

Evidencia en TAVI: del alto al bajo riesgo. El establecimiento definitivo de la técnica

Dr. Juan Pablo Bachini Scarela

El implante percutáneo de la válvula aórtica (TAVI) es una técnica relativamente nueva en Uruguay, sin embargo, sus inicios datan de 2002, año en que se implantó el primer dispositivo. Hasta la actualidad, la técnica se ha desarrollado de forma muy acelerada como consecuencia de sus buenos resultados en comparación con el tratamiento médico y la cirugía de sustitución valvular aórtica (SVAo), al aumento de la experiencia de los operadores y al impulso tecnológico con mejoras de los dispositivos.

A continuación expondremos los principales estudios que han sido emblema de la técnica en sus diferentes etapas y con diferentes dispositivos (autoexpansible y balón expansible), siendo la evidencia actual inabarcable de forma completa.

Los ensayos que se describirán fueron patrocinados por las empresas que fabrican los dispositivos, lo que constituye una clara debilidad y ha sido objeto de críticas desde las primeras publicaciones. A pesar de ello, la realidad es que los resultados en los años transcurridos no han hecho más que respaldar y otorgar credibilidad a la información brindada.

Alto riesgo y riesgo prohibitivo

En el año 2010 se publica el primer estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado que evaluó la efectividad y seguridad de la técnica con dispositivo balón expansible: el estudio PARTNER (the Placement of Aortic Transcatheter Valves).

El estudio fue diseñado en dos ramas: el PARTNER A y el PARTNER B.

El PARTNER B comparó la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad o rehospitalización al año de TAVI versus tratamiento médico en pacientes inoperables debido al elevado riesgo. El estudio aleatorizó a 358 pacientes, 179 en el grupo TAVI y 179 en el grupo de tratamiento convencional.

La mortalidad al año por cualquier causa fue de 30,7% en el grupo TAVI versus 50,7% en el grupo de tratamiento convencional. En relación con el objetivo compuesto de muerte por cualquier causa o rehospitalización fue de 42,5% vs 71,6% respectivamente. La incidencia de accidente cerebrovascular (ACV) fue significativamente mayor en el grupo TAVI (7,8% vs 3,9%), así como la de complicaciones vasculares mayores.

Los autores concluyen que en pacientes no candidatos a cirugía debido al elevado riesgo, TAVI redujo la mortalidad y la rehospitalización de forma significativa en el plazo de un año comparado al tratamiento convencional. Como contrapartida, el ACV y las complicaciones vasculares fueron significativamente superiores en el grupo TAVI⁽¹⁾.

El PARTNER A fue un estudio de no inferioridad que comparó la mortalidad al año de TAVI versus cirugía en pacientes de alto riesgo (STS \geq 10%). El estudio aleatorizó 351 pacientes a cirugía de SVAo y 348 a TAVI. Además, el grupo TAVI se dividió en dos cohortes según el acceso: transfemoral (TF) o transapical (TA).

La mortalidad al año fue de 24,2% en el grupo TAVI y de 26,8% en el grupo de cirugía, cumpliendo con el criterio de no inferioridad. La prevalencia del ACV al año fue mayor en el grupo TAVI que en el grupo de cirugía (5,1% vs 2,4%), al igual que las complicaciones vasculares. En tanto, en el grupo de cirugía fueron más frecuentes los sangrados mayores (9,3% vs 19,5%) y la fibrilación auricular de reciente inicio (8,6% vs 16%).

En relación a los resultados según la vía de acceso, se observó a los 12 meses una mortalidad de 26,4% en el grupo cirugía y de 22,2% con el acceso TF. En tanto, al comparar el acceso TA con la cirugía, la mortalidad fue de 29% y 27,9% respectivamente. Si bien estos datos muestran una tendencia a mejores resultados de mortalidad con el acceso TF

Médica Uruguay, Instituto de Cardiología Integral. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: Dr. Juan Pablo Bachini Scarela. Correo electrónico: drbachini@gmail.com

El autor declara no tener conflictos de intereses.

Recibido Oct 7, 2019; aceptado Oct 21, 2019.

que con el TA, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Los autores concluyen que TAVI es no inferior a cirugía de SVAo en relación con la mortalidad en el seguimiento al año⁽²⁾.

En el mismo sentido, se publica en el año 2014 el estudio The CoreValve US Pivotal Trial. Fue un estudio prospectivo, aleatorizado, no ciego, que evaluó la eficacia y seguridad de la prótesis autoexpandible en dos cohortes de pacientes, riesgo extremo y alto riesgo. El diseño en el grupo de riesgo extremo fue de no inferioridad, incluyó 489 pacientes y se evaluó la mortalidad o el ACV a un año de seguimiento. Se observó una tasa de muerte por cualquier causa o ACV de 26% al año frente a un valor esperado de 43% y una prevalencia de insuficiencia aórtica paravalvular moderada - severa de 4,3%. A los 30 días se observó 12,7% de sangrados mayores, 8% de complicaciones vasculares y 21,6% requirió marcapaso definitivo (MPD). Los autores concluyen que en pacientes con riesgo prohibitivo, el TAVI con prótesis autoexpandible debe ser considerado una alternativa al tratamiento médico⁽³⁾. En el grupo de pacientes de alto riesgo se evaluó la no inferioridad y la superioridad de TAVI versus cirugía de SVAo. Se incluyeron 747 pacientes, 390 en el grupo TAVI y 357 en el grupo cirugía. El objetivo primario de muerte por cualquier causa fue de 14,2% en TAVI versus 19,1% en cirugía, alcanzando los criterios ya especificados de no inferioridad y superioridad. Los autores concluyen que en términos de sobrecarga al año, TAVI es superior a SVAo⁽⁴⁾.

Los buenos resultados obtenidos, la mayor experiencia de los operadores y la mejora en los dispositivos impulsaron a que se evalúe TAVI en pacientes con riesgo intermedio. Los estudios más importantes son el PARTNER II y SURTAVI, en los cuales se utilizaron dispositivos balón expansible y autoexpandible respectivamente.

Riesgo intermedio

El PARTNER II fue un estudio aleatorizado y multicéntrico que comparó eficacia y seguridad de TAVI versus cirugía de SVAo con el uso de la prótesis balón expansible de segunda generación (Sapien XT) en pacientes de riesgo intermedio.

El objetivo primario fue combinado e incluía muerte por cualquier causa y ACV discapacitante en un seguimiento a dos años.

Se incluyeron 2.032 pacientes de los cuales 1.021 fueron al grupo cirugía y 1.011 al grupo TAVI (dentro de este grupo se formaron dos cohortes diferenciadas según el acceso: TF y TA).

Se observó una tasa de eventos de 19,3% en el grupo TAVI vs 21,1% en el grupo SVAo a los dos años.

Los resultados de la cohorte TAVI-TF resultaron en una reducción del objetivo primario comparado con la cirugía de SVAo, en tanto que la cohorte de TAVI-TA no mostró diferencias comparada con la cirugía.

En el análisis aislado de los componentes del objetivo primario, no se observaron diferencias entre los grupos (mortalidad en TAVI 16,7% vs 18% en SVAo, ACV en TAVI 6,2% vs 6,4% en SVAo).

Otros resultados del estudio muestran que las complicaciones vasculares son más frecuentes en el grupo TAVI que en cirugía (7,9% vs 5,0%), mientras que los sangrados mayores que comprometen la vida, la insuficiencia renal aguda (IRA) y la aparición de fibrilación auricular (FA) fueron más frecuentes en el grupo cirugía que en el grupo TAVI (10,4% vs 43,4% -1,3% vs 3,1% - 9,1% vs 26,4%, respectivamente). La necesidad de implante de MPD fue similar en ambos grupos (8,5% vs 6,9%). La insuficiencia aórtica paravalvular moderada o severa fue más frecuente en el grupo TAVI (3,7%).

Los autores concluyen que TAVI, en centros con experiencia y con dispositivos de segunda generación, no fue inferior al tratamiento quirúrgico para el objetivo combinado de muerte por cualquier causa o ACV discapacitante en el seguimiento a dos años⁽⁵⁾.

En el análisis de cohortes se observó una superioridad de TAVI en el grupo TF frente a la cirugía para el objetivo primario, sin embargo, dado el poder estadístico del estudio, este hecho no se puede afirmar categóricamente.

El SURTAVI (Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement in Intermediate Risk Patients) fue un estudio aleatorizado y multicéntrico, con seguimiento a dos años, que comparó la eficacia y seguridad de TAVI versus cirugía de SVAo en pacientes de riesgo intermedio utilizando prótesis autoexpandible (Corevalve y Evolute R).

El objetivo primario fue combinado e incluía muerte por cualquier causa o ACV discapacitante.

Se aleatorizaron un total de 1.660 pacientes, 864 al grupo TAVI y 796 al grupo cirugía.

Se observó una prevalencia del objetivo primario a los 24 meses de seguimiento de 12,6% en el grupo TAVI y de 14% en el grupo cirugía. En el análisis por separado de los objetivos tampoco se observaron diferencias entre los grupos.

La IRA, necesidad de transfusión y la aparición de FA fueron más frecuentes en el grupo de cirugía que en el grupo TAVI (4,4% vs 1,7% -41% vs 12,5% -43% vs 12,9%, respectivamente). En tanto, la insuficiencia aórtica paravalvular y la necesidad de

MPD fueron mayores en el grupo TAVI que en el grupo de cirugía (5,3% vs 0,6% al año – 25,9% vs 6,6%, respectivamente).

El estudio concluye que en pacientes con estenosis aórtica severa y riesgo intermedio, el tratamiento con la prótesis autoexpansible no fue inferior al tratamiento quirúrgico de SVAo⁽⁶⁾.

Evidencia en pacientes con bajo riesgo

El estudio PARTNER III, multicéntrico y randomizado, comparó TAVI versus cirugía de SVAo en pacientes con bajo riesgo (STS promedio de 1,9%) utilizando un dispositivo balón expansible de tercera generación (Sapien 3). Fue diseñado para evaluar la no inferioridad y la superioridad de los tratamientos. El objetivo primario estaba compuesto por muerte, ACV o rehospitalización al año.

Se aleatorizaron un total de 1.000 pacientes, 503 a TAVI por acceso TF y 497 a cirugía de SVAo. Se observó una incidencia para el objetivo primario de 8,5% en el grupo TAVI y de 15,1% en el grupo cirugía, cumpliendo con los criterios de no inferioridad y superioridad.

En relación con el análisis de los objetivos secundarios se observó que a los 30 días TAVI presentó menor mortalidad, mortalidad o ACV y FA que la cirugía.

Para el objetivo primario (muerte, ACV o rehospitalizaciones al año) TAVI por acceso TF con el dispositivo mencionado, es superior al tratamiento quirúrgico en pacientes de bajo riesgo⁽⁷⁾.

Este estudio presenta limitaciones. En primer lugar, no fue ciego a la hora de adjudicar los eventos del objetivo primario. En segundo lugar, los resultados solo se pueden aplicar a pacientes con similares características a las del estudio. Por último, no se pueden extrapolar los resultados a otros dispositivos protésicos, vías de acceso y formas de liberación. Es de destacar que en este caso actuaron operadores con experiencia.

El estudio Transcatheter aortic-valve replacement with a self expanding valve in low risk patients (EVOLUTE), randomizado, multicéntrico y de no inferioridad, comparó la eficacia y seguridad de TAVI versus cirugía de SVAo en pacientes de bajo riesgo con el uso de prótesis autoexpansible.

El objetivo primario era comparar muerte o ACV discapacitante a los 24 meses entre ambas estrategias.

Se aleatorizaron un total de 1.468 pacientes, 734 a TAVI y 734 a cirugía. La incidencia de muerte o ACV a los 24 meses fue de 5,3% en el grupo TAVI y de 6,7% en el grupo de cirugía, cumpliendo con el criterio de no inferioridad, no así con el de superioridad.

El TAVI también se asoció a una menor incidencia de ACV discapacitante, IRA, sangrados y FA en comparación con la cirugía. Sin embargo, la insuficiencia aórtica y el implante de MPD fueron mayores.

El estudio concluye que en aquellos pacientes con estenosis aórtica y bajo riesgo, la terapia transcáteter con prótesis autoexpansible es no inferior a la cirugía en relación con mortalidad por cualquier causa o ACV discapacitante a los 24 meses de seguimiento⁽⁸⁾.

Impacto de la evidencia

Los resultados favorables de los estudios aquí resumidos y otros tantos han tenido un gran impacto, tanto es así que provocaron un cambio en la práctica médica en relación con el tratamiento de la estenosis aórtica. En el año 2011, la Food and Drug Administration aprobó el uso de la prótesis balón expansible Edwards Sapien para el tratamiento percutáneo de la estenosis aórtica y en el año 2014 el uso de la prótesis autoexpansible Corevalve.

Por otro lado, en el año 2017, la American Heart Association, en sus guías de práctica clínica, establece como indicación clase I la terapia transcáteter para aquellos pacientes de riesgo prohibitivo y alto riesgo, y clase IIa para pacientes con riesgo intermedio, en tanto que para la European Society of Cardiology la indicación es clase I para este último grupo de pacientes.

Durabilidad

La durabilidad de los dispositivos es hoy una de las principales incógnitas. Dado que los procedimientos se han realizado mayoritariamente en pacientes añosos con elevada mortalidad a corto y mediano plazo, ha sido difícil evaluar el deterioro estructural de las prótesis. A medida que los procedimientos se realicen en pacientes de menor edad, con una mayor expectativa de vida, la evidencia acerca de la durabilidad estará disponible y en ese momento sabremos si es o no, una debilidad de la técnica.

En relación con esto, American Journal of Cardiology publicó en febrero de 2019 el estudio Long-Term Durability of Transcatheter Aortic Valve Prostheses, en el que se observó en el seguimiento a 5-10 años posimplante que el 91% de las prótesis estaba libre de deterioro estructural; 8,7% presentó deterioro moderado, y un porcentaje menor a 1% presentó deterioro estructural severo⁽⁹⁾.

Los estudios establecen de forma clara la no inferioridad de TAVI versus cirugía cardíaca en dife-

rentes escenarios de riesgo. A su vez, del análisis de subpoblaciones se desprende una probable superioridad en algunos casos.

Están pendientes los estudios a largo plazo para evaluar la durabilidad que aparece como una eventual debilidad de la técnica.

Juan Pablo Bachini Scarela,

<https://orcid.org/0000-0001-7278-8691>

Bibliografía

1. **Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al.** Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;(17)363:1597-607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232
2. **Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al.** Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364(23):2187-98. doi: 10.1056/NEJMoa1103510
3. **Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, et al.** Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(19):1972-81. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.556
4. **Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM et al.** Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med.* 2014(19);370:1790-8. doi: 10.1056/NEJMoa1400590
5. **Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al.** Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1514616
6. **Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, et al.** Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med.* 2017;376(14):1321-31. doi: 10.1056/NEJMoa1700456
7. **Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al.** Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1695-1705. doi: 10.1056/NEJMoa1814052
8. **Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al.** Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low risk patients. *N Engl J Med.* 2019; 380(18):1706-15. doi: 10.1056/NEJMoa1816885.
9. **Blackman DJ, Saraf S, MacCarthy PA, Myat A, Anderson SG, Malkin CJ, et al.** Long-term durability of transcatheter aortic valve prostheses. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(5): 537-45. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.078