

*Articole originale*

**DINAMICA FUNCȚIEI RENALE LA PACIENȚII SUPUȘI INTERVENȚIEI DE IMPLANTARE TRANSCATETER A VALVEI AORTICE (TAVI).  
REVIEW NARATIV**

*Robert Magopeț\**

*Cabinetul de cardiologie  
Centrul medical Intercardiadiab Suceava*

---

**Rezumat**

*Pacientul fragil, cu stenoză aortică severă și multiple comorbidități, supus intervenției de implantare transcater a valvei aortice necesită o urmărire atentă în perioada postoperatorie nu doar imediată ci și la distanță atât cardiovascular, care să ateste funcția corectă a protezei dar și renal. Rolul pivotal al injuriei renale acute după TAVI asupra mortalității pe termen scurt și mediu este nediscutabil. Cu toate acestea, incidența distinctă, variată în multe studii cât și identificarea tuturor factorilor de risc rămâne un subiect de dezbatere. Prezența bolii vasculare periferice, a transfuziilor de sânge cât și cantitatea de contrast folosită contribuie la dezvoltarea IRA post TAVI.*

**Abstract**

*The fragile patient, with severe aortic stenosis and multiple comorbidities, undergoing transcatheter implantation of the aortic valve requires careful follow-up in the postoperative period, not only immediately, both cardiovascular, to confirm the correct function of the prosthesis, and renal function. The pivotal role of acute kidney injury after TAVI on short- and medium-term mortality is undisputed. However, the distinct incidence varied across many studies as well as the identification of all risk factors remains a matter of debate. The presence of peripheral vascular disease, blood transfusions and the amount of contrast used contribute to the development of ARF after TAVI.*

---

\* Adresă corespondență autor: Dr. Robert Magopeț, medic specialist cardiologie, Centrul medical Intercardiadiab Suceava, E-mail: robert.magopet@gmail.com.

## Introducere

**S**tenoza aortică degenerativă (SA) reprezintă cea mai răspândită afecțiune valvulară în țările dezvoltate de pe întreg mapamondul, condiție care în timp va necesita reabilitare, fie prin intervenție chirurgicală, fie prin intervenție percutană (1). SA este remarcată predominant la pacienții vârstnici și aduce cu sine un prognostic nefavorabil dacă simptomatologia tipică, exprimată prin **sincopă, angină sau dispnee** devine prezentă; mai mult, declinul funcției valvulare aduce cu sine o mortalitate extremă, de peste 50% la 1 an de apariția simptomatologiei anterior menționate, iar la 5 ani poate atinge 90% la acești pacienți, de cele mai multe ori vârstnici și atât de fragili (2).

Intervenția „gold standard” pentru această patologie a fost reprezentată de **înlocuire valvulară prin chirurgie cardiacă** dar, după cum remarcăm în ultimele două decade, cu o populație multimorbidă, îmbătrânită și extrem de fragilă, o necesitate pentru o terapie mai puțin intruzivă a fost observată în primul „Sondaj European al Inimii” (European Heart Survey), moment când o mulțime de participanți nu au fost acceptați sau chiar direcționați de către medicii cardiologi/chirurghi cardiovasculari pentru această procedură. Luând în considerare aceste aspecte, în ultima perioadă, metoda de implantare prin transcater a unei noi valve aortice (TAVI) a fost dezvoltată și reprezintă actualmente **metoda de elecție** la pacienții cu SA severă și un risc chirurgical inacceptabil (3). În adăție, de curând, ghidurile europene au lărgit indicația pentru această procedură, TAVI fiind ranforsat ca un surogat excelent al chirurgiei și pentru subiecții aflați la risc intermediar (4), având în vedere faptul că datele din registrele internaționale alături de trialurile clinice au confirmat și susținut rezultate favorabile, alături de o creștere netă a supraviețuirii la această categorie de pacienți (5).

În ciuda acestor elemente expuse anterior, o evaluare atentă și comprehensivă, realizată de o „echipă a inimii” (Heart Team) – o echipă multidisciplinară, compusă dintr-un chirurg cardio-vascular, cardiolog, medic de terapie intensivă, cardiolog intervenționist – reprezintă nucleul care trebuie să ia o decizie corectă și atentă și să facă o distincție certă între cel mai bun tratament individualizat, fie chirurgical sau intervențional (6).

## TAVI – indicații

Unul dintre cele mai reprezentative trialuri pentru această procedură – PARTNER 1, publicat în 2010, a pavat calea pentru TAVI, rezultatele acestui studiu demonstrând faptul că, în primul rând, TAVI este superior terapiei medicamentoase în cazul pacienților fragili, inoperabili, iar această superioritate se menține până la 5 ani de la momentul procedurii. (7)

Există câteva trialuri randomizate, majore, care au distins între rezultatele dintre pacienții cu risc excesiv chirurgical (EuroSCORE între 18-29% și scor STS 7-11%) supuși intervenției de TAVI versus implantării valvei aortice alegând totuși metoda tradițională, chirurgicală (8). La 5 ani, rezultatele acestor studii au demonstrat că TAVI este non-inferior procedurii chirurgicale clasice de înlocuire a valvei aortice, ba mai mult, beneficiul este cu atât mai important pentru această subcategorie.

Extrem de promițător, noi informații dobândite din studii randomizate pe pacienți aflați la risc intermediar, cu un scor STS mediu situat între 4 și 8%, au susținut că nu există nici o semnificație statistică semnificativă în ceea ce privește mortalitatea la 1 an între cele două proceduri, insistând totuși că superioritatea procedurii de TAVI s-a evidențiat din nou la pacienții unde abordul transfemural a fost posibil (9).

Surprinzător, rezultatele excelente ale procedurii minim invazive de implantare transcater a valvei aortice nu se opresc aici, TAVI fiind recunoscut recent ca un tratament superb al rezolvării disfuncției valvei aortice biologice, care ar necesita o reiterare a unei intervenții chirurgicale ample, cu riscurile traumatizante aferente acesteia (10). Această nouă procedură, pe care o denumim **TAVI „valvă-în-valvă”**, încă nu a fost comparată cu chirurgia clasică cardiacă în studii randomizate, dar a produs rezultate extrem de promițătoare în categoria de pacienți extrem de fragili, aflați la risc mare operator. În cadrul bioprotelzelor deficiente de dimensiuni mari o îmbunătățire hemodinamică se remarcă rapid, însă în cazul celor de dimensiuni mai reduse, contrastând cu chirurgia clasică, TAVI crește gradientul transprotetic, fiind o sursă majoră de mismatch, și așadar nu ar trebui folosit (11).

Cu toate că toate aceste rezultate menționate anterior sunt impresionante, nu trebuie să pierdem din vedere faptul că vârsta medie a acestor pacienți ultraselecționați în trialuri randomizate este situată la 80 de ani, și așadar, ne

lipsească informații pertinente privind subiecții mai tineri. În ceea ce privește durabilitatea valvelor cardiace implantate transcater, la acest moment este dificil de anticipat care vor fi efectele acestora pe termen lung, nefiind însă raportate probleme evidente de declin structural. Mai mult, pacienții vârstnici asociază una din cele mai mici rate de declin structural al valvelor biologice după chirurgia clasică, astfel încât degenerarea bioprotezelor nu ar fi de așteptat până în 10 ani, un interval de timp la care pacienții cu TAVI studiați încă nu l-au atins. Luând în considerare experiența din trialurile și registrele care au studiat bioprotezele implantate chirurgicale, unde doar anumite design-uri ale stent-urilor sau diverse materiale s-au dovedit să îmbunătățească durabilitatea pe termen lung, am putea privi ca un motiv de îngrijorare faptul că există la acest moment o mare variabilitate în ceea ce privește design-ul, tipurile de stent sau diversele materiale ale bioprotezelor implantabile transcater, unde cu siguranță în viitor se va remarca o degradare precoce a unora dintre acestea. Astfel, ca o consecință rezonabilă, implantarea acestor bioproteze transcater la pacienții sub 75 de ani ar trebui realizată doar în anumite condiții, cum ar fi la cei cu comorbidități severe și risc chirurgical exagerat (12).

**Obiective :** lucrarea de față are ca obiectiv **principal** studierea dinamicii renale la pacienții supuși intervenției de implantare transcater a valvei aortice, atât din perspectiva injuriei acute renale și impactul subsecvent în ceea ce privește mortalitatea, alături de rezultatele TAVI pe termen mediu și lung, atât la pacienții cu, dar și fără disfuncție renală preexistentă. Mai mult, acolo unde a fost posibil am încercat să sintetizăm principalele concluzii ale studiilor și să oferim o mai bună înțelegere a hemodinamicii renale post TAVI, alături de unele posibile metode/proceduri/tratamente care ar fi de folos în a profilactiza injuria renală, fie ea acută sau cronică.

**Material și Metodă:** lucrarea de față a inclus o amplă verificare a tuturor informațiilor pertinente din studii randomizate, observaționale și/sau retrospective, ghiduri europene și americane în vigoare, trialuri clinice sau meta-analize, publicate în ultimii 20 de ani și listate pe PubMed, folosind în căutare cuvintele cheie: „TAVI”, „cardiac surgery”, „CKD”, „renal”, „injury”, „renal outcome”, „acute renal failure”, „acute renal injury”. Ulterior am extras datele și informațiile pe care le-am considerat pertinente, realizând inițial o traducere iar subsecvent am încercat să sistematizăm aceste date.

## Consortiul Academic de Studiu Valvular (VARC)

Consortiul Academic de Studiu Valvular (VARC) a fost fondat și organizat în 2010 și include un grup divers de persoane din diverse societăți medicale și academice internaționale, alături de producători de dispozitive medicale și clinicieni experți independenți – cardiologi, chirurghi cardiovasculari, cardiologi intervenționiști, radiologi, neurologi – consorțiu creat cu scopul de a îmbunătăți procesul și rigoarea științifică, de a standardiza și defini cu claritate studierea diverselor efecte clinice și paraclinice la pacienții cu boli valvulare. Inițiativa VARC a fost inițial creată pentru tratarea minim invazivă a stenozei aortice severe dar acest proces a fost rapid augmentat și acum include și diverse importante terapii pentru tratarea transcater a valvei mitrale sau tricuspide. Primul manuscris al consorțiului VARC a fost publicat în ianuarie 2011, focusându-se pe selecția adecvată a rezultatelor clinice și standardizarea definiției acestora pentru a putea fi folosite în trialurile clinice TAVI, fiind acceptate și utilizate rapid în comunitatea științifică internațională. Cu toate acestea, la un interval de timp de sub 2 ani, având în vedere evoluția globală a TAVI și natura ambiguă a unor definiții, în 2012 a apărut al doilea manuscris VARC, care a clarificat aceste aspecte și a extins înțelegerea stratificării riscului pacienților alături de o mai bună selecție a cazurilor (13).

În ianuarie 2021 a fost publicat al treilea consorțiu VARC, aspect extrem de important, având în vedere impresionanta evoluție în ultima decadă în acest domeniu. Acest ultim manuscris aduce la zi, pe baza trialurilor apărute, terapii inovatoare, extinde indicațiile clinice ale acestora și rafinează unele definiții pentru a fi relevante în practica clinică (14).

## Definirea injuriei acute renale (criteriile VARC-3)

Injuria acută renală (IRA) care succede procedurii de implantare a valvei aortice transcater sau alegând metoda clasică, prin chirurgie cardiacă, este o complicație asociată cu un prognostic nefast la pacienții cu stenoză aortică severă, fiind și un factor independent de mortalitate, aspect surprins încă din 2010 de Bagur și colab. (15).

Consortiul VARC-3 recomandă utilizarea definiției IRA folosind ghidul internațional KDIGO (16), iar clasificarea acestora o ofe-

rim mai jos. Admițând provocările legate de utilizarea debitului urinar ca un criteriu relevant în practica curentă, VARC-3 recomandă de rutină utilizarea cretininei serice ca și criteriu standard la care să ne raportăm în definirea IRA, debitul urinar rămânând să fie utilizat preponderent doar în cazul studiilor clinice dedicate pe acest topic (14). Mai mult, în cazurile severe de injurie renală acută, în special - necesitatea supleerii funcției renale prin dializă sau alte metode, fie ea temporară sau permanentă, ar trebui raportată separat sub forma injuriei renale acute stadiul 4, bineînțeles aici fiind excluși pacienții deja aflați în program cronic de hemodializă (HD) (14).

### Stadializarea injuriei renale acute :

**Stadiul 1:** cel puțin 1 criteriu din următoarele:

- O creștere a creatininei serice  $\geq 150$ – $200\%$  ( $\geq 1.5$ – $2.0\times$  creștere) în primele 7 zile de la procedură, comparativ cu nivelul baseline;  
Creștere cu  $\geq 0.3\text{mg/dL}$  ( $\geq 26.4\ \mu\text{mol/L}$ ) în primele 48 h de la procedură.

**Stadiul 2:** O creștere a creatininei serice  $\geq 200$ – $300\%$  ( $\geq 2.0$ – $3.0\times$  creștere) în primele 7 zile de la procedură, comparativ cu nivelul baseline.

**Stadiul 3:** cel puțin 1 criteriu din următoarele:

- O creștere a creatininei serice  $\geq 300\%$  ( $\geq 3.0\times$  creștere) în primele 7 zile de la procedură, comparativ cu nivelul baseline;
- Creatinina serică  $\geq 4.0\ \text{mg/dL}$  ( $\geq 354\ \mu\text{mol/L}$ ) cu o creștere acută  $\geq 0.5\ \text{mg/dL}$  ( $\geq 44\ \mu\text{mol/L}$ ).

**Stadiul 4:** Injurie renală acută care necesită terapie de supleere renală, temporară sau cronică.

În cazul în care se realizează un studiu clinic dedicat disfuncției renale postprocedural, fie TAVI sau chirurgie cardiacă, se poate utiliza, după cum am menționat anterior și **debitul urinar**, stadializarea fiind următoarea:

Stadiul 1: debit urinar  $<0.5\ \text{mL/kg/h}$  pentru  $\geq 6$  dar  $<12\ \text{h}$ ;

Stadiul 2: debit urinar  $<0.5\ \text{mL/kg/h}$  pentru  $\geq 12$  dar  $<24\ \text{h}$ ;

Stadiul 3: debit urinar  $<0.3\ \text{mL/kg/h}$  pentru  $\geq 24\ \text{h}$  sau anurie pentru  $\geq 12\ \text{h}$ .

Deși VARC-3 admite că rata de filtrare glomerulară estimată prin diverse metode (eRFG) este larg utilizată clinic pentru a clasifica severitatea disfuncției renale, ghidurile KDIGO nu au adoptat aceste modificări ale eRFG pentru faza acută, astfel încât consorțiul VARC-3 va respecta aceeași clasificare recomandată. Mai mult, VARC-3 admite și că există unele modificări ale nivelurilor creatininei serice vizibile sub 48h, și în cazul unei externări precoce, acestea ar trebui evaluate minimal – la baseline, la 24 ore de la procedură, și ulterior la 48h. Dacă post-procedural aceste valori încep să crească sunt necesare analize suplimentare și evaluare în dinamică până creatinina serică începe să scadă de la nivelul ei maxim atins.

### Fiziopatologia injuriei renale subsecvente procedurii de TAVI

La acest moment este recunoscut faptul că în contextul chiar a unei degradări minore a funcției renale, poate exista un impact ulterior semnificativ asupra riscului de mortalitate la acești pacienți (17). Cu toate acestea, unele aspecte care privesc fiziopatologia IRA sunt, dacă nu specifice, cel puțin tipice pentru subiecții cu TAVI. Chiar dacă circulația extracorporeală (CEC) este absentă în procedura de TAVI, nemaexistând astfel injuria renală aferentă acesteia, pacienții cu TAVI reprezintă o cohortă încă specială, extrem de fragilă, în ceea ce privește prezența comorbidităților sau vârsta înaintată. La 70 de ani, funcția renală este fiziologic mai redusă cu 30-50% din cauza modificărilor ischemice ale glomerulilor corticali, iar o cantitate semnificativă de glomeruli rămași manifestă un grad de scleroză, alături de modificări tubulare și vasculare care duc la alterarea funcției, incluzând aici și o reducere a debitului sangvin renal de până la 50%, raportat la vârsta de 20 de ani (18).

Injuria renală acută la pacienții cu TAVI este cel mai probabil cauzată de o combinație dintre azotemia prerenală și efectul direct nefrotoxic al substanței de contrast care vor conduce la ischemie renală și necroză tubulară acută (NTA). Cauzele principale de azotemie prerenală sunt date de hipovolemie, hemoragie, debit cardiac deficitar sau vasoconstricție renală indusă de medicație. Răspunsul normal al rinichiului la aceste condiții prerenale este să concentreze urina și să reabsoarbă sodiul pentru a menține volumul intravascular și a normaliza presiunea renală. Corecția cauzelor prerenale va conduce implicit și la îmbunătățirea perfuziei renale până la un anumit punct,

pentru că azotemia prerenală prelungită per se poate rezulta în injurie ischemică, mai ales dacă este asociată și cu substanțe toxice exogene de tipul substanței de contrast sau aminoglicozide, care subsecvent vor determina NTA. Astfel, IRA după TAVI poate fi considerată ca o cale finală, comună, rezultantă din azotemia prerenală – cauzată de factori pre-, intra- dar și postoperatori, alături de influențe nefrottoxice adiționale care vor conduce la necroză tubulară acută (19).

### **IRA la pacientul cu TAVI - incidență și impactul acesteia asupra mortalității**

IRA rămâne o complicație frecventă după TAVI, fiind raportată de marile studii și registre internaționale într-o plajă extrem de largă procentual, variind între 8.3 % până la 58% (15, 20) Aceste diferențe ar putea fi explicate parțial de diverse metode de a defini IRA, după cum am explicat anterior (unele utilizând clasificarea VARC iar altele mergând pe propria lor definiție). Mai mult, aceste diferențe pot fi datorate și diverselor metode de a analiza cohortele de pacienți, de abordul vascular folosit, cantitatea de contrast și tipul acesteia și bineînțeles de comorbiditățile asociate ale pacienților incluși în studii.

Unul dintre primele studii semnificative publicate în ultimii ani care a folosit criteriile VARC, este cel publicat de Sinning și colaboratorii care au raportat orice modificare a funcției renale în primele 72 de ore post procedural, ulterior având și o perioadă de follow-up de 7 zile (21). Aceștia au raportat IRA la 26% din cei 77 de pacienți studiați, apariția acesteia după TAVI fiind puternic corelată cu mortalitatea la 30 de zile, 6 luni dar și 1 an. Unul dintre primele studii multicentrice focusat pe IRA post TAVI, folosind totuși criteriile VARC-1, a fost publicat în 2012 de Nuis și colaboratorii. Aceștia au raportat o incidență a IRA de 20.7% din cei 995 pacienți înrolați, majoritatea încadrându-se în stadiul 1 – 15%, restul în stadiile 2 și 3. Analiza multivariată a autorilor a revelat o creștere a mortalității de 3,15 ori pentru pacienții care vor dezvolta IRA postprocedural, însă nu au analizat impactul stadiului IRA asupra acesteia (22).

Una dintre cele mai ample meta-analize, publicate în noiembrie 2014 care a evaluat predictorii pentru mortalitatea periprocedurală și cea pe termen mediu, care a inclus 25 de studii, cu peste 8000 de pacienți cu stenoză aortică valvulară degenerativă severă supuși intervenției de TAVI a raportat faptul că IRA stadiul 2 a fost cel mai important predictor al mortalității la 30 de zile, în timp de stadiul 3

IRA a fost un determinant major pentru mortalitatea pe termen mediu (23).

În ceea ce privește **comparația dintre TAVI și procedura clasică de protezare aortică**, consider că merită menționată una dintre cele mai importante și ample meta-analize, publicată în aprilie 2019 de Shah și colaboratorii, care a comparat evenimentele renale la cele două tipuri de procedee, incluzând 26 de studii dintre care 6 randomizate și 19.954 pacienți (24). Această meta-analiză raportează, după cum ne așteptam, rate mult mai mici de IRA la pacienții cu TAVI, de 7.1%, raportat la procedura clasică de 12.1%, însă, surprinzător, incidența stadiului 4 – cel al necesității terapiei de suplere renală – similar, fără diferență semnificativă statistic, de 2.8% versus 4.1%. Cu toate acestea, incidența necesității dializei a fost mult mai scăzută post TAVI în subgrupul de pacienți aflați la risc scăzut sau intermediar.

Astfel, putem concluziona asupra următoarelor aspecte:

1. Există o amplă evidență în primul rând că IRA, stadiile 1-3, este asociată cu un impact negativ substanțial pe termen lung (25);

2. Riscul de IRA stadiul 4 (necesar de dializă) ar putea fi redus la pacienții supuși intervenției de TAVI, existând în ultima perioadă conceptul de „TAVI reno-protectiv” (26), fără substanță de contrast sau ghidată ecocardiografic transesofagian, cu toate că încă nu există studii prospective pe acest subiect. În contrast, riscul de IRA post chirurgie clasică ar putea fi relaționat mai mult cu profilul pacientului decât cu factori modificabili, având în vedere că tehnica chirurgicală nu a variat semnificativ în ultima decadă;

3. În sub-analiza pacienților aflați la risc mic-intermediar al meta-analizei sus menționate, TAVI a fost asociat cu o reducere semnificativă nu doar a IRA în toate stadiile (inclusiv necesar de terapie de suplere renală), și în lumina expansiunii continue a TAVI la populația cu risc mai redus chirurgical, impactul TAVI asupra îmbunătățirii sau scăderii evenimentelor renale pe termen mediu și lung necesită investigații suplimentare.

În ceea ce privește **comparația dintre dinamica funcției renale la pacienții cu TAVI versus alte proceduri invazive cardiovasculare care folosesc substanță de contrast, expres – coronarografia și angioplastia percutană coronariană cu stent (PTCA) elective**, la acest moment există un singur studiu amplu retrospectiv, publicat în august 2020 de Venturi

și colaboratorii (27). Concluziile majore ale lucrării indică raportează faptul că, în primul rând, apariția IRA a fost semnificativ mai scăzută la pacienții cu TAVI, comparativ cu cei supuși coronarografiei/PTCA, în ciuda unui profil de risc mult mai ridicat, și în al doilea rând, la subiecții la care s-a identificat IRA, creșterea creatininei a fost mai amplă la pacienții cu TAVI, dar cu scădere rapidă ulterior, valorile medii la externare nefiind semnificativ diferite între cele 2 grupuri studiate.

O posibilă explicație a riscului mai redus de injurie renală acută la pacienții cu TAVI ar putea fi dată de impactul hemodinamic imediat care urmează după ridicarea obstrucției de la nivelul valvei aortice, crescând astfel și debitul cardiac, această îmbunătățire a funcției renale fiind cunoscută și ca „**recuperare renală acută**” (28). În adăugire, stenoza aortică este asociată cu suprasolicitare presională cronică ventriculară stângă, care va determina presiuni de umplere crescute și congestie venoasă sistemică, asociată la rândul ei cu funcție renală deficitară (29). Astfel, ajustarea acestor efecte hemodinamice suplimentare ar putea mitiga efectul negativ al substanței de contrast, un mecanism benefic care nu apare la pacienții ischemici cronici supuși coronarografiei sau PTCA, expuși la efecte toxice ale substanței de contrast în aceleași doze însă unde creșterea perfuziei renale nu este posibilă, cel puțin într-o manieră acută (27).

Consider că efectele dinamicii renale asupra mortalității pe termen mediu și lung, la pacienții supuși procedurii de **TAVI care au boală renală cronică preexistentă** au fost inițial excelent raportate de amplul trial PARTNER 1 (Placement of Aortic Transcatheter Valves 1), care a inclus și pacienți cu SA severă, inoperabili clasic, cu o rată de filtrare glomerulară  $\leq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, autorii observând că postprocedural s-a remarcat o îmbunătățire cu 10% sau mai mare în 24% dintre pacienți, însă, la subiecții la care s-a evidențiat un declin al funcției renale, s-a remarcat surprinzător un risc de peste 50% mortalitate la 1 an (3). În momentul când combinăm datele acestea și cu cele raportate de trialul PARTNER 2, remarcăm faptul că la pacienții cu risc chirurgical intermediar sau crescut, BRC rămâne stabilă sau se îmbunătățește la 89% dintre pacienți la 7 zile postprocedural, riscul de progresie către stadiul 5 fiind neglijabil, de 0.0035% (9).

Cu toate că există o evidență puternică - derivată din meta-analiza unor trialuri randomizate a faptului că apariția unui declin ușor

sau moderat al funcției renale pe termen scurt nu e asociată cu mortalitatea sau progresia bolii renale pe termen mediu (30), studiile lui Beohar și colaboratorii (31), alături de cele ale lui Cubeddu și colaboratorii (32), observaționale într-adevăr, au relevat faptul că o creștere ușoară a cretininei serice pe termen mediu-scurt este asociată și cu mortalitatea pe termen lung. Aceste diferențe ar putea fi explicate prin bias sau prin rezultate derutante ale observațiilor făcute, alături de natura intervenției. De exemplu, meta-analiza sus menționată a inclus pacienți cu vârsta medie de 65 de ani supuși TAVI, contrastând cu vârsta medie de 80 de ani din celelalte studii comparate, aspect care cu siguranță va aduce o povară suplimentară prin comorbiditățile aferente, făcând așadar acești pacienți mai vulnerabili chiar și la un mic declin tranzitor al funcției renale, raportat la subiecții mai tineri.

Singurul studiu publicat până în prezent care a urmărit pacienții cu IRA post TAVI până la **7 ani, raportând-o la mortalitate** a fost realizat de Bassat și colaboratorii (33), incluzând 1086 pacienți consecutivi, la care IRA s-a identificat la 18.5% dintre aceștia. Autorii au remarcat faptul că apariția injuriei renale acute a fost asociată cu risc crescut de mortalitate la 30 de zile (4.5% versus 1.9%), dar cu toate că mortalitatea la 1 an la analiza univariată a fost mai ridicată în grupul cu IRA, când s-a realizat regresia multivariată, aceasta nu a mai fost semnificativă. Mai mult, la **7 ani post TAVI, IRA rămâne un puternic predictor al mortalității** – 42.3% versus 22.7% mortalitate în grupul care nu a dezvoltat IRA.

#### **TAVI în populații speciale – BRC stadiul 5D și la pacienții transplantați renal**

Boala cronică de rinichi rămâne un predictor important al mortalității după intervenția chirurgicală din sfera cardiacă, fiind inclusă totodată și în scorurile de risc aferente acesteia (34). Au fost efectuate diverse studii privind înlocuirea chirurgicală a valvei aortice la pacienții aflați în program cronic de hemodializă, care au demonstrat clar un risc chirurgical crescut la acești pacienți (35). Hemodializa și BRC terminală sunt, de asemenea, puternic asociate cu creșterea mortalității la pacienții cu TAVI (36), dar datele timpurii publicate sunt contradictorii și se bazează doar pe un număr mic de pacienți (37), informații mai recente relevând inclusiv o mortalitate ridicată pe termen scurt și mediu și la pacienții cu BRC avansată, în stadiile 4 și 5, dar neafilați încă în program cronic de dializă (38).

TAVI apare intuitiv ca o opțiune extrem de

rezonabilă la acești pacienți aflați la un risc ridicat de complicații pe termen scurt și mediu. Cu toate acestea, aceștia sunt adesea considerați ca fiind „prea bolnavi” chiar și pentru procedura de TAVI. Studiul retrospectiv observațional, efectuat de Al-Rashid și colaboratorii, a arătat o mortalitate scăzută, de 5% pe termen scurt, dar o mortalitate pe termen mediu neașteptat de mare de 31% (39). Mortalitatea pe termen mediu este comparabilă cu datele italiene publicate de Conrotto și colaboratorii - pacienți în dializă, au avut o mortalitate la 2 ani de 56% (38). Mortalitatea mai mare pe termen mediu a rezultatelor raportate în studiul italian ar putea fi asociată cu rata mai mare a TAVI transapical (51%), despre care se cunoaște că este asociată cu rate mai mari de mortalitate în contrast cu TAVI transfemoral (40). Mai mult, considerăm de interes faptul că majoritatea pacienților cu hemodializă au murit din cauza infecțiilor în perioada de urmărire (38). Rezultatele susținute de studiul realizat de Al-Rashid și colaboratorii susține faptul că procedura de TAVI este fezabilă și sigură la pacienții cu hemodializă, în timp ce intervenția chirurgicală clasică este încă asociată cu o rată substanțială a mortalității de până la 20,7 (41). În cazuri atent selectate, TAVI reprezintă deja prima opțiune de tratament (în locul înlocuirii chirurgicale a valvei aortice), la pacientul mai tânăr cu risc ridicat, aflat în program de dializă și aflat pe lista de așteptare pentru transplant de rinichi, din cauza comorbidităților existente asociate (42). Concluzionăm asupra faptului că incertitudinea cu privire la utilizarea TAVI la această populație specială, fragilă, imunocompromisă de multe ori, poate fi clarificată doar printr-un amplu trial dedicat.

Informațiile pertinente de supraviețuire ale pacienților transplantați renal și supuși intervenției de TAVI sunt extrem de limitate la acest moment dar dezvăluie totuși o mortalitate excesivă de până la 20% pe an în cazul acelor subiecți supuși înlocuirii valvulare utilizând metoda chirurgicală clasică (43). Astfel, procedura de TAVI ar putea fi văzută ca o alternativă mai sigură pentru această cohortă atât de rar investigată (44). Cu toate acestea, TAVI implică anumite riscuri speciale pentru primitorii de transplant de rinichi. Unul dintre acestea este reprezentat de zona de abord vascular, având în vedere faptul că o disecție locală a vaselor pelvine ar putea duce la o circulație sanguină afectată. Dezvoltarea unei injurii renale acute, cunoscută ca un important factor de risc pentru mortalitatea pe termen scurt la pacienții cu TAVI (21), va compromi-

te subsecvent și funcția rinichiului transplatat. În studiul retrospectiv al lui Al-Rashid și colaboratorii, s-a remarcat dezvoltarea IRA la 50% dintre pacienții cu transplant renal, dar aceasta a fost tranzitorie și ușoară, și nu a fost asociată cu mortalitatea perioperatorie (39). În adăugire, nu trebuie să pierdem din vedere faptul că pacienții transplantați renal primesc terapie imunosupresoare, incluzând aici steroizi, micofenolat sau inhibitori de calcineurină, astfel încât o mortalitate pe termen scurt mai crescută este de așteptat, având în vedere că procedura de TAVI este asociată cu sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS), un predictor puternic al mortalității (45). Probabil din această cauză studiul lui Al-Rashid și colaboratorii identifică faptul că toți pacienții decedați cu transplant renal ulterior procedurii de TAVI au murit din cauza unei infecții și nu de cauză cardio-vasculară (39).

### Factori de risc pentru IRA post TAVI

Câteva studii publicate în literatură au identificat unii factori de risc care predispun către IRA după chirurgie cardiacă sau după intervenția coronară percutană (PCI) (17, 46). Procedura de TAVI poate fi văzută la acest moment ca una hibrid, folosind atât unele tehnici chirurgicale dar și bazate pe cateter sau implantare valvulară, în cele mai multe cazuri fiind efectuată fără bypass cardio-pulmonar, însă necesitând substanță de contrast. Astfel, consider că analizele precedente care s-au focusat doar pe chirurgie clasică sau PCI nu pot fi extrapolate la procedura de TAVI. Mai mult, pacientul tipic de TAVI deține multiple comorbidități, majoritatea din ele care pot pre-dispune la IRA.

În ceea ce privește informația actuală asupra rezultatelor după TAVI, câteva studii au identificat predominant **boala vasculară periferică** (cu stenoze semnificative) ca un factor de risc independent pentru IRA postprocedural (22, 47). Alături de ateroscleroza generalizată subiacentă, incluzând bineînțeles și perfuzia renală ca un important factor pentru scăderea eRFG, în particular, unii emboli aterosclerotici generați în timpul valvuloplastiei, pasajul cateterului prin aortă și implementarea protezei valvulare ar putea adițional să fie elemente responsabile pentru o scădere a RFG post operator.

Un alt factor de risc comun identificat este reprezentat de **transfuzia de concentrat eritrocitar** în timpul sau după procedură. Nuis și colaboratorii (22) au identificat numărul de transfuzii sangvine ca fiind cel mai puternic

predictor pentru IRA, cu un gradient distinct de risc. Extrem de interesant totuși, declanșatorii clinici care ar putea oferi o cauză pentru aceste transfuzii nu au fost asociate cu IRA, conducând autorii studiului la concluzia că medicii ar trebui să fie mai restrictivi în folosirea acestora în timpul TAVI și că este necesară existența unor criterii neechivoce când se ia această decizie. Cu toate că efectul dorit al transfuziei de concentrat eritrocitar este îmbunătățirea funcției organice prin creșterea livrării de oxigen tisular, eritrocitele transfuzate ar putea contribui la injurie organică prin modificările care pot apare pe durata depozitării. Aceste modificări funcționale – pierderea abilității de a genera oxid nitric, creșterea agregabilității la endoteliul vascular, eliberare de fosfolipide procoagulante și acumularea de molecule proinflamatorii – eritrocitele depozitate pot afecta în final livrarea optimă de oxigen tisular, alături de promovarea unui status proinflamator și activarea leucocitelor (48).

În ceea ce privește **cascada proinflamatorie**, câteva studii au documentat o legătură între dezvoltarea unui sindrom de răspuns sistemic inflamator (SIRS) și IRA post TAVI. Aregger și colaboratorii (49) au observat un număr anormal al leucocitelor și prezența febrei fără expresie clinică la pacienții care au dezvoltat IRA postprocedural. Similar acestui aspect, Sinning și colaboratorii (21) au remarcat că 60% dintre pacienții cu IRA post TAVI îndeplineau criteriile de SIRS, alături de leucocitoză și valori mari ale proteinei C reactive la 48 ore post procedură. Mecanismul fiziopatologic nu este încă elucidat complet dar ar putea fi corelat cu transfuzia de concentrat eritrocitar, alături de injuria renală de ischemie-reperfuție cauzată de procedura de TAVI prin pacing rapid, hipotensiune intraoperatorie și gradul de regurgitare aortică postprocedurală.

Un alt subiect aflat încă în dezbatere este **impactul bolii renale cronice** asupra evenimentelor postprocedurale și IRA. Chiar și cu respect la endpoint-urile de - 30 de zile sau 1 an al mortalității, informațiile actuale care ne parvin din studii sunt contradictorii (21, 50). Mai mult, Voigtländer și colaboratorii (51) menționează în analiza lor că pacienții cu funcție renală sever deprimată au fost excluși din trialul PARTNER și astfel rezultatele acestui studiu nu pot fi extinse și în cadrul acestei subcategorii de pacienți. Cu toate acestea, este binecunoscut din registrul Edwards Sapien Aortic Bioprosthesis European Outcome faptul că BRC este unul dintre cei mai puternici predictorii independenți ai mortalității la 1 an (52). În ceea ce privește apariția inju-

riei renale acute post TAVI, Elhmidi și colaboratorii (53) au identificat, în 2014, o corelare puternică dintre nivelul baseline al funcției renale și incidența IRA, rezultate totuși contradictorii față de cele observate de Wessely și colaboratorii (54) și publicate în 2012 care nu au ajuns la aceeași concluzie. Dacă privim din punct de vedere fiziopatologic, un posibil impact al unei funcții renale mai scăzute la baseline, preoperator, asupra incidenței IRA nu este deloc surprinzătoare, cel puțin din perspectiva că o boală microvasculară preexistentă care să crească riscul de malperfuție de organ ar putea juca un rol important în această conjunctură.

**Impactul substanței de contrast** și riscul de apariție a unei injurii renale acute după TAVI rămâne un subiect amplu de dezbatere. Cu toate că numeroase studii nu au găsit o semnificație statistică corelată cu cantitatea de substanță folosită privind incidența IRA (15, 20), există totuși unele care indică faptul că doze crescute de substanță de contrast pot avea o pondere în apariția IRA imediat după TAVI. Madershahian și colaboratorii (55) au remarcat o posibilă asociere dintre o incidență mai crescută a necrozei tubulare acute și riscul de mortalitate la 30 de zile la pacienții supuși TAVI cu boală renală cronică preexistentă la care s-a folosit extensiv substanță de contrast. Aceste rezultate sunt în linie cu cele publicate de Yamamoto și colaboratorii care au analizat 415 pacienți consecutivi supuși TAVI prin abord transfemural și au identificat o relație dintre doza de contrast incrementală și o prevalență mai crescută a IRA (56). Un dezavantaj major al majorității studiilor este inabilitatea de a determina dacă relația dintre o cantitate mai mare de substanță de contrast și rezultate defavorabile post TAVI este asociativă sau cauzativă, adică dacă această cantitate crescută per se a cauzat această disfuncție sau dacă este o consecință a unei proceduri mai complicate. Fundalul fiziopatologic exprimat prin vasoconstricție cauzată de substanță de contrast prin eliberare de adenzină, endotelină și alți agenți care scad debitul renal este cunoscut (57) dar impactul acestora asupra funcției renale este încă în dezbatere. În orice caz, condiția multimorbidă a pacientului tipic supus TAVI și insulta subsecventă cauzată de procedură – evenimente microembolice, hemoragii etc. – ar putea anula, cel puțin din punct de vedere statistic, efectele negative ale administrării substanței de contrast.

### Strategii preventive

Pentru a reduce riscul de injurie renală acu-



tă după TAVI, strategiile preventive, în special pentru pacienții aflați la risc crescut de IRA, merită luate în considerare. După cum se menționează în aproape fiecare studiu care dezbate acest aspect atât de important, prevenirea necrozei tubulare induse de contrast folosind N-acetilcisteină sau bicarbonat de sodiu și hidratarea intravenoasă atentă, bazată pe performanța cardiacă individuală a fiecărui pacient este nu doar posibilă ci și de dorit. În ciuda rezultatelor contradictorii în ceea ce privește impactul agentului de contrast asupra IRA, este pertinent să considerăm că evitarea cantității inutile de agent de contrast prin efectuarea de injecții atente, diluarea acestora și dobândirea de experiență în ghidarea ecocardiografică pentru poziționarea valvei, ca și o planificare atentă preoperatorie sunt obligatorii și cruciale cu respect la influența IRA asupra mortalității pe termen scurt sau mediu. Adicional, o mai restrictivă folosire a transfuziilor sangvine ar putea avea un impact benefic asupra funcției renale.

Eforturile de a maximiza perioada de timp dintre procedura de implantare transcater a valvei aortice și investigațiile bazate pe substanță de contrast ar fi din nou binevenite. Există și metode mai elaborate, dintre care amintim implementarea calculului indexului de rezistență renală prin Doppler, pentru a identifica pacienții aflați la risc (58). Alte măsuri cu potențial efect profilactic includ reținerea de la a folosi droguri nefrotoxice, dializă cu scop preventiv sau hidratare forțată care ar putea reduce riscul de IRA, dar acestea nu pot fi extrapolate la toți pacienții, fiind necesare studii suplimentare (59).

În final, pentru a elabora un regim optim nu doar la nivel instituțional ci ideal, pentru fiecare individ în parte, o colaborare strânsă cu un medic nefrolog este inevitabilă și ex-

trem de benefică.

## Concluzii

Rolul pivotal al injuriei renale acute după TAVI asupra mortalității pe termen scurt și mediu este nediscutabil. Cu toate acestea, incidența distinctă, variată în multe studii cât și identificarea tuturor factorilor de risc rămâne un subiect de dezbatere. Chiar dacă prezența bolii vasculare periferice semnificative, a transfuziilor de sânge sau posibil și cantitatea de contrast folosită contribuie la dezvoltarea IRA post TAVI, nu trebuie să pierdem din vedere restul mecanismelor fiziopatologice de ordin renal la pacienții fragili și vârstnici, practic categoria majoritară asupra căreia se adresează la acest moment TAVI.

Având în vedere faptul că IRA severă a fost, după cum am prezentat anterior, cel mai puternic predictor al mortalității la 30 de zile, și un puternic determinant de evenimente pe termen mediu și lung, o atenție deosebită trebuie acordată și terapiei preoperatorie, nu doar celei subsecvente TAVI, cum ar fi – managementul corect al fluidelor, hidratare adecvată sau reținerea de la a folosi medicație cu potențial efect nefrotoxic.

Ulterior și extrem de benefic pentru pacientul fragil supus intervenției de implantare transcater a valvei aortice, o urmărire atentă în perioada postoperatorie nu doar imediată ci și la distanță atât din punct de vedere cardiovascular (care să ateste funcția corectă a protezei) dar și renal – să se poate exclude o disfuncție renală tardivă, la peste 7 zile de la momentul intervenției, este benefică având capacitatea de a surprinde precoce orice modificare a parametrilor funcției cardiace sau renale, pentru o intervenție promptă, salvatoare de viață.

## Bibliografie

1. Everett RJ, Clavel MA, Pibarot P, Dweck MR. Timing of intervention in aortic stenosis: a review of current and future strategies. *Heart*. 2018 Dec;104(24):2067-2076.
2. Bonow RO, Leon MB, Doshi D, Moat N. Management strategies and future challenges for aortic valve disease. *Lancet*. 2016 Mar 26;387(10025):1312-23.
3. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, Webb JG, Douglas PS, Anderson WN, Blackstone EH, Kodali SK, Makkar RR, Fontana GP, Kapadia S, Bavaria J, Hahn RT, Thourani VH, Babaliaros V, Pichard A, Herrmann HC, Brown DL, Williams M, Akin J, Davidson MJ, Svensson LG; PARTNER 1 trial investigators. 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 Jun 20;385(9986):2477-84.
4. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser J, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, Piazza N, Williams M, Windecker S, Yakubov SJ, Grube E, Makkar R, Lee JS, Conte J, Vang

- E, Nguyen H, Chang Y, Mugglin AS, Serruys PW, Kappetein AP; SURTAVI Investigators. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017 Apr 6;376(14):1321-1331.
5. Voigtländer L, Seiffert M. Expanding TAVI to Low and Intermediate Risk Patients. *Front Cardiovasc Med*. 2018 Jul 12;5:92.
  6. Otto CM, Kumbhani DJ, Alexander KP, Calhoun JH, Desai MY, Kaul S, Lee JC, Ruiz CE, Vassileva CM. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Management of Adults With Aortic Stenosis: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar 14;69(10):1313-1346.
  7. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, Webb JG, Mack MJ, Douglas PS, Thourani VH, Babaliaros VC, Herrmann HC, Szeto WY, Pichard AD, Williams MR, Fontana GP, Miller DC, Anderson WN, Akin JJ, Davidson MJ, Smith CR; PARTNER trial investigators. 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*. 2015 Jun 20;385(9986):2485-91.
  8. Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Lee JS, Hermiller JB Jr, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn GL 3rd, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Maini B, Mumtaz M, Conte JV, Resar JR, Aharonian V, Pfeffer T, Oh JK, Qiao H, Popma JJ. 2-Year Outcomes in Patients Undergoing Surgical or Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jul 14;66(2):113-21.
  9. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG; PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016 Apr 28;374(17):1609-20.
  10. Webb JG, Wood DA, Ye J, Gurvitch R, Masson JB, Rodés-Cabau J, Osten M, Horlick E, Wendler O, Dumont E, Carere RG, Wijesinghe N, Nietlispach F, Johnson M, Thompson CR, Moss R, Leipsic J, Munt B, Lichtenstein SV, Cheung A. Transcatheter valve-in-valve implantation for failed bioprosthetic heart valves. *Circulation*. 2010 Apr 27;121(16):1848-57.
  11. Silaschi M, Wendler O, Seiffert M, Castro L, Lubos E, Schirmer J, Blankenberg S, Reichen-spurner H, Schäfer U, Treede H, MacCarthy P, Conradi L. Transcatheter valve-in-valve implantation versus redo surgical aortic valve replacement in patients with failed aortic bioprostheses. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017 Jan;24(1):63-70.
  12. Khosravi A, Wendler O. TAVI 2018: From guidelines to practice. *European Journal of Cardiology Practice*. 2018;15(29)
  13. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodés-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB; Valve Academic Research Consortium (VARC)-2. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Nov;42(5):S45-60.
  14. VARC-3 WRITING COMMITTEE, Généreux P, Piazza N, Alu MC, Nazif T, Hahn RT, Pibarot P, Bax JJ, Leipsic JA, Blanke P, Blackstone EH, Finn MT, Kapadia S, Linke A, Mack MJ, Makkar R, Mehran R, Popma JJ, Reardon M, Rodes-Cabau J, Van Mieghem NM, Webb JG, Cohen DJ, Leon MB. Valve Academic Research Consortium 3: updated endpoint definitions for aortic valve clinical research. *Eur Heart J*. 2021 May 14;42(19):1825-1857.
  15. Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, Dumont E, De Larochelière R, Doyle D, Masson JB, Gutiérrez MJ, Clavel MA, Bertrand OF, Pibarot P, Rodés-Cabau J. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2010 Apr;31(7):865-74.
  16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. "KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury". *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138
  17. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Jun;15(6):1597-605.
  18. Hollenberg NK, Adams DF, Solomon HS, Rashid A, Abrams HL, Merrill JP. Senescence and the renal vasculature in normal man. *Circ Res*. 1974 Mar;34(3):309-16.
  19. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol*. 2012 Apr;2(2):1303-53.
  20. Saia F, Ciuca C, Taglieri N, Marrozzini C, Savini C, Bordoni B, Dall'Ara G, Moretti C, Pilato E, Martin-Suárez S, Petridis FD, Di Bartolomeo R, Branzi A, Marzocchi A. Acute kidney injury

- following transcatheter aortic valve implantation: incidence, predictors and clinical outcome. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 30;168(2):1034-40.
21. Sinning JM, Ghanem A, Steinhäuser H, Adenauer V, Hammerstingl C, Nickenig G, Werner N. Renal function as predictor of mortality in patients after percutaneous transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010 Nov;3(11):1141-9.
  22. Nuis RJ, Rodés-Cabau J, Sinning JM, van Garsse L, Kefer J, Bosmans J, Dager AE, van Mieghem N, Urena M, Nickenig G, Werner N, Maessen J, Astarci P, Perez S, Benitez LM, Dumont E, van Domburg RT, de Jaegere PP. Blood transfusion and the risk of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012 Oct;5(5):680-8.
  23. Giordana F, D'Ascenzo F, Nijhoff F, Moretti C, D'Amico M, Biondi Zoccai G, Sinning JM, Nickenig G, Van Mieghem NM, Chieffo A, Dumonteil N, Tchetché D, Barbash IM, Waksman R, D'Onofrio A, Lefevre T, Pilgrim T, Amabile N, Codner P, Kornowski R, Yong ZY, Baan J, Colombo A, Latib A, Salizzoni S, Omedè P, Conrotto F, La Torre M, Marra S, Rinaldi M, Gaita F. Meta-analysis of predictors of all-cause mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2014 Nov 1;114(9):1447-55.
  24. Shah K, Chaker Z, Busu T, Shah R, Osman M, Alqahtani F, Alkhouli M. Meta-Analysis Comparing Renal Outcomes after Transcatheter versus Surgical Aortic Valve Replacement. *J Interv Cardiol.* 2019 Apr 24;2019:3537256.
  25. Liao YB, Deng XX, Meng Y, Zhao ZG, Xiong TY, Meng XJ, Zuo ZL, Li YJ, Cao JY, Xu YN, Chen M, Feng Y. Predictors and outcome of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *EuroIntervention.* 2017 Apr 20;12(17):2067-2074.
  26. Higuchi R, Tobaru T, Hagiya K, Saji M, Takamisawa I, Shimizu J, Iguchi N, Takanashi S, Takayama M. Renoprotective Transcatheter Aortic Valve Implantation Without Contrast Media. *Int Heart J.* 2018 Nov 28;59(6):1469-1472.
  27. Venturi G, Pighi M, Pesarini G, Ferrero V, Lunardi M, Castaldi G, Setti M, Benini A, Scarsini R, Ribichini FL. Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients Undergoing TAVI Compared With Coronary Interventions. *J Am Heart Assoc.* 2020 Aug 18;9(16):e017194.
  28. Azarbal A, Leadholm KL, Ashikaga T, Solomon RJ, Dauerman HL. Frequency and Prognostic Significance of Acute Kidney Recovery in Patients Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2018 Mar 1;121(5):634-641.
  29. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Feb 17;53(7):582-588.
  30. Coca SG, Zabetian A, Ferket BS, Zhou J, Testani JM, Garg AX, Parikh CR. Evaluation of Short-Term Changes in Serum Creatinine Level as a Meaningful End Point in Randomized Clinical Trials. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Aug;27(8):2529-42.
  31. Beohar N, Doshi D, Thourani V, Jensen H, Kodali S, Zhang F, Zhang Y, Davidson C, McCarthy P, Mack M, Kapadia S, Leon M, Kirtane A. Association of Transcatheter Aortic Valve Replacement With 30-Day Renal Function and 1-Year Outcomes Among Patients Presenting With Compromised Baseline Renal Function: Experience From the PARTNER 1 Trial and Registry. *JAMA Cardiol.* 2017 Jul 1;2(7):742-749.
  32. Cubeddu RJ, Asher CR, Lowry AM, Blackstone EH, Kapadia SR, Alu MC, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Herrmann HC, Forcillo J, Babaliaros VC, Devireddy CM, Malaisrie SC, Davidson CJ, Jaber WA, Leon MB, Svensson LG; PARTNER Trial Investigators. Impact of Transcatheter Aortic Valve Replacement on Severity of Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Sep 22;76(12):1410-1421.
  33. Kliuk-Ben Bassat O, Finkelstein A, Bazan S, Halkin A, Herz I, Salzer Gotler D, Ravid D, Hakakian O, Keren G, Banai S, Arbel Y. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation and mortality risk-long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 2020 Mar 1;35(3):433-438.
  34. Jamieson WR, Edwards FH, Schwartz M, Bero JW, Clark RE, Grover FL. Risk stratification for cardiac valve replacement. National Cardiac Surgery Database. Database Committee of The Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg.* 1999 Apr;67(4):943-51.
  35. Tanaka K, Tajima K, Takami Y, Okada N, Terazawa S, Usui A, Ueda Y. Early and late outcomes of aortic valve replacement in dialysis patients. *Ann Thorac Surg.* 2010 Jan;89(1):65-70.
  36. Dumonteil N, van der Boon RM, Tchetché D, Chieffo A, Van Mieghem NM, Marcheix B, Buchanan GL, Vahdat O, Serruys PW, Fajadet J, Colombo A, de Jaegere PP, Carrié D. Impact of pre-operative chronic kidney disease on short- and long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: a Pooled-Rotterdam-Milano-Toulouse In Collaboration Plus (PRAGMATIC - Plus) initiative substudy. *Am Heart J.* 2013 May;165(5):752-60.
  37. Rau S, Wessely M, Lange P, Kupatt C, Steinbeck G, Fischereeder M, Schönermarck U. Transcatheter aortic valve implantation in dialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(2):c86-90.
  38. Conrotto F, Salizzoni S, Andreis A, D'Ascenzo F, D'Onofrio A, Agrifoglio M, Chieffo A, Colombo

- A, Rapetto F, Santini F, Tarantini G, Gabbieri D, Savini C, Immè S, Ribichini F, Valsecchi O, Aiello M, Lixi G, Iadanza A, Pompei E, Stolcova M, Ornaghi D, Minati A, Cassese M, Martinelli GL, Sbarra P, Agostinelli A, Audo A, Pieroni A, Fiorilli R, Gerosa G, Rinaldi M, Gaita F. Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease. *Am J Cardiol.* 2017 May 1;119(9):1438-1442.
39. Al-Rashid F, Bienholz A, Hildebrandt HA, Patsalis PC, Totzeck M, Kribben A, Wendt D, Jakob H, Lind A, Jánosi RA, Rassaf T, Kahlert P. Transfemoral transcatheter aortic valve implantation in patients with end-stage renal disease and kidney transplant recipients. *Sci Rep.* 2017 Oct 31;7(1):14397.
40. Holmes DR Jr, Nishimura RA, Grover FL, Brindis RG, Carroll JD, Edwards FH, Peterson ED, Rumsfeld JS, Shahian DM, Thourani VH, Tuzcu EM, Vemulapalli S, Hewitt K, Michaels J, Fitzgerald S, Mack MJ; STS/ACC TVT Registry. Annual Outcomes With Transcatheter Valve Therapy: From the STS/ACC TVT Registry. *Ann Thorac Surg.* 2016 Feb;101(2):789-800.
41. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term survival of dialysis patients in the United States with prosthetic heart valves: should ACC/AHA practice guidelines on valve selection be modified? *Circulation.* 2002 Mar 19;105(11):1336-41.
42. Büttner S, Weiler H, Zöller C, Koch B, Zierer A, Zeiher AM, Geiger H, Vasa-Nicotera M, Hauser IA, Fichtlscherer S. Aortic Valve Stenosis in a Dialysis Patient Waitlisted for Kidney Transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2016 Nov;102(5):e437-e438.
43. Sharma A, Gilbertson DT, Herzog CA. Survival of kidney transplantation patients in the United States after cardiac valve replacement. *Circulation.* 2010 Jun 29;121(25):2733-9.
44. Fox H, Büttner S, Hemmann K, Asbe-Vollkopf A, Doss M, Beiras-Fernandez A, Moritz A, Zeiher AM, Scheuermann E, Geiger H, Fichtlscherer S, Hauser IA, Lehmann R. Transcatheter aortic valve implantation improves outcome compared to open-heart surgery in kidney transplant recipients requiring aortic valve replacement. *J Cardiol.* 2013 Jun;61(6):423-7.
45. Sinning JM, Scheer AC, Adenauer V, Ghanem A, Hammerstingl C, Schueler R, Müller C, Vasa-Nicotera M, Grube E, Nickenig G, Werner N. Systemic inflammatory response syndrome predicts increased mortality in patients after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J.* 2012 Jun;33(12):1459-68.
46. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative work-group. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004 Aug;8(4):R204-12.
47. Königstein M, Ben-Assa E, Abramowitz Y, Steinvil A, Leshem Rubinow E, Havakuk O, Arbel Y, Halkin A, Keren G, Banai S, Finkelstein A. Usefulness of updated valve academic research consortium-2 criteria for acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2013 Dec 1;112(11):1807-11.
48. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, Dupuis JY, Fremes SE, Kent B, Laflamme C, Lamy A, Legare JF, Mazer CD, McCluskey SA, Rubens FD, Sawchuk C, Beattie WS. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation.* 2009 Feb 3;119(4):495-502.
49. Aregger F, Wenaweser P, Hellige GJ, Kadner A, Carrel T, Windecker S, Frey FJ. Risk of acute kidney injury in patients with severe aortic valve stenosis undergoing transcatheter valve replacement. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Jul;24(7):2175-9.
50. Wendler O, Maccarthy P. Renal failure after transcatheter aortic valve implantation: do we know the full story? *J Am Coll Cardiol.* 2013 Sep 3;62(10):878-80.
51. Voigtländer L, Schewel J, Martin J, Schewel D, Frerker C, Wohlmuth P, Thielsen T, Kuck KH, Schäfer U. Impact of kidney function on mortality after transcatheter valve implantation in patients with severe aortic valvular stenosis. *Int J Cardiol.* 2015 Jan 15;178:275-81.
52. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefèvre T, Treede H, Eggebrecht H, Rubino P, Colombo A, Lange R, Schwarz RR, Wendler O. One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation.* 2011 Jul 26;124(4):425-33.
53. Elhmidi Y, Bleiziffer S, Deutsch MA, Krane M, Mazzitelli D, Lange R, Piazza N. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: incidence, predictors and impact on mortality. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014 Feb;107(2):133-9.
54. Wessely M, Rau S, Lange P, Kehl K, Renz V, Schönermarck U, Steinbeck G, Fischereeder M, Bockstegers P. Chronic kidney disease is not associated with a higher risk for mortality or acute kidney injury in transcatheter aortic valve implantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Sep;27(9):3502-8.
55. Madershahian N, Scherner M, Liakopoulos O, Rahmanian P, Kuhn E, Hellmich M, Mueller-

- Ehmsen J, Wahlers T. Renal impairment and transapical aortic valve implantation: impact of contrast medium dose on kidney function and survival. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Jun;41(6):1225-32.
56. Yamamoto M, Hayashida K, Mouillet G, Chevalier B, Meguro K, Watanabe Y, Dubois-Rande JL, Morice MC, Lefèvre T, Teiger E. Renal function-based contrast dosing predicts acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013 May; 6(5):479-86.
57. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Apr 15; 51(15):1419-28.
58. Sinning JM, Adenauer V, Scheer AC, Lema Cachiguango SJ, Ghanem A, Hammerstingl C, Sedaghat A, Müller C, Vasa-Nicotera M, Grube E, Nickenig G, Werner N. Doppler-based renal resistance index for the detection of acute kidney injury and the non-invasive evaluation of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention.* 2014 Mar 20;9(11):1309-16.
59. Abdel-Kader K, Palevsky PM. Acute kidney injury in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2009 Aug;25(3):331-58.