

Reemplazo valvular aórtico quirúrgico frente a percutáneo en pacientes de riesgo intermedio-alto: de los estudios aleatorizados al mundo real

Marina Urena, MD, PhD^a, Josep Rodés-Cabau, MD^b

Los ensayos clínicos aleatorizados proporcionan la evidencia científica más sólida (1). Sin embargo, los estrictos criterios de inclusión (siendo frecuentemente excluidos los pacientes con mayor riesgo de complicaciones) y selección de centros participantes, y el estrecho seguimiento de los pacientes, pueden limitar en parte la generalización de los resultados a la práctica clínica. Además, el tamaño muestral, en general limitado, dificulta la detección de efectos adversos poco frecuentes. De hecho, se ha demostrado una mayor mortalidad entre los pacientes que han sido excluidos de los estudios aleatorizados (2). Los estudios observacionales a gran escala complementan los ensayos controlados aleatorizados demostrando el efecto de los tratamientos en el mundo real y permitiendo la evaluación de subgrupos poblacionales excluidos de los ensayos aleatorizados. En este sentido, los registros ofrecen una oportunidad única gracias al gran número y variedad de pacientes incluidos representativos de todo el espectro de una patología.

En el campo del implante percutáneo de la válvula aórtica (TAV), registros nacionales como el francés, británico, alemán y americano (*Transcatheter Valve Therapy* [TVT]) han proporcionado información de gran valor en relación con la práctica clínica de TAV en pacientes consecutivos no seleccionados (3-6). Brennan *et al.* publicaron recientemente en la revista JACC los resultados de un subestudio del registro TVT que compara la TAV con el reemplazo valvular aórtico quirúrgico (SAVR) en pacientes de riesgo quirúrgico intermedio-alto utilizando como método de ajuste el emparejamiento por *propensity score* (7). De un total de 40 528 pacientes seleccionados de los registros TVT y del registro nacional de cirugía cardiaca de la Sociedad de Cirujanos Torácicos (STS), fueron final-

mente incluidos 4732 pacientes en cada grupo (TAV y SAVR). La mediana de edad fue de 82 años, el 47,9% fueron mujeres y la mediana de la puntuación de riesgo quirúrgico STS PROM fue de 5,6%. El 76% de los procedimientos TAV se realizaron por la vía femoral. Los dos grupos fueron similares respecto a las características clínicas y los hallazgos ecocardiográficos basales. Aunque la mortalidad hospitalaria fue menor en el grupo TAV (3,0% frente a 5,0%, $p < 0,001$), no se observaron diferencias en la mortalidad a 1 año (TAV: 17,3; SAVR: 17,9%). El riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) durante la hospitalización fue similar en los dos grupos (TAV: 2,5%; SAVR: 2,7%). Sin embargo, entre 30 días y 1 año, el riesgo de ACV fue mayor en el grupo TAV aunque las diferencias a 1 año no fueron significativas. Los pacientes TAV se dieron de alta a domicilio (frente a centro de recuperación) con más frecuencia (69,9% frente a 41,2%) si bien no se observaron diferencias en la proporción de días vivo y fuera del hospital entre los dos grupos.

Este estudio confirma que los resultados de los ensayos controlados y aleatorizados que comparan TAV y SAVR para el tratamiento de la estenosis aórtica en pacientes de riesgo intermedio-alto son reproducibles en la práctica clínica habitual (8-11). De hecho, los resultados fueron similares en la mayoría de los diferentes subgrupos analizados incluyendo pacientes con disfunción ventricular severa, enfermedad coronaria que requiere revascularización, insuficiencia renal severa o diálisis, insuficiencia mitral grave y enfermedad pulmonar grave que habían sido previamente excluidos en ensayos controlados y aleatorizados como PARTNER o *US CoreValve pivotal trial* (8-11). Solo se observaron diferencias en los pacientes con cirugía cardiaca previa, que tuvieron una

^aBichat-Claude Bernard Hospital, AP-HP, Paris VII University, París, Francia; ^bQuebec Heart & Lung Institute, Laval University, Quebec City, Quebec, Canadá. El Dr. Josep Rodés-Cabau ha recibido subvenciones para proyectos de investigación de Edwards Lifesciences y Medtronic.

menor mortalidad asociada a la TAV, y los pacientes con enfermedad pulmonar dependientes de oxígeno, que presentaron un menor riesgo de ACV después del procedimiento cuando fueron tratados mediante TAV. De la misma forma, los resultados fueron similares a los estudios aleatorizados en los diferentes estratos de riesgo quirúrgico (alto o intermedio) definidos según la puntuación de riesgo STS-PROM (3-5%, 5-8% y >8%) (8-11).

Varios estudios observacionales a gran escala habían comparado previamente los resultados de SAVR y TAV (12-16). Aunque la mayoría de ellos concluyen que no hay diferencias entre los dos tratamientos cuando los pacientes incluidos son considerados de riesgo quirúrgico alto (13,14), se observaron resultados discrepantes en los pacientes de riesgo más bajo (12,13,15,16). Así, mientras que Thourani *et al.* encontraron una disminución de la mortalidad en los pacientes de riesgo intermedio tratados con TAV (frente a SAVR) (16), lo contrario fue observado en un subanálisis del registro GARY (12). Diferencias metodológicas podrían explicar en parte las discrepancias entre los estudios: 1) diferentes períodos de inclusión en el grupo TAV (entre 2011-2013 en el registro GARY, entre 2014-2015 en el registro TVT y en 2014 en el estudio PARTNER 2 - SAPIEN 3) y en el grupo quirúrgico, que además, no fueron contemporáneos en los estudios PARTNER 2-SAPIEN 3 y TVT; 2) la definición de riesgo intermedio se hizo después de la inclusión y en base exclusivamente al *EuroSCORE* logístico en el registro GARY, a la puntuación STS en el registro TVT y teniendo en cuenta el STS y el criterio clínico del "Heart Team" antes de la inclusión en el estudio PARTNER 2-SAPIEN; 3) el tipo de dispositivo utilizado fue diferente y la proporción de pacientes tratados por vía femoral fue mayor en el estudio SAPIEN 3 (88 frente a 75-76%), aunque en el registro GARY el análisis se hizo estratificado por la vía utilizada; 4) diferentes métodos de ajuste: estratificación en el registro GARY y en PARTNER 2-SAPIEN 3, frente a emparejamiento en el registro TVT, siendo este último el que más reduce potenciales sesgos de selección; (17) 4) diferentes criterios de exclusión. En el estudio PARTNER 2 - SAPIEN 3 se incluyeron en el grupo quirúrgico pacientes que requirieron bypass coronario (14,5%) y otros procedimientos concomitantes (9,1%). En el registro GARY, los pacientes que necesitaron revascularización quirúrgica o percutánea fueron excluidos, mientras que en el presente estudio, el 33% de los pacientes del grupo quirúrgico requirieron revascularización coronaria con bypass y no se aportó información sobre la necesidad de revascularización en el grupo TAV. De hecho, llama la atención la baja mortalidad al año de seguimiento observada en el grupo quirúrgico del registro GARY (9% frente a 13% en PARTNER 2 - SAPIEN 3 y 17,9% en el registro TVT), mientras que la mortalidad en el grupo

TAV fue inferior en el estudio PARTNER 2 - SAPIEN 3 (7,4% frente a 17,3% en el registro TVT y 16,6% en el registro GARY).

A pesar de la importancia clínica del presente análisis del registro TVT, existen algunas limitaciones, la mayoría de ellas inherentes a su naturaleza observacional, que merecen ser mencionadas: 1) la ausencia de aleatorización puede haber favorecido un sesgo de selección. A pesar del ajuste mediante la utilización del *propensity score*, pueden existir factores de confusión desconocidos o no recogidos en la base de datos que pueden haber condicionado tanto el tipo de tratamiento como los resultados. De hecho, como se ha mencionado anteriormente, el 33% de los pacientes en el grupo SAVR requirieron una revascularización mediante bypass coronario, mientras que no hay información en relación con la necesidad de revascularización en el grupo TAV. La presencia de enfermedad coronaria grave podría haber condicionado el tratamiento (SAVR en lugar de TAV) y el pronóstico de los pacientes. Desafortunadamente, no se hizo ningún ajuste por esta variable en el estudio; 2) el riesgo quirúrgico fue definido basándose exclusivamente en la puntuación STS; 3) los procedimientos TAV fueron realizados más tarde en el tiempo que los SAVR; 4) el tiempo medio de seguimiento fue diferente en los dos grupos (inferior a 6 meses en el grupo TAV y aproximadamente 1 año en el grupo cirugía), y 5) los resultados a un año fueron obtenidos a partir de bases de datos administrativas (Medicare). De hecho, la menor incidencia de ACV en este estudio respecto a la observada en los ensayos clínicos podría deberse a las limitaciones inherentes de este tipo de bases de datos.

El presente estudio confirma la ausencia de diferencias en la práctica clínica entre SAVR y TAV respecto a mortalidad y ACV en pacientes de riesgo quirúrgico intermedio-alto, tal como ya se había observado previamente en estudios aleatorizados. El hecho de que la TAV sea un tratamiento menos invasivo favorecerá ineludiblemente su implementación como tratamiento de elección en estos pacientes. Sin embargo, se precisan más estudios para definir mejor los subgrupos de pacientes que todavía podrían beneficiarse de un tratamiento quirúrgico, particularmente cuando la enfermedad valvular aórtica se asocia a enfermedad coronaria (muy especialmente en presencia de enfermedad del tronco común o multivaso), o en casos con anatomía no favorable para el TAV (por ejemplo, casos con riesgo alto de oclusión coronaria o calcificación valvular extrema). También será importante obtener seguimientos a largo plazo en estos pacientes, especialmente para verificar la ausencia de diferencias en cuanto a la durabilidad valvular entre TAV y SAVR. En cualquier caso, estos resultados demuestran la madurez de la TAV y apoyan su expansión hacia el tratamiento de pacientes de bajo riesgo. Los 3 estudios

aleatorizados en curso comparando TAVR y SAVR en pacientes ancianos de bajo riesgo nos darán en los próximos años una respuesta definitiva en relación a la indicación de la TAV como tratamiento de elección en la mayoría de pacientes ancianos con estenosis aórtica severa.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Josep Rodés-Cabau, MD, Quebec Heart & Lung Institute, Laval University, 2725 chemin Ste-Foy, G1V 4G5 Quebec city, Quebec, Canadá. Correo electrónico: josep.rodés@criucpq.ulaval.ca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Silverman SL. From randomized controlled trials to observational studies. *Am J Med* 2009;122:114-20.
2. Steg P, López-Sendón J, Lopez de Sa E et al. External Validity of Clinical Trials in Acute Myocardial Infarction. *Arch Intern Med* 2007;167:68-73.
3. Mack MJ, Brennan JM, Brindis R et al. Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in the United States. *JAMA* 2013;310:2069-77.
4. Ludman PF, Moat N, de Belder MA et al. Transcatheter aortic valve implantation in the United Kingdom: temporal trends, predictors of outcome, and 6-year follow-up: a report from the UK Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Registry, 2007 to 2012. *Circulation* 2015;131:1181-90.
5. Walther T, Hamm CW, Schuler G et al. Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements: Prospective Data From the GARY Registry. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2173-80.
6. Auffret V, Lefevre T, Van Belle E et al. Temporal Trends in Transcatheter Aortic Valve Replacement in France: FRANCE 2 to FRANCE TAVI. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:42-55.
7. Brennan JM, Thomas L, Cohen DJ et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement: Propensity-Matched Comparison. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:439-450.
8. Smith CR LM, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *NEJM* 2011;64:2187-2198.
9. 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.
10. 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.
11. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017;376:1321-1331.
12. Werner N ZR, Beckmann A, et al. Patients at intermediate surgical risk undergoing isolated interventional or surgical aortic valve replacement for severe symptomatic aortic valve stenosis. One year results from the German Aortic Valve Registry (GARY). Presented at: American Heart Association Scientific Sessions; November 14, 2016; New Orleans, LA.
13. Piazza N, Kalesan B, van Mieghem N et al. A 3-center comparison of 1-year mortality outcomes between transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement on the basis of propensity score matching among intermediate-risk surgical patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:443-51.
14. Tamburino C, Barbanti M, D'Errigo P et al. 1-Year Outcomes After Transfemoral Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement: Results From the Italian OBSERVANT Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:804-812.
15. Rosato S, Santini F, Barbanti M et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation Compared With Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003326.
16. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *The Lancet* 2016;387:2218-2225.
17. Barili F, Freemantle N, Folliguet T et al. The flaws in the detail of an observational study on transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in intermediate-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;51:1031-1035.