

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Resultados a 5 años del reemplazo de válvula aórtica percutáneo frente a quirúrgico en pacientes de alto riesgo



Thomas G. Gleason, MD,^a Michael J. Reardon, MD,^b Jeffrey J. Popma, MD,^c G. Michael Deeb, MD,^d Steven J. Yakubov, MD,^e Joon S. Lee, MD,^a Neal S. Kleiman, MD,^b Stan Chetcuti, MD,^d James B. Hermiller, Jr, MD,^f John Heiser, MD,^g William Merhi, DO,^g George L. Zorn III, MD,^h Peter Tadros, MD,^h Newell Robinson, MD,ⁱ George Petrossian, MD,ⁱ G. Chad Hughes, MD,^j J. Kevin Harrison, MD,^j John V. Conte, MD,^k Mubashir Mumtaz, MD,^l Jae K. Oh, MD,^m Jian Huang, MD, MS,ⁿ David H. Adams, MD,^o por los investigadores clínicos del *CoreValve U.S. Pivotal High Risk Trial*

RESUMEN

ANTECEDENTES El *CoreValve U.S. Pivotal High Risk Trial* fue el primer ensayo aleatorizado en el que se puso de manifiesto una mortalidad a 1 año más favorable con el reemplazo percutáneo de válvula aórtica (TAVR) en comparación con el reemplazo quirúrgico de válvula aórtica (SAVR) en pacientes con un riesgo elevado de mortalidad operatoria.

OBJETIVOS El objetivo de los autores fue comparar el TAVR con el SAVR en cuanto a los resultados de seguridad, rendimiento y durabilidad a medio plazo (5 años).

MÉTODOS Se estudió a pacientes de alto riesgo quirúrgico a los que se asignó aleatoriamente (1:1) el empleo de TAVR con una bioprótesis autoexpandible o de SAVR. Se aplicaron las definiciones del VARC-1 (*Valve Academic Research Consortium I*). El deterioro estructural hemodinámico (DEV) grave de la válvula se definió como un gradiente medio ≥ 40 mm Hg o un cambio del gradiente ≥ 20 mm Hg o bien una insuficiencia aórtica grave de nueva aparición. Se planificó un seguimiento de cinco años.

RESULTADOS Se incluyó a un total de 797 pacientes de 45 centros de Estados Unidos, en 750 de los cuales se intentó un implante valvular (TAVR = 391, SAVR = 359). La media de edad global fue de 83 años, y la puntuación STS fue de 7,4%. La mortalidad por cualquier causa a los 5 años fue del 55,3% con el TAVR y del 55,4% con el SAVR. Un análisis de subgrupos no mostró diferencias de mortalidad. Las tasas de ictus mayor fueron del 12,3% con el TAVR y del 13,2% con el SAVR. La media del gradiente valvular aórtico fue de $7,1 \pm 3,6$ mm Hg con el TAVR y de $10,9 \pm 5,7$ mm Hg con el SAVR. No se observó ninguna trombosis valvular clínicamente importante. La ausencia de DEV grave fue del 99,2% con el TAVR y del 98,3% con el SAVR ($p = 0,32$), y la ausencia de reintervención valvular fue del 97,0% con el TAVR y del 98,9% con el SAVR ($p = 0,04$). Se implantó un marcapasos permanente en el 33,0% de los pacientes tratados con TAVR y en el 19,8% de los tratados con SAVR en el plazo de 5 años.

CONCLUSIONES Este estudio muestra una supervivencia a medio plazo y una tasa de ictus similares tras el TAVR y tras el SAVR en pacientes de alto riesgo. El deterioro estructural valvular grave y las reintervenciones valvulares fueron infrecuentes. (*Safety and Efficacy Study of the Medtronic CoreValve® System in the Treatment of Symptomatic Severe Aortic Stenosis in High Risk and Very High Risk Subjects Who Need Aortic Valve Replacement*; NCT01240902) (J Am Coll Cardiol 2018;72:2687-96) © 2018 American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor en Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster.



^aDepartments of Cardiothoracic Surgery and Cardiology, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania; ^bDepartments of Cardiothoracic Surgery and Interventional Cardiology, Houston-Methodist-DeBakey Heart and Vascular Center, Houston, Texas; ^cDepartment of Interventional Cardiology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston,

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****DEV** = deterioro estructural valvular**EA** = estenosis aórtica**FPV** = fuga paravalvular**IA** = insuficiencia aórtica**NYHA** = New York Heart Association**SAVR** = reemplazo quirúrgico de válvula aórtica**STS PROM** = predictores de mortalidad de la Society of Thoracic Surgeons**TAVR** = reemplazo percutáneo de la válvula aórtica

El reemplazo percutáneo de la válvula aórtica (TAVR) constituye actualmente una alternativa aceptada al reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica (SAVR) con unos resultados de mortalidad a 1-3 años y de ictus que son equivalentes. Concretamente, el ensayo PARTNER IA (*Placement of Aortic Transcatheter Valve Trial*) con el empleo de una válvula anular expandible con balón mostró que el TAVR era no inferior al SAVR en los pacientes de alto riesgo, a corto y medio plazo (1, 2). De manera coherente con ello, el ensayo *CoreValve U.S. Pivotal High Risk Trial* realizado con el empleo de una válvula supraanular

autoexpandible mostró que el TAVR era superior al SAVR por lo que respecta al criterio de valoración principal consistente en la mortalidad por cualquier causa a 1 (3) y 2 (4) años, con una ventaja numérica, pero no estadística, que persistía a los 3 años (5). Estos ensayos han proporcionado un nivel de evidencia de clase I: Se recomienda que los pacientes con estenosis aórtica (EA) grave sintomática y un riesgo de mortalidad elevado sean tratados con TAVR o con SAVR (6). Presentamos los resultados finales a 5 años de este ensayo en pacientes de alto riesgo.

MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO. Anteriormente se ha publicado una información detallada sobre el diseño del ensayo *CoreValve US Pivotal High Risk Trial* (3). Se trata de un ensayo multicéntrico, prospectivo, aleatorizado llevado a cabo en 45 centros de Estados Unidos. Se estudió a pacientes con estenosis aórtica sintomática grave (clase funcional de la New York Heart Association [NYHA] II o superior) a los que se asignó aleatoriamente en una relación 1:1 el tratamiento con TAVR o SAVR, con una estratificación según el centro clínico y la vía de acceso vascular percutánea recomendada. Un comité independiente de eventos clínicos validó (adjudicó) todos los eventos adversos mayores basándose en las definiciones iniciales del VARC-1 (*Valve Academic Research Consortium*) (7). El protocolo fue aprobado por el comité de ética de investigación de cada centro, y todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito para participar en el ensayo.

El criterio de valoración principal fue la mortalidad por cualquier causa a 1 año, en un análisis de los pacientes según el tratamiento. Los criterios de valoración secundarios predefinidos a los 5 años fueron los eventos adversos mayores cardiovasculares y cerebrovasculares (muerte, infarto de miocardio, ictus o reintervención

Massachusetts; ^dDepartments of Cardiac Surgery and Interventional Cardiology, University of Michigan Hospitals, Ann Arbor, Michigan; ^eDepartment of Interventional Cardiology, Riverside Methodist-Ohio Health, Columbus, Ohio; ^fDepartment of Interventional Cardiology, St. Vincent's Medical Center, Indianapolis, Indiana; ^gDepartments of Cardiothoracic Surgery and Interventional Cardiology, Spectrum Health Hospitals, Grand Rapids, Michigan; ^hDepartments of Thoracic Surgery and Interventional Cardiology, The University of Kansas Hospital, Kansas City, Kansas; ⁱDepartments of Cardiothoracic Surgery and Interventional Cardiology, St. Francis Hospital, Roslyn, Nueva York; ^jDepartments of Cardiothoracic Surgery and Interventional Cardiology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina; ^kUniversity of Pittsburgh Medical Center-Pinnacle, Wormleysburg, Pennsylvania; ^lDepartment of Cardiothoracic Surgery, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland; ^mDivision of Cardiology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; ⁿStatistical Services, Medtronic, Minneapolis, Minnesota; y ^oDepartment of Cardiothoracic Surgery, Mount Sinai Medical Center, Nueva York, Estados Unidos. Medtronic (Dublín, Irlanda) financió el *CoreValve US Pivotal High Risk Trial*. El Dr. Gleason ha recibido subvenciones para su centro de Medtronic y Boston Scientific; y ha formado parte de consejos asesores médicos de Abbott y Cytosorbents Corporation. El Dr. Reardon ha recibido pagos de Medtronic por servicios de formación. El Dr. Popma ha recibido subvenciones de investigación para su centro de Medtronic, Abbott, Edwards Lifesciences, Boston Scientific y Direct Flow Medical; y ha formado parte de un consejo asesor médico de Boston Scientific, Cordis Corporation y Edwards Lifesciences. El Dr. Deeb ha formado parte de un consejo asesor de Medtronic; es mentor de Medtronic y Terumo; consultor de Edwards Lifesciences y Terumo; e investigador de Edwards Lifesciences, Medtronic y Gore Medical. El Dr. Yakubov ha recibido subvenciones de investigación para su centro de Boston Scientific y Medtronic; ha formado parte de comités directivos de ensayos de Medtronic CoreValve; y ha recibido pagos como mentor de Medtronic. El Dr. Kleiman ha recibido subvenciones de formación e investigación de Medtronic. El Dr. Chetcuti ha sido mentor de Medtronic; consultor de Jena; y ha recibido subvenciones de Medtronic, Edwards Lifesciences y Gore. El Dr. Hermiller ha recibido pagos por servicios de formación. El Dr. Merhi ha formado parte del comité directivo del *Medtronic Low Risk Trial*. El Dr. Zorn ha recibido pagos por consultoría y mentoría de Medtronic y Edwards Lifesciences. El Dr. Tadros ha recibido pagos por consultoría, pagos por mentoría y ayuda para investigación de Medtronic y St Jude Medical (Abbott). El Dr. Hughes ha sido consultor y conferenciante de Medtronic. El Dr. Harrison ha recibido subvenciones para su centro de Medtronic, Boston Scientific, Direct Flow Medical, St Jude Medical (Abbott) y Edwards Lifesciences; ha formado parte de un consejo asesor médico de Direct Flow Medical; y ha formado parte de un consejo de vigilancia de datos y seguridad de CardiAQ. El Dr. Conte ha formado parte de un consejo asesor de Medtronic; y ha sido consultor de Boston Scientific y Sorin. El Dr. Mumtaz ha sido consultor de Abbott, Atricure, Edwards Lifesciences, la Organización Japonesa de Desarrollo de Dispositivos Médicos, Medtronic, Millipede y Terumo. El Dr. Oh ha sido director del Echocardiography Core Lab for CoreValve/Evolut R; y consultor de Medtronic. El Dr. Huang es empleado y posee acciones de Medtronic. El Dr. Adams ha recibido otros apoyos de Medtronic durante la realización del estudio, y de NeoChord y Medtronic sin relación con el trabajo presentado; ha recibido pagos de derechos de propiedad de Edwards Lifesciences y Medtronic; y ha sido coinvestigador principal del *Medtronic APOLLO FDA Pivotal Trial* y el *Medtronic CoreValve US Pivotal Trial*. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 2 de agosto de 2018; original revisado recibido el 27 de agosto de 2018, aceptado el 28 de agosto de 2018.

valvular) y cada uno de sus componentes, el cambio en la clase funcional de la NYHA, la calidad de vida evaluada con un resumen del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ), la *Short Form General Health Survey* de 12 ítems (SF-12), los índices ecocardiográficos de área efectiva del orificio valvular, gradiente medio e insuficiencia aórtica (IA) (tanto total como de fuga paravalvular [FPV]), la muerte de causa cardiovascular y el ictus. La definición de estos criterios de valoración secundarios preespecificados se ha descrito con anterioridad (3).

La definición del deterioro estructural valvular (DEV) hemodinámico moderado y grave fue la de Capodanno et al. (8). El DEV grave se definió como un gradiente medio ≥ 40 mm Hg o un cambio del gradiente ≥ 20 mm Hg o bien una insuficiencia aórtica grave de nueva aparición. El DEV moderado se definió como un gradiente de VA ≥ 20 mm Hg pero < 40 mm Hg, un cambio del gradiente medio respecto al alta o 1 mes de ≥ 10 mm Hg pero < 20 mm Hg o una IA central moderada de nueva aparición.

SELECCIÓN DE LOS PACIENTES. La selección de los pacientes se ha descrito ya detalladamente con anterioridad (3). Los pacientes aptos para el estudio fueron examinados por un comité nacional de selección formado por cirujanos cardíacos y cardiólogos intervencionistas. El riesgo quirúrgico elevado se definió por una estimación del riesgo de mortalidad quirúrgica y morbilidad grave a 30 días de al menos un 15% pero $< 50\%$. En el examen de selección de los pacientes se tuvo en cuenta la puntuación del predictor de mortalidad de la *Society of Thoracic Surgeons* (STS PROM), la fragilidad, las discapacidades y otras comorbilidades.

DISPOSITIVO UTILIZADO EN EL ESTUDIO. En los pacientes asignados aleatoriamente al TAVR se implantó el sistema CoreValve System (Medtronic, Dublín, Irlanda) formado por una válvula de pericardio porcino supranular suturada a una estructura autoexpandible de nitinol, utilizando un sistema de catéter de aplicación equivalente 18 F y un instrumento de carga por compresión. Los tamaños de válvula disponibles fueron de 23, 26, 29 y 31 mm para ajustarlos a anillos de entre 18 y 29 mm de diámetro (en la segunda mitad del periodo de inclusión en el ensayo se añadió la válvula de 31 mm).

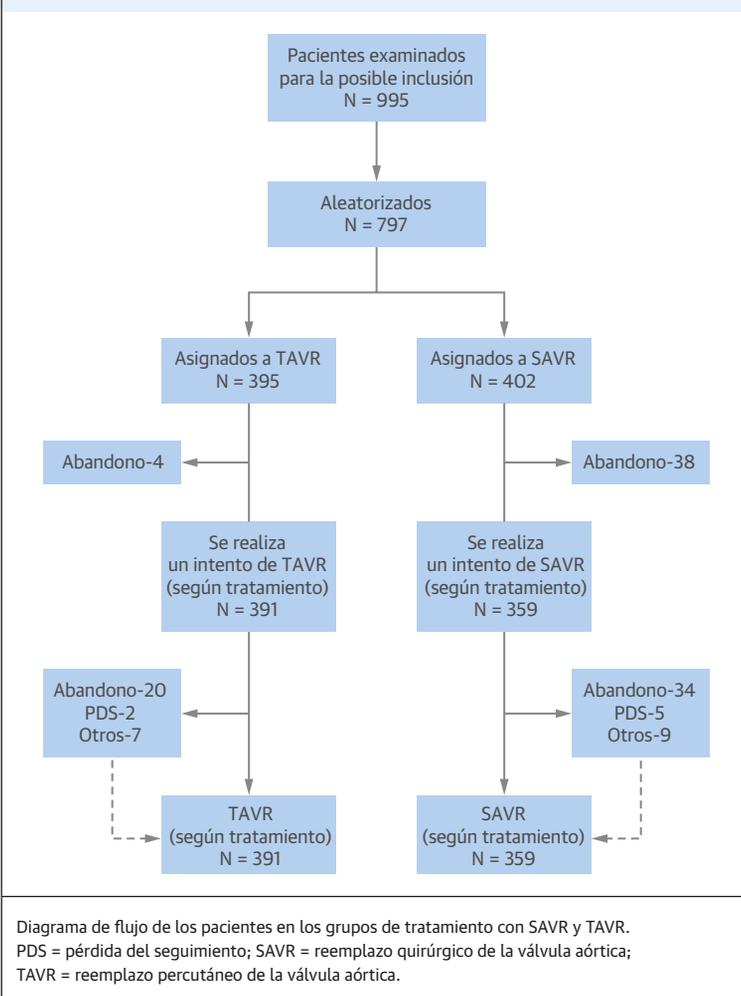
PROCEDIMIENTOS. Los procedimientos del estudio y la información sobre el método de implante del catéter se han publicado ya con anterioridad (3, 9). La elección de la válvula quirúrgica se dejó al criterio del operador. Los datos ecocardiográficos presentados son los aportados por los centros. Todos los pacientes con una sospecha de evento neurológico fueron examinados por un neurólogo y se obtuvieron las exploraciones de imagen apropiadas. Todos los eventos neurológicos fueron validados (adjudi-

cados) por un neurólogo del comité de eventos clínicos. Se especificaron a priori los parámetros de valoración clínica y las evaluaciones hemodinámicas a realizar a los 5 años.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. La cohorte de análisis la formaron todos los pacientes en los que se intentó realizar un TAVR o un SAVR (población de análisis según tratamiento). Las variables discretas se compararon con el empleo de la prueba exacta de Fisher o la prueba de χ^2 . Las variables continuas se presentan en forma de media \pm DE y se compararon con el empleo de una prueba de t para muestras independientes. Se utilizaron estimaciones de Kaplan-Meier para elaborar los gráficos de supervivencia basados en todos los datos de seguimiento disponibles para el análisis de tiempo hasta el evento. Las tasas de eventos adversos se presentan mediante estimaciones de Kaplan-Meier, y las diferencias entre la tasa del grupo de tratamiento percutáneo y el grupo de tratamiento quirúrgico se evaluaron con la prueba de orden logarítmico (*log-rank*). Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para los análisis de mortalidad a 5 años con modelos univariantes y multivariantes. Las variables incluidas para la inclusión en los modelos univariantes se seleccionaron en función de su trascendencia clínica. Los posibles predictores multivariantes de la mortalidad se identificaron mediante los factores predictivos univariantes que tenían un valor de $p \leq 0,05$. Se utilizó un método escalonado para determinar el modelo final (criterios de entrada y de salida de 0,10). La elaboración de los modelos univariante y multivariante se realizó por separado para la cohorte total (TAVR y SAVR), la cohorte de TAVR solamente y la cohorte de SAVR solamente. Para la cohorte global, se forzó la inclusión del tratamiento (TAVR frente a SAVR) en el modelo de riesgos proporcionales de Cox multivariante. El modelo multivariante se repitió en cada grupo de tratamiento. En todos los análisis se utilizó un nivel de alfa bilateral de 0,05. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el empleo del programa SAS versión 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina, Estados Unidos).

RESULTADOS

PACIENTES. Se examinó para la posible inclusión en el estudio a un total de 995 pacientes, de los que 795 fueron incluidos y en 750 se intentó el implante valvular (**figura 1**). De estos últimos, en 391 se intentó un TAVR y en 359 se intentó un SAVR. En la cohorte de TAVR, 31 pacientes abandonaron el ensayo, y en la cohorte de SAVR lo hicieron 86; sin embargo, se les incluyó en la cohorte de análisis según tratamiento. La mediana de seguimiento fue de 49,9 (rango, 0 a 65) meses en los pacientes con TAVR y 41,0 (rango, 0 a 68) meses en los pacientes

FIGURA 1 Aleatorización y cohortes de análisis

con SAVR. Las características iniciales se presentan en la [tabla 1 online](#). La media de edad y la de STS PROM fueron de 83,2 años y 7,3% (rango 1,0% a 21,0%) para el TAVR, y de 83,3 años y 7,5% (rango 2,0% a 23,0%) para el SAVR, respectivamente. Los grupos estaban bien balanceados en cuanto a todas las comorbilidades.

RESULTADOS DE SEGURIDAD. La mortalidad por cualquier causa a los 5 años fue del 55,3% con el TAVR y del 55,4% con el SAVR ($p = 0,50$) ([tabla 1, ilustración central](#)). Las tasas de muerte cardiovascular no mostraron tampoco diferencias a los 5 años, con un 39,7% con el TAVR y un 39,5% con el SAVR ($p = 0,80$) ([tabla 1, figura 2](#)). La media de días en los que los pacientes estuvieron vivos y fuera del hospital a los 5 años fue de $1241,4 \pm 627,1$ días en el grupo de TAVR y $1109,8 \pm 683,3$ días en el grupo de SAVR ($p = 0,006$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por cualquier causa a los 5 años entre las cohortes de TAVR y SAVR en los 9 subgrupos siguientes: edad superior a 85 años, sexo, índice de masa

corporal, puntuación de STS PROM, fracción de eyección ventricular izquierda, hipertensión, antecedentes de cirugía de bypass arterial coronario, enfermedad vascular periférica o diabetes mellitus ([figura 1 online](#)). Un análisis con punto de referencia temporal de la mortalidad por cualquier causa mostró también una ausencia de diferencias entre el TAVR y el SAVR a los 5 años ($p = 0,64$) ([figura 2 online](#)). Es destacable que las tasas de mortalidad por cualquier causa de Kaplan-Meier a 5 años específicas para los pacientes con acceso iliofemoral fueron del 54,6% con el TAVR ($n = 324$) y del 55,1% con el SAVR ($n = 302$); $p = 0,57$; y las tasas de mortalidad por cualquier causa de Kaplan-Meier a los 5 años en los pacientes con un acceso no iliofemoral fueron del 58,6% con el TAVR ($n = 67$) y del 56,9% con el SAVR ($n = 57$); $p = 0,68$. Además, no hubo diferencias en la mortalidad por cualquier causa a los 5 años al comparar el TAVR con el SAVR en la cohorte de análisis por intención de tratar: 54,9% frente a 55,8%, respectivamente; $p = 0,41$.

No hubo diferencias entre los grupos de TAVR y de SAVR por lo que respecta a las variables de valoración adicionales de la seguridad, excepto porque hubo más pacientes con TAVR que pacientes con SAVR en los que se realizaron reintervenciones (3,0% frente a 1,1%; $p = 0,04$) y en los que se implantaron marcapasos permanentes (33,0% frente a 19,8%; $p < 0,001$) al llegar a los 5 años tras la intervención ([tabla 1](#)). No hubo diferencias en la mortalidad a 5 años en los pacientes tratados con TAVR con o sin el implante de un nuevo marcapasos permanente, en los 30 días posteriores a la intervención (46,5% frente a 53,2%; $p = 0,37$) ([figura 3 online](#)). No se observó una trombosis valvular clínica mediante ecocardiografía transtorácica en ninguno de los dos grupos.

FACTORES PREDICTIVOS DE LA MORTALIDAD A 5 AÑOS.

Los factores predictivos de la mortalidad por cualquier causa a los 5 años en el conjunto de pacientes del estudio, con independencia del tratamiento utilizado fueron los siguientes: edad superior a 85 años, una puntuación de STS PROM $>7\%$, síntomas de clase funcional de la NYHA III o IV, oxigenoterapia domiciliaria, desnutrición (albúmina $<3,3$ g/dl), caídas recientes, insuficiencia mitral moderada o superior, e insuficiencia renal aguda tras la intervención ([tabla 2](#)). La edad superior a 85 años, una puntuación de STS PROM $>7\%$, la insuficiencia mitral moderada o superior en la situación inicial y una IA leve 1 mes después de la intervención fueron factores predictivos por lo que respecta a la mortalidad a 5 años en el grupo de TAVR. Los factores predictivos de la mortalidad en el grupo de SAVR fueron la oxigenoterapia domiciliaria y la insuficiencia renal aguda tras la intervención.

ICTUS. Dado que se observaron más ictus en el grupo de TAVR del ensayo PARTNER IA en el análisis retrospectivo (2), incorporamos una evaluación neurológica estricta

TABLA 1 Resultados clínicos a los 1 y 5 años

	1 año		5 años		Prueba de orden logarítmico, valor de p*
	TAVR (n = 391)	SAVR (n = 359)	TAVR (n = 391)	SAVR (n = 359)	
Mortalidad por cualquier causa	55 (14,1)	67 (18,9)	208 (55,3)	184 (55,4)	0,50
Cardiovascular	41 (10,6)	45 (12,9)	134 (39,7)	115 (39,5)	0,80
Hospitalización por VA	61 (16,5)	45 (13,9)	120 (37,5)	83 (31,5)	0,08
Muerte u hospitalización por VA	101 (25,8)	99 (27,9)	258 (67,7)	212 (62,8)	0,38
MACCE	80 (20,5)	96 (27,0)	229 (60,5)	211 (62,5)	0,19
Ictus	33 (8,7)	42 (12,5)	56 (17,5)	62 (21,0)	0,13
Mayor	22 (5,8)	23 (6,9)	38 (12,3)	38 (13,2)	0,49
Menor	11 (3,0)	20 (6,0)	21 (6,7)	27 (9,1)	0,14
Accidente isquémico transitorio	6 (1,6)	5 (1,6)	12 (4,1)	13 (6,3)	0,51
Mortalidad por cualquier causa o ictus mayor	63 (16,1)	79 (22,2)	216 (57,2)	193 (57,4)	0,41
Infarto de miocardio	7 (1,9)	5 (1,5)	10 (3,1)	9 (3,3)	0,93
Reintervención	8 (2,2)	0 (0,0)	10 (3,0)	2 (1,1)	0,04
Hemorragia mayor	119 (31,0)	133 (37,4)	132 (35,9)	144 (43,3)	0,05
Complicación vascular mayor	25 (6,4)	7 (2,0)	27 (7,1)	7 (2,0)	0,001
Endocarditis	2 (0,6)	4 (1,3)	5 (1,8)	5 (1,7)	0,78
Trombosis valvular	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
Implante de marcapasos†	86 (22,4)	40 (11,9)	112 (33,0)	55 (19,8)	<0,001
Nuevo implante de marcapasos‡	85 (28,8)	36 (13,3)	105 (38,6)	50 (22,3)	<0,001

Los valores corresponden a n (%), en donde n es el número de pacientes con un evento, y a estimaciones de Kaplan-Meier en forma de porcentaje en cada momento de valoración específico, y no equivalen al número de pacientes con eventos dividido por el número total de pacientes de cada grupo de tratamiento. * El valor de p corresponde a la comparación de las tasas de eventos a los 5 años en los grupos de TAVR y SAVR. † Incluye los pacientes con un marcapasos en la situación inicial. ‡ Se excluyen los pacientes con un marcapasos en la situación inicial.

VA = válvula aórtica; MACCE = eventos adversos mayores cardiovasculares y cerebrovasculares; NA = no analizable; SAVR = reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica; TAVR = reemplazo percutáneo de la válvula aórtica.

con la *National Institutes of Health Stroke Scale* en la situación inicial, después de la intervención y en cada visita o con cada posible evento neurológico en el *CoreValve U.S. Pivotal High Risk Trial*. A los 5 años, no hubo diferencia en la tasa global de ictus con el TAVR y el SAVR (17,5% frente a 21,0%, respectivamente; $p = 0,13$) ni en la de ictus mayores (12,3% frente a 13,2%, respectivamente; $p = 0,49$) (tabla 1). La tasa de accidentes isquémicos transitorios no mostró diferencias entre los grupos. De manera similar a lo observado en los resultados de mortalidad, las tasas de ictus a 5 años observadas específicamente en los pacientes con un acceso iliofemoral fueron del 17,3% con el TAVR y del 18,7% con el SAVR; $p = 0,53$, y las tasas de ictus a 5 años en los pacientes con una vía de acceso no iliofemoral fueron del 18,4% con el TAVR y del 33,5% con el SAVR; $p = 0,02$.

CALIDAD DE VIDA. Los síntomas de la NYHA presentaron una mejora similar en los dos grupos, con una media de 1,3 clases en ambas cohortes (rango con el TAVR -3,0 a 2,0; rango con el SAVR -3,0 a 1,0) a los 5 años. La puntuación global de resumen de KCCQ mejoró con mayor rapidez tras el TAVR al cabo de 1 mes (figura 4 online) pero fue similar con el TAVR y el SAVR en las evaluaciones realizadas entre 1 y 5 años después de la intervención, con una ligera disminución en ambos grupos cuando los pacientes llegaban a los 5 años (TAVR $66,5 \pm 21,3$ frente a SAVR $66,0 \pm 20,4$; $p = 0,86$). Se observaron

patrones similares en las puntuaciones de resumen físico y de resumen mental de la encuesta de salud SF-12 (figura 4 online).

HEMODINÁMICA Y DEV. En las ecocardiografías secuenciales realizadas a lo largo de 5 años se observó que el TAVR era superior al SAVR por lo que respecta al área efectiva del orificio valvular y al gradiente medio en todos los momentos de valoración (figura 3) mientras que era inferior por lo que se refiere a la IA total (figura 4), lo cual se debía principalmente a la FVP. La IA leve o superior a 1 mes, evaluada en el laboratorio central de ecocardiografía, se asoció a un aumento de la mortalidad por cualquier causa y de la mortalidad de causa cardiovascular a los 5 años (figura 5A). Por lo que respecta a la variable de valoración combinada de mortalidad cardiovascular o reintervención (figura 5B), el grupo de afectación moderada/grave fue el que mostró una mayor incidencia de reintervenciones. No hubo ningún paciente que desarrollara una IA grave, y 6 pacientes con TAVR y ninguno con SAVR presentaron una IA moderada.

La incidencia global de DEV y de los componentes de DEV moderado y grave se muestra en la tabla 3. El DEV grave se observó en 3 pacientes (0,8%) del grupo de TAVR y en 6 pacientes (1,7%) del grupo de SAVR ($p = 0,32$). El DEV moderado fue significativamente menos frecuente en los pacientes con TAVR (9,2%) en comparación con los pacientes con SAVR (26,6%),

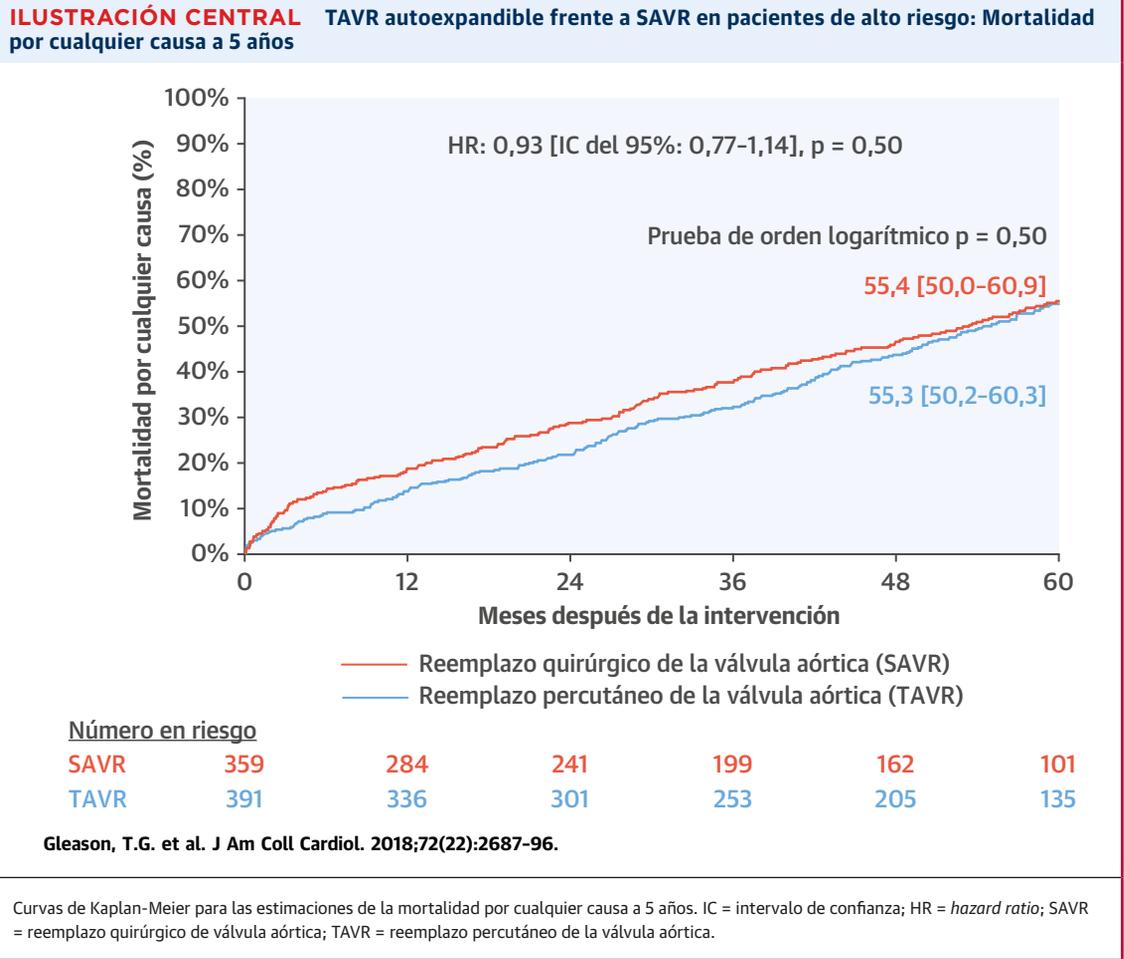
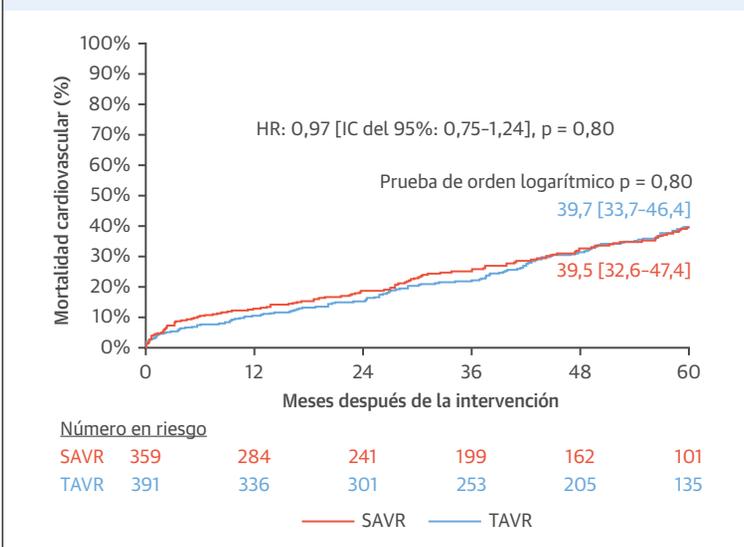


FIGURA 2 Estimaciones de Kaplan-Meier de la mortalidad cardiovascular a 5 años



Mortalidad cardiovascular a 5 años en los pacientes de los grupos de TAVR y SAVR. Los intervalos de confianza (IC) del 95% se indican entre paréntesis. HR = hazard ratio; otras abreviaturas como en la figura 1.

p < 0,001). La mayor parte de los pacientes tratados con SAVR cumplieron los criterios de DEV hemodinámico si tenían un gradiente medio de ≥ 20 mm Hg en algún momento del seguimiento.

DISCUSIÓN

Este informe final a 5 años presenta varios resultados clave en los pacientes con estenosis aórtica grave de alto riesgo: la incidencia de mortalidad por cualquier causa (**ilustración central**), la de mortalidad cardiovascular y la de ictus fue similar en los grupos de TAVR y de SAVR; y la presencia de un DEV grave fue poco frecuente en los dos grupos de tratamiento. Con esta válvula autoexpandible de primera generación, la presencia de IA leve o superior en los grupos de TAVR continuó siendo mayor que en el grupo de SAVR a los 5 años. Ambos grupos de tratamiento presentaron mejoras similares en las puntuaciones de calidad de vida a lo largo del tiempo, si bien las mejoras observadas a corto plazo disminuyeron ligeramente a lo largo del tiempo ya que esta cohorte de pacientes alcanzó los 88 años de edad.

TABLA 2 Factores predictivos multivariantes de la mortalidad por cualquier causa a los 5 años*

	Hazard ratio (IC del 95%)	Valor de p†
Todos los pacientes (TAVR y SAVR)		
TAVR frente a SAVR	0,95 (0,77-1,17)	0,621
Edad >85 años	1,26 (1,01-1,57)	0,044
Área de superficie corporal, m ²	0,50 (0,31-0,83)	0,007
STS PROM >7%	1,23 (0,98-1,53)	0,068
Síntomas de clase funcional III/IV de la NYHA	1,36 (0,97-1,90)	0,078
Oxigenoterapia domiciliaria	1,76 (1,30-2,36)	<0,001
Albúmina <3,3 g/dl	1,46 (1,11-1,92)	0,007
Caidas en los últimos 6 meses	1,27 (0,98-1,65)	0,072
IM inicial ≥ moderada	1,45 (1,06-1,99)	0,020
Insuficiencia renal aguda‡	1,86 (1,35-2,55)	<0,001
Pacientes con TAVR		
Edad >85 años	1,49 (1,11-2,01)	0,009
STS PROM >7%	1,36 (1,01-1,83)	0,045
IM inicial ≥ moderada	2,06 (1,33-3,19)	0,001
IA leve a 1 mes‡	1,45 (1,07-1,98)	0,017
IA moderada o grave a 1 mes‡	0,82 (0,47-1,44)	0,487
Pacientes con SAVR		
Diabetes mellitus	0,66 (0,49-0,90)	0,009
Oxigenoterapia domiciliaria	1,77 (1,18-2,65)	0,006
Daño renal agudo§	1,78 (1,20-2,65)	0,004

* Se excluyen los pacientes que fallecieron o tuvieron un seguimiento de una duración ≤30 días tras la intervención. † Los factores predictivos univariantes con un valor de p ≤0,05 se introdujeron en un modelo de riesgos proporcionales de Cox con el empleo de unos criterios de entrada escalonada y salida de 0,10. ‡ Pacientes sin IA o con IA mínima como grupo de referencia. § En un plazo de 7 días.

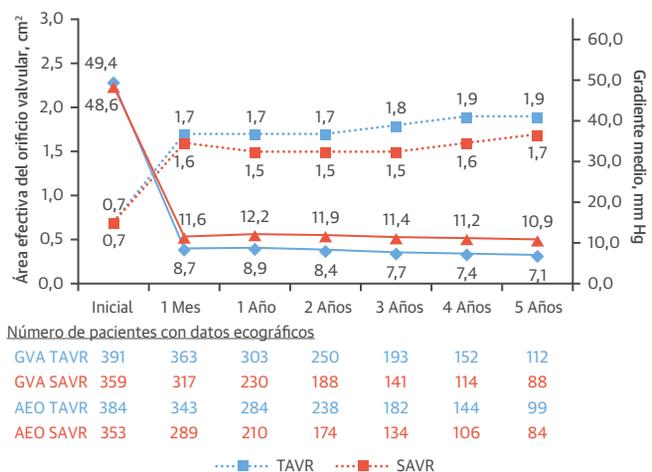
IA = insuficiencia aórtica; IC = intervalo de confianza; IM = insuficiencia mitral; NYHA = clase funcional de la New York Heart Association; STS PROM = Predicción del riesgo de mortalidad de la Society of Thoracic Surgeons. Otras abreviaturas como en la tabla 1.

Que nosotros sepamos este es el primer ensayo aleatorizado que presenta resultados hemodinámicos a medio plazo (5 años) con esta válvula autoexpandible en paciente de alto riesgo, en comparación con la cirugía. La durabilidad a largo plazo ha sido un importante motivo de preocupación con todos los reemplazos por válvulas biológicas. Históricamente, la durabilidad se ha definido como la supervivencia sin necesidad de reintervención (10). Sin embargo, las guías más recientes sugieren que el DEV debe definirse por medidas determinadas clínicamente que sugieren la necesidad de una reoperación, en vez de tan solo con la reintervención o con criterios ecográficos (11). Con el empleo de las definiciones recientes de Capodanno *et al.* (8) procedentes de la comunidad cardiovascular europea, la incidencia de DEV grave fue muy baja y similar en los dos grupos de tratamiento. El DEV moderado fue más frecuente en los pacientes tratados con SAVR que en los tratados con TAVR (26,6% frente a 9,2%; p < 0,001), aunque gran parte de esta diferencia era atribuible a los gradientes superiores observados en ciertos pacientes con SAVR que pueden no ser indicativos de un DEV real sino de otros factores, como el tamaño de

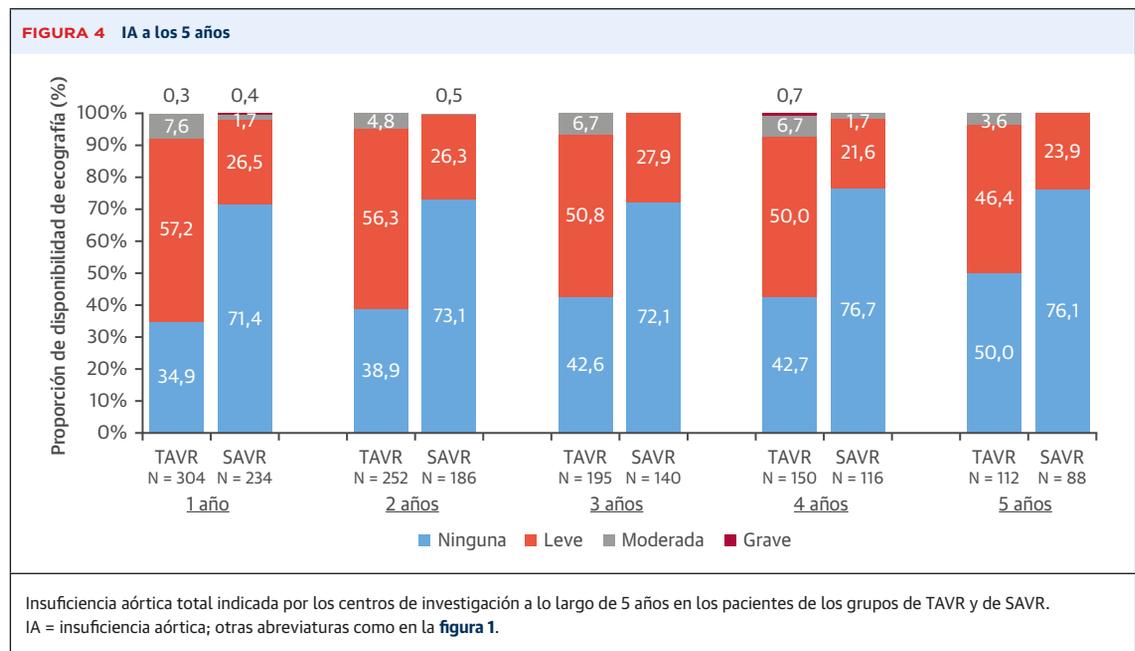
la válvula implantada y la discrepancia paciente-prótesis. Dado que esta definición incluye gradientes medidos en cualquier momento, un gradiente tras la intervención de 19 mm Hg (que no es infrecuente tras el implante quirúrgico de una válvula de 21 mm), que luego se documentara como de 20 mm Hg cumpliría los criterios de un DEV moderado. Una mejor definición del DEV moderado puede ser la combinación de un gradiente elevado superior a 20 mm Hg y un aumento mínimo del gradiente de más de 10 mm Hg.

Estos resultados son muy alentadores ya que confirman los resultados a 5 años del ensayo PARTNER IA (1), que subrayan la seguridad y la eficacia del TAVR en un seguimiento a medio plazo. Las inquietudes iniciales respecto a que las válvulas aórticas percutáneas podrían no tener la misma durabilidad a medio plazo que las bioprótesis quirúrgicas se han visto atenuadas por estos 2 ensayos fundamentales. Sin embargo, lo habitual es que las bioprótesis quirúrgicas no empiecen a presentar un DEV significativo hasta 8 años o más después de la operación, y es importante señalar que el DEV ha mostrado una relación inversa con la edad (10, 12-14). Así, con una media de edad de 83 años en nuestro estudio, y teniendo en cuenta la muerte como riesgo competitivo, los datos existentes continúan siendo insuficientes para comparar el deterioro valvular de las bioprótesis percutáneas y quirúrgicas a largo plazo. Además, las repercusiones clínicas a largo plazo de los armazones de *stent* de las válvulas

FIGURA 3 Hemodinámica de flujo anterógrado a lo largo de 5 años en los pacientes de los grupos de tratamiento percutáneo y quirúrgico



Área efectiva del orificio valvular aórtico (líneas punteadas) y gradiente medio (líneas continuas) según lo indicado por los centros a lo largo del tiempo, en los grupos de pacientes tratados con TAVR (líneas azules) y con SAVR (líneas naranjas). El reemplazo valvular percutáneo se asoció a un área efectiva del orificio valvular significativamente mayor y a un gradiente medio significativamente menor en cada momento de valoración, en comparación con la cirugía (p < 0,01 en todos los casos). GVA = gradiente valvular aórtico; AEO = área efectiva del orificio valvular; otras abreviaturas como en la figura 1.



percutáneas en relación con la formación de una cicatrización pseudoíntima o *pannus* valvular, obstrucción coronaria u otros posibles efectos nocivos del armazón en sí continúan sin conocerse. Este elemento que continúa siendo desconocido puede tener especial importancia en los pacientes de riesgo bajo, riesgo intermedio y algunos de riesgo alto que tienen una esperanza de vida prolongada una vez corregida la EA. A medida que se acumulen datos a más largo plazo de los ensayos aleatorizados en marcha en pacientes de riesgo intermedio y bajo, obtendremos un mejor conocimiento del papel comparativo del TAVR y el SAVR por lo que respecta a la durabilidad a largo plazo y la repercusión clínica.

El ensayo se realizó en centros de Estados Unidos que todos ellos eran relativamente nuevos en el uso de TAVR, mientras que se exigió un mínimo de 5 años de experiencia en SAVR de cada cirujano. Además, la válvula cardíaca percutánea utilizada fue un dispositivo de primera generación. Actualmente se dispone de dispositivos de segunda y tercera generación de esta válvula autoexpandible que se están utilizando de manera ordinaria (15-18).

La presentación de los resultados del *CoreValve US Pivotal High Risk Trial* a 1 y 2 años mostró un resultado superior en cuanto a la mortalidad por cualquier causa con el TAVR en comparación con el SAVR (3, 4). El análisis de la cronología y las causas de la muerte en ese ensayo puso de relieve que la supervivencia con el TAVR tan solo era superior durante el periodo de recuperación de 1 a 4 meses, que se ve muy influido por la incapacidad de este grupo de alto riesgo de recuperarse del insulto fisiológico que supone la cirugía con un SAVR (19). Al llegar a

los 4 meses, cuando el paciente se había recuperado de la intervención quirúrgica inicial, el riesgo instantáneo de muerte era similar en el TAVR y el SAVR. En un paciente con EA, una vez llegado a este punto, la supervivencia a largo plazo debiera verse afectada en gran parte por lo bien que se haya corregido la EA y por las comorbilidades del paciente. Tanto el TAVR como el SAVR alivian muy bien la EA, y si los niveles de riesgo intrínseco están bien igualados, como sería de prever en un ensayo aleatorizado, la supervivencia a más largo plazo debiera ser similar en ausencia de otros factores que afecten a la mortalidad, a menos que los armazones del *stent* de las válvulas percutáneas tengan una influencia a largo plazo que aún no se haya detectado o apreciado.

El ictus clínico validado retrospectivamente fue más frecuente en el grupo de TAVR del ensayo PARTNER IA (2), y cuando aparecieron estos resultados se planteó la necesidad de realizar mejores evaluaciones neurológicas tanto con el TAVR como con el SAVR. En estudios anteriores se ha observado que el ictus tiende a ser infranotificado de manera sistemática en la bibliografía sobre el reemplazo valvular, como se pone muy claramente de manifiesto en el ensayo DENOVO (*Determining Neurologic Outcomes from Valve Operations*) (20). Con objeto de obtener mejores datos sobre los resultados neurológicos, el ensayo *CoreValve High Risk Trial* utilizó evaluaciones neurológicas prospectivas bien definidas, como la determinación de la *National Institutes of Health Stroke Scale* en la situación inicial, después de la intervención, en cada visita de seguimiento y ante cada evento neurológico. Con el empleo de una validación prospectiva por un neurólogo, los eventos neurológicos,

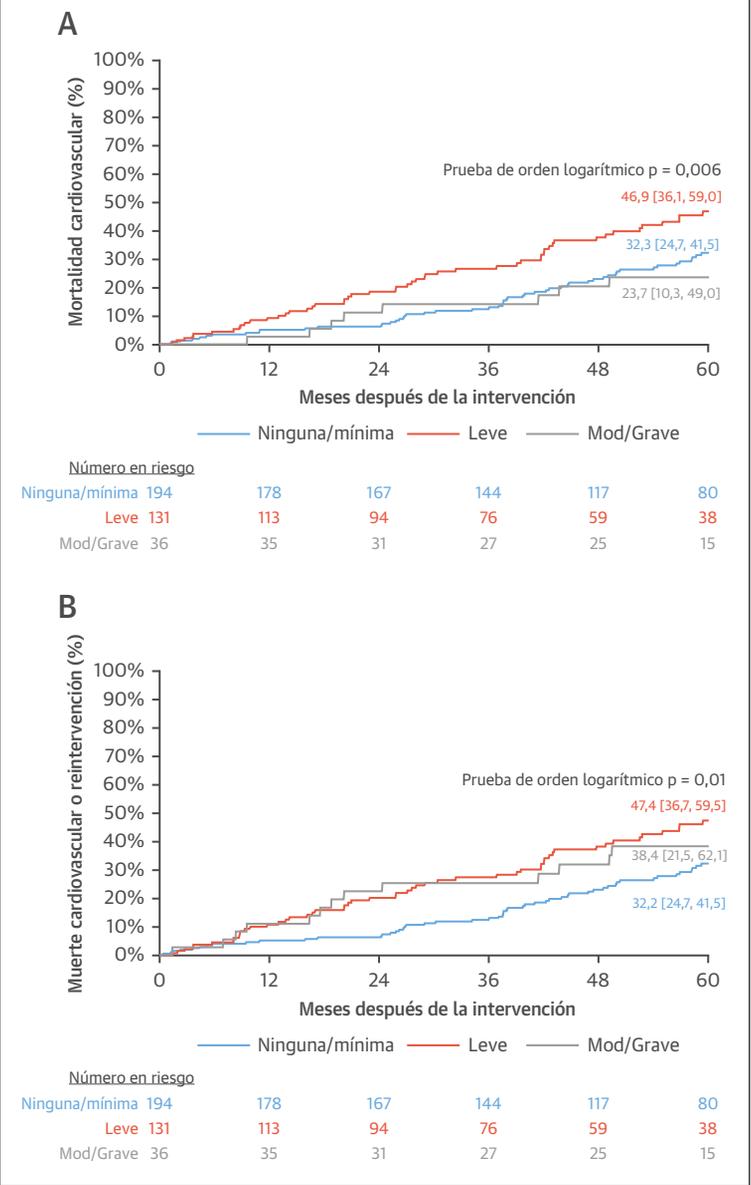
incluidos todos los ictus, el ictus mayor, el ictus menor y el accidente isquémico transitorio, fueron similares con el TAVR y con el SAVR durante todo el periodo de 5 años (tabla 1).

La incidencia de IA clínicamente trascendente (leve o superior) fue mayor con el TAVR que con el SAVR en este ensayo, lo cual es coherente con las tasas observadas en ensayos aleatorizados (2, 3, 21, 22). La mortalidad cardiovascular fue mayor en los pacientes con IA leve al cabo de 1 mes pero, sorprendentemente, no ocurrió así en los casos de IA inexistente/mínima ni en los de IA moderada/grave (figura 5A). La ausencia de una influencia manifiesta de la IA moderada en la mortalidad en el presente ensayo puede ser consecuencia de la baja incidencia de la IA moderada observada y, por lo tanto, de un error estadístico de tipo II. La variable de valoración combinada de muerte de causa cardiovascular o reintervención puso de manifiesto que los pacientes con IA moderada/grave presentaban de forma temprana una mayor incidencia de intervenciones, mientras que el efecto era desdeñable en los demás grupos de IA al añadir las intervenciones (figura 5B). Hubo más pacientes del grupo de TAVR que del grupo de SAVR en los que se implantaron marcapasos permanentes a lo largo de los 5 años (33,0% frente a 19,8%), si bien ello no parecía incrementar la mortalidad, como mínimo en un plazo de 5 años.

Después de finalizado el ensayo, se han comercializado válvulas autoexpandibles tanto de segunda generación (la válvula Evolut R que es reposicionable) y de tercera generación (la válvula Evolut PRO [Medtronic, Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos] que es reposicionable y tiene una envoltura externa en la entrada para atenuar la FPV). En un ensayo relativamente pequeño de la válvula Evolut PRO, la incidencia de la FPV más leve a los 30 días fue del 27,6%, y el resto de pacientes presentaron una FPV mínima o nula (15). La tasa de implantación de marcapasos en este ensayo fue también inferior, de un 11,8% (15). Resulta difícil predecir en qué medida mejorarían los resultados del ensayo si se realizaran en un grupo de pacientes similar tratados en la actualidad con estos dispositivos de nueva generación. De todos modos, además de los avances tecnológicos, la experiencia del operador del TAVR en cuanto a la selección de pacientes, la planificación y la técnica de implante ha mejorado respecto a la que había en el periodo de inclusión de pacientes en este ensayo.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Los datos y el análisis de ese estudio tan solo son aplicables a pacientes similares que cumplieran los criterios de inclusión de este ensayo aleatorizado. Dado que las tasas de eventos fueron relativamente bajas para todas las variables de valoración estudiadas, existe la posibilidad de errores estadísticos

FIGURA 5 Tasas de mortalidad cardiovascular desde los 30 días hasta los 5 años en los pacientes tratados con TAVR según la gravedad de la IA 1 mes después de la intervención



(A) Estimaciones de Kaplan-Meier de la mortalidad cardiovascular y (B) mortalidad cardiovascular o intervención (tiempo hasta el primer evento) a los 5 años en los pacientes del grupo de tratamiento percutáneo, según la evaluación realizada por el laboratorio central de ecocardiografía de la insuficiencia aórtica total 1 mes después de la intervención. Se excluyen los pacientes que fallecieron antes de los 30 días y los pacientes en los que se dispuso de un seguimiento <30 días. Las diferencias en la distribución del tiempo hasta el evento se evaluaron con la prueba de orden logarítmico (*log-rank*). Abreviaturas como en las figuras 1 y 4. Los valores corresponden a tasas de KM [IC del 95%].

de tipo I y de tipo II. Además, la bioprótesis autoexpandible percutánea implantada en este ensayo no es representativa de las tecnologías actuales de TAVR, dados los avances tecnológicos que se han producido hasta la fecha.

TABLA 3 Deterioro estructural valvular			
	TAVR (n = 390)	SAVR (n = 354)	Valor de p
DEV	9,5 (37/390)	26,6 (94/354)	<0,001
DEV hemodinámico moderado	9,2 (36/390)	26,6 (94/354)	<0,001
Gradiente medio en algún momento de ≥ 20 mm Hg, pero < 40 mm Hg	5,4 (21/390)	25,7 (91/354)	<0,001
Cambio del gradiente medio del alta/1 mes de ≥ 10 , pero < 20 mm Hg	1,5 (6/390)	5,4 (19/354)	0,004
IA central moderada (aparecida después del alta)	3,3 (13/390)	0,8 (3/354)	0,022
DEV hemodinámico grave	0,8 (3/390)	1,7 (6/354)	0,322
Gradiente medio ≥ 40 mm Hg	0,3 (1/390)	1,1 (4/354)	0,197
Cambio del gradiente medio del alta /1 mes de ≥ 20 mm Hg	0,5 (2/390)	0,8 (3/354)	0,673
IA central grave (aparecida después del alta)	0,3 (1/390)	0,0 (0/354)	>0,999

Los valores corresponden a % (n/N).
DEV = deterioro estructural valvular; otras abreviaturas como en las **tablas 1 y 2**.

CONCLUSIONES

Los resultados a 5 años del ensayo muestran un perfil de seguridad, una recuperación funcional y una ausencia de DEV grave similares con el TAVR y con el SAVR, lo cual es coherente con lo observado en periodos de tiempo menores. Estos resultados respaldan que el TAVR es una alternativa razonable al SAVR en la población de alto riesgo, en la que tiene actualmente una indicación de clase I.

AGRADECIMIENTOS Jane Moore, MS, ELS, empleada de Medtronic, elaboró la versión preliminar del apartado de Métodos y Resultados, preparó todas las tablas y figuras y se encargó de asegurar la exactitud de la información del ensayo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Thomas G. Gleason, University of Pittsburgh School of Medicine, 5200 Centre Avenue Suite 715, Pittsburgh, Pennsylvania 15232, Estados Unidos. Correo electrónico: gleasontg@upmc.edu. Twitter: @UPMCnews.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS:

En los pacientes de alto riesgo con estenosis aórtica, el TAVR con bioprótesis autoexpandibles se asocia a unos resultados de supervivencia, seguridad y función valvular a los 5 años que son similares a los obtenidos con el SAVR, y el deterioro estructural valvular fue infrecuente con ambos métodos.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios estudios a más largo plazo para evaluar el deterioro estructural valvular y los resultados clínicos, con objeto de establecer si el TAVR es apropiado en los pacientes con una esperanza de vida más prolongada.

BIBLIOGRAFÍA

- Mack MJ, Leon MB, Smith CR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385:2477-84.
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-98.
- Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014; 370:1790-8.
- Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, et al. 2-Year outcomes in patients undergoing surgical or self-expanding transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:113-21.
- Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, et al. 3-Year outcomes in high-risk patients who underwent surgical or transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2565-74.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:252-89.
- Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol* 2011;57: 253-69.
- Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, et al. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2017;38:3382-90.
- Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, 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;63:1972-81.
- Johnston DR, Soltesz EG, Vakil N, et al. Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants. *Ann Thorac Surg* 2015;99:1239-47.
- Akins CW, Miller DC, Turina MI, et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:732-8.

12. Riess FC, Fradet G, Lavoie A, Legget M. Long-term outcomes of the mosaic bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 2018;105:763-9.
13. Schneider AW, Putter H, Hazekamp MG, et al. Twenty-year experience with stentless biological aortic valve and root replacement: informing patients of risks and benefits. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:1272-8.
14. Wang M, Furnary AP, Li HF, Grunkemeier GL. Bioprosthetic aortic valve durability: a meta-regression of published studies. *Ann Thorac Surg* 2017;104:1080-7.
15. Forrest JK, Mangi AA, Popma JJ, et al. Early outcomes with the Evolut PRO repositionable self-expanding transcatheter aortic valve with pericardial wrap. *J Am Coll Cardiol Intv* 2018;11:160-8.
16. Grube E, Van Mieghem NM, Bleiziffer S, et al. Clinical outcomes with a repositionable self-expanding transcatheter aortic valve prosthesis: the international FORWARD study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:845-53.
17. Manoharan G, Walton AS, Brecker SJ, et al. Treatment of symptomatic severe aortic stenosis with a novel resheathable supra-annular self-expanding transcatheter aortic valve system. *J Am Coll Cardiol Intv* 2015;8:1359-67.
18. Popma JJ, Reardon MJ, Khabbaz K, et al. Early clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using a novel self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis who are suboptimal for surgery: results of the Evolut R U.S. study. *J Am Coll Cardiol Intv* 2017;10:268-75.
19. Gaudiani V, Deeb GM, Popma JJ, et al. Causes of death from the randomized CoreValve US Pivotal High-Risk Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;153:1293-301.e1.
20. Messe SR, Acker MA, Kasner SE, et al. Stroke after aortic valve surgery: results from a prospective cohort. *Circulation* 2014;129:2253-61.
21. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609-20.
22. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2017;376:1321-31.

PALABRAS CLAVE estenosis valvular aórtica, sustitución valvular quirúrgica, implante percutáneo de válvula aórtica, reemplazo percutáneo de la válvula aórtica

APÉNDICE Pueden consultarse tablas y figuras complementarias en la versión de este artículo online.