

Artículo de revisión

Dispositivos de protección embólica durante el TAVI: evidencias e incertidumbres actuales

Omar Abdul-Jawad Altisent^{a,b}, Rishi Puri^a y Josep Rodés-Cabau^{a,*}^a Quebec Heart and Lung Institute, Laval University, Quebec City, Quebec, Canadá^b Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España**Palabras clave:**Implante percutáneo de la válvula aórtica
Ictus
Resonancia magnética**RESUMEN**

El implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) es actualmente la principal opción terapéutica para los pacientes con estenosis aórtica grave considerados inoperables o de alto riesgo quirúrgico. La extensión de las indicaciones del TAVI a una población con un perfil de riesgo inferior puede verse limitada por las tasas relativamente altas de eventos cerebrovasculares asociados a la intervención. Estudios realizados con resonancia magnética cerebral con ponderación de difusión demuestran una alta incidencia de infartos cerebrales subclínicos de probable origen embólico tras el TAVI. Algunos estudios han relacionado estas lesiones con un deterioro cognitivo posterior. Los dispositivos de protección embólica nacen como una protección mecánica para impedir la embolización de partículas de material diverso hacia el cerebro durante la intervención. Se presenta una revisión de la evidencia y las incertidumbres existentes respecto a los tres dispositivos actuales (Embrella, TriGuard y Claret) diseñados específicamente para TAVI. Los estudios realizados tienen carácter exploratorio y evalúan el daño neurológico en tres aspectos: clínico, subclínico y cognitivo. El implante de los tres dispositivos parece viable y seguro. Por lo que respecta a la eficacia, ninguno ha mostrado una reducción significativa de las tasas de eventos clínicos. Sin embargo, los dispositivos Embrella y Claret han mostrado reducciones significativas del volumen total de lesión cerebral en las imágenes de resonancia magnética con ponderación de difusión. Los estudios que han evaluado los efectos en la capacidad cognitiva han mostrado resultados poco concluyentes. En conclusión, a pesar de que los dispositivos de protección embólica muestran reducciones del volumen total de lesión cerebral en la resonancia magnética con ponderación de difusión, la eficacia clínica en prevención del ictus/deterioro cognitivo deberá confirmarse en estudios más amplios.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Embolio Protection Devices During TAVI: Current Evidence and Uncertainties**ABSTRACT**

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is now the principal therapeutic option in patients with severe aortic stenosis deemed inoperable or at high surgical risk. Implementing TAVI in a lower risk profile population could be limited by relatively high cerebrovascular event rates related to the procedure. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging studies have demonstrated the ubiquitous presence of silent embolic cerebral infarcts after TAVI, with some data relating these lesions to subsequent cognitive decline. Embolic protection devices provide a mechanical barrier against debris embolizing to the brain during TAVI. We review the current evidence and ongoing uncertainties faced with the 3 currently available devices (Embrella, TriGuard and Claret) in TAVI. Studies evaluated neurological damage at 3 levels: clinical, subclinical, and cognitive. Feasibility and safety were analyzed for the 3 devices. In terms of efficacy, all studies were exploratory, but none demonstrated significant reductions in clinical event rates. The Embrella and Claret devices demonstrated significant reductions of the total cerebral lesion volume on diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Studies evaluating the effects on cognition were also somewhat inconclusive. In conclusion, despite embolic protection devices demonstrating reductions in the total cerebral lesion volume on diffusion-weighted magnetic resonance imaging, the clinical efficacy in terms of preventing stroke/cognitive decline requires confirmation in larger studies.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.06.005>, Rev Esp Cardiol. 2016;69:890-3.* Autor para correspondencia: Quebec Heart & Lung Institute, Laval University, 2725 chemin Ste-Foy, G1V 4G5 Quebec City, Quebec, Canadá.
Correo electrónico: josep.rodés@criucpq.ulaval.ca (J. Rodés-Cabau).<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.04.047>

0300-8932/© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Abreviaturas

AIT: accidente isquémico transitorio
 DC: dispositivo Claret
 DE: dispositivo Embrella Embolic Deflector
 DWI: resonancia magnética con ponderación de difusión
 ECV: eventos cerebrovasculares
 TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica
 TG: TriGuard
 VTL: volumen total de lesión

INTRODUCCIÓN

En la última década, los tratamientos percutáneos han revolucionado el tratamiento de los pacientes con valvulopatías¹. Actualmente, el implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) es la principal opción terapéutica para los pacientes con estenosis aórtica grave considerados inoperables o de alto riesgo para la cirugía cardiaca convencional²⁻⁴. El porcentaje de tratamiento de la estenosis aórtica por vía percutánea ha aumentado exponencialmente en los últimos años⁵⁻⁷. Por otro lado, cada vez es mayor la evidencia de la efectividad del TAVI en pacientes considerados de riesgo quirúrgico intermedio o incluso de bajo riesgo⁸⁻¹⁰. Sin embargo, una ampliación de las indicaciones del TAVI a pacientes de menor riesgo se ve limitada por una incidencia de eventos neurológicos relativamente alta. A pesar de las mejoras significativas alcanzadas últimamente en los dispositivos, los eventos cerebrovasculares (ECV) clínicos siguen siendo una de las complicaciones más temidas tras el TAVI. El ictus es una fuente importante de morbilidad y mortalidad y multiplica por más de 3,5 el riesgo de muerte a los 30 días y el consumo de los recursos sanitarios disponibles^{11,12}.

La importancia de los eventos neurológicos durante el periprocedimiento del TAVI queda patente en los ensayos publicados previamente. El ensayo PARTNER puso de manifiesto la mayor incidencia de ictus/accidentes isquémicos transitorios (AIT) a 30 días en el grupo de TAVI que en los grupos de tratamiento médico (el 6,7 frente al 1,7%; $p = 0,03$) y tratamiento quirúrgico (el 5,5 frente al 2,4%; $p = 0,04$)^{13,14}. En el *U.S. Pivotal CoreValve* se registró una incidencia de ictus/AIT a 30 días del 4,9% con la prótesis autoexpandible CoreValve¹⁵. Eggebrecht et al.¹² publicaron un metanálisis con más de 10.000 pacientes tratados con TAVI entre 2004 y 2011. La tasa general de ictus/AIT a 30 días fue del 3,3%, y la mayoría de los casos fueron ictus mayores (2,9%). Además, la ampliación de las indicaciones de TAVI a una población de riesgo quirúrgico intermedio no se ha acompañado de una reducción de las tasas de eventos neurológicos. En el ensayo PARTNER 2, recientemente publicado, se observó una tasa de ictus/AIT a 30 días del 6,4% con el empleo de una válvula expandible con balón de segunda generación SAPIEN XT¹⁰.

Momento de aparición de los eventos cerebrovasculares durante el TAVI

Los ECV aparecen en dos situaciones diferentes de los pacientes tratados con TAVI: *a*) durante la fase aguda, en relación con la intervención, y *b*) durante la fase crónica, con una tasa constante de nuevos episodios durante el seguimiento. Aunque la patogenia del ictus o el AIT en la fase aguda tras el TAVI probablemente sea multifactorial, es probable que la embolización sea el mecanismo dominante¹⁶⁻¹⁸, dada la distribución arterial y el patrón temporal de los infartos cerebrales periintervención. Nombela-Franco

et al.¹⁷ observaron que un 50% de los ictus/AIT de la fase aguda aparecen en las primeras 24 h tras el TAVI, lo cual indica que la manipulación del catéter en el contexto de aortas con importante carga aterosclerótica y de válvulas aórticas intensamente calcificadas podría tener un papel relevante. El resto de los ictus de la fase aguda aparecen después de transcurridas las primeras 24 h tras la intervención, con un periodo de vulnerabilidad de hasta 2 meses. En este contexto, la tromboembolia originada directamente en el propio complejo de válvula nativa-válvula percutánea o como resultado de una fibrilación auricular crónica o de nueva aparición probablemente contribuya a la incidencia de ictus tras el TAVI. Otros mecanismos propuestos son las complicaciones vasculares y una carga aterosclerótica. Por otro lado, la incidencia de ictus durante la fase crónica tras el TAVI es similar a la de los pacientes en tratamiento médico o sometidos a cirugía convencional, lo cual apunta a que el riesgo de eventos neurológicos en este periodo se da más por el perfil de riesgo basal subyacente de los pacientes con estenosis aórtica que por factores asociados a la intervención¹⁸⁻²².

Estudios de DWI

El ictus clínicamente manifiesto es solo la punta del iceberg respecto a la embolización cerebral durante el TAVI. El espectro del daño cerebrovascular tras el TAVI incluye también los infartos cerebrales subclínicos detectados mediante resonancia magnética con ponderación de difusión (DWI), a los que se ha relacionado con un posible deterioro cognitivo a largo plazo²³⁻³¹.

La DWI cerebral es una técnica que aporta una perspectiva *in vivo*, permite diferenciar el ictus agudo del crónico y de las lesiones inespecíficas de la sustancia blanca. Es sensible a los cambios de la movilidad de las moléculas de agua que pasan del compartimento extracelular al intracelular en las fases iniciales de la cascada isquémica que se produce en los tejidos. En consecuencia, la DWI aporta una información temporal, ya que las lesiones agudas presentan una hiperintensidad creciente durante los primeros días, pero se atenúan en las semanas posteriores (figura 1). Además, la DWI tiene alta sensibilidad en la identificación de las lesiones isquémicas pequeñas. Por otro lado, ciertos patrones de imagen, como infartos corticales o subcorticales múltiples que afectan a ambos hemisferios o las circuncalaciones cerebrales anterior y posterior, indican una embolización de origen cardiaco o aórtico. Sin embargo, es importante tener presente que estos patrones de imagen no son exclusivos de isquemia cerebral, puesto que otros mecanismos, como los procesos protrombóticos, inflamatorios o infecciosos, también pueden expresar un patrón de imagen similar²³.

Varios estudios han demostrado la presencia casi ubicua de lesiones cerebrales subclínicas o silentes detectadas mediante la DWI tras el TAVI, con un patrón cerebral que indica claramente un proceso embólico (tabla 1)²⁴⁻³⁰. De igual modo, las exploraciones de Doppler transcarotídeo han puesto de manifiesto la existencia de una alta incidencia de señales transitorias de alta intensidad (*high-intensity transient signal* [HITS]) durante el TAVI, sobre todo durante la colocación y el implante de la válvula, lo cual indica la importancia de la embolización durante estas etapas de la intervención^{31,32}. Por estos motivos, algunos autores han señalado un probable origen común de estas lesiones cerebrales subclínicas observadas en la DWI de las generadas por los macroémbolos que causan ictus con manifestación clínica. Es importante señalar que la potencia del escáner utilizado (1,5 o 3 T) y el momento en que se realiza la DWI tras el TAVI pueden influir en la sensibilidad para la detección de infartos cerebrales silentes, puesto que estas lesiones tienden a desaparecer con el tiempo y estar totalmente ausentes a los 30 días de la intervención^{23,31-33}. En consecuencia, en los estudios que evalúan los dispositivos de protección embólica

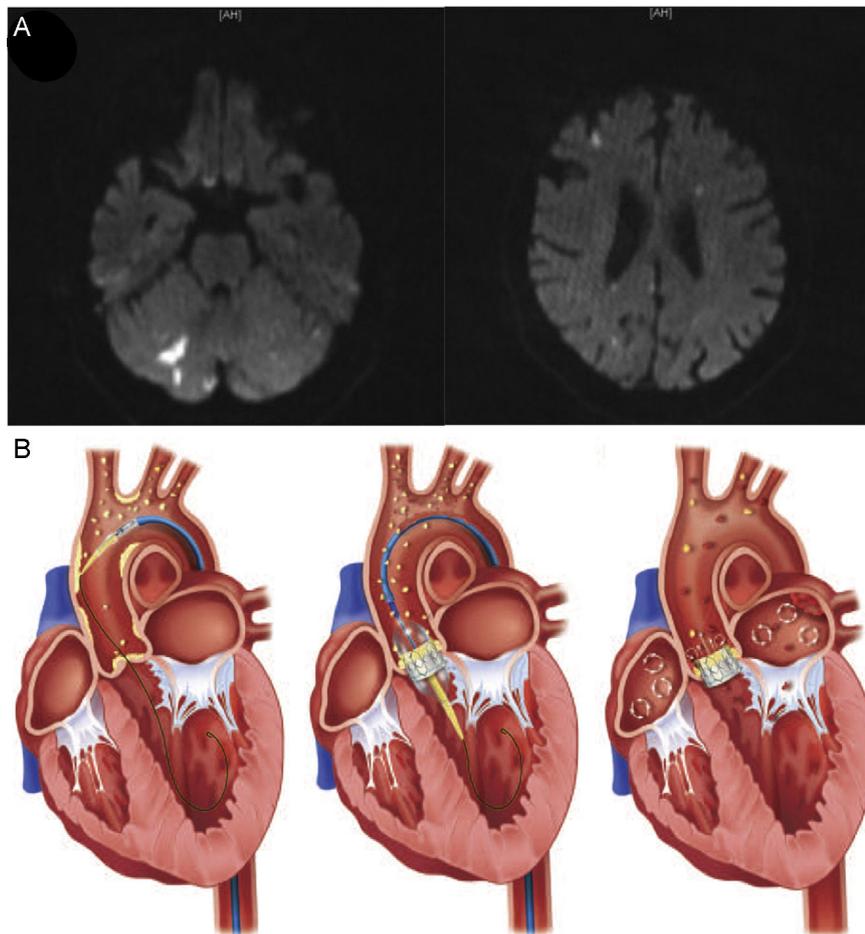


Figura 1. A: imágenes de resonancia magnética cerebral con ponderación de difusión tras un procedimiento de TAVI realizado con éxito en un paciente de 82 años que muestran lesiones isquémicas agudas (imágenes hiperintensas) distribuidas en ambos hemisferios y dentro de territorios anteriores y posteriores, lo cual indica etiología embólica. B: origen de las fuentes de embolización después del TAVI. Los principales orígenes de émbolos asociados al TAVI son la rotura de la placa aórtica o de la válvula aórtica durante el paso del catéter y la guía, la formación de un trombo durante la intervención y la tromboembolia subaguda originada directamente en el propio complejo de válvula cardíaca nativa-válvula percutánea, la carga aterosclerótica o causada por una fibrilación auricular crónica o de nueva aparición. TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica. Reproducido con permiso de Kahlert et al.²⁷ y Fanning et al.¹⁸.

(DPE), se ha propuesto el uso del volumen total de lesión (VTL) isquémico detectado por DWI cerebral como criterio indirecto de valoración del ictus clínico^{34,35}. Sin embargo, a pesar de la plausibilidad biológica y de las razones de coste-eficacia en el diseño del estudio, este supuesto se debe confirmar en estudios más amplios antes de utilizarlo. De hecho, la guía actual de la

American Heart Association no recomienda el uso de los infartos cerebrales silentes detectados en las exploraciones de imagen cerebrales como criterio indirecto de valoración de ictus, a menos que se realicen a todos los pacientes exploraciones de imagen estandarizadas en momentos específicos y siguiendo un protocolo establecido por el estudio^{36,37}.

Tabla 1

Resonancia magnética craneal con ponderación de difusión en el reemplazo percutáneo de la válvula aórtica

Estudio	n	Tipo de válvula	Lesiones de nueva aparición en DW (%)	Lesiones por paciente (n)	Volumen total de lesión (μ l)	Tiempo hasta la RM (días)
Kahlert et al. ²⁷	53	PE, PAE y RQVA	PE, 86; PAE, 80; RQVA, 48	PE, 4 [2,1-6,0]; PAE, 2,6 [0,3-4,9]; RQVA, 1,6 [0,6-2,69]	PE, 81 [60-103]; PAE, 61 [37-86]; RQVA, 224 [111-338]	PE, 3,5 [2,4-4,9]; PAE, 3,2 [2,0-4,4]; RQVA, 4,2 [3,5-4,8]
Ghanem et al. ²⁵	22	PE	73	2,5 [1,0-5,5]	NI	≤ 3 días
Rodés-Cabau et al. ²⁴	60	PAE	TF, 66; TA, 71	TF, 3 [1-7]; TA, 4 [2-9]	NI	TF, 4 [2-6]; TA, 5 [3-6]
Fairbairn et al. ²⁸	31	PE	77	2 [1-5]	2.050 \pm 3.500	NI
Arnold et al. ²⁶	25	PE	68	NI	NI	6 \pm 2
Astarci et al. ²⁹	48	PE	TF, 90; TA, 93	TF, 5,9 \pm 6,8; TA, 6,6 \pm 7,1	TF, 475; TA, 2.170	≥ 2 días
Abdul-Jawad et al. ³⁰	67	PE y RQVA	PE, 45; RQVA, 41	PE, 2 (1-9); RQVA, 2 (1-23)	PE, 483 \pm 395; RQVA, 1.055 \pm 1.729	PE, 6,5 \pm 3,5; RQVA, 9,0 \pm 3,0

DW: ponderación de difusión; NI: no se indica; PAE: prótesis autoexpandible; PE: prótesis expandible con balón; RM: resonancia magnética; RQVA: reemplazo quirúrgico de válvula aórtica; TA: transapical; TF: transfemoral.

Salvo otra indicación, los valores expresan media \pm desviación estándar, mediana [intervalo intercuartílico] o mediana (intervalo).

Origen de las lesiones cerebrales observadas en la DWI

La embolia gaseosa, un estado proinflamatorio asociado a la intervención, el trombo o la embolización de material de la pared aórtica o la válvula aórtica durante ella son las principales etiologías propuestas de los defectos cerebrales silentes detectados en la DWI tras intervenciones cardíacas percutáneas. Keeley et al.³⁸ detectaron la presencia de residuos embólicos en el 51% de los pacientes a los que se practicó un cateterismo en un estudio prospectivo con más de 1.000 pacientes. Van Mieghem et al.^{19,39} estudiaron las características histopatológicas de los residuos que se desplazaban hasta el cerebro y eran capturados por el filtro Claret en 81 pacientes a los que se practicó un TAVI. Se halló material trombótico en un 74% de los pacientes pero, sorprendentemente, se encontraron restos de tejidos procedentes de la pared aórtica, la válvula aórtica o el miocardio en un 63% de los pacientes (figura 2). Estas observaciones pueden explicarse por la fisiopatología todavía mal conocida de los ECV que se producen tras la manipulación de la válvula aórtica. La alteración de la íntima aórtica, la válvula nativa o el miocardio tras la manipulación por el catéter durante el TAVI pueden causar microtrombosis y las consiguientes complicaciones embólicas, con la posterior aparición de nuevas lesiones cerebrales silentes⁴⁰.

Repercusiones clínicas de las lesiones de nueva aparición en la DWI tras TAVI

La relación entre los infartos cerebrales subclínicos y el deterioro cognitivo durante el periodo de seguimiento tras el TAVI continúa siendo incierta. En estudios recientes realizados en pacientes tratados con TAVI, no se ha podido encontrar asociación entre las lesiones cerebrales de nueva aparición y el deterioro cognitivo durante el seguimiento^{30,41}. En cambio, en algunas series

quirúrgicas de pacientes tratados con reemplazo de la válvula aórtica, se ha observado relación entre las lesiones cerebrales de nueva aparición en la DWI tras la intervención y el deterioro cognitivo detectado durante el seguimiento⁴². De igual modo, los infartos cerebrales silentes detectados con la DWI en los pacientes sanos se asocian a mayor riesgo de demencia⁴³. Hay varios aspectos que es preciso resaltar para comprender mejor estas aparentes discrepancias. En primer lugar, actualmente no se dispone de ningún modelo validado que permita evaluar el estado neurocognitivo de los pacientes a los que se practica un TAVI. Las diferencias entre los estudios podrían explicarse en parte por el empleo de diferentes tipos de baterías de tests cognitivos o por la existencia de diferencias en las definiciones de deterioro cognitivo utilizadas. En segundo lugar, generalmente se documenta cierto grado de deterioro cognitivo basal en una parte importante de los pacientes a los que se practica un TAVI. En esta situación, el efecto suelo (es decir, la incapacidad de detectar cambios debidos a las puntuaciones basales bajas) debe tenerse en cuenta al interpretar los resultados de los tests neurocognitivos, sobre todo en los estudios con resultados negativos⁴⁴. Por otro lado, parte de la leve mejoría observada en las puntuaciones de los tests de algunos estudios en los que se repiten las pruebas en varios momentos puede estar relacionada con un «efecto de aprendizaje» del test³². En tercer lugar, la evaluación cognitiva se ve influida por la alta prevalencia de la variabilidad interobservadores e intraobservador, por lo que el riesgo de sesgo es alto en ausencia de un grupo de control comparable³⁷.

Para evitar estos motivos de preocupación expresados con anterioridad, algunos autores han propuesto el uso de tests normalizados realizados a individuos comparables con los del grupo de pacientes de interés en cuanto a las características demográficas, de salud y de lenguaje, así como la inclusión de controles comparables y específicos para el estudio, además de ajustes de fiabilidad de test-retest. Todo ello con el objetivo de

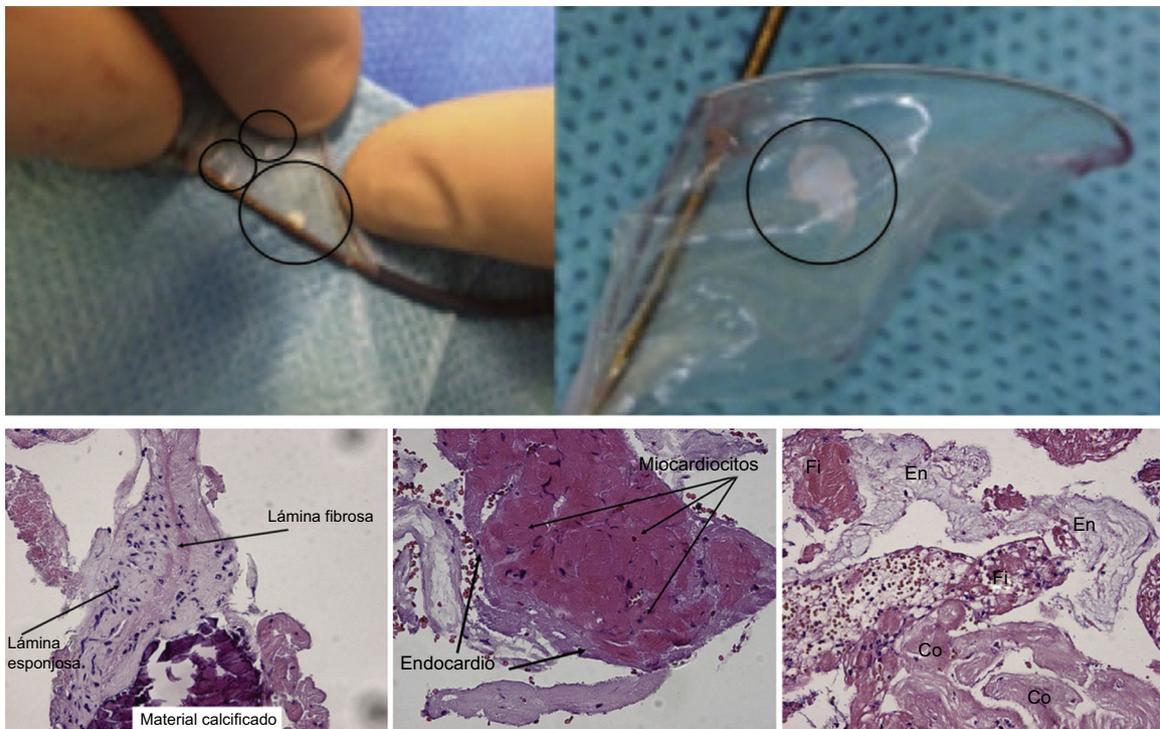


Figura 2. Residuos que se desplazan hacia el cerebro capturados por el dispositivo de protección embólica Claret durante el reemplazo percutáneo de la válvula aórtica. Imágenes histológicas de residuos capturados procedentes de un fragmento de valva aórtica degenerada, músculo cardíaco o pared arterial. Co: tejido colagenoso; En: recubrimiento endotelial; Fi: fibrina. Reproducido con permiso de Van Mieghem et al.^{19,39}

mejorar la generalización y la comparabilidad de los resultados entre los estudios^{30,32,44-46}. Es de destacar que ninguna de estas recomendaciones se ha aplicado todavía en los estudios publicados de los DPE.

ESTRATEGIAS DE PROTECCIÓN EMBÓLICA

La mayoría de los ECV en pacientes tratados con TAVI tienen un origen embólico. Así pues, en teoría, los DPE deben reducir la cantidad de material embólico que se desplaza hacia el cerebro durante el procedimiento y minimizar, por lo tanto, el grado de lesión neurológica. Básicamente, las estrategias de protección embólica tienen dos objetivos principales: reducir la formación de tromboembolia o residuos (empleando medicaciones como los fármacos antitrombóticos o anticoagulantes o con la mejora del rendimiento del dispositivo o el perfeccionamiento de las técnicas utilizadas) y proteger el cerebro una vez se han formado los residuos o trombos (mecánicamente, empleando un DPE).

Por lo que respecta al primer objetivo, actualmente se están realizando varios ensayos clínicos aleatorizados para evaluar diferentes estrategias antitrombóticas en pacientes a los que se practica un TAVI, y ello aportará datos de gran valor en este campo: el ensayo *Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation* (ensayo ARTE, NCT01559298), que compara dos estrategias diferentes de tratamiento antiagregante plaquetario (ácido acetilsalicílico solo frente a ácido acetilsalicílico más clopidogrel); el ensayo *Antiplatelet Therapy for Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation* (ensayo POPular-TAVI, NCT02247128), en el que se evalúan diferentes estrategias antiagregantes plaquetarias y antitrombóticas en pacientes con y sin indicación de anticoagulación oral, y el ensayo

Anti-Thrombotic Strategy After Trans-Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis (ensayo ATLANTIS, NCT02664649), en el que se ha previsto evaluar la superioridad de una estrategia de anti-coagulación con apixabán en comparación con la asistencia estándar actual en más de 1.500 pacientes, entre los que habrá pacientes con y sin indicación de tratamiento anticoagulante⁴⁷.

Las barreras mecánicas (o DPE) se han diseñado para capturar o desviar los émbolos que se desplazan hacia el cerebro durante las intervenciones de TAVI (figura 3)⁴⁸⁻⁵⁰, con la finalidad de proteger los vasos supraaórticos de los residuos embólicos empleando filtros durante la intervención. Sin embargo, la implementación de los DPE presenta varias dificultades. En primer lugar, dispositivos similares diseñados para la cirugía cardíaca y carotídea han producido datos contradictorios por lo que respecta a la prevención de los ECV clínicamente manifiestos. A este respecto, un ensayo multicéntrico aleatorizado que se llevó a cabo en 1.289 pacientes tratados con cirugía cardíaca no pudo demostrar la eficacia del Embol-X-Filter para prevenir los ECV clínicos⁵¹. Además, un metanálisis en el que se incluyó a 357 pacientes a los que se implantaron *stents* en la arteria carótida no observó un efecto beneficioso de la protección cerebral con filtros en comparación con el uso de una técnica de oclusión con balón proximal para prevenir las lesiones cerebrales isquémicas de nueva aparición detectadas mediante la DWI⁵². En segundo lugar, las placas de aterosclerosis situadas en la proximidad del *ostium* de los vasos supraaórticos dificultan el implante y la colocación de los DPE, lo cual por sí solo puede fomentar la rotura de la placa y la consiguiente embolización cerebral. Este escenario no es inusual en los pacientes a los que se practica un TAVI, en los que una aterosclerosis aórtica difusa es la norma más que la excepción. Por último, la aplicación del TAVI a una población con un perfil de

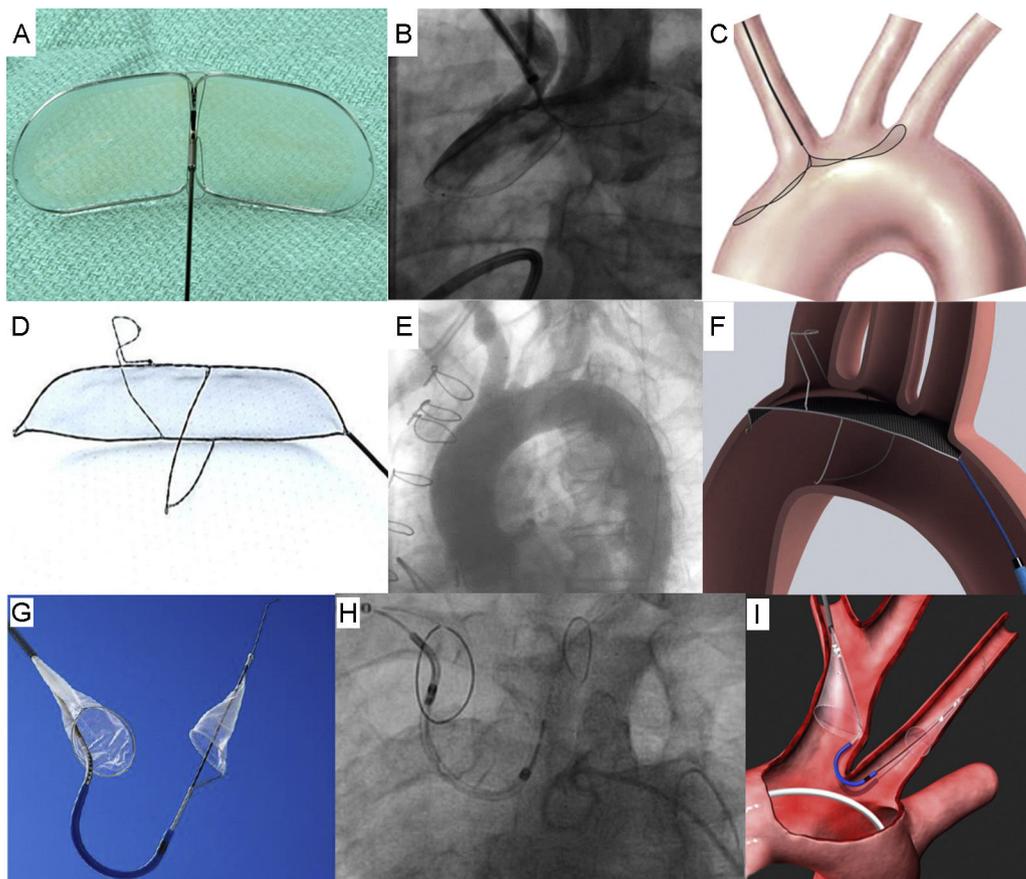


Figura 3. El dispositivo de protección embólica Embrella (A-C), el dispositivo de protección embólica TriGuard (D-F) y el dispositivo de protección embólica Claret (G-I)⁴⁸⁻⁵⁰. Reproducido de Baumbach et al.⁴⁸ con permiso del Editor.

Tabla 2

Características de los estudios más relevantes que han evaluado dispositivos de protección embólica

	Dispositivo					
	Embrella ⁴⁸		TriGuard ⁴⁹		Claret ⁵⁰	
	PROTAVI-C ³²	Samim et al. ⁵⁵	DEFLECT I ⁴⁹	DEFLECT III ⁵³	CLEAN-TAVI ⁵⁴	MISTRAL-C ⁵⁶
Aleatorizado	No	No	No	Sí (1:1), ciego simple	Sí (1:1), doble ciego	Sí (1:1), doble ciego
Pacientes (n)	52	52	37	85	100	65
Grupo de control	Sí (n=11)	Sí (n=37)	No	Sí (n=39)	Sí (n=50)	Sí (n=33)
Evaluación con DW-RM	Basal, < 7 y 30 días	4 días	Basal, < 4 días	4 y 30 días	Basal, 2, 7 y 30 días y 1 año	Basal, 5 días y 6 meses
Evaluación de DTC	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí
Evaluación clínica	NIHSS, mRS	VARC-2	NIHSS, mRS	NIHSS, mRS	NIHSS	VARC-2
Evaluación neurocognitiva	MoCA, MMSE, índice de Barthel	No	MoCA	MoCA	Sí (no especificado)	MoCA, MMSE, CES-D
Objetivos	Seguridad, viabilidad y exploratorio de eficacia	Seguridad, viabilidad y exploratorio de eficacia	Seguridad, viabilidad y exploratorio de eficacia	Seguridad, viabilidad y exploratorio de eficacia	Eficacia	Eficacia
Ensayos futuros	—	—	Ensayo REFLECT (2017)		Ensayo SENTINEL (2016)	

CES-D: *Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale*; DPE: dispositivo de protección embólica; DTC: Doppler transcarotídeo; DW-RM: resonancia magnética con ponderación de difusión; MMSE: *Mini-Mental State Examination*; MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*; mRS: puntuación de Rankin modificada; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*; VARC-2: criterios del *Valve Academy Research Consortium-2*.

riesgo más bajo cuya carga aterosclerótica sea inferior puede asociarse a una reducción de la incidencia de eventos neurológicos durante el periodo periintervención, lo cual puede resultar en que el uso de estas estrategias sea poco útil en dicha población³⁷.

Las experiencias iniciales en humanos han puesto de manifiesto la viabilidad y la seguridad del empleo de DPE durante el TAVI^{32,49,50}. Actualmente se dispone de tres dispositivos comercializados con los que se están realizando estudios para la evaluación de su eficacia^{32,53,54}. Sin embargo, estos estudios son

exploratorios y ninguno tiene la potencia adecuada para evaluar adecuadamente la eficacia en prevención del ictus clínico (tabla 2 y tabla 3). En vez de ello, todos estos ensayos han utilizado los resultados de la DWI para evaluar diversos objetivos indirectos sustitutivos del daño cerebral. El pequeño tamaño muestral y las altas tasas de pérdida del seguimiento en todos los estudios resaltan las dificultades que conlleva la realización de estudios en ese contexto, puesto que requieren metodologías complejas, con evaluación de tres aspectos: clínico (prevención de ictus/AIT),

Tabla 3

Resultados de los dispositivos y viabilidad de los dispositivos de protección embólica

Resultados de los dispositivos	Embrella ⁴⁸		TriGuard ⁴⁹		Claret ⁵⁰	
Abordaje	Radial/humeral		Femoral		Radial	
Posición	Aorta		Aorta		Tronco braquiocefálico y CCI	
Mecanismo	Deflexión		Deflexión		Captura	
Calibre del sistema de aplicación (Fr)	6		9		6	
Tamaño del poro (µm)	100		250 ^a y 130 ^b		140	
Arterias cubiertas	Tronco braquiocefálico y CCI		Tronco braquiocefálico, CCI y SCI		Tronco braquiocefálico y CCI	
Criterios de exclusión anatómicos	Estenosis significativa de SCD o tronco braquiocefálico		Cayado aórtico intensamente calcificado o anatomía aórtica desfavorable. Solamente TF-TAVI		CCI ≥ 5 mm y tronco braquiocefálico ≤ 9 mm, sin estenosis (≥ 70%)	
Viabilidad de los DPE en los estudios	ProTAVI-C ³²	Samim et al. ⁵⁵	DEFLECT-I ⁴⁹	DEFLECT-III ⁵³	CLEAN-TAVI ⁵⁴	MISTRAL-C ^{5,6,c}
Despliegue satisfactorio	40/41 (97,6)	15 (93,3)	33/37 (89,2)	40/45 (88,9)	48/50 (96)	30/32 (94)
Éxito del DPE ^d	40/41 (97,6)	14 (93,3)	28/35 (80,0)	40/45 (88,9)	47/50 (94)	NI
Integridad del dispositivo al final de la intervención	41/41 (100)	15 (100)	41/41 (100)	45/45 (100)	NI	NI
Complicaciones vasculares relacionadas con el DPE	2/41 (4,9)	0 (0,0)	3/37 (8,1)	NI	NI	NI
Uso de más de 1 dispositivo	2/41 (4,9)	0 (0,0)	4/41	1/45 (2,2)	NI	NI
Tiempo hasta completar el despliegue (min)	2 [1-3]	NI	13,3 ± 11,6	NI	NI	NI
Aumento de tiempo de radiación (min)	NI	4,2	NI	10	2,7 ± 2,6	NI
Aumento de contraste (ml)	NI	15	NI	21	-6,0 ± 4,0	13

CCI: arteria carótida común izquierda; DPE: dispositivo de protección embólica; NI: no se indica; SCD: arteria subclavia derecha; SCI: arteria subclavia izquierda; TF-TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica por vía transfemoral.

Salvo otra indicación, los valores expresan n/N (%), media ± desviación estándar, mediana [intervalo intercuartílico] o mediana (intervalo).

^a DEFLECT I.

^b DEFLECT III.

^c Claret Sentinel (3.ª generación).

^d Éxito del DPE: DPE colocado y capaz de cubrir las arterias (con o sin recolocación) e integridad del dispositivo al final de la intervención.

subclínico (reducción de la frecuencia y el volumen de las lesiones isquémicas en la DWI) y cognitivo (prevención de la disfunción cognitiva en el seguimiento).

DISPOSITIVOS

Dispositivo Embrella

El dispositivo Embrella Embolic Deflector (DE) (Edwards Lifesciences; Irvine, California, Estados Unidos) es un sistema mecánico diseñado para desviar los residuos que se desplazan hacia el cerebro y tienen su origen en la válvula aórtica o la aorta ascendente durante el TAVI. El DE se despliega en el cayado aórtico y se ha diseñado para cubrir el *ostium* del tronco braquiocefálico y la arteria carótida común izquierda sin cubrir sistemáticamente el *ostium* de la arteria subclavia izquierda. El DE cuenta con dos membranas de poliuretano recubiertas de heparina, con un tamaño de poro de 100 μm , denominadas pétalos. Los pétalos están acoplados a una estructura de nitinol autoexpandible unida a un eje de nitinol de 110 cm de longitud. Los pétalos se orientan en direcciones opuestas para cubrir las arterias supraaórticas (el dispositivo se extiende a lo largo de un trayecto de 58 mm con una anchura de 25 mm). El sistema puede aplicarse a través de una vaina de aplicación de calibre 6 Fr introducida por las arterias radial derecha o humeral derecha. Tres marcadores radioopacos facilitan el despliegue con guía fluoroscópica (figura 3A, 3B, 3C y tabla 3)⁴⁸.

En dos estudios se ha explorado la eficacia del DE: ProTAVI-C y el de Samim et al.^{32,55} (tabla 2). Ninguno de estos estudios fue aleatorizado. El ProTAVI-C es el primer estudio en que se exploró la eficacia de un DPE durante el TAVI, y hasta la fecha es el estudio más completo que se ha realizado para evaluar este dispositivo. Se incluyó en el estudio a 52 pacientes tratados con TAVI en seis hospitales. Se implantó el DE a 41 pacientes, mientras que los otros 11 constituyeron un grupo de control. Un laboratorio central independiente validó todos los eventos utilizando enmascaramiento de los datos clínicos. Los pacientes incluidos en este estudio tenían un riesgo preoperatorio intermedio, la mediana de edad era 83 (intervalo, 79-86) años y se excluyó a los pacientes con

antecedentes de ictus/AIT (tabla 4). Se demostraron la viabilidad y la seguridad del DE (tabla 3). Los pacientes a los que se practicó un TAVI con el DE no presentaron complicaciones adicionales significativas. El DE se desplegó con éxito en la curvatura mayor aórtica de todos los pacientes. Se alcanzó éxito del implante del dispositivo en todos los pacientes excepto 1 (97,6%), y la mediana de tiempo adicional de intervención motivado por el despliegue del DE fue 2 [intervalo intercuartílico, 1-3] min. No hubo ningún caso de rotura de membrana del dispositivo y se produjeron 2 complicaciones relacionadas con la intervención de implante: 1 trombosis radial sin consecuencias y 1 seudoaneurisma de la arteria humeral que requirió reparación quirúrgica. Se realizaron exploraciones de imagen de Doppler transcarotídeo a todos los pacientes. Se detectaron HITS durante cada etapa de la intervención de TAVI. Los más significativos se produjeron al atravesar la válvula aórtica nativa y colocar la válvula percutánea. Tiene interés señalar que el grupo de DE mostró un número de HITS superior al de los controles (632 [347-893] en el grupo de DE frente a 279 [0-505] en el grupo de control; $p < 0,001$), lo que indica que la manipulación del DE también es un posible origen de residuos embólicos. En el aspecto clínico, se produjeron 2 ictus y 1 AIT, todos ellos en el grupo de DE (la tasa de ECV clínicos en el grupo de DE fue del 7,3%, todos ellos aparecidos después de la intervención). La incidencia de lesiones cerebrales isquémicas silentes detectadas mediante la DWI no se redujo con el empleo del DE. En la totalidad de los 40 pacientes con DWI basales y tras la intervención disponibles (34 del grupo de DE y 6 del grupo control), hubo defectos de nueva aparición en la DWI y la mayoría de estos pacientes presentaron múltiples defectos. Sin embargo, el uso de un sistema de DE fue un factor protector para reducir el VTL isquémico en comparación con los controles (tabla 5). Todos los tests neurocognitivos excepto uno mostraron ausencia de diferencias significativas entre los grupos de tratamiento y la batería MoCa (*Montreal Cognitive Assessment*) evidenció una mejoría leve en el grupo de DE (24 [21-27] puntos en el grupo de DE frente a 25 [23-28] puntos en el de control; $p < 0,001$). Las principales limitaciones del estudio fueron el bajo número de pacientes, especialmente en el grupo control, y la falta de aleatorización.

Tabla 4

Características de las poblaciones de los estudios más relevantes que han evaluado dispositivos de protección embólica

Características basales	Estudio								
	PROTAVI-C ³²			DEFLECT III ⁵³			CLEAN-TAVI ⁵⁴		
	Grupo de filtro (n=41)	Grupo de control (n=11)	p	Grupo de filtro (n=46)	Grupo de control (n=39)	p	Grupo de filtro (n=50)	Grupo de control (n=50)	p
Edad (años)	83 [79-86]	84 [78-89]	0,72	82,5 \pm 6,5	82,3 \pm 6,0	0,61	80 \pm 5	79 \pm 4	0,47
Mujeres	22 (54)	3 (27)	0,18	(56,5)	(51,3)	0,63	30 (60)	27 (54)	0,55
Enfermedad coronaria	24 (59)	5 (46)	0,51	(30,4)*	(46,2)*	0,14	25 (50)	26 (52)	0,84
Fibrilación auricular	4 (9,8)	2 (18,0)	0,6	(21,7)	(35,9)	0,15	16 (32)	18 (36)	0,67
Ictus/AIT previo	0 (0)	0 (0)	—	(13,3)	(17,9)	0,56	1 (2)	3 (6)	0,31
Enfermedad vascular periférica	6 (14,6)	1 (9)	0,99	(13,0)	(12,8)	0,98	2 (4)	4 (8)	0,4
Insuficiencia renal (FGe < 60 ml/min)	18 (44)	6 (55)	0,74	(23,9)	(25,6)	0,85	23 (46)	11 (22)	NI
Puntuación STS (%)	5,4 [3,5-9,3]	6,6 [3,9-8,0]	0,93	6,3 \pm 5,8	7,4 \pm 5,5	0,48	5,6 \pm 3,3	5,2 \pm 2,7	0,85
Prótesis Edwards	41 (100)	11 (100)	1	(64,4)	(62,5)	0,85	0 (0)	0 (0)	—
Prótesis CoreValve	0 (0)	0 (0)	—	(31,1)	(30,0)	0,91	50 (100)	50 (100)	1
Abordaje transfemoral	41 (100)	11 (100)	1	NI	NI	NI	50 (100)	50 (100)	1
Fibrilación auricular de nueva aparición	NI	NI	NI	NI	NI	NI	7 (14)	7 (14)	1
Tratamiento antiagregante plaquetario	41 (100)	41 (100)	1	(95,5)	(94,7)	NS	NI	NI	NI
Tratamiento anticoagulante basal	NI	NI	NI	(11,1)	(18,4)	0,35	NI	NI	NI

AIT: accidente isquémico transitorio; FGe: filtrado glomerular estimado; NI: no se indica; STS: puntuación de riesgo de mortalidad predicho de la *Society of Thoracic Surgeons*. Salvo otra indicación, los valores expresan n (%), media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

* Incluidos solamente los pacientes con intervención coronaria percutánea previa.

Tabla 5

Objetivos de eficacia de los estudios más relevantes que han evaluado dispositivos de protección embólica

Objetivos de eficacia	PROTAVI-C ³²			DEFLECT III ⁵³			CLEAN-TAVI ⁵⁴		
	Grupo de filtro (n=41)	Grupo de control (n=11)	p	Grupo de filtro (n=46)	Grupo de control (n=39)	p	Grupo de filtro (n=50)	Grupo de control (n=50)	p
Objetivos clínicos y de seguridad (30 días)	Ausencia de diferencias en todos los objetivos clínicos basados en variables «duras»			Ausencia de diferencias en todos los objetivos clínicos basados en variables «duras»			Ausencia de diferencias en la mortalidad o la LRA. Tasas de ictus clínicos no indicadas		
Mortalidad por cualquier causa	3 (7,3)	0 (0,0)	> 0,99	1 (2,3)	2 (5,1)	0,44	0 (0,0)	1 (2,0)	1
Todos los ictus	3 (7,3)	0 (0,0)	> 0,99	2 (4,4)	2 (5,6)	0,83	NI	NI	NI
LRA	3 (7,3)	0 (0,0)	> 0,99	1 (2,2)	0 (0,0)	0,38	1 (2,0)	5 (10,0)	0,23
HPV	3 (7,3)	0 (0,0)	> 0,99	2 (4,5)	3 (7,8)	0,49	NI	NI	NI
Complicaciones vasculares mayores	5 (12,2)	1 (9,1)	> 0,99	8 (17,4)	8 (20,7)	0,69	NI	NI	NI
Objetivos de DW-RM	Frecuencia de lesiones cerebrales similar. Reducción significativa del volumen de lesión única (VLU) en el grupo de DPE, pero no en el de VTL			Frecuencia de lesiones cerebrales similar. Reducción no significativa del volumen de lesión (VLU y VTL). No se indica el número total de lesiones. Pérdida sustancial de DW-RM después del TAVI			Frecuencia de lesiones cerebrales similar. Reducción significativa del número de lesiones y el volumen de lesión (VTL) en el grupo de DPE (VLU no indicado)		
Pacientes con lesiones de nueva aparición	34 (100)	6 (100)	0,99	26 (79)	23 (85)	NS	47 (98)	44 (98)	1
Número total de lesiones	361	42	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Número de lesiones nuevas/paciente	7,5 [3,0-13,0]	4,0 [2,0-8,0]	0,41	4	4,5	NS	8 [5-13]	16 [10-24]	0,002
Volumen de lesión (μl) por lesión	30 [20-50]	50 [30-70]	0,003	30,9 [15-65]	34,8 [20-95]	0,3	NI	NI	NI
Volumen total de lesión (μl) por paciente	305 [130-660]	180 [75-1.115]	0,91	58,5 ± 52,5	68,3 ± 43,8	NS	472 [300-1.100]	800 [400-2.000]	0,02
Retraso en la RM (días)	3 [1-5]	3 [2-6]	NI	4 ± 2	4 ± 2	NI	2	2	NI
Tipo de RM	1,5 T	1,5 T	NI	NI	NI	NI	3 T	3 T	NI
Pérdidas para la DW-RM posterior a la intervención	7 (17,1)	5 (45,5)	NI	13 (28,3)	13 (33,3)	NS	2 (4)	5 (10)	NI
Objetivos neurológicos y cognitivos	Ausencia de diferencias en la evaluación neurológica (NIHSS, mRS, índice de Barthel). Mejoría leve en la MoCA a los 30 días en comparación con el valor basal en el grupo de DPE. Ausencia de diferencias en la evaluación del MMSE			Ausencia de diferencias en la evaluación neurológica. Mejor resultado en la tarea de memoria lejana al alta y en la recuperación de la función cognitiva normal a los 30 días en el grupo de DPE. Ausencia de diferencias en todos los demás dominios cognitivos. Pérdida sustancial para el seguimiento con la NIHSS y el seguimiento con la MoCA (26%)			Mayor riesgo de ataxia en la evaluación del día 2 en el grupo de control (no significativo en el análisis ITT y significativo en el análisis por protocolo). No se indican evaluaciones cognitivas		
Empeoramiento de NIHSS (antes del alta)	NI	NI	NI	(3,1)	(15,4)	NS	8 (16)	14 (28)	0,175
Empeoramiento de NIHSS (30 días)	0 (0,0)	0 (0,0)	NI	(3,8)	(4,5)	0,16	6 (12)	6 (12)	NS
Empeoramiento de MoCA (30 días)	NI	NI	NI	(27,3)	(33,3)	NS	NI	NI	NI

DPE: dispositivo de protección embólica; DW-RM: resonancia magnética con ponderación de difusión; HPV: hemorragia con peligro para la vida; ITT: análisis por intención de tratar; LRA: lesión renal aguda; MMSE: *Mini-Mental State Examination*; MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*; mRS: puntuación de Rankin modificada; NI: no se indica; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*; NS: no significativo; RM: resonancia magnética; TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica; VLU: volumen de lesión única; VTL: volumen total de lesión.

Se presentan los resultados del análisis por intención de tratar de los ensayos DEFLECT III y CLEAN-TAVI. Los intervalos intercuartílicos de los ensayos DEFLECT III y CLEAN-TAVI se obtuvieron mediante la estimación visual de los gráficos.

Salvo otra indicación, los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

* Resultados de la evaluación de DW-RM del día 2, análisis de todas las regiones.

Dispositivo TriGuard

El DPE TriGuard (TG) (Keystone Heart Ltd., Herzliya, Israel) es un sistema mecánico concebido para desviar los residuos que se desplazan hacia el cerebro y proceden de la válvula aórtica o la aorta ascendente durante el TAVI. El dispositivo TG es el único que se ha diseñado para cubrir las tres arterias principales originadas en el cayado aórtico (tronco braquiocefálico, arteria carótida común izquierda, arteria subclavia izquierda). El dispositivo tiene cinco partes funcionales: una estructura de nitinol con un doble marco, un filtro de malla recubierta de nitinol con poros de 250 μm (o 130 μm en el dispositivo de segunda generación), estabilizadores superior e inferior y el extremo en cola (distal al corazón) que va unido al émbolo durante la intervención. La malla recubierta tiene unas propiedades químicas y físicas que reducen la probabilidad de formación de un trombo. Los estabilizadores se anclan al *ostium* del tronco innominado y la curvatura interna del cayado aórtico respectivamente, con objeto de facilitar la colocación del filtro. El estabilizador superior requiere un diámetro mínimo de 8 \times 11 mm en el tronco innominado a 15 mm del *ostium*. El estabilizador inferior requiere un cayado aórtico de 35 mm o menos para un anclaje adecuado. Las irregularidades de la anatomía del tronco innominado o un diámetro del *ostium* menor que el recomendado pueden hacer que la colocación y la estabilidad del dispositivo sean subóptimas. Debe tenerse especial cuidado con las aortas intensamente calcificadas, sobre todo en la proximidad del *ostium* del tronco innominado. El ángulo del estabilizador superior en el tronco innominado no debe desviarse más de 45° de la perpendicular al cayado. El sistema puede aplicarse a través de una vaina de aplicación de 9 Fr y 75 cm de longitud que se introduce por la arteria femoral (figura 3D, 3E, 3F y tabla 3)⁴⁹.

El ensayo DEFLECT III es hasta la fecha el estudio de mayor interés en el que se ha evaluado el dispositivo TG. El DEFLECT III es un ensayo clínico aleatorizado y con diseño ciego⁵³. Se incluyó en el estudio a 85 pacientes (39 controles) de 13 centros para evaluar la viabilidad, la seguridad y la eficacia del dispositivo TG en pacientes tratados con TAVI (tabla 2). En el ensayo se incluyó a pacientes considerados de riesgo quirúrgico intermedio (tabla 4). Se alcanzó el éxito técnico (definido como cobertura cerebral completa de los tres vasos) en el 88,9% (40 de 45) de los pacientes (tabla 3). El tiempo transcurrido hasta el despliegue completo fue de 13 min en el estudio DEFLECT I, pero no se evaluó en el ensayo DEFLECT III. Por lo que respecta a la eficacia clínica, no hubo diferencias entre los grupos en cuanto al objetivo principal de seguridad (que incluía muerte, ictus, hemorragia invalidante o con peligro para la vida, lesión renal aguda de estadio 2 o 3 y complicaciones vasculares mayores) (tabla 5). En el análisis por intención de tratar, el uso del dispositivo TG se asoció a ausencia no significativa de lesiones cerebrales de nueva aparición en la DWI (el 21,2 frente al 11,5%) y reducción no significativa del «deterioro neurológico de nueva aparición» (un objetivo de valoración *post-hoc* definido como empeoramiento en la puntuación de la *National Institutes of Health Stroke Scale* respecto al valor inicial con signos de isquemia en la DWI). Aunque los autores observaron una reducción del VTL cerebral en el grupo de TG, cuando se clasificó el VTL en los tamaños pequeño, medio y grande, el porcentaje de pacientes con un volumen isquémico grande fue similar en los dos grupos (el 46% en el grupo de TG frente al 48% de los controles). Aunque la evaluación cognitiva mediante el MoCA y la batería *Cogstate Research* no mostró diferencias significativas entre los grupos al alta ni en la evaluación a los 30 días, en el *International Shopping List Test* (una medida de la memoria episódica [recuerdo tardío]), se observaron diferencias significativas al evaluar a los pacientes al alta, con un resultado más favorable en el grupo de intervención (el 65,4 frente al 30,4%; $p = 0,022$). La principal limitación del DEFLECT

III es las altas tasas de pérdidas en el seguimiento (un 31% de los pacientes en la DWI posterior a la intervención y un 26% de los pacientes en las evaluaciones cognitiva y neurológica posteriores a la intervención).

Dispositivo Claret

El dispositivo de protección embólica Claret (DC) (Claret Medical, Inc.; Santa Rosa, California, Estados Unidos) es el único sistema mecánico diseñado para capturar y no para desviar los residuos que se desplazan hacia el cerebro. El DC se despliega en el *ostium* del tronco braquiocefálico y en el de la arteria carótida común izquierda. El sistema consta de dos filtros de poliuretano con poros de 140 μm fijados a una estructura radioopaca de nitinol flexible que está unida a un catéter de 100 cm de longitud. El filtro proximal se aplica al tronco braquiocefálico (lado derecho) y permite la aposición en vasos que tengan un diámetro de 9-15 mm. El sistema permite la aplicación del filtro distal (filtro del lado izquierdo) en la arteria carótida común izquierda. Todo el sistema se coloca a través de las arterias radial derecha o humeral derecha empleando una vaina de 6 Fr. El DC se despliega antes de introducir el sistema de aplicación del TAVI en el cayado aórtico y se retira tras la extracción del sistema de aplicación del TAVI (figura 3G, 3H, 3I y tabla 3)⁵⁰.

Dos ensayos clínicos aleatorizados están explorando la eficacia del DC: el ensayo *Claret Embolic Protection and TAVI* (CLEAN-TAVI, NCT01833052) con el sistema Medtronic CoreValve y el MISTRAL-C (tabla 2) con el sistema Edwards-SAPIEN 3. Hasta la fecha, no se ha publicado ninguno de estos estudios. El ensayo CLEAN-TAVI es el de mayor interés. El objetivo principal es evaluar las repercusiones del uso del DC en el número de lesiones cerebrales de los pacientes tratados con TAVI. Se practicó a los pacientes una DWI los días 2 y 7 tras el TAVI, y después se realizaron evaluaciones neurológicas y cognitivas seriadas. Los resultados iniciales han sido alentadores (Linke et al., presentación oral, TCT 2014, datos no publicados). Se incluyó a 100 pacientes (50 con DC y 50 controles) entre abril de 2013 y junio de 2014 en el Hospital Universitario de Leipzig (Alemania). En el grupo de DC, los pacientes tenían mayoritariamente un riesgo preoperatorio intermedio (la puntuación media de la *Society of Thoracic Surgeons* fue del 5,6%), había un porcentaje de mujeres relativamente alto (60%) y la incidencia de fibrilación auricular previa era alta (32%) (tabla 4). Se alcanzó el despliegue/éxito del dispositivo en el 96% de los participantes (tabla 3). Las causas del despliegue inadecuado del dispositivo fueron la gran tortuosidad de los troncos supraaórticos (arteria carótida común izquierda en 1 caso y arteria subclavia en el otro). Además, hubo desplazamiento accidental de un filtro correctamente desplegado con la manipulación del catéter *pigtail*. Tiene interés señalar que la evaluación mediante la *National Institutes of Health Stroke Scale* reveló una incidencia sustancial de déficit neurológicos a los 2 días del TAVI, tanto en el grupo de control como en el del dispositivo (el 28 frente al 13%; $p = 0,8$), principalmente por una incidencia de ataxia excepcionalmente alta (el 24% de los controles frente al 9% del grupo de DC; riesgo relativo = 1,56 [1,08-2,21]; $p < 0,05$). Sin embargo, a los 7 y 30 días del TAVI, la incidencia de aparición de algún síntoma neurológico fue menor, sin que hubiera diferencias entre los grupos (día 7, el 10 frente al 13%; día 30, el 12 frente al 12%). Por lo que respecta a la reducción de las lesiones cerebrales subclínicas, el DC no redujo la incidencia de lesiones de nueva aparición en la DWI cerebral (el 98% de incidencia de lesiones de nueva aparición en la DWI a los 2 días del TAVI). Sin embargo, en el grupo del filtro hubo una reducción del 50% en el número de lesiones por paciente (filtros frente a control: día 2, una mediana de 8 frente a 16 lesiones; $p = 0,023$; día 7, 5 frente a 10 lesiones; $p = 0,012$). Además, también hubo una reducción del 41% del VTL

en el grupo de DC (471 frente a 800 μ l; $p = 0,024$) en la resonancia magnética (RM) realizada el día 2 y del 53% (220 frente a 472 μ l; $p = 0,013$) en la RM realizada en los 7 días tras el TAVI. Estos cambios se observaron en gran parte en territorios cerebrales protegidos por el filtro (día 2 después del TAVI, 246 frente a 527 μ l; $p = 0,002$ en regiones anatómicas cerebrales protegidas por el DC) (tabla 5). Hasta la fecha, no se dispone de datos publicados de las evaluaciones neurocognitivas⁵⁴.

El MISTRAL-C es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego en el que se incluyó a 63 pacientes con estenosis aórtica grave sintomática sometidos a TAVI, con aleatorización 1:1 respecto al uso de un DPE Claret Sentinel de segunda generación (tabla 2)⁵⁶. El uso de este dispositivo se asoció a una tendencia a menor número de lesiones cerebrales en la RM realizada a los 5 días del TAVI, sobre todo en las regiones cerebrales correspondientes a áreas para las que el dispositivo ofrecía protección (Van Mieghem et al., presentación oral, TCT 2015, datos no publicados). Sin embargo, se debe interpretar con precaución estos resultados, dado que solamente se pudo realizar la RM al 57% de los pacientes aleatorizados.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Actualmente se están realizando varios ensayos clínicos aleatorizados en los que se evalúa la eficacia de los DPE durante el TAVI. El ensayo *Cerebral Protection in Transcatheter Aortic Valve Replacement* (SENTINEL, NCT02214277) está utilizando un DC de tercera generación y el *TriGuard Embolic Deflection Device to Reduced Impact of Cerebral Embolic Lesions After Transcatheter Aortic Valve Implantation* (REFLECT, NCT02536196) utiliza el dispositivo TG. Las estimaciones del tamaño muestral de estos estudios son sustancialmente mayores que las de los previos ($n = 357$ en el SENTINEL y $n = 285$ en el REFLECT). En ambos estudios el objetivo principal es la reducción del VTL isquémico cerebral evaluado mediante la DWI. Se prevé que se presenten los resultados a finales de 2016 en el caso del ensayo SENTINEL y durante 2017 en el REFLECT. Estos ensayos, realizados de manera estandarizada y validados por laboratorios centrales con amplia experiencia en neuroimagen, aportarán datos fundamentales sobre la eficacia de la protección mecánica de los DPE durante el TAVI.

En conclusión, los estudios iniciales de evaluación del papel de los DPE durante el TAVI muestran la viabilidad y la seguridad de los tres sistemas hoy disponibles. En general, aunque no se ha demostrado que los DPE reduzcan las tasas de lesiones isquémicas cerebrales silentes evaluadas mediante DWI, algunos subanálisis han documentado reducciones del volumen isquémico cerebral total. Las repercusiones clínicas de estas observaciones en la prevención de ictus/AIT y el potencial deterioro cognitivo durante el seguimiento deberán confirmarse en ensayos clínicos más amplios y con un diseño adecuado. La introducción del TAVI en poblaciones de menor riesgo no parece que conlleve reducciones relevantes de los ECV clínicos, mientras que la posible eficacia de distintos fármacos antitrombóticos en la prevención del ictus/AIT durante el TAVI está actualmente en fase de investigación. A la espera de que se disponga de esos datos, el papel actual de los DPE durante el TAVI continúa siendo incierto.

FINANCIACIÓN

O. Abdul-Jawad Altisent cuenta con una beca de investigación doctoral de la Fundación Alfonso Martín Escudero (Madrid, España).

CONFLICTO DE INTERESES

J. Rodés-Cabau ha recibido subvenciones de investigación de Edwards Lifesciences.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodes-Cabau J. Transcatheter aortic valve implantation: current and future approaches. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9:15-29.
- Holmes Jr 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.* 2012;59:1200-54.
- Eggebrecht H, Mehta RH. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in Germany 2008-2014: on its way to standard therapy for aortic valve stenosis in the elderly? *EuroIntervention.* 2016;11:1029-33.
- 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.* 2013;310:2069-77.
- García del Blanco B, Hernández Hernández F, Rumoroso Cuevas JR, Trillo Nouche R. Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 24th official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2014). *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:1154-64.
- García del Blanco B, Hernández Hernández F, Rumoroso Cuevas JR, Trillo Nouche R. Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 23rd official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2013). *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:1013-23.
- Hernández Hernández F, De la Torre Hernández JM, Rumoroso Cuevas JR, García del Blanco B, Martínez-Sellés M, Trillo Nouche R. 2014 update on interventional cardiology. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:324-30.
- Thyregod HG, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the all-comers NOTION randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2184-94.
- Piazza N, Kalesan B, Van Mieghem N, Head S, Wenaweser P, Carrel TP, et al. A 3-center comparison of 1-year mortality outcomes between transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement on the basis of propensity score matching among intermediate-risk surgical patients. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:443-51.
- Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al; PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med.* 2016;374:1609-20.
- Sabaté M, Cánovas S, García E, Hernández R, Maroto L, Hernández JM, Alonso Biales JH, 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.* 2013;66:949-58.
- Eggebrecht H, Schmermund A, Voigtländer T, Kahlert P, Erbel R, Mehta RH. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention.* 2012;8:129-38.
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364:2187-98.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363:1597-607.
- Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al; U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med.* 2014;370:1790-8.
- Tay EL, Gurvitch R, Wijesinghe N, Nietlispach F, Nietlispach F, Wood D, et al. A high-risk period for cerebrovascular events exists after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:1290-7.
- 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;126:3041-53.
- Fanning JP, Walters DL, Platts DG, Eeles E, Bellapart J, Fraser JF. Characterization of neurological injury in transcatheter aortic valve implantation: how clear is the picture? *Circulation.* 2014;129:504-15.
- Van Mieghem NM, Schipper ME, Ladich E, Faqiri E, Van der Boon R, Randjari A, et al. Histopathology of embolic debris captured during transcatheter aortic valve replacement. *Circulation.* 2013;127:2194-201.
- Amat-Santos JJ, Rodés-Cabau J, Urena M, DeLarochelière R, Doyle D, Bagur R, et al. Incidence, predictive factors, and prognostic value of new-onset atrial fibrillation following transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:178-88.
- Nuis RJ, Van Mieghem NM, Schultz CJ, Moelker A, Van der Boon RM, Van Geuns RJ, et al. Frequency and causes of stroke during or after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2012;109:1637-43.
- Hynes BG, Rodes-Cabau. Transcatheter aortic valve implantation and cerebrovascular events: the current state of the art. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1254:151-63.
- Gass A, Ay H, Szabo K, Koroshetz W. Diffusion-weighted MRI for the "small stuff": the details of acute cerebral ischaemia. *Lancet Neurol.* 2004;3:39-45.

24. Rodes-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;57:18-28.
25. Ghanem A, Muller A, Nahle CP, Kocurek J, Werner N, Hammerstingl C, et al. Risk and fate of cerebral embolism after transfemoral aortic valve implantation: a prospective pilot study with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1427-32.
26. Arnold M, Schulz-Heise S, Achenbach S, Ott S, Dorfler A, Ropers D, et al. Embolic cerebral insults after transapical aortic valve implantation detected by magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:1126-32.
27. Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M, Thielmann M, Al-Rashid F, Weber M, et al. Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation*. 2010;121:870-8.
28. Fairbairn TA, Mather AN, Bijsterveld P, Worthy G, Currie S, Goddard AJ, et al. Diffusion-weighted MRI determined cerebral embolic infarction following transcatheter aortic valve implantation: assessment of predictive risk factors and the relationship to subsequent health status. *Heart*. 2012;98:18-23.
29. Astarci P, Glineur D, Kefer J, D'Hoore W, Renkin J, Vanoverschelde JL, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of cerebral embolization during percutaneous aortic valve implantation: comparison of transfemoral and transapical approaches using Edwards Sapiens valve. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40:475-9.
30. Abdul-Jawad Altisent O, Ferreira-Gonzalez I, Marsal JR, Ribera A, Auger C, Ortega G, et al. Neurological damage after transcatheter aortic valve implantation compared with surgical aortic valve replacement in intermediate risk patients. *Clin Res Cardiol*. 2015. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-015-0946-9>
31. Kahlert P, Al-Rashid F, Dottger P, Mori K, Plicht B, Wendt D, et al. Cerebral embolization during transcatheter aortic valve implantation: a transcranial Doppler study. *Circulation*. 2012;126:1245-55.
32. Rodés-Cabau J, Kahlert P, Neumann FJ, Schymik G, Webb JG, Amarencu 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;7:1146-55.
33. Lansberg MG, Thijs VN, O'Brien MW, Ali JO, De Crespigny AJ, Tong DC, et al. Evolution of apparent diffusion coefficient, diffusion-weighted, and T2-weighted signal intensity of acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22:637-44.
34. Derdeyn CP. Diffusion-weighted imaging as a surrogate marker for stroke as a complication of cerebrovascular procedures and devices. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22:1234-5.
35. Meller SM, Baumbach A, Voros S, Mullen M, Lansky AJ. Challenges in cardiac device innovation: is neuroimaging an appropriate endpoint? Consensus from the 2013 Yale-UCL Cardiac Device Innovation Summit. *BMC Med*. 2013;11:257.
36. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:2064-89.
37. Steinvil A, Benson RT, Waksman R. Embolic protection devices in transcatheter aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e003284.
38. Keeley EC, Grines CL. Scraping of aortic debris by coronary guiding catheters: a prospective evaluation of 1000 cases. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1861-5.
39. Van Mieghem NM, El Faquir N, Rahhab Z, Rodríguez-Olivares R, Wilschut J, Ouhlous M, et al. Incidence and predictors of debris embolizing to the brain during transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:718-24.
40. Rodés-Cabau J, Puri R. Filtering the truth behind cerebral embolization during transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:725-7.
41. Ghanem A, Kocurek J, Sinning JM, Wagner M, Becker BV, Vogel M, et al. Cognitive trajectory after transcatheter aortic valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6:615-24.
42. Barber PA, Hach S, Tippett LJ, Ross L, Merry AF, Milsom P. Cerebral ischemic lesions on diffusion-weighted imaging are associated with neurocognitive decline after cardiac surgery. *Stroke*. 2008;39:1427-33.
43. Vermeer SE, Prins ND, Den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breeteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003;348:1215-22.
44. Browndyke JN, Mathew JP. Neurological injury after transcatheter aortic valve implantation: are the trees falling silently or is our hearing impaired? *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6:599-601.
45. Wise EA. Methods for analyzing psychotherapy outcomes: a review of clinical significance, reliable change, and recommendations for future directions. *J Pers Assess*. 2004;82:50-9.
46. Ortega G, Alvarez B, Quintana M, Yugueros X, Alvarez-Sabin J, Matas M. Asymptomatic carotid stenosis and cognitive improvement using transcervical stenting with protective flow reversal technique. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;47:585-92.
47. Nijenhuis VJ, Bennaghmouch N, Hassell M, Baan Jr J, Van Kuijk JP, Agostoni P, et al. Rationale and design of POPular-TAVI: antiPlatelet therapy fOr Patients undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am Heart J*. 2016;173:77-85.
48. Nietlisbach F, Wijesinghe N, Gurvitch R, Tay E, Carpenter JP, Burns C, et al. Embolic deflection device for aortic valve interventions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:1133-8.
49. Baumbach A, Mullen M, Brickman A, Aggarwal SK, Pietras C, Forrest JK, et al. Safety and performance of a novel embolic protection device in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: results from the DEFLECT I study. *EuroIntervention*. 2015;11:75-84.
50. Naber CK, Ghanem A, Abizaid AA, Wolf A, Sinning JM, Werner N, et al. First-in-man use of a novel embolic protection device for patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2012;8:43-50.
51. Banbury MK, Kouchoukos NT, Allen KB, Slaughter MS, Weissman NJ, Berry GJ, et al. Emboli capture using the Embol-X intraaortic filter in cardiac surgery: a multicentered randomized trial of 1,289 Patients. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:508-15.
52. Stabile E, Sannino A, Schiattarella GG, Gargiulo G, Toscano E, Brevetti L, et al. Cerebral embolic lesions detected with diffusion-weighted magnetic resonance imaging following carotid artery stenting. A meta-analysis of 8 studies comparing filter cerebral protection and proximal balloon occlusion. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:1177-83.
53. Lansky AJ, Schofer J, Tchetché D, Stella P, Pietras CG, Parise H, et al. A prospective randomized evaluation of the TriGuard™ HDH embolic DEFLECTION device during transcatheter aortic valve implantation: results from the DEFLECT III trial. *Eur Heart J*. 2015;36:2070-8.
54. Linke A, Haussig S, Dwyer MG, Mangner N, Lehmkuhl L, Lücke C, et al. Cerebral embolic protection devices: Sentinel dual filter device – technology review and CLEAN-TAVI results [citado 28 Abr 2016]. Disponible en: http://www.tctmd.com/show.aspx?id=398&ref_id=132283
55. Samim M, Agostoni P, Hendrikse J, Budde RP, Nijhoff F, Kluin J, et al. Embrella embolic deflection device for cerebral protection during transcatheter aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149:799-805.
56. Van Mieghem NM, Van Gils L, Ahmad H, Van Kesteren F, Van der Werf HW, Van den Heuvel AFM, et al. MISTRAL-C: Cerebral Protection in TAVR May Reduce New Lesions. TCT presentations 2015 [citado 28 Abr 2016]. Disponible en: http://www.claretmedical.com/pdf/presentations/van%20Mieghem%20TCT%202015%20MISTRAL%20C_%20A%20Prospective%20Randomized%20Trial%20of%20Embolic%20Protection%20During%20TAVR.pdf