo, nos encontramos con algunas aparentes contradicciones. En la gráfica de los *Shapley values* del modelo de mortalidad intrahospitalaria (figura 27), un mayor peso y una menor altura, pero un menor IMC, se relacionaron con un mayor riesgo de mortalidad. Esto podría justificarse por la presencia de una relación no lineal (curva en J) entre el IMC y la mortalidad, de tal forma que IMC extremos se asociarían con un mayor riesgo de mortalidad. Esta relación no lineal también ha sido descrita por otros autores (236). Sin embargo, existen otros hallazgos que resultan paradójicos, como el menor riesgo de mortalidad en presencia de fragilidad (modelo de mortalidad intrahospitalaria). En todo caso, cabe destacar que la fragilidad no presentó una influencia significativa en el modelo en el test de *permutation importance*. Más adelante se analizarán las posibles causas que pueden justificar este resultado, y que probablemente sea debido a la ausencia de un criterio único (por ejemplo, una escala común) a la hora de definir la fragilidad en la base de datos. El problema de la explicabilidad lo encontramos también presente en otros estudios. Algunas de las variables con un mayor peso en los algoritmos de AA publicados por Gomes et al. (200) resultan difícilmente explicables desde un punto de vista biológico y práctico. Así, no existe una justificación clínicamente plausible -o al menos no a simple vista - que explique el poder predictivo de variables como el

recuento de leucocitos o las cifras de proteína C reactiva (superior a variables como la edad o la situación funcional de los pacientes). Otro ejemplo dentro de la literatura disponible de AA en pacientes con TAVI es el trabajo de Mamprin et al. (156), en el que uno de los predictores con mayor importancia en el modelo fue el mes del año en el que se realizó la intervención. Los autores justificaron este hallazgo atribuyendo una posible influencia de la temperatura ambiental en el desarrollo de complicaciones. Sin embargo, no se puede pasar por alto la posibilidad de que estos modelos de automatismo matemático encuentren patrones dentro de los datos que no ayuden a explicar el fenómeno biológico (237). Tal y como explica Nurse, “los datos deben ser un medio para el conocimiento, y no un fin en sí mismos”(238).

Ictus

Los modelos para la predicción de ictus mostraron una capacidad predictiva, en términos generales, muy limitada, con un intervalo de confianza del ABC ROC que incluye el valor de 0,5 para el modelo de ictus intrahospitalario. En los modelos de predicción de ictus a 30 días, el mejor modelo fue el que incluye las características del procedimiento, con un ABC ROC de 0,58 (IC al 95% de 0,53-0,62). La única variable que se relacionó con el riesgo de desarrollo de ictus fue el antecedente de enfermedad cerebrovascular, además de la postdilatación en el modelo que incluía las características postprocedimiento.

Estas variables han sido descritas en otras publicaciones como potenciales predictores de ictus periprocedimiento. En un subanálisis de los pacientes incluidos en los ensayos CoreValve/Evolut de riesgo quirúrgico extremo y alto (239), el antecedente de accidente isquémico transitorio fue el factor que se relacionó de una manera más significativa con el riesgo de ictus periprocedimiento. Por el contrario,

el antecedente de enfermedad cerebrovascular no fue un predictor independiente en el análisis multivariable. Vlastra et al (240) analizaron los posibles predictores de ictus periprocedimiento a partir de un registro multicéntrico de 10 982 pacientes, encontrando dos únicos predictores de ictus a 30 días: el antecedente de enfermedad cerebrovascular y un filtrado glomerular inferior a 30 ml/min. Asimismo, Hatfield et al. (241) publicaron los resultados de un modelo multivariable para la predicción de ictus tras implante de TAVI, identificando dos predictores independientes: el acceso no transfemoral y el antecedente de accidente isquémico transitorio. Por otro lado, en un subanálisis de los pacientes incluidos en el ensayo PARTNER 1 (242), la realización de postdilatación fue el principal factor relacionado con el riesgo de ictus postprocedimiento. De forma análoga, Nombela-Franco et al. (243) realizaron un análisis observacional de 1061 pacientes, identificando dos predictores independientes de ictus precoz: postdilatación con catéter balón y embolización o desplazamiento de la prótesis. Castelo et al (244) realizaron un estudio retrospectivo de una base de 512 pacientes, desarrollando un modelo multivariable para la predicción de ictus a 30 días. En este modelo, las únicas variables que se relacionaron de forma significativa con el riesgo de ictus fueron la presencia de hipertrigliceridemia y la postdilatación durante el procedimiento. No obstante, de forma similar a lo que ocurría con los modelos predictivos de mortalidad, existe una falta de concordancia entre las variables predictoras descritas en la literatura. Los trabajos de Gorla et al. (245) y Ricco et al.(246), también análisis retrospectivos, no identificaron ninguna de estas variables como predictoras de ictus. Además, en el estudio publicado por Gorla et al. (245), el principal factor predictor de ictus a 30 días fue la predilatación con balón, que resultó ser un factor protector de ictus en el trabajo de Castelo et al. (244). Por último, Berkovitch et al.

(247) proponen un *score* predictivo del riesgo de ictus intraprocedimiento a partir de los resultados de un modelo multivariable desarrollado a partir de una base de datos multicéntrica de 8779 pacientes. Las variables incluidas en el modelo fueron el antecedente de enfermedad cerebrovascular, el empleo de prótesis autoexpandibles, enfermedad renal crónica y enfermedad arterial periférica. Se realizó una validación cruzada del modelo, con un valor de ABC ROC de 0,65 (CI al 95% de 0,6 – 0,71).

El único estudio en el que se ha desarrollado un modelo basado en aprendizaje automático para la predicción de ictus tras TAVI es el publicado por Gomes et al. (200). Las características metodológicas de este estudio ya han sido descritas anteriormente. Estos modelos también presentaron una capacidad predictiva limitada, con un ABC ROC de 0,59 para el mejor modelo (IC al 95% de 0,54 – 0,63). No se realizó un análisis de las variables que mostraron una mayor influencia en el modelo.

En conclusión, los modelos predictivos de riesgo de ictus tras TAVI, tanto basados en metodología clásica como en aprendizaje automático, muestran una capacidad predictiva muy limitada. En este estudio, las únicas variables que se relacionaron de forma significativa con el riesgo de ictus en los mejores modelos fueron el antecedente de enfermedad cerebrovascular y la postdilatación durante el procedimiento. Estas variables han sido descritas por otros autores también como predictoras de un mayor riesgo de ictus periprocedimiento, aunque sin una gran consistencia entre los estudios publicados.

Infarto agudo de miocardio

La incidencia de infarto de miocardio a 30 días fue del 1,1% (casi 200 pacientes), y aproximadamente el 90% de los casos se produjeron durante el ingreso hospitalario.

Diferentes mecanismos se han postulado en la etiopatogenia del síndrome coronario agudo e infarto de miocardio tras implante de TAVI. La presencia de enfermedad coronaria en este tipo de pacientes es frecuente (118) y, por tanto, el estrés condicionado por la intervención puede actuar como factor desencadenante de un síndrome coronario agudo. Asimismo, la obstrucción mecánica de los *ostiums* coronarios por la prótesis (91,248) o la embolización de material aterotrombótico a las arterias coronarias (249) son otros de los posibles condicionantes. Además, se han descrito otras causas menos frecuentes, como el desarrollo de una reacción de hipersensibilidad al material metálico de la prótesis (síndrome de Kounis) (250).

La información sobre la incidencia de síndrome coronario agudo periprocedimiento y durante el periodo precoz tras el implante de TAVI es limitada. La mayoría de los estudios publicados hasta la fecha evaluaron la incidencia de infarto de miocardio durante una mediana de seguimiento de entre uno y dos años (251–253) y no analizaron la incidencia de síndrome coronario agudo durante el periodo postprocedimiento inmediato. Solo en el trabajo publicado por Nazir et al. (254) se analizó la incidencia y posibles predictores de síndrome coronario agudo durante el ingreso por TAVI. En este estudio, realizado a partir de la base de datos de ingreso nacional estadounidense, la incidencia de síndrome coronario agudo tras implante de TAVI fue del 2,75%. En el análisis multivariable, los antecedentes de revascularización coronaria previa, dislipemia, anemia, enfermedad renal crónica y pérdida de peso reciente fueron predictores independientes de síndrome coronario

agudo. Dado que la base de datos fue una base administrativa, no se pudo esclarecer el mecanismo subyacente de los eventos. De manera llamativa, solo se realizó intervencionismo coronario percutáneo en el 17,9% de los pacientes diagnosticados de síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST y en el 16,1% de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Los pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo presentaron un mayor riesgo de complicaciones y de mortalidad intrahospitalaria. Los autores no publicaron la capacidad predictiva global del modelo multivariable.

En este estudio, ninguno de los modelos basados en aprendizaje automático fue capaz de predecir la incidencia de infarto de miocardio, intrahospitalario o a 30 días, incluyendo en todos los casos el intervalo de confianza del ABC ROC el valor de 0,5. Solo en aproximadamente un tercio de los pacientes se registró la causa del infarto de miocardio (obstrucción coronaria en 34 pacientes, embolia en 15, disección coronaria en 3 y trombosis en 4). Además, tan solo en el 15,5% de los pacientes se realizó intervencionismo coronario percutáneo; una cifra similar a la reportada en el estudio de Nazir et al. (254). Sorprendentemente, solo en el 41,8% de los pacientes se describió la presencia de enfermedad coronaria en la coronariografía previa al implante.

El infarto de miocardio se define como la presencia de daño miocárdico agudo en presencia de isquemia miocárdica (255). Este concepto debe diferenciarse del daño miocárdico agudo aislado, que se define por la elevación y descenso en los valores de troponinas cardíacas. Por tanto, la presencia de daño miocárdico no es diagnóstica, *per se*, de infarto de miocardio, sino que debe existir, además, evidencia clínica, electrocardiográfica, ecocardiográfica o anatomopatológica de isquemia

miocárdica. El daño miocárdico agudo es frecuente en el contexto de las intervenciones sobre la estenosis aórtica (256,257) y, aunque se ha relacionado con eventos clínicos adversos (258,259), difiere de forma significativa en términos diagnósticos, terapéuticos y pronósticos del infarto de miocardio (260). En términos generales, en el caso del infarto de miocardio se suele recomendar la realización de un manejo invasivo. De este modo, resulta llamativa la baja tasa de revascularización coronaria en los pacientes etiquetados de infarto de miocardio en este estudio y la baja prevalencia de enfermedad coronaria previa. Aunque esto podría justificarse, en parte, por las diferencias etiopatogénicas (obstrucción coronaria, embolización, disección, etc.), también es posible que pacientes con diagnóstico de daño miocárdico agudo fuesen etiquetados de infarto de miocardio. Esta posible heterogeneidad en los pacientes incluidos en este grupo hace que la elaboración de un modelo predictivo sea especialmente desafiante y que, como se analizará más adelante, puedan existir sesgos dependientes del hospital de procedencia de cada paciente y de los criterios diagnósticos utilizados.

Implante de marcapasos

A pesar de las mejoras técnicas en el procedimiento y en las prótesis, el desarrollo de trastornos de la conducción y necesidad de implante de marcapasos permanente tras TAVI continúa siendo una de las complicaciones más frecuentes (261). Debido a la proximidad del sistema de conducción a la región subaórtica, existe un riesgo inherente de daño al sistema de conducción durante la colocación de la guía, la predilatación y la liberación de la válvula.

Un gran número de estudios han intentado identificar los factores anatómicos, electrocardiográficos y relacionados con el procedimiento que podrían predecir la necesidad de implante de marcapasos. En una reciente revisión sistemática, Sammour et al. (228) identificaron que la presencia de bloqueo de rama derecha fue uno de los predictores más frecuentemente identificados para el implante de marcapasos postprocedimiento, además de otros trastornos de la conducción (bloqueo de rama izquierda, hemibloqueo anterior izquierdo y bloqueo AV de primer grado). Asimismo, varios estudios encontraron diversas características anatómicas (tamaño anular, calcificación de la zona de *landing*) y relacionadas con el procedimiento (postdilatación, empleo de prótesis CoreValve/Evolut, tamaño de la prótesis) que podrían condicionar un mayor riesgo de implante de marcapasos tras TAVI (228). En un meta-análisis publicado en el año 2022 (262), la presencia de bloqueo de rama derecha y bloqueo bifascicular fueron los predictores más importantes de implante de marcapasos. Otros factores relacionados con el riesgo de implante fueron la presencia de enfermedad renal crónica y bloqueo AV de primer grado.

Existen múltiples modelos en la literatura que intentan predecir el riesgo de implante de marcapasos tras TAVI. Maeno et al. (263) desarrollaron un modelo multivariable a partir de una base de datos unicéntrica de 240 pacientes. Este modelo, que incluyó como predictores el empleo de prótesis balón expandibles de tercera generación, la presencia de bloqueo de rama derecha, la longitud del septo membranoso y la calcificación de la cúspide no coronariana, presentó un ABC ROC de 0,88 (sin remuestreo ni validación externa). Por otro lado, Kiani et al.(264) publicaron un modelo multivariable realizado a partir de una base de datos unicéntrica de 1266 pacientes con implante de prótesis SAPIEN 3, y que fue

posteriormente validado en una cohorte externa. En este modelo, los antecedentes de síncope, bloqueo de rama derecha, duración del QRS ≥ 138 ms y la sobredimensión de la válvula fueron predictores independientes de implante de marcapasos. El modelo presentó una buena capacidad predictiva, con un ABC ROC de 0,78. Otros modelos de regresión logística han mostrado una capacidad predictiva similar (265–267), y, aunque con algunas variaciones en cuanto al tipo de variables incluidas, la mayoría presentan algunas variables predictores comunes, fundamentalmente relacionadas con la presencia de trastornos de la conducción basales (especialmente bloqueo de rama derecha) y con el tipo de válvula (prótesis autoexpandibles). No obstante, cabe destacar que todos los estudios son unicéntricos, aunque en la mayoría se realizó una validación externa del modelo con datos procedentes de otros centros.

Por otra parte, varios estudios han desarrollado modelos empleando diferentes algoritmos de aprendizaje automático para la predicción de implante de marcapasos. En el trabajo publicado por Truong et al. (205), un modelo de aprendizaje automático basado en las características electrocardiográficas basales demostró predecir el riesgo de implante de marcapasos con un ABC ROC de 0,72. El modelo que incluyó las características del ECG tras el implante mejoró de forma significativa la capacidad predictiva, con un ABC ROC de 0,81. Agasthi et al. (207) desarrollaron varios modelos de aprendizaje automático para la predicción de implante de marcapasos, con una capacidad predictiva modesta (ABC ROC de 0,66 para la predicción de implante a 30 días y de 0,72 para la predicción de implante a 1 año). Ambos son trabajos unicéntricos, y realizaron la validación empleando diferentes técnicas de remuestreo. En el modelo de Truong et al. (205), las principales variables predictoras fueron modificaciones en los intervalos

electrocardiográficos tras el procedimiento, además de la presencia de bloqueo de rama derecha basal. En el caso del trabajo de Agasthi et al. (207), el principal factor predictor fue el ratio entre la distancia entre el anillo aórtico y la arteria braquiocefálica derecha en relación con la altura, además de la presencia de bloqueo de rama derecha basal.

Los modelos predictivos de implante de marcapasos de este estudio son los que mejor capacidad predictiva presentan, aunque resulta inferior a los descritos en la literatura. El mejor modelo fue el modelo de predicción de implante de marcapasos a 30 días que incluyó las características del procedimiento, con un ABC ROC de 0,65 (IC al 95% de 0,62 – 0,68). En este modelo, la presencia de un trastorno de la conducción (intraventricular o auriculoventricular) fue la variable con una influencia mayor en el modelo. Del análisis de las gráficas de los *Shapley values* de estos modelos (figuras 32 y 40) se puede deducir que los trastornos de la conducción diferentes al bloqueo de rama izquierda (es decir, bloqueo de rama derecha o bloqueo auriculoventricular de primer grado) fueron las que se asociaron con un mayor riesgo de implante de marcapasos. Asimismo, el tamaño de la prótesis presentó un resultado significativo en el test de *permutation importance*. Otras variables se relacionaron con un mayor riesgo de implante de marcapasos en el modelo, como el implante de prótesis CoreValve/Evolut, un mayor diámetro del anillo o un mayor gradiente máximo, aunque no tuvieron un impacto significativo en el ABC ROC. Este modelo presenta varias limitaciones. En primer lugar, no se pudo excluir del modelo a los pacientes que eran portadores de marcapasos, ya que no se trataba de una variable registrada en la base de datos. Asimismo, a pesar de que la presencia de bloqueo de rama derecha – la variable que se ha relacionado de una forma más consistente con el implante de marcapasos en la literatura – era una

variable presente en la base de datos, finalmente no se incluyó en los modelos al presentar un número excesivo de valores faltantes. La ausencia de esta información probablemente pueda explicar la menor capacidad predictiva del modelo en comparación con los modelos de regresión logística clásica publicados en la literatura. Aunque es posible que estos modelos presenten un cierto sobreajuste, ya que la mayoría fueron desarrollados a partir de estudios unicéntricos y no fueron adecuadamente validados, muchas de las variables incluidas (fundamentalmente variables anatómicas obtenidas a partir de estudios de imagen) no se encuentran disponibles en la base de datos empleada en este estudio. Aun así, resulta llamativo que, en términos generales, los modelos predictivos de implante de marcapasos basados en aprendizaje automático publicados por otros autores presentan también una capacidad predictiva inferior a los modelos basados en estadística clásica (modelos que, por otra parte, también están desarrollados a partir de bases de datos de un tamaño muestral limitado, unicéntricas, y que incluyeron la presencia de bloqueo de rama derecha dentro de los predictores del modelo). Esto podría poner de manifiesto que, efectivamente, los modelos basados en regresión logística que han sido publicados presentan cierto grado de sobreajuste, y que probablemente una validación externa proporcionaría unas métricas más ajustadas a su capacidad predictiva real.

Reproducibilidad

El empleo de la metodología de aprendizaje automático en el entorno sanitario con fines predictivos es cada vez más frecuente. Este tipo de modelos, a priori más eficaces a la hora de realizar predicciones que los métodos de estadística clásica, podrían ayudar a comprender mejor el comportamiento de las enfermedades y a desarrollar mejores herramientas diagnósticas (268). Sin

embargo, los modelos basados en aprendizaje automático también son susceptibles a determinados errores y sesgos que, de no ser tenidos en cuenta, pueden conducir a sobreestimar los resultados obtenidos.

Uno de los problemas más habituales es la falta de reproducibilidad. En este contexto, una investigación es reproducible si el código y los datos empleados son accesibles y los datos se han analizado correctamente (269). El concepto de reproducibilidad engloba varios aspectos: la replicabilidad técnica o posibilidad de reproducir técnicamente los resultados obtenidos a partir del mismo conjunto de datos, la replicabilidad estadística, o posibilidad de reproducir el resultado tras un remuestreo, y la replicabilidad conceptual o posibilidad de reproducir el resultado en condiciones conceptualmente similares (270). La replicabilidad técnica de un estudio depende, fundamentalmente, de que el código y el conjunto de datos empleado para su desarrollo se encuentren disponibles. En el ámbito de las ciencias de la salud, la mayoría de las bases de datos no se encuentran disponibles para su uso público, en posible relación con el carácter sensible de los mismos. Por el mismo motivo, en la mayoría de las publicaciones de inteligencia artificial en el entorno sanitario el código empleado no se encuentra disponible (271). En relación a la replicabilidad conceptual, el problema fundamental en ámbito de las ciencias de la salud radica en la ausencia de bases de datos multicéntricas (270). Dadas las diferencias que existen en los datos sanitarios entre instituciones y la variación de la práctica clínica con el tiempo, el empleo de un modelo desarrollado a partir de una base de datos unicéntrica puede proporcionar resultados con una validez externa limitada (272).

El problema de la reproducibilidad es un problema generalizado en el entorno sanitario, como se puede constatar en los estudios sobre modelos predictivos en pacientes con TAVI. De todos los estudios analizados, solo en tres de los casos permiten disponer del conjunto de datos empleado: dos de ellos fueron realizados a partir de bases de datos públicas estadounidenses (157,199), y el otro requiere solicitar la base de datos a los autores del trabajo original (205). En cuanto a la disponibilidad del código utilizado, solo el trabajo de Penso et al. (204) incluye un enlace al código empleado, mientras que los trabajos de Mamprin et al. (156,203) ofrecen la posibilidad de solicitar el código para replicar los resultados de los estudios. Por tanto, no sería posible replicar técnicamente ninguno de los resultados ofrecidos por los estudios.

De igual modo, la falta de replicabilidad conceptual es un inconveniente presente en la mayoría de estos estudios. En 6 de los 9 estudios analizados, el modelo fue desarrollado a partir de una base de datos unicéntrica y validado en el mismo conjunto. Los trabajos de Hernandez-Suárez et al. (199) y de Sulaiman et al. (157) están elaborados a partir de bases de datos nacionales de ingreso estadounidenses, e incluyen, por tanto, información procedente de múltiples centros hospitalarios. Además, en el trabajo realizado por Sulaiman et al. (157), la validación del modelo fue realizada en una base de datos de ingreso diferente (la correspondiente al estado de Maryland). Sin embargo, es preciso tener en cuenta que, como reconocen los propios autores, estas bases de datos están sujetas a errores derivados de una interpretación errónea de los diagnósticos, que carecen de buena parte de la información que se utiliza de forma habitual en la práctica clínica para tomar decisiones (como por ejemplo, todos los datos correspondientes a las pruebas complementarias) y que distan en gran medida de las bases de datos clínicas que se

utilizan habitualmente para investigación. Por tanto, la aplicación práctica de alguno de estos modelos en entornos en los que no se dispongan de bases de datos de estas características resulta, cuanto menos, compleja. En contraposición, los estudios de Mamprin et al. (203) y Navarese et al. (208) realizaron el proceso de entrenamiento y validación del modelo empleando conjuntos de datos correspondientes a centros diferentes. En todo caso, el trabajo de Mamprin et al. (203) puso de manifiesto la importante reducción de la capacidad predictiva al aplicar un modelo que habían desarrollado previamente en una base de datos unicéntrica (156) en otro conjunto de datos correspondiente a una institución diferente.

Teniendo en cuenta estos aspectos, no resulta sorprendente la gran variabilidad entre las características con mayor poder predictor descritas por cada uno de los modelos. A pesar de que las variables objetivo no son superponibles, de que las bases de datos son diferentes y de que los métodos de AA empleados varían entre los estudios, existe una concordancia muy limitada entre las variables predictoras reportadas por los diferentes modelos analizados. Esta situación es común a otros escenarios clínicos, como describen Antúñez-Muiños et al. (273) en un trabajo de predicción de trombosis sobre dispositivos de cierre de orejuela izquierda mediante aprendizaje automático.

Bases de datos multicéntricas: ¿una fuente de sesgo?

La base de datos utilizada en este estudio es un registro multicéntrico, lo que, *a priori*, fue considerado como una de las fortalezas del estudio, al aportar una mayor validez externa a los resultados. Con el objetivo de emular una validación con una cohorte externa de datos, se realizaron dos tipos de modelos: unos modelos en los que la validación cruzada se realizó asegurando que los pacientes de un mismo

centro se encontrasen dentro de un mismo *fold*, y otros en los que esta variable no fue tomada en cuenta y los pacientes se distribuyeron aleatoriamente, como es la práctica habitual.

De forma llamativa, algunos modelos en los que no se realizó la separación de los pacientes por hospitales, presentaron un poder predictor mucho mayor que en los modelos en los que sí se realizó dicha separación. Esta situación fue especialmente frecuente en el caso de los modelos de infarto de miocardio, aunque también se produjo en otros (por ejemplo, en el modelo de predicción de mortalidad a 30 días). Así, mientras los modelos de predicción de infarto de miocardio intrahospitalario y a 30 días con validación cruzada con separación por hospitales presentaron una capacidad predictiva prácticamente nula, con ABC ROC de 0,55 y 0,54, los modelos en los que no se realizó tal separación mostraron un poder predictivo mucho mejor, con ABC ROC de 0,72 y 0,76, respectivamente (figuras 29 y 37). Ante estos hallazgos, se realizó un análisis de la incidencia de esta complicación por centros, mostrando una gran heterogeneidad. En apartados anteriores, ya se han indicado las dificultades en cuanto al diagnóstico y definición del infarto de miocardio en este contexto, y el posible solapamiento con el concepto de daño miocárdico agudo. A pesar de que la disparidad entre hospitales podría ser real, condicionada por diferencias en cuanto a la experiencia de los operadores, resultados, etc., lo más probable es que buena parte de ellas sean debidas al empleo de distintos criterios a la hora de registrar esta complicación. Esto introduciría un sesgo importante en la base de datos, de tal modo que el desarrollo de los modelos de AA (o de cualquier modelo predictivo) como se hace de forma habitual (sin separación de los pacientes por hospitales en la validación cruzada) ofrecería unos resultados que no reflejan la realidad.

El análisis de las gráficas resumen de los *Shapley values* (figuras 30 y 38) aporta más información sobre la capacidad de predicción de estos modelos. Al analizar algunas de las variables que mayor influencia tienen en el modelo, objetivamos algunas contradicciones. Una de las variables con una mayor influencia fue la clase funcional de la NYHA. Sin embargo, en la gráfica de *Shapley values* para esta variable, se puede observar que las puntuaciones más bajas para esta clasificación, que reflejan una buena clase funcional, se encuentran en ambos extremos de los valores de *Shapley* (es decir, predicen tanto un riesgo bajo como un riesgo alto de infarto de miocardio). Por el contrario, los valores más altos se encuentran próximos al valor nulo. Esto podría justificarse asumiendo la presencia de una relación no lineal entre la clase funcional y el riesgo de infarto, de forma similar a lo que ocurría con el IMC y el riesgo de mortalidad. Sin embargo, esta justificación en el caso de la clase funcional de la NYHA carece de sentido clínico. En primer lugar, resulta difícil justificar que la clase funcional de la NYHA, que es una escala sobre la situación funcional de los pacientes con insuficiencia cardiaca, fuese en sí mismo predictora del riesgo de infarto de miocardio en este contexto. Y, desde luego, si lo fuese, la relación esperable es una relación lineal. Estas contradicciones están presentes también en el resto de variables del modelo, de tal forma que la mayoría carecen de explicación clínica y muchas no son biológicamente plausibles.

En todo caso, para ayudar a esclarecer si, efectivamente, la capacidad predictiva de estos modelos es real, o, por el contrario, es resultado de la presencia de un sesgo significativo en la base de datos, se realizaron modelos predictivos adicionales (apartado 5.4), en el que la variable objetivo fue el centro de procedencia de cada paciente. Se realizaron dos tipos de modelos: uno en el que no se rellenaron los valores faltantes y otro en los que sí se rellenaron. El motivo de hacer estos dos

modelos partía de la hipótesis de que algunas diferencias entre los hospitales detectadas por el algoritmo podían ser debidas a que en algunos centros se rellenasen determinadas variables y otras se dejasen en blanco. Por ejemplo, algunos centros rellenaban la puntuación del EuroSCORE I y no la del EuroSCORE II, y viceversa. Para identificar otras potenciales diferencias por hospitales que no fuesen debidas a los valores faltantes, se desarrolló un modelo rellenando los valores faltantes. La exactitud (*accuracy*) de estos modelos resultó ser muy elevada, siendo del 84% en el caso del modelo sin rellenar los valores faltantes, y del 66% rellenando los valores faltantes. Al no tratarse de un problema de clasificación binaria (y, por tanto, no poderse calcular el ABC ROC de forma directa), se realizó un promedio de las ABC ROC resultantes de comparar cada centro con el resto y un hospital frente a otro. El promedio de estas ABC ROC fue superior a 0,95 en los dos modelos.

De estos resultados se puede deducir que existen diferencias significativas entre los pacientes de los distintos centros incluidos en la base de datos, y que estas diferencias son tan notorias que el algoritmo es capaz de predecir con una gran exactitud el centro de procedencia de cada paciente. Ahora bien, estas diferencias podrían ser debidas a que los pacientes son, efectivamente, distintos, o, por el contrario, a que la base de datos se interpreta y se rellena de forma diferente en cada centro.

La mayor exactitud del modelo predictivo en el que no se rellenaron los valores faltantes muestra que una parte de estas diferencias son debidas a que determinados centros no rellenan algunas variables concretas. En este modelo, algunas de las variables con un mayor impacto en la capacidad predictiva fueron la puntuación en las escalas EuroSCORE I y II y las cifras de aclaramiento de creatinina

estimadas por la ecuación de Cockcroft-Gault. Como se ha señalado anteriormente, los centros que rellenaron alguna de las dos puntuaciones de la escala EuroSCORE no rellenaron la otra escala. En el caso del aclaramiento de creatinina, es probable que algunos de los centros no utilizaran esta ecuación para estimar el filtrado glomerular, y que, por tanto, no rellenasen dicha variable.

Por otro lado, la elevada exactitud y ABC ROC del modelo al rellenar los valores faltantes pone de manifiesto la existencia de otras diferencias entre los pacientes de los distintos hospitales incluidos en la base de datos. La variable con un mayor impacto en estos modelos fue el motivo de indicación de la TAVI. Las posibles categorías de esta variable fueron “contraindicación para cirugía”, “alto riesgo quirúrgico” y “riesgo quirúrgico intermedio”. Como se ha expuesto en la introducción, los escenarios en los que se encuentra indicada la TAVI se han ido ampliando desde el inicio de la técnica, pasando de estar reservada a casos de riesgo quirúrgico extremo a poder emplearse en todos los niveles de riesgo, en función de la edad, las comorbilidades, y las características técnicas y anatómicas de cada procedimiento. Por tanto, probablemente registrar esta variable en la actualidad carezca de sentido e induzca a error. Tanto es así, que muchos de los pacientes que son etiquetados como riesgo quirúrgico intermedio o alto en esta variable, no presentan unas puntuaciones en las escalas STS-PROM o EuroSCORE que se ajusten a dicha categoría de riesgo. Otra de las variables con una mayor influencia en el modelo fue el diagnóstico de fragilidad. La fragilidad, definida como una menor capacidad para responder adecuadamente a agentes estresantes externos, es un síndrome geriátrico frecuente en los pacientes sometidos a recambio valvular aórtico, y que se ha asociado con un mayor riesgo de mortalidad (274). Una de las dificultades que entraña este diagnóstico es el carácter subjetivo de su definición,

para lo que se han publicado diferentes escalas. Sin embargo, en un estudio realizado en más de 1.000 pacientes sometidos a recambio valvular aórtico (quirúrgico o transcatóter), la prevalencia de fragilidad osciló entre un 26 % y un 68 %, dependiendo del tipo de escala utilizada (274). Además, estas escalas no se registran de manera habitual en la historia clínica, y las características incluidas en las escalas tampoco se suelen encontrar recogidas. En el caso de la base de datos, la variable “fragilidad” se registró como una característica dicotómica. Teniendo en cuenta las dificultades enunciadas, y el carácter retrospectivo de la base de datos, es probable que esta variable se recogiese de forma subjetiva y desigual entre los distintos centros. Esto podría justificar el comportamiento de esta variable en el modelo de predicción de mortalidad (figura 27), en el que la ausencia de fragilidad se relacionó con un mayor riesgo de mortalidad. Otras de las variables que presentaron una mayor influencia en el modelo, como la clase funcional de angina, la presencia de un trastorno de la conducción o el tabaquismo, tampoco se encontraban definidas de forma clara en la base de datos y, por tanto, estaban sujetas a interpretación por parte del investigador. Así, en la variable “tabaquismo” no se especificaba si se trataba de tabaquismo previo o actual. En el caso de la presencia de un trastorno de la conducción previo, no se esclarecía si se incluían cualquier tipo de trastorno de la conducción (incluyendo los bloqueos de rama y hemibloqueos) o solo los bloqueos auriculoventriculares. Por último, una de las variables con mayor importancia en el modelo en el que se rellenaron los datos faltantes fue el diámetro del anillo. Esta variable es una variable continua, que no está sujeta a interpretación. La variabilidad de esta característica entre los pacientes de diferentes centros puede ser debida a que los pacientes sean diferentes, al empleo de diversas pruebas de imagen para la obtención de las medidas o a la presencia de diferencias en la propia técnica de

medición (lo que introduciría un error de medida sistemático). Aunque es posible que existan diferencias antropométricas entre los pacientes procedentes de diferentes hospitales, la distribución de las variables de peso, altura, IMC y sexo fue similar entre los centros incluidos. Asimismo, con excepción de uno de los hospitales, la prueba de imagen más frecuentemente utilizada para la medición del diámetro anular fue el angioTC. Las diferencias de medida del diámetro anular son, en algunos casos, llamativas, alcanzado una diferencia de hasta 5 mm en la media del diámetro del anillo en función del centro. Como se ha expuesto en la introducción, la el diámetro anular (o, en su defecto, el perímetro) constituye una de las medidas clave a la hora de planificar el procedimiento de TAVI. Esta heterogeneidad en las medidas de los centros que participan en esta base de datos pone de manifiesto, por un lado, otra de las posibles fuentes de sesgo en bases de datos multicéntricas, y, por otro, la necesidad de estandarizar los protocolos de adquisición de este tipo de medidas. El desarrollo de sistemas de simulación computacionales podría ayudar a que las medidas sean más reproducibles entre los centros, haciendo que los resultados puedan ser comparables entre sí.

En conclusión, estos hallazgos sugieren que la forma de registrar los datos es muy variable en función del centro de procedencia de los pacientes, y esto introduce un sesgo importante en la base de datos. Algunas variables, como el infarto de miocardio, son especialmente sensibles a este sesgo. Para intentar paliar los efectos de este sesgo sobre el modelo, se puede realizar una validación cruzada incluyendo a los pacientes de cada centro en un mismo *fold*. A pesar de las limitaciones que se han ido señalando, cabe destacar que a partir de la información de esta base de datos se han desarrollado múltiples estudios publicados en revistas con alto factor de impacto (91,275–278). En todo caso, estos resultados ponen de manifiesto la

necesidad de interpretar con cautela los resultados obtenidos a partir de bases de datos multicéntricas, y la importancia de que las bases de datos estén diseñadas adecuadamente y aseguren una recogida de la información lo más homogénea y fidedigna como sea posible.

Estadística clásica y aprendizaje automático

Uno de los objetivos de este estudio fue demostrar si los modelos basados en aprendizaje automático presentan una mayor capacidad predictiva que los basados en estadística clásica. Sin embargo, como se puede observar en las gráficas que muestran las curvas ROC para cada uno de los eventos analizados, no se encontraron diferencias significativas entre estas diferentes estrategias. Incluso, en algunos eventos -como la predicción de exitus a 30 días- la capacidad predictiva de los métodos de estadística clásica resulta incluso superior a la metodología de aprendizaje automático. Ante estos hallazgos, surge inevitablemente la duda: ¿se trata, efectivamente, de una metodología que no aporta ventajas con respecto a la estadística convencional? O, por el contrario ¿podemos encontrar otros motivos que expliquen estos resultados del estudio?

Las técnicas de aprendizaje automático permiten realizar modelos que incluyan relaciones no lineales entre los predictores y la variable respuesta, así como interacciones multidimensionales entre los predictores. Algunas relaciones entre los predictores y el resultado pueden, incluso, tener componentes lineales y no lineales. Sin embargo, si algunos de estos predictores no lineales no son incluidos en la base de datos (porque no se registren tales variables o no se recojan adecuadamente los datos) o el tamaño muestral no es lo suficientemente grande como para optimizar los parámetros de los algoritmos, es posible que los modelos basados en aprendizaje

automático no mejoren los resultados obtenidos por métodos de estadística convencional (279). De este modo, no se trataría de una limitación de la metodología en sí misma, sino del conjunto de datos.

Como ya se ha señalado en apartados anteriores, la base de datos empleada en este estudio es una base de datos general de pacientes que fueron sometidos a implante de TAVI en España. A pesar del gran número de variables registradas en la base de datos, estas no incluyen buena parte de la información de las características clínicas, de laboratorio o de imagen de estos pacientes, entre otras. Este extraordinario volumen de información que se genera en el entorno sanitario es uno de los motivos por los que parece esperable que la metodología de aprendizaje automático sea especialmente útil en este contexto. Sin embargo, parece evidente que, para obtener los resultados esperados, los algoritmos deben poder disponer de todos estos datos. La forma de recogida de la información empleada en esta base de datos – recogida manual por los investigadores – que, por otra parte, es la forma de recogida habitual en la mayoría de estudios en el entorno sanitario, hace que el coste de incluir infinidad de variables sea demasiado alto. Por tanto, para que el aprendizaje automático pueda alcanzar su pleno potencial en la predicción de eventos clínicos, resulta indispensable el desarrollo de una nueva generación de bases de datos que sean capaces de integrar la información de los pacientes de manera automática y dinámica. Como señalan Baladrón et al. (280), el aprendizaje automático no es ninguna forma de magia, y al igual que un ilusionista pone el conejo dentro del sombrero antes de sacarlo, hemos de incluir los datos adecuados para que el algoritmo proporcione un buen resultado.

7 Conclusiones



1. En este trabajo retrospectivo realizado a partir de una base de datos multicéntrica de pacientes con implante de prótesis aórtica transcáteter en España, los modelos predictivos de mortalidad, infarto de miocardio, ictus o implante de marcapasos intrahospitalario y a 30 días, tanto basados en aprendizaje automático como en técnicas de estadística clásica, mostraron una capacidad predictiva limitada.
2. Los modelos basados en técnicas de aprendizaje automático no presentaron una capacidad predictiva significativamente superior a las técnicas de estadística clásica en este contexto.
3. Las variables con un mayor impacto en los modelos predictivos de mortalidad fueron la clase funcional de la NYHA y el filtrado glomerular.
4. El antecedente de trastorno de la conducción fue el principal predictor de implante de marcapasos tras el procedimiento.
5. Existe una notable falta de reproducibilidad de las variables predictoras entre los modelos predictivos de estos eventos en la literatura, al igual que con los modelos desarrollados en este trabajo.
6. El carácter multicéntrico de la base de datos, aunque aporta validez externa, puede introducir sesgos en los modelos predictivos. En este trabajo, un modelo predictivo del hospital de procedencia de cada paciente presentó una gran exactitud, reflejando las diferencias significativas entre hospitales en la recogida de información.

7. La realización de técnicas de validación cruzada agrupando los pacientes de un hospital en un mismo *fold* podría ayudar a mitigar los sesgos derivados de una recogida desigual de los datos en bases multicéntricas.

8 Bibliografía



1. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Jung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2.
2. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo V, LeReun CM, et al. Aortic Stenosis in the Elderly: Disease Prevalence and Number of Candidates for Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis and Modeling Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):1002–12.
3. d'Arcy J.L., Coffey S., Loudon M.A. et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J*. 2016;37:3515–22.
4. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of random population sample. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:1220–5.
5. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromsø Study. *Heart*. 2013;99:396–400.
6. Stewart BF et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:630–4.
7. Danielsen R, Aspelund T, Harris T, Gudnason V. The prevalence of aortic stenosis in the elderly in Iceland and predictions for the coming decades: the AGES-Reykjavik study. *Int J Cardiol*. 2014;176:916–22.
8. Nkomo V et al. Burden of valvular heart disease: a population based study. *Lancet*. 2006;368:1005–11.
9. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*. 2005;111:920–5.
10. R. LB, Bonow RO, Otto CM. Aortic Valve Stenosis. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Bhatt DL, Solomon SD, editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2022. p. 13991418.
11. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020;(212). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.018>
12. Coffey S, Cox B, Williams MJ. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2852–61.
13. Genereux P, Stone JR, O'Gara PT, Al E. Natural history, diagnostic approaches, and therapeutic strategies for patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2263–88.
14. Génereux P, Sharma RP, Cubeddu RJ, Aaron L, Abdelfattah OM, Koulogiannis KP, et al. The Mortality Burden of Untreated Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2023 Nov 28 [cited 2023 Dec 17];82(22):2101–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37877909/>
15. Loscalzo J. From clinical observation to mechanism -- Heyde's syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367:1954–6.
16. Jiménez López A. *Manual de exploración (propedéutica clínica)*. 4th ed. Editorial la Vela; 2007.
17. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(1):1–23.
18. Thoenes M, Bramlage P, Zamorano P, Al E. Patient screening for early detection of aortic stenosis (AS): review of current practice and future perspectives. *J Thorac Dis*.

- 2018;10:5584–94.
19. 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. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2017;30(4):372–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2017.02.009>
 20. Bermejo J, Odreman R, Feijoo J, Moreno M, Gomez-Moreno P, Garcia-Fernandez M. Clinical efficacy of Doppler-echocardiographic indices of aortic valve stenosis: a comparative test-based analysis of outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:142–51.
 21. Oh JK, Taliencio C, Holmes D, Reeder G, Bailey K, Seward J, et al. Prediction of the severity of aortic stenosis by Doppler aortic valve area determination: prospective Doppler-catheterization correlation in 100 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11:1227–34.
 22. Otto CM, Pearlman A. Doppler echocardiography in adults with symptomatic aortic stenosis. Diagnostic utility and cost-effectiveness. *Arch Intern Med*. 1988;148:2553–60.
 23. Golland B, Trento A, Iida K, Czer L, De Robertis M, Naqvi T, et al. Assessment of aortic stenosis by three-dimensional echocardiography: an accurate novel approach. *Heart*. 2007;93:801–7.
 24. Okura H, Yoshida K, Hozumi T, Akasaka T, Yoshikawa J. Value of multiplane transesophageal echocardiography in determining aortic valve area in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:753–9.
 25. Annabi M, Touboul E, Dahou A, Burwash I, Bergler-Klein J, Enriquez-Sarano M, et al. Dobutamine stress echocardiography for management of low-flow, low-gradient aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:475–85.
 26. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2022;43:561–632.
 27. Monin J, Quere J, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation*. 2003;108:319–24.
 28. Quere J, Monin J, Levy F, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, et al. Influence of preoperative left ventricular contractile reserve on postoperative ejection fraction in low-gradient aortic stenosis. *Circulation*. 2006;113:1738–44.
 29. Tribouilloy C, Levy F, Rusinaru D, Gueret P, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *Circulation*. 2009;53:1865–73.
 30. Hachida Z, Dumesnil J, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation*. 2007;115:2858–64.
 31. Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal S, et al. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1202–13.
 32. Pawade T, Clavel MA, Tribouilloy C, Dreyfus J, Mathieu T, Tastet L, et al. Computed tomography aortic valve calcium scoring in patients with aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11:e007146.
 33. Rafique A, Biner S, Ray I, Forrester J, Tolstrup K, Siegel R. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2009;104:972–7.
 34. Marechaux S, Hachicha Z, Bellouin A, Dumesnil J, Meimoun P, Pasquet A, et al. Usefulness of

- exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 2010;31:1390–7.
35. Blanke P, Weir-McCall J, Achenbach S, Al. E. Computed tomography imaging in the context of Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)/Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR): an expert consensus document of the society of cardiovascular computed tomography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:1–24.
 36. Strong C, Ferreira A, Teles R. Diagnostic accuracy of computed tomography angiography for the exclusion of coronary artery disease in candidates for transcatheter aortic valve implantation. *Sci Rep*. 2019;9:19942.
 37. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87–165.
 38. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, et al. Natriuretic peptides predict symptomfree survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation*. 2004;109:2302–8.
 39. Treibel TA, Lopez B, Gonzalez A, Menacho K, Schofield R, Ravassa S, et al. Reappraising myocardial fibrosis in severe aortic stenosis: an invasive and noninvasive study in 133 patients. *Eur Heart J*. 2018;699–709.
 40. Ternacle J, Krapf L, Mohty D, Magne J, Nguyen A, Galat A, et al. Aortic stenosis and cardiac amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2638–51.
 41. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–726.
 42. Kapadia S, Stewart W, Anderson W, Al. E. Outcomes of inoperable symptomatic aortic stenosis patients not undergoing aortic valve replacement: insight into the impact of balloon aortic valvuloplasty from the PARTNER trial (Placement of AoRtic TraNscathetER Valve trial). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:324–33.
 43. Alkhouli M, Zack C, Sarraf M, Riyaz B, Nishimura R, Eleid M, et al. Morbidity and Mortality Associated With Balloon Aortic Valvuloplasty: A National Perspective. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10:e004481.
 44. Carroll J, Mack M, Vemulapalli S, Hermann H, Gleason T, Hanzel G, et al. STS-ACC TVT Registry for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2492–516.
 45. Leon M, Smith C, Mack M, Miller D, Moses J, Svensson L, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597–607.
 46. Mack M, Leon M, Smith C, Miller D, Moses J, Tuzcu E, et al. 5-Year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:2477–84.
 47. Gleason T, Reardon M, Popma J, Deeb G, Yakubov S, Lee S, et al. 5-Year outcomes of self-expanding transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2687–96.
 48. Leon M, Smith C, Mack M, Makkar R, Svensson L, Kodali S, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2016;(374):1609–20.
 49. Reardon M, Van Mieghem N, Popma J, Kleiman N, Sondergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2017;(376):1321–31.
 50. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*.

- 2019;380(18):1695–705.
51. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O’Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1706–15.
 52. Bowdish M, D’Agostino R, Thourani V, et al. The society of thoracic surgeons adult cardiac surgery database: .2020 update on outcomes and research. *Ann Thorac Surg*. 2020;(109):1646–55.
 53. Barreto-Filho J, Wang Y, Dodson J, et al. Trends in aortic valve replacement for elderly patients in the United States, 1999-2011. *J Am Med Assoc*. 2013;310:2078–85.
 54. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006–8.
 55. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Nercolini D, et al. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: Mid-term follow-up from the initial feasibility studies: The French experience. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(6):1214–23.
 56. Kodali SK, O’Neill WW, Moses JW, Hanzel G, Kirtane A, Leon MB. Early and Late (One Year) Outcomes Following Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Severe Aortic Stenosis (from the United States REVIVAL Trial). *Am J Cardiol*. 2011;107(7):1058–64.
 57. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P, et al. Percutaneous Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis in High-Risk Patients Using the Second- and Current Third-Generation Self-Expanding CoreValve Prosthesis. Device Success and 30-Day Clinical Outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):69–76.
 58. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): A randomised controlled trial. *Lancet [Internet]*. 2015;385(9986):2485–91. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60290-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60290-2)
 59. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1790–8.
 60. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High Risk Patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187–98.
 61. Ahmad Y, Howard JP, Arnold AD, Madhavan M V., Cook CM, Alu M, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in lower-risk and higher-risk patients: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J [Internet]*. 2023;44(10):836–52. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac642>
 62. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Pibarot P, Hahn RT, Genereux P, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Low-Risk Patients at Five Years. *N Engl J Med [Internet]*. 2023 Oct 24 [cited 2023 Nov 15]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37874020>
 63. Forrest JK, Deeb GM, Yakubov SJ, Gada H, Mumtaz MA, Ramlawi B, et al. 4-Year Outcomes of Patients With Aortic Stenosis in the Evolut. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2023;0–2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.813>
 64. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, et al. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2020;382(9):799–809.
 65. Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Araoz PA, et al. The Complex Nature of Discordant Severe Calcified Aortic Valve Disease Grading: New Insights From Combined Doppler Echocardiographic and Computed Tomographic Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 17;62(24):2329–38.

66. Ewe SH, Ng ACT, Schuijf JD, Van Der Kley F, Colli A, Palmen M, et al. Location and Severity of Aortic Valve Calcium and Implications for Aortic Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2011 Nov 15;108(10):1470–7.
67. Mack MJ, Brennan JM, Brindis R, Carroll J, Edwards F, Grover F, et al. Outcomes Following Transcatheter Aortic Valve Replacement in the United States. *JAMA* [Internet]. 2013 Nov 20 [cited 2023 Nov 18];310(19):2069–77. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1779535>
68. Ribeiro HB, Webb JG, Makkar RR, Cohen MG, Kapadia SR, Kodali S, et al. Predictive Factors, Management, and Clinical Outcomes of Coronary Obstruction Following Transcatheter Aortic Valve Implantation: Insights From a Large Multicenter Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 22;62(17):1552–62.
69. Gleason TG, Schindler JT, Hagberg RC, Deeb GM, Adams DH, Conte J V., et al. Subclavian/Axillary Access for Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement Renders Equivalent Outcomes as Transfemoral. *Ann Thorac Surg*. 2018 Feb 1;105(2):477–83.
70. Greenbaum AB, Babaliaros VC, Chen MY, Stine AM, Rogers T, O'Neill WW, et al. Transcaval Access and Closure for Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Prospective Investigation. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Feb 7;69(5):511–21.
71. Leon MB, Mack MJ. Transcatheter Aortic Valve Replacement. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Bhatt DL, Solomon SD, editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 12th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022. p. 1430–40.
72. SAPIEN 3 Edwards Valve. Edwards Lifesciences. [Internet]. [cited 2023 Nov 19]. Available from: <https://www.edwards.com/es/devices/heart-valves/transcatheter-Sapien-3>
73. Evolut FX. Medtronic [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 19]. Available from: <https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/cardiovascular/transcatheter-aortic-heart-valves/evolut-fx.html>
74. Abdel-Wahab M, Mehili J, Frerker C, Neumann FJ, Kurz T, Tölg R, et al. Comparison of Balloon-Expandable vs Self-expandable Valves in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: The CHOICE Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2014 Apr 16 [cited 2023 Nov 19];311(15):1503–14. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1854355>
75. Boston Scientific Announces LOTUS Edge™ Aortic Valve System Voluntary Recall and Product Discontinuation [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 20]. Available from: https://news.bostonscientific.com/2020-11-17-Boston-Scientific-Announces-LOTUS-Edge-TM-Aortic-Valve-System-Voluntary-Recall-and-Product-Discontinuation?_gl=1*1bmjwjo*_ga*MTAxNDc1MDkuMTcwMDQ3NDgwNg..*_ga_759NN7RMMK*MTcwMDQ3NDgwNi4xLjAuMTcwMDQ3NDgwNi4wLjAuM
76. Portico with new FlexNav TAVI system. Abbot. [Internet]. [cited 2023 Nov 20]. Available from: <https://www.cardiovascular.abbott/int/en/hcp/products/structural-heart/portico-aortic-valve.html>
77. Allegra Transcatheter Heart Valve. New Valve Technology. [Internet]. [cited 2023 Nov 20]. Available from: <https://www.biosensors.com/intl/allegra-allegra-tavi-system>
78. Accurate Neo TAVI system. Boston Scientific. [Internet]. [cited 2023 Nov 20]. Available from: <https://www.bostonscientific.com/es-CL/productos/valvula-cardiaca-por-cateter/acurate-tavi-sistema-valvula-aortica.html>
79. JenaValve. Trilogy System. [Internet]. [cited 2023 Nov 20]. Available from: <https://jenavalve.com/trilogy-system/>
80. Venus A Valve. MedTech. [Internet]. [cited 2023 Nov 20]. Available from: <https://www.venusmedtech.com/index.php/list-44>

81. Hydra Valve. SMT. [Internet]. [cited 2023 Nov 20]. Available from: <https://smtpl.com/hydra-thv>
82. Aidietis A, Srimahachota S, Dabrowski M, Bilkis V, Buddhari W, Cheung GSH, et al. 30-Day and 1-Year Outcomes With HYDRA Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve: The Hydra CE Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022 Jan 10;15(1):93–104.
83. Myval Transcatheter Heart Valve, Meril Life Sciences [Internet]. 2020 [cited 2024 Jan 4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28089155/>
84. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J*. 2023;3948–4042.
85. Holmes DR, MacK MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012 Mar 27 [cited 2023 Nov 22];59(13):1200–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22300974/>
86. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609–20.
87. Babaliaros V, Devireddy C, Lerakis S, Leonardi R, Iturra SA, Mavromatis K, et al. Comparison of transfemoral transcatheter aortic valve replacement performed in the catheterization laboratory (minimalist approach) versus hybrid operating room (standard approach): outcomes and cost analysis. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2014 [cited 2023 Nov 22];7(8):898–904. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25086843/>
88. Martin GP, Sperrin M, Bagur R, de Belder MA, Buchan I, Gunning M, et al. Pre-Implantation Balloon Aortic Valvuloplasty and Clinical Outcomes Following Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Propensity Score Analysis of the UK Registry. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2017 [cited 2023 Nov 22];6(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28214795/>
89. Maniotis C, Andreou C, Karalis I, Koutouzi G, Agelaki M, Koutouzis M. A systematic review on the safety of Prostar XL versus ProGlide after TAVR and EVAR. *Cardiovasc Revasc Med* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Nov 22];18(2):145–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27887905/>
90. De Palma R, Settergren M, Rück A, Linder R, Saleh N. Impact of percutaneous femoral arteriotomy closure using the MANTATM device on vascular and bleeding complications after transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 Nov 22];92(5):954–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29575678/>
91. Ojeda S, González-Manzanares R, Jiménez-Quevedo P, Piñón P, Asmarats L, Amat-Santos I, et al. Coronary Obstruction After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights From the Spanish TAVI Registry. *Cardiovasc Interv* [Internet]. 2023 May 22 [cited 2023 Nov 20];16(10):1208–17. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jcin.2023.03.024>
92. Palmerini T, Chakravarty T, Saia F, Bruno AG, Bacchi-Reggiani ML, Marrozzini C, et al. Coronary Protection to Prevent Coronary Obstruction During TAVR: A Multicenter International Registry. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2020 Mar 23 [cited 2023 Nov 20];13(6):739–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32061608/>
93. De Backer O, Arnous S, Sandholt B, Brooks M, Biasco L, Franzen O, et al. Safety and efficacy of using the Viabahn endoprosthesis for percutaneous treatment of vascular access complications after transfemoral aortic valve implantation. *Am J Cardiol* [Internet]. 2015 [cited 2023 Nov 20];115(8):1123–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25728645/>
94. Kapadia SR, Huded CP, Kodali SK, Svensson LG, Tuzcu EM, Baron SJ, et al. Stroke After Surgical Versus Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement in the PARTNER Trial. *J Am*

- Coll Cardiol. 2018;72(20):2415–26.
95. Rodés-Cabau J, Dumont E, Boone RH, Larose E, Bagur R, Gurvitch R, et al. Cerebral embolism following transcatheter aortic valve implantation: Comparison of transfemoral and transapical approaches. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(1):18–28.
 96. Kapadia SR, Kodali S, Makkar R, Mehran R, Lazar RM, Zivadinov R, et al. Protection Against Cerebral Embolism During Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(4):367–77.
 97. Kalogerias K, Ruparelia N, Kabir T, Jabbour R, Naganuma T, Vavuranakis M, et al. Comparison of the self-expanding Evolut-PRO transcatheter aortic valve to its predecessor Evolut-R in the real world multicenter ATLAS registry. *Int J Cardiol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Nov 20];310:120–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32139239/>
 98. Rodés-Cabau J, Kahlert P, Neumann FJ, Schymik G, Webb JG, Amarenco P, et al. Feasibility and exploratory efficacy evaluation of the embrella embolic deflector system for the prevention of cerebral emboli in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: The PROTAVI-C pilot study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(10):1146–55.
 99. Regueiro A, Altisent OAJ, Del Trigo M, Campelo-Parada F, Puri R, Urena M, et al. Impact of New-Onset Left Bundle Branch Block and Periprocedural Permanent Pacemaker Implantation on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2023 Nov 20];9(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27169577/>
 100. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, Svensson LG, Lemos PA, Fraccaro C, et al. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 Apr 16 [cited 2023 Nov 20];61(15):1585–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23500308/>
 101. Cruz-Gonzalez I, Rama-Merchan JC, Calvert PA, Rodríguez-Collado J, Barreiro-Pérez M, Martín-Moreiras J, et al. Percutaneous Closure of Paravalvular Leaks: A Systematic Review. *J Interv Cardiol* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2019 Sep 8];29(4):382–92. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/joic.12295>
 102. Julien HM, Stebbins A, Vemulapalli S, Nathan AS, Eneanya ND, Groeneveld P, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes of Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights From the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry–Transcatheter Valve Therapy Registry. *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Nov 20];14(4):E010032. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.010032>
 103. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Feindel CM, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation for the Treatment of Severe Symptomatic Aortic Stenosis in Patients at Very High or Prohibitive Surgical Risk: Acute and Late Outcomes of the Multicenter Canadian Experience. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 16;55(11):1080–90.
 104. Barbash IM, Dvir D, Ben-Dor I, Badr S, Okubagzi P, Torguson R, et al. Prevalence and effect of myocardial injury after transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2023 Nov 20];111(9):1337–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23415511/>
 105. Ribeiro HB, Larose É, De La Paz Ricapito M, Le Ven F, Nombela-Franco L, Urena M, et al. Myocardial injury following transcatheter aortic valve implantation: insights from delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance. *EuroIntervention* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2023 Nov 20];11(2):205–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26093839/>
 106. Carrabba N, Valenti R, Migliorini A, Vergara R, Parodi G, Antoniucci D. Prognostic value of myocardial injury following transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* [Internet].

- 2013 May 15 [cited 2023 Nov 20];111(10):1475–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23465097/>
107. del Val D, Panagides V, Mestres CA, Miró JM, Rodés-Cabau J. Infective Endocarditis After Transcatheter Aortic Valve Replacement: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Jan 31;81(4):394–412.
108. Rodés-Cabau J, Masson JB, Welsh RC, Garcia del Blanco B, Pelletier M, Webb JG, et al. Aspirin Versus Aspirin Plus Clopidogrel as Antithrombotic Treatment Following Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Balloon-Expandable Valve: The ARTE (Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) Randomized Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017 Jul 10;10(13):1357–65.
109. Dangas GD, Tijssen JGP, Wöhrle J, Søndergaard L, Gilard M, Möllmann H, et al. A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jan 9 [cited 2023 Nov 23];382(2):120–9. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911425>
110. Foroutan F, Guyatt GH, O'Brien K, Bain E, Stein M, Bhagra S, et al. Prognosis after surgical replacement with a bioprosthetic aortic valve in patients with severe symptomatic aortic stenosis: systematic review of observational studies. *BMJ* [Internet]. 2016 [cited 2023 Nov 23];354. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27683072/>
111. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation* [Internet]. 2009 Feb 24 [cited 2023 Nov 23];119(7):1034–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19237674/>
112. Jørgensen TH, Thyregod HGH, Ihlemann N, Nissen H, Petursson P, Kjeldsen BJ, et al. Eight-year outcomes for patients with aortic valve stenosis at low surgical risk randomized to transcatheter vs. surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J* [Internet]. 2021 Aug 7 [cited 2023 Nov 23];42(30):2912–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34179981/>
113. Blackman DJ, Saraf S, MacCarthy PA, Myat A, Anderson SG, Malkin CJ, et al. Long-Term Durability of Transcatheter Aortic Valve Prostheses. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2019 Feb 12 [cited 2023 Nov 23];73(5):537–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30732706/>
114. Yoon SH, Lefèvre T, Ahn JM, Perlman GY, Dvir D, Latib A, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement With Early- and New-Generation Devices in Bicuspid Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2016 Sep 13 [cited 2023 Nov 26];68(11):1195–205. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27609682/>
115. Forrest JK, Ramlawi B, Deeb GM, Zahr F, Song HK, Kleiman NS, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Low-risk Patients With Bicuspid Aortic Valve Stenosis. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Nov 26];6(1):50–7. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2771461>
116. De Backer O, Pilgrim T, Simonato M, Mackensen GB, Fiorina C, Veulemanns V, et al. Usefulness of Transcatheter Aortic Valve Implantation for Treatment of Pure Native Aortic Valve Regurgitation. *Am J Cardiol*. 2018;122(6):1028–35.
117. Adam M, Tamm A, Wienemann H, Unbehaun A, Klein C, Arnold M, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement for Isolated Aortic Regurgitation Using a New Self-Expanding TAVR System. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2023;16(16):1965–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2023.07.038>
118. Faroux L, Guimaraes L, Wintzer-Wehekind J, Junquera L, Ferreira-Neto AN, del Val D, et al. Coronary Artery Disease and Transcatheter Aortic Valve Replacement: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2019 Jul 23 [cited 2023 Nov 26];74(3):362–72. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2019.06.012>
119. Witberg G, Zusman O, Codner P, Assali A, Kornowski R. Impact of Coronary Artery Revascularization Completeness on Outcomes of Patients With Coronary Artery Disease

- Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis of Studies Using the Residual SYNTAX Score (Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery). *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2023 Nov 26];11(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29870384/>
120. Sedaghat A, Sinning JM, Vasa-Nicotera M, Ghanem A, Hammerstingl C, Grube E, et al. The revised EuroSCORE II for the prediction of mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2013 Nov 23 [cited 2023 Nov 23];102(11):821–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00392-013-0596-8>
121. D'Ascenzo F, Ballocca F, Moretti C, Barbanti M, Gasparetto V, Mennuni M, et al. Inaccuracy of available surgical risk scores to predict outcomes after transcatheter aortic valve replacement. *J Cardiovasc Med* [Internet]. 2013 Dec [cited 2023 Nov 23];14(12):894–8. Available from: https://journals.lww.com/jcardiovascularmedicine/fulltext/2013/12000/inaccuracy_of_available_surgical_risk_scores_to.6.aspx
122. Durand E, Borz B, Godin M, Tron C, Litzler PY, Bessou JP, et al. Performance analysis of EuroSCORE II compared to the original logistic EuroSCORE and STS scores for predicting 30-day mortality after transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol* [Internet]. 2013 Mar 15 [cited 2023 Nov 23];111(6):891–7. Available from: <http://www.ajconline.org/article/S0002914912024903/fulltext>
123. Kötting J, Schiller W, Beckmann A, Schäfer E, Döbler K, Hamm C, et al. German Aortic Valve Score: a new scoring system for prediction of mortality related to aortic valve procedures in adults. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2013 May [cited 2023 Nov 23];43(5):971–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23477927/>
124. Iung B, Laouénan C, Himbert D, Eltchaninoff H, Chevreul K, Donzeau-Gouge P, et al. Predictive factors of early mortality after transcatheter aortic valve implantation: individual risk assessment using a simple score. *Heart* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2023 Nov 23];100(13):1016–23. Available from: <https://heart.bmj.com/content/100/13/1016>
125. Capodanno D, Barbanti M, Tamburino C, D'Errigo P, Ranucci M, Santoro G, et al. A Simple Risk Tool (the OBSERVANT Score) for Prediction of 30-Day Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol*. 2014 Jun 1;113(11):1851–8.
126. Seiffert M, Sinning JM, Meyer A, Wilde S, Conradi L, Vasa-Nicotera M, et al. Development of a risk score for outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2014 Mar 19 [cited 2023 Nov 23];103(8):631–40. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00392-014-0692-4>
127. Martin GP, Sperrin M, Ludman PF, De Belder MA, Redwood SR, Townsend JN, et al. Novel United Kingdom prognostic model for 30-day mortality following transcatheter aortic valve implantation. *Heart* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Nov 23];104(13):1109–16. Available from: <https://heart.bmj.com/content/104/13/1109>
128. Lantelme P, Eltchaninoff H, Rabilloud M, Souteyrand G, Dupré M, Spaziano M, et al. Development of a Risk Score Based on Aortic Calcification to Predict 1-Year Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Jan 1;12(1):123–32.
129. Kjørnås D, Dahle G, Schirmer | Henrik, Malm S, Eidet J, Aaberge L, et al. Risk scores for prediction of 30-day mortality after transcatheter aortic valve implantation: Results from a two-center study in Norway. *Heal Sci Reports* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Nov 23];4(2):e283. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hsr2.283>
130. Diccionario de términos médicos. Real Academia Nacional de Medicina Española. [Internet]. 2012 [cited 2023 Oct 30]. Available from: https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=inteligencia artificial
131. Merriam-Webster Dictionary [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 30]. Available from: <https://www.merriam-webster.com/dictionary/artificial intelligence>

132. Poplin R, Varadarajan A V., Blumer K, Liu Y, McConnell M V., Corrado GS, et al. Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning. *Nat Biomed Eng* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2023 Oct 30];2(3):158–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31015713/>
133. Gupta MD, Kunal S, Girish MP, Gupta A, Yadav R. Artificial intelligence in cardiology: The past, present and future. *Indian Heart J*. 2022 Jul 1;74(4):265–9.
134. Watson X, D'Souza J, Cooper D, Markham R. Artificial intelligence in cardiology: fundamentals and applications. *Intern Med J* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2023 Oct 30];52(6):912–20. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/imj.15562>
135. Cawsey AJ, Webber BL, Jones RB. Natural Language Generation in Health Care. *J Am Med Informatics Assoc* [Internet]. 1997 [cited 2023 Nov 2];4(6):473. Available from: </pmc/articles/PMC61265/>
136. Hernández Medrano I, Tello Guijarro J, Belda C, Ureña A, Salcedo I, Espinosa-Anke L, et al. Savana: Re-using Electronic Health Records with Artificial Intelligence. *Int J Interact Multimed Artif Intell* [Internet]. 2018 [cited 2023 Nov 2];4(7):8. Available from: <https://reunir.unir.net/handle/123456789/11903>
137. Ng T, Chew L, Yap CW. A clinical decision support tool to predict survival in cancer patients beyond 120 days after palliative chemotherapy. *J Palliat Med* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2023 Nov 2];15(8):863–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22690950/>
138. Delen D, Oztekin A, Kong Z. A machine learning-based approach to prognostic analysis of thoracic transplantations. *Artif Intell Med* [Internet]. 2010 May [cited 2023 Nov 2];49(1):33–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20153956/>
139. Cai X, Perez-Concha O, Coiera E, Martin-Sanchez F, Day R, Roffe D, et al. Real-time prediction of mortality, readmission, and length of stay using electronic health record data. *J Am Med Inform Assoc* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2023 Nov 2];23(3):553–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26374704/>
140. Bhuva AN, Bai W, Lau C, Davies RH, Ye Y, Bulluck H, et al. A Multicenter, Scan-Rescan, Human and Machine Learning CMR Study to Test Generalizability and Precision in Imaging Biomarker Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2023 Nov 2];12(10). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCIMAGING.119.009214>
141. Narula S, Shameer K, Salem Omar AM, Dudley JT, Sengupta PP. Machine-Learning Algorithms to Automate Morphological and Functional Assessments in 2D Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2016 Nov 29 [cited 2023 Nov 2];68(21):2287–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884247/>
142. van Assen M, Razavi AC, Whelton SP, De Cecco CN. Artificial intelligence in cardiac imaging: where we are and what we want. *Eur Heart J* [Internet]. 2023 Feb 14 [cited 2023 Nov 2];44(7):541–3. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac700>
143. Moustiris GP, Hiridis SC, Deliparaschos KM, Konstantinidis KM. Evolution of autonomous and semi-autonomous robotic surgical systems: a review of the literature. *Int J Med Robot* [Internet]. 2011 [cited 2023 Nov 2];7(4):375–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21815238/>
144. Elek R, Daniel Nagy T, Nagy DA, Kronreif G, Rudas IJ, Haidegger T. Recent trends in automating robotic surgery. *INES 2016 - 20th Jubil IEEE Int Conf Intell Eng Syst Proc*. 2016 Aug 26;27–32.
145. Harnad S. The symbol grounding problem. *Phys D Nonlinear Phenom*. 1990 Jun 1;42(1–3):335–46.
146. Dehghani Soufi M, Samad-Soltani T, Shams Vahdati S, Rezaei-Hachesu P. Decision support system for triage management: A hybrid approach using rule-based reasoning and fuzzy logic. *Int J Med Inform* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Oct 30];114:35–44. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29673601/>
147. Maria BL, Lambay FA, Dankel D, Chakravarthy S, Tufekci S, Marcus R, et al. XNEOr: development and evaluation of an expert system to improve the quality and cost of decision-making in neuro-oncology. *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care* [Internet]. 1994 [cited 2023 Oct 30];678. Available from: </pmc/articles/PMC2247728/?report=abstract>
 148. Tocimáková Z, Pusztová L, Paralič J, Pella D. Case-Based Reasoning for Support of the Diagnostics of Cardiovascular Diseases. *Stud Health Technol Inform* [Internet]. 2020 Jun 16 [cited 2023 Oct 30];270:537–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32570441/>
 149. Garnelo M, Shanahan M. Reconciling deep learning with symbolic artificial intelligence: representing objects and relations. *Curr Opin Behav Sci*. 2019 Oct 1;29:17–23.
 150. Engelbrecht AP. Appendix A: Optimization Theory. In: *Computational Intelligence*. Wiley; 2007. p. 551–79.
 151. Lin YK, Chou YY. A hybrid genetic algorithm for operating room scheduling. *Health Care Manag Sci* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Oct 31];23(2):249–63. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10729-019-09481-5>
 152. Mitchell TM. Machine Learning. Introduction. In: *Machine Learning*. 1st ed. Illinois: Mc Graw Hill; 1997. p. 1–20.
 153. Marcinkevičs R, Vogt JE. Interpretability and Explainability: A Machine Learning Zoo Mini-tour. 2020 Dec 3 [cited 2023 Nov 9]; Available from: <https://arxiv.org/abs/2012.01805v2>
 154. Dorado-Díaz PI, Sampedro-Gómez J, Vicente-Palacios V, Sánchez PL. Aplicaciones de la inteligencia artificial en cardiología: el futuro ya está aquí. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Oct 31];72(12):1065–75. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es-aplicaciones-inteligencia-artificial-cardiologia-el-articulo-S0300893219302507>
 155. Chen M, Decary M. Artificial intelligence in healthcare: An essential guide for health leaders. *Healthc Manag Forum* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Nov 2];33(1):10–8. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0840470419873123>
 156. Mamprin M, Zelis JM, Tonino PAL, Zinger S, De With PHN. Decision trees for predicting mortality in transcatheter aortic valve implantation. *Bioengineering*. 2021;8(2):1–17.
 157. Sulaiman S, Kawsara A, Mahayni AA, El Sabbagh A, Singh M, Crestanello J, et al. Development and Validation of a Machine Learning Score for Readmissions After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *JACC Adv*. 2022;1(3):100060.
 158. Johnson KW, Torres Soto J, Glicksberg BS, Shameer K, Miotto R, Ali M, et al. Artificial Intelligence in Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(23):2668–79.
 159. Breiman L. Random forests. *Mach Learn* [Internet]. 2001 Oct [cited 2023 Nov 6];45(1):5–32. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1010933404324>
 160. Friedman JH. Stochastic gradient boosting. *Comput Stat Data Anal*. 2002 Feb 28;38(4):367–78.
 161. Bzdok D, Altman N, Krzywinski M. Points of Significance: Statistics versus machine learning. *Nat Methods* [Internet]. 2018;15(4):233–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nmeth.4642>
 162. Yang S, Kweon J, Roh JH, Lee JH, Kang H, Park LJ, et al. Deep learning segmentation of major vessels in X-ray coronary angiography. *Sci Reports* 2019 91 [Internet]. 2019 Nov 15 [cited 2023 Nov 7];9(1):1–11. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-53254-7>
 163. Zhou H, Sun P, Ha S, Lundine D, Xiong G. Watertight modeling and segmentation of bifurcated Coronary arteries for blood flow simulation using CT imaging. *Comput Med Imaging Graph*.

- 2016 Oct 1;53:43–53.
164. Du T, Xie L, Zhang H, Liu X, Wang X, Chen D, et al. Training and validation of a deep learning architecture for the automatic analysis of coronary angiography. *EuroIntervention*. 2021 May 1;17(1):32–40.
 165. Davies J. CEREBRIA-1: machine learning vs expert human opinion to determine physiologically optimized coronary revascularization strategies. In: *Tanscatheter Cardiovascular Therapeutics*. San Diego, California; 2018.
 166. Roguin A, Abu Dogosh A, Feld Y, Konigstein M, Lerman A, Koifman E. Early Feasibility of Automated Artificial Intelligence Angiography Based Fractional Flow Reserve Estimation. *Am J Cardiol* [Internet]. 2021 Jan 15 [cited 2023 Nov 7];139:8–14. Available from: <http://www.ajconline.org/article/S0002914920310961/fulltext>
 167. Cho H, Lee JG, Kang SJ, Kim WJ, Choi SY, Ko J, et al. Angiography-based machine learning for predicting fractional flow reserve in intermediate coronary artery lesions. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2019 Feb 19 [cited 2023 Nov 7];8(4). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/JAHA.118.011685>
 168. Hatfaludi CA, Tache IA, Ciuşdel CF, Puiu A, Stoian D, Itu LM, et al. Towards a Deep-Learning Approach for Prediction of Fractional Flow Reserve from Optical Coherence Tomography. *Appl Sci* 2022, Vol 12, Page 6964 [Internet]. 2022 Jul 9 [cited 2023 Nov 7];12(14):6964. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3417/12/14/6964/htm>
 169. Cha JJ, Son TD, Ha J, Kim JS, Hong SJ, Ahn CM, et al. Optical coherence tomography-based machine learning for predicting fractional flow reserve in intermediate coronary stenosis: a feasibility study. *Sci Reports* 2020 101 [Internet]. 2020 Nov 24 [cited 2023 Nov 8];10(1):1–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-77507-y>
 170. Kim YW, Yu HJ, Kim JS, Ha J, Choi J, Lee JS. Coronary artery decision algorithm trained by two-step machine learning algorithm. *RSC Adv* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Nov 8];10(7):4014. Available from: [/pmc/articles/PMC9048707/](https://pubs.rsc.org/en/article/c09ad48707)
 171. Yuki Katagiri MP, Yuichiro Hosoi M, Hiroki Bota M, Ken Kuroda M, Yutaro Kasai M, Kohei Ishikawa M, et al. Artificial Intelligence vs Visual Assessment of Calcified Plaque in Coronary Artery Using Optical Coherence Tomography. *JACC Adv* [Internet]. 2022 Oct [cited 2023 Nov 8];1(4):100080. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacadv.2022.100080>
 172. Kim G, Lee JG, Kang SJ, Ngyuen P, Kang DY, Lee PH, et al. Prediction of FFR from IVUS images using machine learning. *Lect Notes Comput Sci (including Subser Lect Notes Artif Intell Lect Notes Bioinformatics)* [Internet]. 2018 [cited 2023 Nov 8];11043 LNCS:73–81. Available from: https://www.researchgate.net/publication/328309423_Prediction_of_FFR_from_IVUS_Images_Using_Machine_Learning_7th_Joint_International_Workshop_CVII-STENT_2018_and_Third_International_Workshop_LABELS_2018_Held_in_Conjunction_with_MICCAI_2018_Granada_Spa
 173. Hae H, Kang SJ, Kim WJ, Choi SY, Lee JG, Bae Y, et al. Machine learning assessment of myocardial ischemia using angiography: Development and retrospective validation. *PLOS Med* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 Nov 8];15(11):e1002693. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002693>
 174. Lee JG, Ko J, Hae H, Kang SJ, Kang DY, Lee PH, et al. Intravascular ultrasound-based machine learning for predicting fractional flow reserve in intermediate coronary artery lesions. *Atherosclerosis* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Nov 8];292:171–7. Available from: <http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021915019315527/fulltext>
 175. Karády J, Ntalas I, Prendergast B, Blauth C, Niederer S, Maurovich-Horvat P, et al. Transcatheter mitral valve replacement in mitral annulus calcification – “The art of computer simulation.” *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018 Mar 1;12(2):153–7.
 176. de Jaegere P, Rajani R, Prendergast B, Van Mieghem NM. Patient-Specific Computer Modeling

- for the Planning of Transcatheter Mitral Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Aug 21;72(8):956–8.
177. Jungen C, Zeus T, Balzer J, Eickholt C, Petersen M, Kehmeier E, et al. Left Atrial Appendage Closure Guided by Integrated Echocardiography and Fluoroscopy Imaging Reduces Radiation Exposure. *PLoS One* [Internet]. 2015 Oct 14 [cited 2023 Nov 8];10(10). Available from: [/pmc/articles/PMC4605826/](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140526)
 178. Balzer J, Zeus T, Hellhammer K, Veulemans V, Eschenhagen S, Kehmeier E, et al. Initial clinical experience using the EchoNavigator® -system during structural heart disease interventions. *World J Cardiol*. 2015;7(9):562.
 179. Siemens healthineers receives FDA clearance for TrueFusion Structural Heart Disease Feature [Internet]. 2017. [cited 2023 Nov 8]. Available from: <https://www.siemens-healthineers.com/en-us/news/fdaclearanceoftruefusionfeature.html>
 180. Khera R, Haimovich J, Bs NH, Mcnamara R, Spertus JA, Desai N, et al. Machine-learning to Improve Prediction of Mortality following Acute Myocardial Infarction: An Assessment in the NCDR-Chest Pain-Myocardial Infarction Registry. *bioRxiv* [Internet]. 2019 Feb 5 [cited 2023 Nov 8];540369. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/540369v1>
 181. Kwon J myoung, Jeon KH, Kim HM, Kim MJ, Lim S, Kim KH, et al. Deep-learning-based risk stratification for mortality of patients with acute myocardial infarction. *PLoS One* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2023 Nov 8];14(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31671144/>
 182. Mortazavi BJ, Bucholz EM, Desai NR, Huang C, Curtis JP, Masoudi FA, et al. Comparison of Machine Learning Methods With National Cardiovascular Data Registry Models for Prediction of Risk of Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2019 Jul 10 [cited 2023 Nov 8];2(7). Available from: [/pmc/articles/PMC6624806/](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.0710)
 183. Sampedro-Gómez J, Dorado-Díaz PI, Vicente-Palacios V, Sánchez-Puente A, Jiménez-Navarro M, San Roman JA, et al. Machine Learning to Predict Stent Restenosis Based on Daily Demographic, Clinical, and Angiographic Characteristics. *Can J Cardiol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Nov 8];36(10):1624–32. Available from: <http://onlinecjc.ca/article/S0828282X20300726/fulltext>
 184. Buccheri S, Capodanno D, Barbanti M, Popolo Rubbio A, Di Salvo ME, Scandura S, et al. A Risk Model for Prediction of 1-Year Mortality in Patients Undergoing MitraClip Implantation. *Am J Cardiol* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2023 Nov 8];119(9):1443–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28274574/>
 185. Zheng Y, John M, Liao R, Nöttling A, Boese J, Kempfert J, et al. Automatic aorta segmentation and valve landmark detection in C-Arm CT for transcatheter aortic valve implantation. *IEEE Trans Med Imaging*. 2012;31(12):2307–21.
 186. Al WA, Jung HY, Yun ID, Jang Y, Park HB, Chang HJ. Automatic aortic valve landmark localization in coronary CT angiography using colonial walk. *PLoS One* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Nov 8];13(7):e0200317. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0200317>
 187. Noothout JMH, De Vos BD, Wolterink JM, Leiner T. CNN-based Landmark Detection in Cardiac CTA Scans.
 188. Theriault-Lauzier P, Alsosaimi H, Mousavi N, Buithieu J, Spaziano M, Martucci G, et al. Recursive multiresolution convolutional neural networks for 3D aortic valve annulus planimetry. *Int J Comput Assist Radiol Surg* [Internet]. 2020;15(4):577–88. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11548-020-02131-0>
 189. Astudillo P, Mortier P, Bosmans J, De Backer O, De Jaegere P, Iannaccone F, et al. Automatic Detection of the Aortic Annular Plane and Coronary Ostia from Multidetector Computed Tomography. *J Interv Cardiol*. 2020;2020.
 190. Astudillo P, Mortier P, Bosmans J, De Backer O, De Jaegere P, De Beule M, et al. Enabling

- Automated Device Size Selection for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Interv Cardiol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 9];2019. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31777469/>
191. Biaggi P, Nijhof N, Corti R. Automated anatomical intelligence: Next-generation fusion imaging during structural heart interventions. *Eur Heart J*. 2017;38(18):1412.
 192. Biaggi P, Sager DF, Külling J, Küest S, Wyss C, Hürlimann D, et al. Potential Value of Fusion Imaging and Automated Three-Dimensional Heart Segmentation During Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(4):516-517.e1.
 193. Schultz C, Rodriguez-Olivares R, Bosmans J, Lefèvre T, De Santis G, Bruining N, et al. Patient-specific image-based computer simulation for the prediction of valve morphology and calcium displacement after TAVI with the Medtronic CoreValve and the Edwards SAPIEN valve. *EuroIntervention*. 2016;11(9):1044–52.
 194. Rocatello G, El Faquir N, de Backer O, Swaans MJ, Latib A, Vicentini L, et al. The Impact of Size and Position of a Mechanical Expandable Transcatheter Aortic Valve: Novel Insights Through Computational Modelling and Simulation. *J Cardiovasc Transl Res*. 2019;12(5):435–46.
 195. Wang ZH, Lahoti G, Wang K, Liu S, Zhang C, Wang B, et al. Prediction of paravalvular leak post transcatheter aortic valve replacement using a convolutional neural network. *Proc - Int Symp Biomed Imaging*. 2018 May 23;2018-April:1088–91.
 196. Galli V, Loncaric F, Rocatello G, Astudillo P, Sanchis L, Regueiro A, et al. Towards patient-specific prediction of conduction abnormalities induced by transcatheter aortic valve implantation: a combined mechanistic modelling and machine learning approach. *Eur Hear J - Digit Heal* [Internet]. 2021 Dec 29 [cited 2023 Nov 9];2(4):606–15. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/ehjdh/ztab063>
 197. Rocatello G, El Faquir N, De Santis G, Iannaccone F, Bosmans J, De Backer O, et al. Patient-Specific Computer Simulation to Elucidate the Role of Contact Pressure in the Development of New Conduction Abnormalities after Catheter-Based Implantation of a Self-Expanding Aortic Valve. *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2023 Nov 9];11(2). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005344>
 198. El Faquir N, De Backer O, Bosmans J, Rudolph T, Buzzatti N, Bieliauskas G, et al. Patient-Specific Computer Simulation in TAVR With the Self-Expanding Evolut R Valve. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(15):1803–12.
 199. Hernandez-Suarez DF, Kim Y, Villablanca P, Gupta T, Wiley J, Nieves-Rodriguez BG, et al. Machine Learning Prediction Models for In-Hospital Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(14):1328–38.
 200. Gomes B, Pilz M, Reich C, Leuschner F, Konstandin M, Katus HA, et al. Machine learning-based risk prediction of intrahospital clinical outcomes in patients undergoing TAVI. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2021;110(3):343–56. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01691-0>
 201. Lopes RR, van Mourik MS, Schaft E V., Ramos LA, Baan J, Vendrik J, et al. Value of machine learning in predicting TAVI outcomes. *Netherlands Hear J*. 2019;27(9):443–50.
 202. Agasthi P, Ashraf H, Pujari SH, Girardo ME, Tseng A, Mookadam F, et al. Artificial Intelligence Trumps TAVI2-SCORE and CoreValve Score in Predicting 1-Year Mortality Post-Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Cardiovasc Revascularization Med* [Internet]. 2021;24:33–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2020.08.010>
 203. Mamprin M, Lopes RR, Zelis JM, Tonino PAL, van Mourik MS, Vis MM, et al. Machine learning for predicting mortality in transcatheter aortic valve implantation: An inter-center cross validation study. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021;8(6).
 204. Penso M, Pepi M, Fusini L, Muratori M, Cefalù C, Mantegazza V, et al. Predicting long-term mortality in TAVI patients using machine learning techniques. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021;8(4):1–14.

205. Truong VT, Beyerbach D, Mazur W, Wigle M, Bateman E, Pallerla A, et al. Machine learning method for predicting pacemaker implantation following transcatheter aortic valve replacement. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol*. 2021;44(2):334–40.
206. Tsushima T, Al-Kindi S, Nadeem F, Attizzani GF, Elgudin Y, Markowitz A, et al. Machine Learning Algorithms for Prediction of Permanent Pacemaker Implantation After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Dec 14];14(3):E008941. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCEP.120.008941>
207. Agasthi P, Ashraf H, Pujari SH, Girardo M, Tseng A, Mookadam F, et al. Prediction of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: The role of machine learning. *World J Cardiol* [Internet]. 2023 Mar 26 [cited 2023 Dec 14];15(3):95–105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37033682>
208. Navarese EP, Zhang Z, Kubica J, Andreotti F, Farinaccio A, Bartorelli AL, et al. Development and Validation of a Practical Model to Identify Patients at Risk of Bleeding After TAVR. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(11):1196–206.
209. Iung B, Delgado V, Rosenhek R, Price S, Prendergast B, Wendler O DBM, Tribouilloy C, Evangelista A, Bogachev-Prokophiev A, Apor A, Ince H LC, Popescu BA, Pierard L, Haude M, Hindricks G, Ruschitzka F, Windecker S BJ, Maggioni A, Vahanian A EVII. Contemporary presentation and management of valvular heart disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation*. 2019;140:1156–69.
210. Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, Adebayo OM, Adedoyin RA, Afarideh M, et al. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990-2017. *Circulation*. 2020;141(21):1670–80.
211. Martin B. Leon, M.D., Craig R. Smith, M.D., Michael Mack, M.D., D. Craig Miller, M.D., Jeffrey W. Moses, M.D., Lars G. Svensson, M.D., Ph.D., E. Murat Tuzcu, M.D., John G. Webb, M.D., Gregory P. Fontana, M.D., Raj R. Makkar, M.D., David L. Brown, M.D., Pe MD, Augusto D. Pichard, M.D., Joseph E. Bavaria, M.D., Howard C. Herrmann, M.D., Pamela S. Douglas, M.D., John L. Petersen, M.D., Jodi J. Akin, M.S., William N. Anderson, Ph.D., Duolao Wang, Ph.D., and Stuart Pocock, Ph.D. for the PTI. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597–607.
212. Lopez-Pais J, Otero DL, Muinos PA, Ferreiro RG, Poza MP, Peña FG, et al. TCT-136 Validation of Surgical Risk Scores (EuroSCORE, EuroSCORE II, and STS) Power to Predict Mortality After TAVR. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2019;74(13):B135. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.186>
213. Al-Azizi K, Shih E, DiMaio JM, Squiers JJ, Moubarak G, Kluis A, et al. Assessment of TVT and STS Risk Score Performances in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv* [Internet]. 2023;2(3):100600. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jscai.2023.100600>
214. Iung B, Laouénan C, Himbert D, Eltchaninoff H, Chevreul K, Donzeau-Gouge P, et al. Predictive factors of early mortality after transcatheter aortic valve implantation: Individual risk assessment using a simple score. *Heart*. 2014;100(13):1016–23.
215. Capodanno D, Barbanti M, Tamburino C, D'Errigo P, Ranucci M, Santoro G, et al. A simple risk tool (the OBSERVANT score) for prediction of 30-day mortality after transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol* [Internet]. 2014;113(11):1851–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.03.014>
216. Deo RC. Machine learning in medicine. *Circulation*. 2015;132(20):1920–30.
217. Abdul Ghffar Y, Osman M, Shrestha S, Shaikat F, Kagiya N, Alkhouli M, et al. Usefulness of Semisupervised Machine-Learning-Based Phenogrouping to Improve Risk Assessment for Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* [Internet]. 2020;136(May 2019):122–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.048>

218. Bansal A, Jaber W, Krishnaswamy A, Harb SC, Popovic Z, Reed GW, et al. Predicting Infective Endocarditis After Transcatheter Aortic Valve Implantation Via a Risk Model. *Am J Cardiol* [Internet]. 2021;150:131–2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.04.007>
219. Bansal A, Mentias A, Jaber W, Zmaili MA, Svensson LG, Krishnaswamy A, et al. Machine-Learning Risk Model for Predicting In-Hospital Mortality for Patients With Infective Endocarditis After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Cardiovasc Revascularization Med*. 2022;39:121–2.
220. Goodfellow I, Bengio Y, Courville A. Machine Learning Basics. In: *Deep learning*. Cambridge, Massachusetts, USA: MIT Press; 2016. p. 216–8.
221. Chen T, Guestrin C. XGBoost: A Scalable Tree Boosting System. *Proc 22nd ACM SIGKDD Int Conf Knowl Discov Data Min* [Internet]. [cited 2023 Nov 21]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1145/2939672.2939785>
222. Dorogush AV, Ershov V, Yandex AG. CatBoost: gradient boosting with categorical features support. [cited 2023 Nov 21]; Available from: <https://github.com/Microsoft/LightGBM>
223. Pedregosa F, Varoquaux G, Gramfort A, Michel V, Thirion B, Grisel O, et al. Scikit-learn: Machine learning in Python. *J Mach Learn Res* [Internet]. 2011 [cited 2023 Nov 20];12:2825–30. Available from: <https://www.jmlr.org/papers/volume12/pedregosa11a/pedregosa11a.pdf?ref=https://>
224. Harris CR, Millman KJ, van der Walt SJ, Gommers R, Virtanen P, Cournapeau D, et al. Array programming with NumPy. *Nat* 2020 5857825 [Internet]. 2020 Sep 16 [cited 2023 Nov 21];585(7825):357–62. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2649-2>
225. McKinney W. Data Structures for Statistical Computing in Python. *Proc 9th Python Sci Conf*. 2010;1(Scipy):56–61.
226. Nadeau C, Bengio Y. Inference for the generalization error. *Mach Learn*. 2003;52(3):239–81.
227. Lundberg SM, Lee SI. A Unified Approach to Interpreting Model Predictions. *Adv Neural Inf Process Syst* [Internet]. 2017 May 22 [cited 2023 Nov 21];2017-December:4766–75. Available from: <https://arxiv.org/abs/1705.07874v2>
228. Sannour Y, Krishnaswamy A, Kumar A, Puri R, Tarakji KG, Bazarbashi N, et al. Incidence, Predictors, and Implications of Permanent Pacemaker Requirement After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021 Jan 25;14(2):115–34.
229. Corcione N, Morello A, Ferraro P, Cimmino M, Albanese M, Pepe M, et al. TAVI-CT score to evaluate the anatomic risk in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Sci Reports* 2022 121 [Internet]. 2022 May 9 [cited 2023 Dec 11];12(1):1–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-11788-3>
230. Spaziano M, Chieffo A, Watanabe Y, Chandrasekhar J, Sartori S, Lefèvre T, et al. Computed tomography predictors of mortality, stroke and conduction disturbances in women undergoing TAVR: A sub-analysis of the WIN-TAVI registry. *J Cardiovasc Comput Tomogr* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Dec 11];12(4):338–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29735255/>
231. Kitamura M, Wilde J, Dumpies O, Richter I, Obradovic D, Kriehoff C, et al. Risk Assessment of Coronary Obstruction During Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights From Post-BASILICA Computed Tomography. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022 Mar 14;15(5):496–507.
232. Edwards FH, Cohen DJ, O'Brien SM, Peterson ED, Mack MJ, Shahian DM, et al. Development and Validation of a Risk Prediction Model for In-Hospital Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Dec 11];1(1):46–52. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2499814>
233. STS/ACC TAVR in-hospital mortality risk calculator [Internet]. 2016 [cited 2023 Dec 11]. Available from: <https://tools.acc.org/tavrrisk/>

234. Wolff G, Shamekhi J, Al-Kassou B, Tabata N, Parco C, Klein K, et al. Risk modeling in transcatheter aortic valve replacement remains unsolved: an external validation study in 2946 German patients. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Dec 11];110(3):368–76. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00392-020-01731-9>
235. Anwaruddin S, Desai ND, Vemulapalli S, Marquis-Gravel G, Li Z, Kosinski A, et al. Evaluating Out-of-Hospital 30-Day Mortality After Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement: An STS/ACC TVT Analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021 Feb 8;14(3):261–74.
236. González-Ferreiro R, Muñoz-García AJ, López-Otero D, Avanzas P, Pascual I, Alonso-Briales JH, et al. Prognostic value of body mass index in transcatheter aortic valve implantation: A “J”-shaped curve. *Int J Cardiol* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2024 Jan 4];232:342–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28089155/>
237. Gyllingberg L, Birhane A, Sumpter DJT. The lost art of mathematical modelling. *Math Biosci*. 2023 Aug 1;362:109033.
238. Nurse P. Biology must generate ideas as well as data. *Nature*. 2021 Sep 1;597(7876):305.
239. Kleiman NS, Maini BJ, Reardon MJ, Conte J, Katz S, Rajagopal V, et al. Neurological Events Following Transcatheter Aortic Valve Replacement and Their Predictors: A Report from the CoreValve Trials. *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Dec 13];9(9). Available from: <http://circinterventions.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003551/-/DC1>.
240. Vlastra W, Jimenez-Quevedo P, Tchéché D, Chandrasekhar J, De Brito FS, Barbanti M, et al. Predictors, incidence, and outcomes of patients undergoing transfemoral transcatheter aortic valve implantation complicated by stroke from the center-collaboration. *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. 2019 [cited 2023 Dec 13];12(3). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007546>
241. Hatfield SA, Nores MA, James TM, Rothenberg M, Kapila A, Cubeddu RJ, et al. Predictors and outcomes of stroke after transcatheter aortic valve replacement. *J Card Surg* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Dec 13];35(1):21–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31794084/>
242. Kapadia S, Agarwal S, Miller DC, Webb JG, MacK M, Ellis S, et al. Insights Into Timing, Risk Factors, and Outcomes of Stroke and Transient Ischemic Attack After Transcatheter Aortic Valve Replacement in the PARTNER Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valves). *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Dec 13];9(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27601428/>
243. Nombela-Franco L, Webb JG, De Jaegere PP, Toggweiler S, Nuis RJ, Dager AE, et al. Timing, predictive factors, and prognostic value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circulation*. 2012;126(25):3041–53.
244. Castelo A, Grazina A, Teixeira B, Mendonça T, Rodrigues I, Garcia Brás P, et al. Outcomes and predictors of periprocedural stroke after transcatheter aortic valve implantation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2023 Dec 13];32(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36881984/>
245. Gorla R, Tua L, D’Errigo P, Barbanti M, Biancari F, Tarantini G, et al. Incidence and predictors of 30-day and 6-month stroke after TAVR: Insights from the multicenter OBSERVANT II study. *Catheter Cardiovasc Interv* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2023 Dec 13];102(6):1122–31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ccd.30848>
246. Ricco JB, Castagnet H, Christiaens L, Palazzo P, Lamy M, Mergy J, et al. Predictors of Early Stroke or Death in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2023 Dec 13];30(8). Available from: <http://www.strokejournal.org/article/S1052305721003153/fulltext>

247. Berkovitch A, Segev A, Maor E, Sedaghat A, Finkelstein A, Saccocci M, et al. Clinical Predictors for Procedural Stroke and Implications for Embolic Protection Devices during TAVR: Results from the Multicenter Transcatheter Aortic Valve Replacement In-Hospital Stroke (TASK) Study. *J Pers Med* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2023 Dec 13];12(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35887554/>
248. Lugomirski P, McArdle B, Alak A, Dick A, Labinaz M. Late Presentation of Left Main Coronary Artery Impingement Post-Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Aug 24;8(10):e159–60.
249. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, Chakravarty T, Kofoed KF, De Backer O, et al. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *N Engl J Med*. 2015 Nov 19;373(21):2015–24.
250. Soufras GD, Hahalis G, Kounis NG. Thrombotic complications associated with transcatheter aortic valve implantation: The role of Kounis hypersensitivity-associated thrombotic syndrome. *Cardiovasc Pathol*. 2014 Nov 1;23(6):383–4.
251. Mentias A, Desai MY, Saad M, Horwitz PA, Rossen JD, Panaich S, et al. Incidence and Outcomes of Acute Coronary Syndrome After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2020 Apr 27 [cited 2023 Dec 14];13(8):938–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32061612/>
252. Faroux L, Munoz-Garcia E, Serra V, Alperi A, Nombela-Franco L, Fischer Q, et al. Acute Coronary Syndrome Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 Dec 14];13(2):E008620. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31992059/>
253. Vilalta V, Asmarats L, Ferreira-Neto AN, Maes F, de Freitas Campos Guimarães L, Couture T, et al. Incidence, Clinical Characteristics, and Impact of Acute Coronary Syndrome Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2018 Dec 24 [cited 2023 Dec 14];11(24):2523–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30573061/>
254. Nazir S, Ahuja KR, Donato A, Grande RD, Changal K, Gad MM, et al. Incidence, outcomes, and predictors of in-hospital acute coronary syndrome following endovascular transcatheter aortic valve replacement in the United States. *Catheter Cardiovasc Interv* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Dec 14];96(5):E527–34. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ccd.28648>
255. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237–69.
256. Rahhab Z, Labarre Q, Nijenhuis VJ, El Faquir N, de Biase C, Philippart R, et al. Myocardial Injury Post Transcatheter Aortic Valve Implantation Comparing Mechanically Expanded Versus Self-Expandable Versus Balloon-Expandable Valves. *Struct Hear*. 2019 Sep 1;3(5):431–7.
257. Lee CH, Ju MH, Kim JB, Chung CH, Jung SH, Choo SJ, et al. Myocardial Injury Following Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis: Risk Factor of Postoperative Myocardial Injury and Its Impact on Long-Term Outcomes. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2014 [cited 2023 Dec 14];47(3):233. Available from: </pmc/articles/PMC4157473/>
258. Sharma V, Dey T, Sankaramangalam K, Alansari SAR, Williams L, Mick S, et al. Prognostically Significant Myocardial Injury in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2019 Jul 16 [cited 2023 Dec 14];8(14). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/JAHA.118.011889>
259. Guney MC, Keles T, Karaduman BD, Ayhan H, Suygun H, Kahyaoglu M, et al. Predictors and Prognostic Implications of Myocardial Injury After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Texas Hear Inst J* [Internet]. 2022 [cited 2023 Dec 14];49(4). Available from: </pmc/articles/PMC9427054/>
260. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for

- the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 7;44(38):3720–826.
261. Haunschild J, Misfeld M, Schroeter T, Lindemann F, Davierwala P, Von Aspern K, et al. Prevalence of permanent pacemaker implantation after conventional aortic valve replacement—a propensity-matched analysis in patients with a bicuspid or tricuspid aortic valve: a benchmark for transcatheter aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Dec 14];58(1):130–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32211779/>
 262. Abu Rmilah AA, Al-Zu'bi H, Haq IU, Yagmour AH, Jaber SA, Alkurashi AK, et al. Predicting permanent pacemaker implantation following transcatheter aortic valve replacement: A contemporary meta-analysis of 981,168 patients. *Hear Rhythm O2* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2023 Dec 14];3(4):385–92. Available from: <http://www.heartrhythmopen.com/article/S2666501822001064/fulltext>
 263. Maeno Y, Abramowitz Y, Kawamori H, Kazuno Y, Kubo S, Takahashi N, et al. A Highly Predictive Risk Model for Pacemaker Implantation After TAVR. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2023 Dec 14];10(10 Pt A):1139–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28412434/>
 264. Kiani S, Kamioka N, Black GB, Lu MLR, Lisko JC, Rao B, et al. Development of a Risk Score to Predict New Pacemaker Implantation After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2019 Nov 11 [cited 2023 Dec 14];12(21):2133–42. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jcin.2019.07.015>
 265. Vejpongsa P, Zhang X, Bhise V, Kitkungvan D, Shivamurthy P, Anderson HV, et al. Risk Prediction Model for Permanent Pacemaker Implantation after Transcatheter Aortic Valve Replacement. 2020 Oct 23 [cited 2023 Dec 14]; Available from: /articles/journal_contribution/Risk_prediction_model_for_permanent_pacemaker_implantation_after_transcatheter_aortic_valve_replacement/6182219/3
 266. Qi Y, Lin X, Pan W, Zhang X, Ding Y, Chen S, et al. A prediction model for permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement. *Eur J Med Res* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2023 Dec 14];28(1):1–11. Available from: <https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40001-023-01237-w>
 267. Tsushima T, Nadeem F, Al-Kindi S, Clevenger JR, Bansal EJ, Wheat HL, et al. Risk Prediction Model for Cardiac Implantable Electronic Device Implantation After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020 Mar 1;6(3):295–303.
 268. McDermott MBA, Wang S, Marinsek N, Ranganath R, Foschini L, Ghassemi M. Reproducibility in machine learning for health research: Still a ways to go. *Sci Transl Med* [Internet]. 2021 Mar 24 [cited 2023 Nov 27];13(586). Available from: <https://pubmed.publicaciones.saludcastillayleon.es/33762434/>
 269. Pineau J, Vincent-Lamarre P, Sinha K, Lariviè V, Beygelzimer A, D'alché-Buc F, et al. Improving reproducibility in machine learning research (a report from the neurips 2019 reproducibility program). *dl.acm.org* Pineau, P Vincent-Lamarre, K Sinha, V Larivière, A Beygelzimer, F d'Alché-Buc, E FoxThe *J Mach Learn Res* 2021•*dl.acm.org* [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 27];22:1–20. Available from: <https://dl.acm.org/doi/abs/10.5555/3546258.3546422>
 270. McDermott MBA, Wang S, Marinsek N, Ranganath R, Ghassemi M, Foschini L. Reproducibility in Machine Learning for Health. *RML@ICLR 2019 Work - Reprod Mach Learn* [Internet]. 2019 Jul 2 [cited 2023 Nov 27]; Available from: <https://arxiv.org/abs/1907.01463v1>
 271. Gundersen OE, Kjensmo S. State of the Art: Reproducibility in Artificial Intelligence. *Proc AAAI Conf Artif Intell* [Internet]. 2018 Apr 25 [cited 2023 Nov 27];32(1):1644–51. Available from: <https://ojs.aaai.org/index.php/AAAI/article/view/11503>
 272. Gong JJ, Naumann T, Szolovits P, Guttig J V. Predicting clinical outcomes across changing electronic health record systems. *Proc ACM SIGKDD Int Conf Knowl Discov Data Min* [Internet]. 2017 Aug 13 [cited 2023 Nov 27];Part F129685:1497–506. Available from:

- <https://doi.org/10.1145/3097983.3098064>
273. Antúnez-Muiños P, Vicente-Palacios V, Pérez-Sánchez P, Sampedro-Gómez J, Sánchez-Puente A, Dorado-Díaz PI, et al. Predictive Power for Thrombus Detection after Atrial Appendage Closure: Machine Learning vs. Classical Methods. *J Pers Med*. 2022;12(9).
 274. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefèvre T, Piazza N, Lachapelle K, et al. Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement: The FRAILTY-AVR Study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017 Aug 8 [cited 2023 Dec 26];70(6):689–700. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28693934/>
 275. Sabaté M, Cánovas S, García E, Hernández Antolín R, Maroto L, Hernández JM, et al. In-hospital and mid-term predictors of mortality after transcatheter aortic valve implantation: data from the TAVI National Registry 2010-2011. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* [Internet]. 2013 Dec [cited 2023 Dec 28];66(12):949–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24774108/>
 276. Hernández-Enriquez M, Andrea R, Brugaletta S, Jiménez-Quevedo P, Hernández-García JM, Trillo R, et al. Puncture Versus Surgical Cutdown Complications of Transfemoral Aortic Valve Implantation (from the Spanish TAVI Registry). *Am J Cardiol* [Internet]. 2016 Aug 15 [cited 2023 Dec 28];118(4):578–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27378142/>
 277. Jiménez-Quevedo P, Muñoz-García A, Trillo-Nouche R, Del Valle R, De la Torre Hernández JM, Salido L, et al. Time trend in transcatheter aortic valve implantation: An analysis of the Spanish TAVI registry. *REC Interv Cardiol*. 2020 Apr 1;2(2):98–105.
 278. Jiménez-Quevedo P, Nombela-Franco L, Muñoz-García E, del Valle-Fernández R, Trillo R, de la Torre Hernández JM, et al. Early clinical outcomes after transaxillary versus transfemoral TAVI. Data from the Spanish TAVI registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* [Internet]. 2022 Jun [cited 2023 Dec 28];75(6):479–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34711513/>
 279. Akbilgic OGUZ, Davis RL. The Promise of Machine Learning: When Will it be Delivered? *J Card Fail* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Dec 17];25(6):484–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30978508/>
 280. Baladrón C, Amat-Santos IJ, San Román A. Machine Learning Is No Magic: Put a Rabbit Into the Hat Before Pulling it Out. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2019;12(20):2112–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2019.08.018>

