

# Clasificación clínica de pacientes con TAVI: análisis multivariante y correlación con resultados mediante agrupamiento en dos fases

## *Clinical clustering of TAVI patients: multivariate profiling and outcome associations using two-step cluster analysis*

António Rocha de Almeida\*, Rafael Viana, Renato Fernandes, Ângela Bento y Lino Patrício

Division of Cardiology, Hospital Espírito Santo de Évora, Unidade Local de Saúde Alentejo Central, Évora, Portugal

Sr. Editor:

El implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) ha revolucionado el tratamiento de la estenosis aórtica (EA) grave<sup>1</sup>. A pesar de que se tiene cada vez más experiencia con el TAVI y de las mejoras asociadas a dicha intervención, los resultados siguen siendo difíciles de prever<sup>1</sup>. Se han propuesto multitud factores de riesgo clínicos y anatómicos como predictores independientes de eventos adversos<sup>2</sup>. No obstante, entre estos, las interacciones a nivel macro resultan complejas y difíciles de cuantificar con modelos tradicionales, particularmente, teniendo en cuenta la dinámica trayectoria clínica de la EA.

Aunque las escalas de riesgo estandarizadas, como la de la Society of Thoracic Surgeons (STS) y la EuroSCORE II ofrecen estimaciones del riesgo asociado a esta intervención<sup>3</sup>, ninguna de las 2 logra capturar el perfil clínico global ni las posibles interacciones. Técnicas estadísticas avanzadas, como el análisis de conglomerados multivariante, permiten identificar subgrupos y descubrir patrones que, en principio, se habrían pasado por alto en la estratificación de riesgo convencional. El presente estudio tuvo como objetivo estratificar a pacientes tratados de TAVI mediante un análisis de conglomerados bietápico basado en variables clínicas y factores de riesgo y evaluar la relación entre estos conglomerados, el momento en que se realizó la intervención y los resultados clínicos.

A tal fin, se realizó un estudio retrospectivo, unicéntrico, con 300 pacientes tratados de TAVI entre 2020 y 2023, sin disponibilidad inmediata de cirugía cardíaca de rescate. Se llevó a cabo un análisis retrospectivo de los datos. Las definiciones de intervención y resultados siguieron los criterios establecidos por el Valve Academic Research Consortium-3<sup>4</sup>. Se realizó un análisis de conglomerados bietápico con variables como la edad, el sexo, la clase funcional según la New York Heart Association (NYHA), la insuficiencia mitral significativa, la hipertensión pulmonar y comorbilidades importantes como la enfermedad renal crónica y la fibrilación auricular.

Se realizó, asimismo, una comparativa de los conglomerados en base a las características basales, variables de la intervención y resultados. El objetivo compuesto primario fue la mortalidad a 30

días, el accidente cerebrovascular (ACV) y la rehospitalización a 1 año. Los objetivos secundarios fueron la mortalidad a 1 año, el ACV, la rehospitalización, el implante de marcapasos definitivo y las complicaciones vasculares. Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete de software estadístico IBM SPSS Statistics, Versión 30.0 (IBM, Estados Unidos).

Se identificaron 2 conglomerados: conglomerado 1 (n = 182) y conglomerado 2 (n = 32) (coeficiente de silueta, 0,69). Del resto de pacientes faltaban datos sobre las variables de agrupación. Tanto los perfiles demográficos como de las comorbilidades basales fueron similares entre los 2 conglomerados. Ni la media de edad (82 ± 5 frente a 83 ± 5 años; p = 0,6), ni el sexo femenino (54 frente al 50%; p = 0,7) ni las comorbilidades variaron significativamente (tabla 1). Los parámetros ecocardiográficos y de tomografía computarizada también fueron similares entre los 2 conglomerados (tabla 1).

Se observaron, no obstante, diferencias tanto en la presentación clínica como en el momento de la intervención. El conglomerado 1 contó con más pacientes en clase funcional III/IV según la NYHA (52 frente al 25%; p = 0,005), hospitalizaciones previa por EA (28 frente a 3%; p = 0,03), insuficiencia mitral significativa (30 frente a 12%; p = 0,05) e hipertensión pulmonar (64 frente al 43%; p = 0,03) en la evaluación inicial basal. Se debe mencionar que estos pacientes tuvieron una mediana de tiempo de espera para el TAVI mucho menor (48 [24-72] frente a 93 [47-139] días; p = 0,03), lo cual sugiere una priorización basada en la carga sintomática y urgencia percibida de la intervención.

A pesar de que los pacientes del conglomerado 1 estaban más sintomáticos, sus resultados fueron mejores que los del conglomerado 2. El objetivo primario compuesto de muerte, ACV y rehospitalización se observó en el 12% de los pacientes del conglomerado 1 frente al 100% de los pacientes del conglomerado 2 (riesgo relativo [RR] = 8,3; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 5,2-13,3; p < 0,001). La tasa mortalidad por cualquier causa a 30 días fue del 1% en el conglomerado 1 y del 6% en el conglomerado 2 (RR = 5,7; IC95%, 0,8-38,9; p = 0,05). La tasa de mortalidad a 1 año siguió siendo mucho más baja en el conglomerado 1 que en el 2 (7 frente al 29%; RR = 4,1; IC95%, 1,9-8,6; p < 0,001). Asimismo, el ACV solo se observó en el 0,5% de los pacientes del

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [antonio.rochadealmeida@gmail.com](mailto:antonio.rochadealmeida@gmail.com) (A. Rocha de Almeida).

**Tabla 1.** Características basales, datos de la intervención y resultados clínicos según el análisis de conglomerados en pacientes tratados de TAVI

Variable	Total (n = 300)	Conglomerado 1 (n = 182)	Conglomerado 2 (n = 32)	p
<b>Características basales</b>				
<i>Edad</i>				
Media, DE	82 ± 5	82 ± 6	83 ± 5	0,6
Mediana, RIC	82 [78-86]	82 [78-86]	84 [79-87]	–
<i>Mujeres (%)</i>	54%	54%	50%	0,7
<i>Puntuación obtenida en la escala Katz &gt; 4 (%)</i>	96%	97%	94%	0,6
<i>Puntuación obtenida en la escala STS</i>				
Media, DE	5,2 ± 4,5	4,9 ± 4,2	5,8 ± 4,3	0,3
Mediana, RIC	3,8 [2,8-6,9]	3,7 [2,7-6,6]	4,0 [2,8-7,8]	–
<i>Riesgo alto según puntuación obtenida en la escala STS (&gt; 8)</i>	17%	13%	22%	0,2
<i>EuroSCORE</i>	2,3 (2,2-2,4)	2,2 (2,0-2,2)	2,6 (2,0-2,6)	0,5
<i>Hospitalización por EA</i>	22%	28%	3%	0,03
<i>NYHA &gt; II</i>	51%	52%	25%	0,005
<i>Comorbilidades</i>				
HTA	86%	85%	88%	0,7
DM	35%	36%	41%	0,6
EC	21%	16%	25%	0,2
EPOC/SAOS	11%	10%	16%	0,3
TFG < 30 ml/kg/m <sup>2</sup>	11%	11%	16%	0,5
Fibrilación auricular	22%	24%	19%	0,5
IAM	9%	9%	13%	0,5
ICP	14%	12%	22%	0,1
ACV	8%	8%	18%	0,07
<i>ECG</i>				
<i>Bloqueo AV 1.<sup>er</sup> grado (%)</i>	12%	11%	13%	0,8
<i>BRI (%)</i>	9%	8%	7%	0,8
<i>BRD (%)</i>	7%	6%	16%	0,05
<i>ETT</i>				
<i>Gradiente medio (mmHg)</i>	48 ± 14	49 ± 13	46 ± 15	0,2
<i>AVA (cm<sup>2</sup>)</i>	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,08
<i>FEVI (%)</i>	56 ± 11	55 ± 10	57 ± 10	0,7
<i>FEVI &lt; 40%</i>	13%	10%	10%	0,9
<i>PSAP &gt; 40 mmHg</i>	54%	64%	43%	0,03
<i>IM significativa</i>	30%	30%	12%	0,05

**Tabla 1.** (Continuación). Características basales, datos de la intervención y resultados clínicos según el análisis de conglomerados en pacientes tratados de TAVI

Variable	Total (n = 300)	Conglomerado 1 (n = 182)	Conglomerado 2 (n = 32)	p
<b>TC</b>				
<i>Puntuación calcio aórtico</i>				
	721 ± 88	–	–	0,3
<i>Diámetro femoral mínimo (mm)</i>	7,3 ± 1,8	7,0 ± 1,9	7,3 ± 1,6	0,3
<b>Hallazgos de laboratorio</b>				
<i>Hemoglobina</i>	12,2 ± 1,9	12,3 ± 1,8	12,1 ± 2,2	0,8
<i>Creatinina sérica</i>	1,2 ± 0,6	1,0 ± 0,6	1,0 ± 0,8	0,9
<i>NT-proBNP</i>	526 ± 284	510 ± 269	657 ± 291	0,09
<i>Tiempo de espera para el TAVI (días)</i>	60 [0-101]	48 [0-98]	93 [0-92]	0,03
<b>Resultados</b>				
<i>Muerte, ACV y rehospitalización</i>	25%	12%	100%	< 0,001
<i>Mortalidad a 30 días</i>	3,7%	1%	6%	0,05
<i>Mortalidad a 1 año</i>	12%	7%	29%	< 0,001
<i>ACV</i>	2,8%	0,5%	16%	< 0,001
<i>Rehospitalización</i>	17%	13%	88%	< 0,001
<i>Implante de marcapasos</i>	20%	21%	23%	0,9
<i>Complicaciones vasculares</i>	7,8%	5,5%	9,4%	0,4

ACV: accidente cerebrovascular; AV: auriculoventricular; AVA: área valvular aórtica; BRD: bloqueo de rama derecha; BRI: bloqueo de rama izquierda; DE: desviación estándar; DM: diabetes mellitus; EA: estenosis aórtica; EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ETT: ecocardiograma transtorácico; FEVI: fracción de eyeccción del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión; IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: insuficiencia mitral; NT-proBNP: péptido natriurético cerebral tipo B N-terminal; NYHA: New York Heart Association; PSAP: presión sistólica arterial pulmonar; RIC: rango intercuartílico; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; STS: Society of Thoracic Surgeons; TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica; TFG: tasa de filtrado glomerular; TC: tomografía computarizada.

Los datos expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [rango intercuartílico].

conglomerado 1 y en el 16% de los pacientes del conglomerado 2 (RR = 33,3; IC95%, 4,5-247,7; p < 0,001). La tasa de rehospitalización a 1 año también fue menor en el conglomerado 1 (13 frente al 88%; RR = 6,77; IC95%, 3,7-12,5; p < 0,01). Las tasas de complicaciones vasculares y de implante de marcapasos definitivo fueron similares entre ambos conglomerados (5,5 frente al 9,4%, RR = 1,7; IC95%, 0,5-5,7; p = 0,4 y 21 frente al 23%, RR = 1,10; IC95%, 0,6-2,2; p = 0,9, respectivamente).

Este estudio demuestra que el análisis multivariado por conglomerados permite identificar diferentes perfiles clínicos dentro de una misma cohorte de TAVI, poniendo de manifiesto patrones de resultados paradójicos, aunque clínicamente significativos. Los pacientes con síntomas avanzados (NYHA III/IV) y hospitalizaciones previas

por EA, considerados habitualmente de mayor riesgo, alcanzaron una mejor supervivencia y menores tasas de complicaciones que los pacientes menos sintomáticos.

El momento en que se realizó la intervención y la intensidad del seguimiento clínico podrían haber contribuido a las diferencias observadas en los resultados. Los pacientes más sintomáticos suelen ser objeto de un seguimiento clínico más estrecho y una programación prioritaria del TAVI, tal y como confirman los tiempos de espera mucho más cortos del conglomerado 1. En cambio, aquellos con síntomas menos graves suelen ser relegados y experimentan retrasos asociados a la intervención durante los cuales el deterioro subclínico o el empeoramiento del estado funcional pueden ser notables. La EA es una patología progresiva con una mortalidad significativa en la lista de espera. Además, los antecedentes de hospitalización no programada por EA deben considerarse una señal de alarma importante para anticipar la intervención al estar relacionados con un mayor riesgo de eventos posteriores. Estudios previos han demostrado que una intervención tardía se asocia a tasas más altas de eventos adversos<sup>5</sup>, lo cual avala la idea de que el tiempo de espera es un importante factor de riesgo modificable. Por su parte, los actuales modelos de predicción de riesgo no captan adecuadamente la evolución clínica dinámica ni las complejas interacciones entre todos estos factores. Aunque las puntuaciones obtenidas en las escalas STS y EuroSCORE II fueron comparables entre ambos conglomerados, los resultados variaron notablemente. Preocupa la mayor tasa de eventos del conglomerado 2 en lo que a las vulnerabilidades no reconocidas y riesgo de la intervención acumulado agravado por el avance de la enfermedad durante el periodo de espera se refiere. Estos hallazgos sugieren que, más allá de las comorbilidades basales, el momento en que se realiza la intervención y un seguimiento clínico dinámico deberían pasar a formar parte de las estrategias de estratificación de riesgo y priorización de la intervención en los programas TAVI.

El presente estudio tiene varias limitaciones como su diseño retrospectivo unicéntrico que podría limitar la validez externa. Por si esto fuera poco, el pequeño tamaño de la muestra, sobre todo, en el conglomerado 2, limita su potencial estadístico. Factores no medidos, tales como la fragilidad, podrían haber influido en los resultados. Aunque sólido, el modelo de conglomerados bietápico es sensible a variables como los datos faltantes, lo cual podría influir tanto en la asignación de conglomerados como en su interpretación. Además, nuestras conclusiones podrían no ser aplicables a centros con listas de espera más cortas.

Este método de agrupamiento no solo permite una visión macroscópica sino también la identificación de posibles interacciones entre múltiples variables clínicas al organizar a los pacientes en grupos. No obstante, se necesitan más estudios con mayores tamaños muestrales para validar este abordaje de evaluación del riesgo. Estos hallazgos subrayan lo importante que es reducir los tiempos de espera y garantizar un seguimiento estrecho en el manejo de la EA. Tanto el perfil clínico multidimensional como la programación dinámica de la intervención deben ser tenidos en cuenta a la hora de optimizar las rutas asistenciales del TAVI a fin de mejorar los resultados de los pacientes.

## DISPONIBILIDAD DE LOS DATOS

Los datos que avalan los hallazgos del presente estudio están disponibles previa solicitud motivada al autor de correspondencia.

## FINANCIACIÓN

Ninguna.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se realizó de conformidad con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y las guías clínicas del *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) sobre investigación clínica. Al tratarse de un análisis retrospectivo de datos anonimizados, no se hizo necesario contar con ninguna aprobación ética formal ni consentimiento informado. Este estudio se realizó de conformidad con las guías SAGER. Las consideraciones de sexo y género se abordaron de manera adecuada y se evaluaron e informaron las posibles diferencias asociadas al sexo o el género cuando fue pertinente.

## DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se utilizaron herramientas de inteligencia artificial en la preparación de este manuscrito.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

A. Rocha de Almeida: idea, metodología, recogida de datos, análisis formal, investigación, redacción (borrador original, redacción), revisión y edición. R. Viana: redacción (borrador original, redacción), revisión y edición. R. Fernandes: redacción (revisión y edición). Â. Bento: redacción (revisión y edición). L. Patrício: idea, supervisión, redacción (revisión y edición, validación).

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno

## BIBLIOGRAFÍA

1. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022;43:561-632.
2. Carroll JD, Mack MJ, Vemulapalli S, et al. STS-ACC TAVT Registry of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76: 2492-2516.
3. Wendler O, Schymik G, Treede H, et al. SOURCE 3 Registry. *Circulation.* 2017;135:1123-1132.
4. Généreux P, Piazza N, Alu MC, et al. Valve Academic Research Consortium 3: updated endpoint definitions for aortic valve clinical research. *Eur Heart J.* 2021;42:1825-1857.
5. Bhattacharyya S, Lloyd G. Mortality whilst waiting for intervention in symptomatic severe aortic stenosis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2020;6:89-90.