

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Resultados a 2 años del implante percutáneo de válvula aórtica en pacientes de riesgo quirúrgico bajo



Martin B. Leon, MD,<sup>a,b</sup> Michael J. Mack, MD,<sup>c</sup> Rebecca T. Hahn, MD,<sup>a,b</sup> Vinod H. Thourani, MD,<sup>d</sup> Raj Makkar, MD,<sup>e</sup> Susheel K. Kodali, MD,<sup>a</sup> Maria C. Alu, MS,<sup>a,b</sup> Mahesh V. Madhavan, MD,<sup>a,b</sup> Katherine H. Chau, MD, MS,<sup>a</sup> Mark Russo, MD, MS,<sup>f</sup> Samir R. Kapadia, MD,<sup>g</sup> S. Chris Malaisrie, MD,<sup>h</sup> David J. Cohen, MD, MSc,<sup>i</sup> Philipp Blanke, MD,<sup>j</sup> Jonathon A. Leipsic, MD,<sup>j</sup> Mathew R. Williams, MD,<sup>k</sup> James M. McCabe, MD,<sup>l</sup> David L. Brown, MD,<sup>c</sup> Vasilis Babaliaros, MD,<sup>m</sup> Scott Goldman, MD,<sup>n</sup> Howard C. Herrmann, MD,<sup>o</sup> Wilson Y. Szeto, MD,<sup>o</sup> Philippe Genereux, MD,<sup>p</sup> Ashish Pershad, MD, MS,<sup>q</sup> Michael Lu, PhD,<sup>r</sup> John G. Webb, MD,<sup>j</sup> Craig R. Smith, MD,<sup>a</sup> Philippe Pibarot, DVM, PhD,<sup>s</sup> por los investigadores del PARTNER 3

## RESUMEN

**ANTECEDENTES** En los pacientes de riesgo quirúrgico bajo con una estenosis aórtica grave sintomática, el ensayo PARTNER 3 (*Safety and Effectiveness of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve in Low Risk Patients With Aortic Stenosis*) demostró la superioridad del reemplazo percutáneo de válvula aórtica (TAVR) respecto a la cirugía para la variable de valoración principal formada por la muerte, el ictus y la rehospitalización en el plazo de 1 año.

**OBJETIVOS** En este estudio se evaluaron los resultados clínicos y ecocardiográficos obtenidos entre los años 1 y 2 en el ensayo PARTNER 3.

**MÉTODOS** En este estudio se incluyó en la asignación aleatoria a un total de 1000 pacientes (en una relación 1:1) para ser tratados con un TAVR por vía transfemoral con la válvula SAPIEN 3 o con cirugía (puntuación media de la *Society of Thoracic Surgeons*: 1,9%; media de edad: 73 años), con un seguimiento clínico y ecocardiográfico a los 30 días y a 1 y 2 años. En este estudio se evaluaron las tasas de la variable de valoración principal y de varias variables de valoración secundarias (parámetros clínicos, ecocardiográficos y de calidad de vida) a los 2 años mediante un análisis según tratamiento.

**RESULTADOS** Se dispuso de un seguimiento respecto a la variable de valoración principal a los 2 años en el 96,5% de los pacientes. La variable de valoración principal a los 2 años se redujo significativamente con el TAVR en comparación con la cirugía (11,5% frente a 17,4%; *hazard ratio*: 0,63; intervalo de confianza del 95%: 0,45 a 0,88,  $p = 0,007$ ). Las diferencias observadas en las muertes y los ictus favorables al TAVR a 1 año no fueron estadísticamente significativas a los 2 años (muerte: TAVR 2,4% frente a cirugía 3,2%;  $p = 0,47$ ; ictus: TAVR 2,4% frente a cirugía 3,6%;  $p = 0,28$ ). La trombosis valvular a los 2 años aumentó después del TAVR (2,6%; 13 eventos) en comparación con lo observado con la cirugía (0,7%; 3 eventos;  $p = 0,02$ ). El estado de salud específico para la enfermedad continuó siendo mejor tras el TAVR que después de la cirugía hasta los 2 años de seguimiento. Los resultados ecocardiográficos, incluidos el deterioro valvular hemodinámico y el fallo de la válvula bioprotésica, fueron similares con el TAVR y con la cirugía a los 2 años.

**CONCLUSIONES** A los 2 años, la variable de valoración principal continuó siendo significativamente inferior con el TAVR en comparación con la cirugía, pero las diferencias iniciales observadas en las muertes y los ictus favorables al TAVR se redujeron y los pacientes tratados con TAVR presentaron un aumento de la trombosis valvular. (*Safety and Effectiveness of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve in Low Risk Patients With Aortic Stenosis [PARTNER 3]*; NCT02675114) (J Am Coll Cardiol 2021;77:1149–61) © 2021 American College of Cardiology Foundation.



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

**ABREVIATURAS  
Y ACRÓNIMOS**

**DVH** = deterioro valvular hemodinámico  
**EA** = estenosis aórtica  
**FVB** = fallo de válvula bioprotésica  
**HR** = hazard ratio  
**IC** = intervalo de confianza  
**IM** = infarto de miocardio  
**IMitral** = insuficiencia mitral  
**KCCQ-OS** = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-overall summary  
**RPV** = regurgitación paravalvular  
**STS-PROM** = Society of Thoracic Surgeons-riesgo predicho de mortalidad operatoria  
**TAC** = tomografía axial computarizada  
**TAVR** = reemplazo percutáneo de la válvula aórtica  
**VARC** = Valve Academic Research Consortium  
**VI** = ventrículo izquierdo

La aceptación del reemplazo percutáneo de válvula aórtica (TAVR) como alternativa de tratamiento para la estenosis aórtica (EA) sintomática grave se ha acelerado con la publicación de múltiples ensayos clínicos aleatorizados que han mostrado unos resultados clínicos y una hemodinámica valvular similares al comparar la cirugía con el TAVR en pacientes adultos de edad avanzada y de riesgo alto o intermedio (1-7). Un seguimiento de cinco años de estos estudios ha puesto de manifiesto unos beneficios clínicos sostenidos y un funcionamiento de la válvula duradero a medio plazo (8-12). No obstante, la mayoría de los pacientes con EA a los que se practica un reemplazo quirúrgico de válvula aórtica son pacientes de menor edad y con un perfil de riesgo bajo (13). Recientemente, 2 grandes ensayos aleatorizados llevados a cabo en pacientes de menor edad y de riesgo quirúrgico inferior han mostrado unos resultados clínicos similares o mejores (en cuanto a mortalidad e ictus) con el TAVR

que con la cirugía a 1 año (6,7). En el ensayo PARTNER 3 (*The Safety and Effectiveness of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve in Low Risk Patients With Aortic Stenosis*) (7) en pacientes de bajo riesgo, la variable de valoración principal se redujo en un 46% a 1 año tras el TAVR en comparación con la cirugía ( $p = 0,001$ ). En este artículo presentamos los resultados a 2 años del estudio PARTNER 3, resaltando los resultados clínicos obtenidos entre los años 1 y 2 y utilizando nuevas definiciones estandarizadas del deterioro valvular hemodinámico (DVH) y del fallo de válvula bioprotésica (FVB) (14-16).

**MÉTODOS**

**DISEÑO Y SUPERVISIÓN DEL ENSAYO.** Tal como se ha descrito ya anteriormente (7), en el ensayo PARTNER 3 se incluyó a 1000 pacientes de riesgo quirúrgico con una

EA grave, procedentes de 71 centros, y se comparó el TAVR mediante la válvula SAPIEN 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, California) por vía transfemoral con el reemplazo quirúrgico estándar de la válvula aórtica. El protocolo del ensayo fue diseñado por el promotor (Edwards Lifesciences) y el comité directivo, y fue aprobado por los comités de ética de investigación de cada uno de los centros. Las funciones del promotor incluyeron la financiación, actividades relacionadas con el ensayo, la participación en la selección de los centros, la obtención y supervisión de los datos y el análisis estadístico. Los investigadores principales (M.B.L. y M.J.M.; 2 primeros autores) y el comité directivo tuvieron acceso ilimitado a los datos, elaboraron todas las versiones del manuscrito y atestiguan la completitud y exactitud de los datos y los análisis. La administración y gestión del ensayo se han descrito ya con anterioridad (7).

**PACIENTES Y TECNOLOGÍA VALVULAR.** La existencia de un riesgo quirúrgico bajo se determinó mediante la combinación de una puntuación del riesgo predicho de mortalidad de la *Society of Thoracic Surgeons* (STS-PROM) de  $< 4\%$  y/o el criterio del equipo cardiaco del centro y el comité de revisión de los casos del ensayo. Se han descrito ya anteriormente los criterios de exclusión anatómicos y clínicos clave (7). El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación de cada uno de los centros, y todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

La válvula cardiaca percutánea SAPIEN 3 es una válvula expansible con balón de tercera generación, con un manguito de sellado externo que se emplea para reducir la regurgitación paravalvular. Está disponible en tamaños valvulares de un diámetro de 20, 23, 26 y 29 mm (7,17). El sistema de aplicación transfemoral expansible tiene un diámetro interno de calibre 14 o 16 F.

**ASIGNACIÓN ALEATORIA, INTERVENCIÓN Y SEGUIMIENTO.** A los pacientes aptos para la inclusión en la aleatorización se les asignó en una relación 1:1 el tratamiento con un TAVR transfemoral o con cirugía. La alea-

<sup>a</sup>Columbia University Irving Medical Center/NewYork Presbyterian Hospital, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; <sup>b</sup>Cardiovascular Research Foundation, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; <sup>c</sup>Baylor Scott & White Health, Plano, Texas, Estados Unidos; <sup>d</sup>Piedmont Heart Institute, Atlanta, Georgia, Estados Unidos; <sup>e</sup>Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, California, Estados Unidos; <sup>f</sup>Rutgers-Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, New Jersey, Estados Unidos; <sup>g</sup>Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, Estados Unidos; <sup>h</sup>Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, Estados Unidos; <sup>i</sup>University of Missouri-Kansas City, Kansas City, Missouri, Estados Unidos; <sup>j</sup>St. Paul's Hospital, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; <sup>k</sup>NYU-Langone Medical Center, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; <sup>l</sup>University of Washington, Seattle, Washington, Estados Unidos; <sup>m</sup>Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, Estados Unidos; <sup>n</sup>Lankenau Institute for Medical Research, Main Line Health, Wynnewood, Pensilvania, Estados Unidos; <sup>o</sup>University of Pennsylvania, Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos; <sup>p</sup>Gagnon Cardiovascular Institute, Morristown Medical Center, Morristown, New Jersey, Estados Unidos; <sup>q</sup>University of Arizona College of Medicine, Phoenix, Arizona, Estados Unidos; <sup>r</sup>Edwards Lifesciences, Irvine, California, Estados Unidos; y <sup>s</sup>Department of Medicine, Laval University, Quebec, Quebec, Canadá. Bernard Prendergast, BMedSci, BM BS, DM, fue Editor Asociado Invitado para este artículo. Athena Poppas, MD, fue Editora Jefa Invitada para este artículo.

torización se llevó a cabo con el empleo de un sistema electrónico y se estratificó según el centro.

Se ha publicado anteriormente una descripción detallada de la intervención de TAVR (7,17). No se permitió el empleo de dispositivos de protección embólica durante el TAVR. Se recomendó a los cirujanos que eligieran el tamaño valvular mayor posible; el uso de un abordaje de cirugía mínimamente invasiva, agrandamiento de la raíz aórtica y otras intervenciones quirúrgicas concomitantes se dejó al criterio del operador. Se permitieron los tratamientos de intervención coronaria percutánea (o bien cirugía + bypass arterial coronario) concomitantes en el mismo día o por etapas, si lo había aprobado el comité de revisión de los casos. En el protocolo del estudio se recomendaron las pautas farmacológicas de medicación antiagregante plaquetaria y antitrombótica apropiadas a las circunstancias clínicas (Suplemento tabla 1).

Se evaluaron los resultados clínicos en la situación inicial, tras la intervención, antes del alta, a los 30 días, 6 meses y a 1 y 2 años en todos los pacientes. Se realizó una ecocardiografía transtorácica en la situación inicial, antes del alta, a los 30 días y a 1 y 2 años.

**VARIABLES DE VALORACIÓN CLÍNICAS.** La variable de valoración principal del ensayo PARTNER 3 fue la combinación de la muerte por cualquier causa, el total de ictus (invalidantes o no invalidantes) y la rehospitalización por causas cardiovasculares a 1 año. Las variables de valoración secundarias clave para el examen del seguimiento de 2 años fueron el infarto agudo de miocardio (IM), la fibrilación auricular de nueva aparición, la necesidad de nueva aparición de un marcapasos, el bloqueo de rama izquierda del haz de nueva aparición, la obstrucción coronaria, la reintervención sobre la válvula aórtica, la endocarditis valvular aórtica y la trombosis valvular. La trombosis valvular se definió según los criterios *Valve Academic Research Consortium (VARC)-2* (18): un trombo asociado a una válvula implantada que interfiere en la función valvular o requiere tratamiento (anticoagulación o explante). Se utilizó ecocardiografía o tomografía computarizada (TAC) tridimensional para el diagnóstico de los trombos asociados a la válvula y la restricción del movimiento de las valvas (19). La validación ("adjudicación") por parte del comité de eventos clínicos de los resultados clínicos a los 2 años incluyó todos los componentes de la variable de valoración principal, la trombosis valvular, la reintervención sobre la válvula aórtica y la

endocarditis de la válvula aórtica. Otras variables de valoración clínicas secundarias a los 2 años fueron notificadas por los centros con la documentación de origen. Se evaluaron parámetros de resultados de salud a los 2 años, como la puntuación de resumen global del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-OS)*.

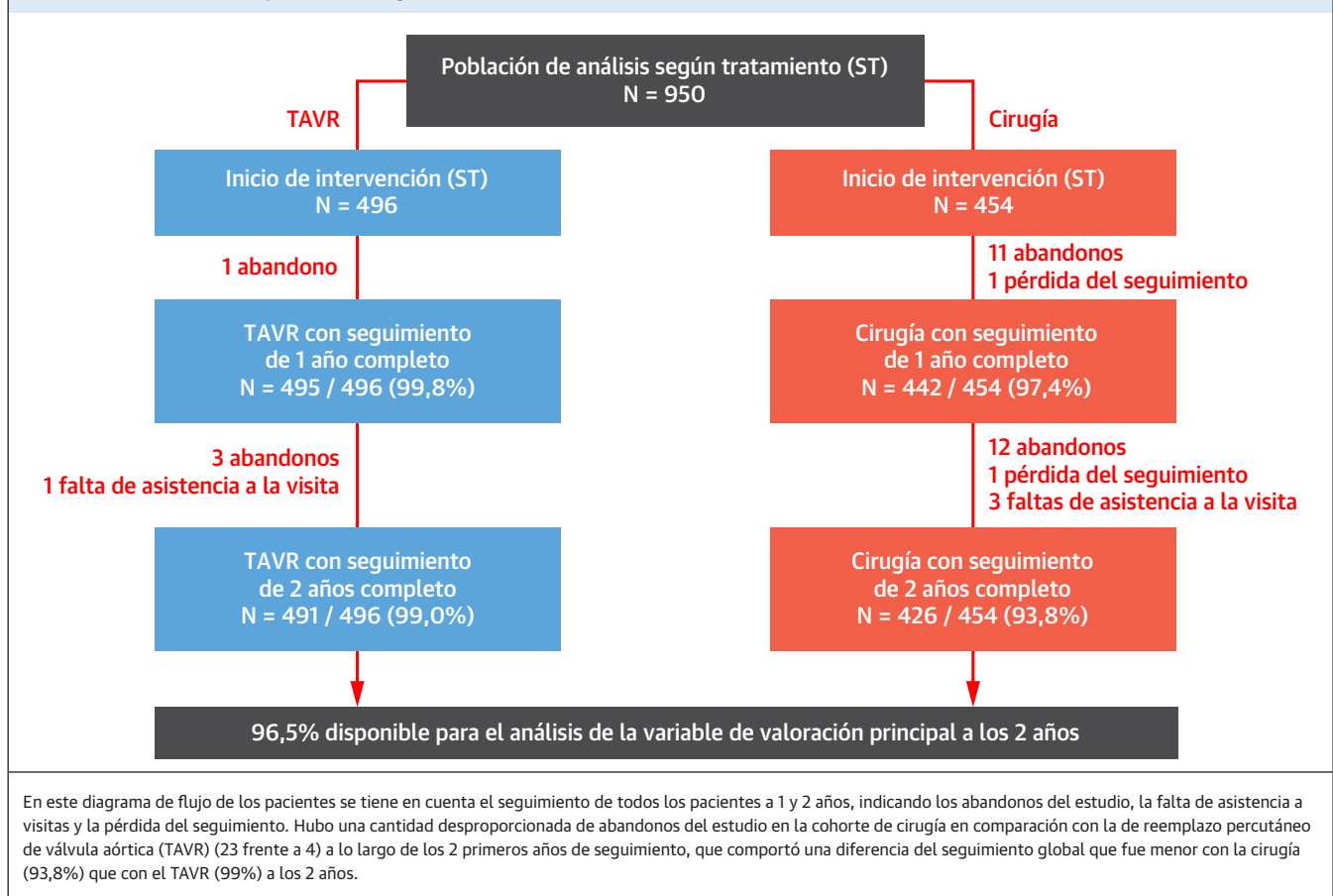
**RESULTADOS ECOCARDIOGRÁFICOS.** Las ecocardiografías se analizaron en un laboratorio central. Se presentaron los parámetros hemodinámicos estándares en todos los pacientes en cada punto temporal de valoración. La regurgitación aórtica se evaluó con un método integrado de múltiples parámetros descrito con anterioridad (20) y se le asignó un grado en la siguiente escala de 5 niveles: 0: ninguna o trazas; 1: leve; 2: de leve a moderada; 3: moderada; 4: de moderada a grave; y 5: grave.

La durabilidad de la válvula bioprotésica fue adjudicada por un grupo de 3 expertos y se determinó con el empleo de los criterios VARC 3 para el DVH y según las recientes normas estandarizadas para el FVB (14,15,21). La definición de FVB utilizada fue la siguiente: 1) DVH en estadio 3 (grave); o 2) reintervención sobre la válvula o muerte debida a disfunción valvular.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO.** Los métodos estadísticos se describieron en la publicación inicial (7). El análisis principal se llevó a cabo en la población de análisis según tratamiento; para los resultados ecocardiográficos, los análisis se realizaron con el empleo de la población con implante valvular. Las variables continuas, que se presentan en forma de media  $\pm$  DE, se compararon con la prueba de t de Student o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon. Las variables cualitativas y ordinales se presentan mediante las proporciones y se comparan con el empleo de la prueba exacta de Fisher o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon. Para los valores posteriores al inicial de las variables continuas, las comparaciones utilizaron un análisis de la covarianza con ajuste respecto al valor inicial. Las comparaciones de las variables continuas ecocardiográficas a 1 y 2 años se realizaron con modelos mixtos lineales con el empleo del valor inicial, el tratamiento, la visita y la interacción entre tratamiento y visita como factores predictores. Se evaluó un análisis por categorías, combinando la supervivencia y el cambio en el estado de salud (22) durante todo el período de 2 años. En los análisis de tiempo hasta el evento se utilizaron las estimaciones de Kaplan-Meier y la prueba de orden logarítmico (*log-rank*) y los

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 19 de noviembre de 2020; original revisado recibido el 23 de diciembre de 2020, aceptado el 28 de diciembre de 2020.

**FIGURA 1.** Distribución de los pacientes a lo largo de los 2 años

resultados se presentan en forma de *hazard ratio* (HR) con los intervalos de confianza (IC) del 95%.

Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad de la variable de valoración principal con: 1) imputación múltiple para tener en cuenta los datos no disponibles y 2) un análisis de la combinación jerarquizada de muerte, ictus o rehospitalización con el método de cociente de ganancia. Para la variable de valoración principal, se realizaron también análisis por subgrupos especificados *a priori*, con pruebas de interacción. En todos los análisis, se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ , sin ajustes por comparaciones múltiples.

Se presentaron las tasas de incidencia, ajustadas según la exposición, del DVH y el FVB en las dos cohortes a lo largo de 2 años (23). La tasa acumulada ajustada según la exposición se definió como el número de pacientes expuestos a la válvula bioprotésica aórtica y que presentaron un evento (DVH o FVB) dividido por el tiempo total de exposición de todos los pacientes con riesgo de sufrir un evento (expresado por 100 años-paciente).

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el empleo del programa informático SAS, versión 9.4 (EAG Institute, Cary, North Carolina, Estados Unidos).

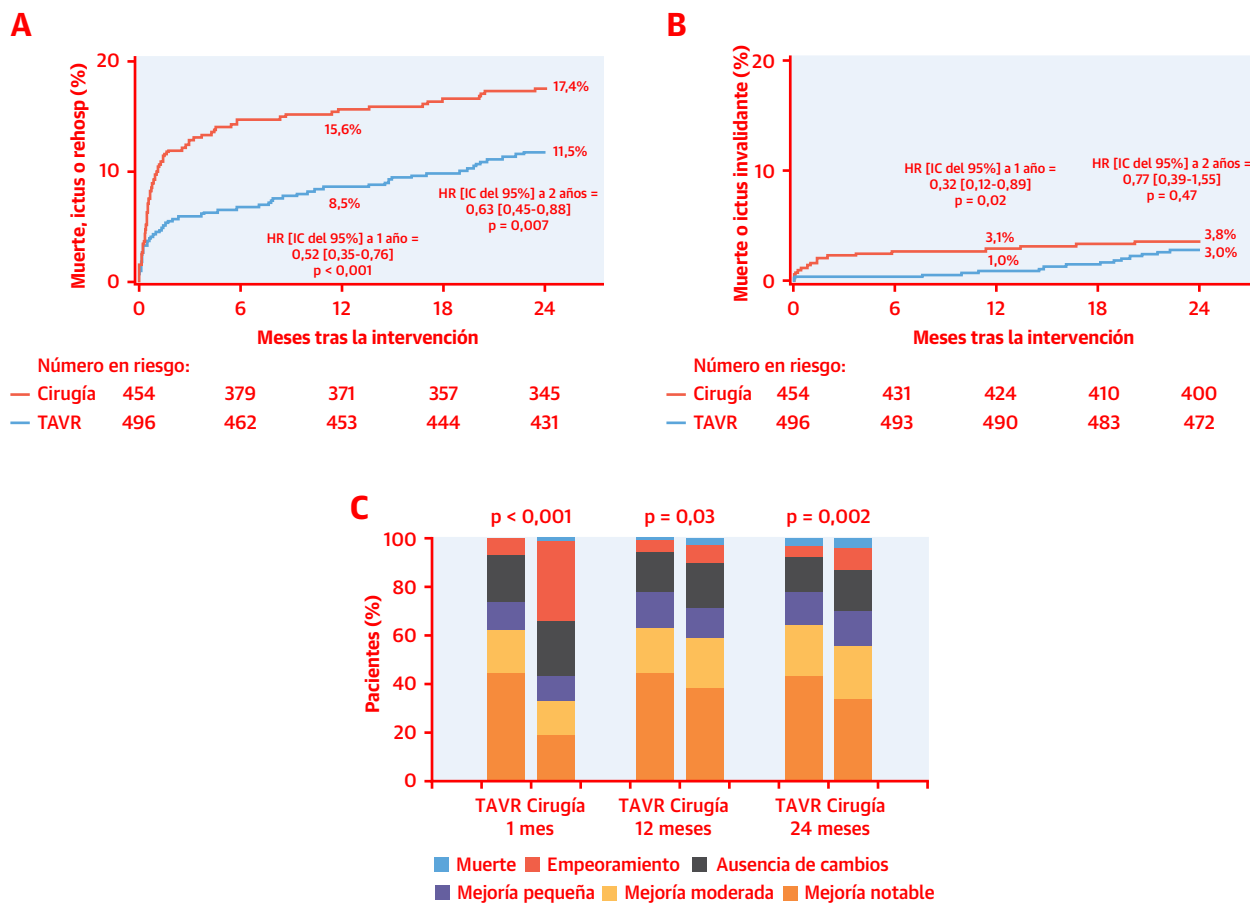
## RESULTADOS

**PACIENTES Y SEGUIMIENTO.** Las características de los pacientes en la situación inicial se resumen en el Suplemento tabla 2. La población de análisis según tratamiento la formaron 950 pacientes (496 con TAVR y 454 con cirugía), y se implantó la válvula según lo previsto en 948. Los pacientes incluidos eran de menor edad (media de edad: 73 años), incluían una mayor proporción de varones (69,3%), tenían una puntuación STS-PROM inferior (media: 1,9%), presentaban menos síntomas graves (clases funcionales III o IV de la *New York Heart Association*: 27,6%) y tenían menos trastornos coexistentes, en comparación con los pacientes incluidos en ensayos anteriores del TAVR en poblaciones de mayor riesgo quirúrgico (1-5).

En la **figura 1** se muestra la distribución de los pacientes a lo largo de los 2 años. Globalmente, se dispuso de un seguimiento completo en cuanto a la variable de valoración principal a lo largo de los 2 años en un 96,5% de los casos (TAVR: 99,0% y cirugía: 93,8%).

**EVENTOS DE LA VARIABLE DE VALORACIÓN PRINCIPAL.** A los 2 años se habían producido eventos del crite-

**ILUSTRACIÓN CENTRAL** Curvas de tiempo hasta el evento y estado de salud específico de la enfermedad en la cohorte de TAVR en comparación con la de cirugía a lo largo de 2 años



Leon, M.B. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(9):1149-61.

**(A)** Tasas de Kaplan-Meier de la variable de valoración principal combinada (muerte, ictus o rehospitalización) a 1 y 2 años en pacientes tratados con un reemplazo percutáneo de válvula aórtica (TAVR) o con cirugía. Este análisis de tiempo hasta el evento para la variable de valoración principal combinada en la población de análisis según tratamiento indica que la diferencia significativa favorable al TAVR observada a 1 año ( $p < 0,001$ ) se mantuvo en el seguimiento de 2 años ( $p = 0,007$ ). **(B)** Tasas de Kaplan-Meier de la combinación de muerte e ictus invalidante a 1 y 2 años en los pacientes tratados con un TAVR o con cirugía. Este análisis de tiempo hasta el evento para la combinación de muerte e ictus invalidante indica que las diferencias importantes favorables al TAVR que se observan a 1 año ( $p = 0,02$ ) disminuyeron entre el año 1 y el año 2, de tal manera que a los 2 años las tasas de muerte o ictus invalidante fueron similares ( $p = 0,47$ ). **(C)** Proporción de pacientes que alcanzaron niveles específicos de cambio en la puntuación de resumen global del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ-OS) tras el TAVR o la cirugía. Se definió como mejora importante un aumento de  $\geq 20$  puntos respecto a la situación inicial, como mejora moderada un aumento de entre 10 y  $< 20$  puntos; como mejora pequeña un aumento de entre 5 y  $< 10$  puntos, la ausencia de cambios como una diferencia de entre  $-5$  y  $< 5$  puntos, y un empeoramiento como una disminución de  $> 5$  puntos respecto a la situación inicial. Los valores de  $p$  se obtuvieron mediante modelos de regresión logística ordinales. En este análisis de variables cualitativas ordinales, incorporando la mortalidad como peor resultado, se comparó el TAVR con la cirugía a los 1, 12 y 24 meses. Los resultados indicaron que el TAVR produjo una mejora notable de los índices de calidad de vida a 1 mes ( $p < 0,001$ ) en comparación con la cirugía, y que esta diferencia se redujo pero continuó siendo significativa a los 12 ( $p = 0,03$ ) y a los 24 meses ( $p = 0,002$ ). IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio.

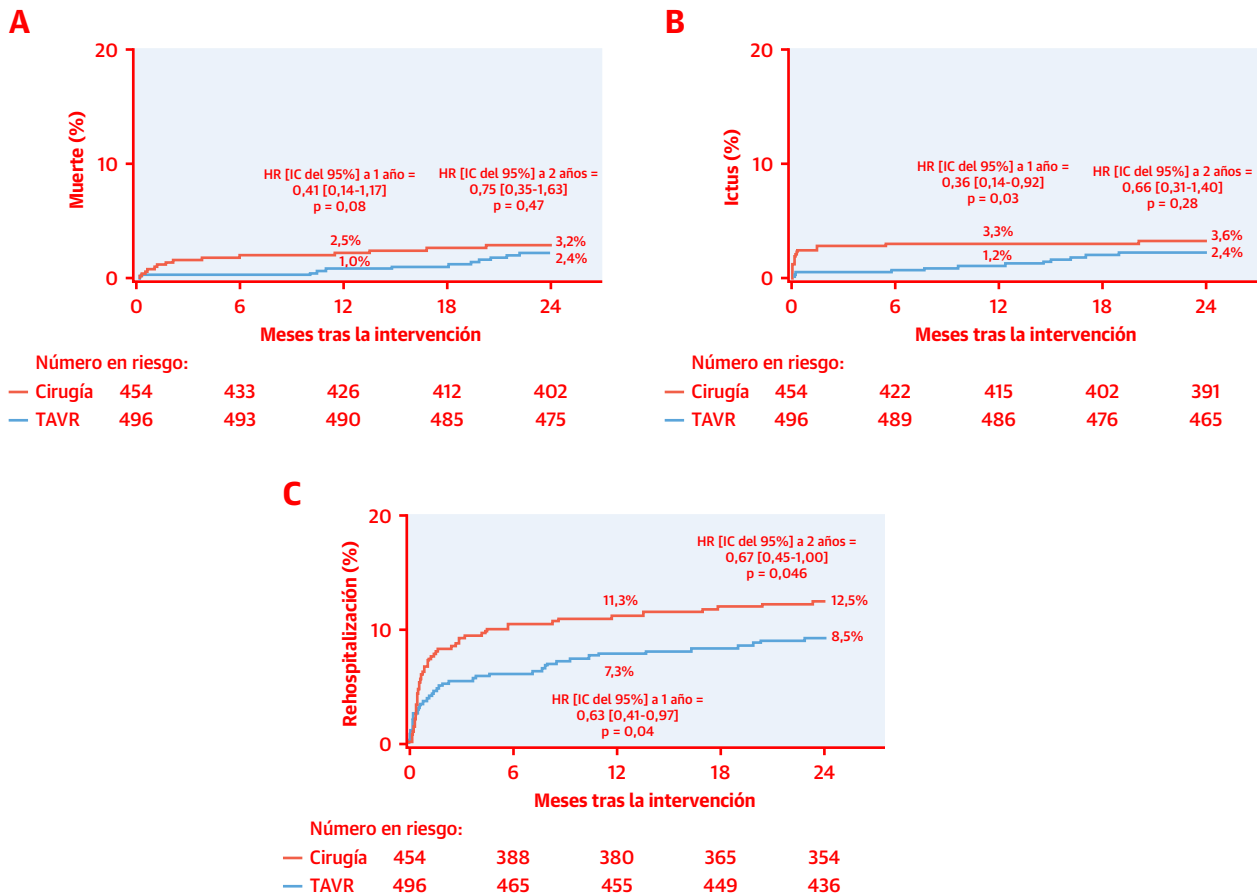
rio de valoración combinado de muerte por cualquier causa, total de ictus o rehospitalización por causas cardiovasculares en 57 pacientes (11,5%) después del TAVR y en 78 pacientes (17,4%) después de la cirugía (HR: 0,63; IC del 95%: 0,45 a 0,88;  $p = 0,007$ ) (ilustración central). Los resultados obtenidos con el empleo del método del cociente de ganancia jerarquizado fueron coherentes con los del análisis principal (cociente de ganancia: 1,59; IC del 95%: 1,13 a 2,23;  $p = 0,008$ ) (Suplemento tabla 3).

Un análisis de sensibilidad con el empleo de imputaciones múltiples para los datos no disponibles a lo largo de los 2 años mostró también resultados coherentes (Suplemento tabla 3). Del mismo modo, el tiempo de supervivencia sin eventos medio restringido a los 2 años mejoró con el TAVR en comparación con la cirugía (670 días frente a 622 días;  $p < 0,001$ ) (Suplemento tabla 4). Los análisis de subgrupos para la variable de valoración principal a los 2 años no mostraron ninguna heterogeneidad del

**TABLA 1. Eventos de la variable de valoración principal a 1 y 2 años**

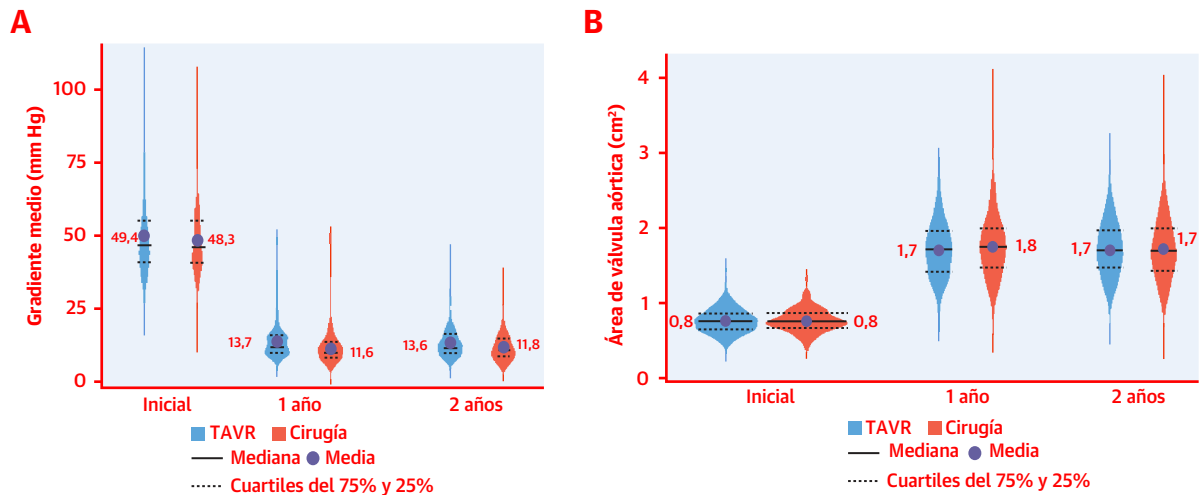
	Tasa de KM a 1 año				Tasa de KM a 2 años			
	TAVR (n = 496)	SAVR (n = 454)	Hazard ratio (IC del 95%)	Valor de p	TAVR (n = 496)	SAVR (n = 454)	Hazard ratio (IC del 95%)	Valor de p
Muerte, ictus o rehospitalización*	42 (8,5)	70 (15,6)	0,52 (0,35–0,76)	< 0,001	57 (11,5)	78 (17,4)	0,63 (0,45–0,88)	0,007
Muerte	5 (1,0)	11 (2,5)	0,41 (0,14–1,17)	0,08	12 (2,5)	14 (3,2)	0,75 (0,35–1,63)	0,47
Cardiovascular	4 (0,8)	9 (2,0)	0,40 (0,12–1,30)	0,11	8 (1,6)	12 (2,7)	0,59 (0,24–1,44)	0,24
No cardiovascular	1 (0,2)	2 (0,5)	0,44 (0,04–4,86)	0,49	4 (0,8)	2 (0,5)	1,74 (0,32–9,50)	0,52
Ictus	6 (1,2)	15 (3,3)	0,36 (0,14–0,92)	0,03	12 (2,5)	16 (3,6)	0,66 (0,31–1,40)	0,28
Invalidante	1 (0,2)	5 (1,1)	0,18 (0,02–1,53)	0,08	4 (0,8)	5 (1,1)	0,71 (0,19–2,63)	0,60
No invalidante	5 (1,0)	10 (2,2)	0,45 (0,15,1,31)	0,13	8 (1,6)	11 (2,5)	0,65 (0,26–1,61)	0,34
AIT	5 (1,0)	5 (1,1)	0,88 (0,26–3,05)	0,85	5 (1,0)	7 (1,6)	0,63 (0,02–1,98)	0,42
Muerte o ictus invalidante	5 (1,0)	14 (3,1)	0,32 (0,11–0,89)	0,02	15 (3,1)	17 (3,8)	0,78 (0,39–1,55)	0,47
Rehospitalización*	36 (7,3)	50 (11,3)	0,63 (0,41–0,97)	0,04	42 (8,5)	55 (12,5)	0,67 (0,45–1,00)	0,046

Los valores corresponden a n (%) según la estimación de Kaplan-Meier (KM). Los valores de p se basan en la prueba de orden logarítmico (*log-rank*). \* Rehospitalización: relacionada con la válvula o con la intervención e incluida la insuficiencia cardiaca.  
IC = intervalo de confianza; HR = *hazard ratio*; SAVR = reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica; TAVR = reemplazo percutáneo de la válvula aórtica; AIT = accidente isquémico transitorio.

**FIGURA 2. Tasas de Kaplan-Meier para los componentes de la variable de valoración principal a lo largo de 2 años en los pacientes tratados con un TAVR o con cirugía**

**(A)** Mortalidad por cualquier causa: Este análisis de tiempo hasta el evento para la mortalidad indica que las tendencias favorables al TAVR, con una mortalidad inferior a la de la cirugía a 1 año ( $p = 0,08$ ) se redujeron a los 2 años, de tal manera que no había una diferencia significativa entre el TAVR y la cirugía ( $p = 0,47$ ). **(B)** Todos los ictus: Este análisis de tiempo hasta el evento para los ictus indica que la reducción de las tasas de ictus a 1 año observada con el TAVR en comparación con la cirugía ( $p = 0,03$ ) disminuyó a los 2 años, de tal manera que dejó de haber una diferencia significativa entre el TAVR y la cirugía ( $p = 0,28$ ). **(C)** Rehospitalizaciones: Este análisis de tiempo hasta el evento para las rehospitalizaciones puso de manifiesto la existencia de una reducción de la tasa con el TAVR en comparación con la cirugía tanto a 1 año ( $p = 0,04$ ) como a 2 años ( $p = 0,046$ ) de seguimiento. IC = intervalo de confianza; HR = *hazard ratio*; otras abreviaturas como en la **figura 1**.

**FIGURA 3. Ecocardiografía: Resultados hemodinámicos a lo largo de los 2 años**



Los datos se presentan en forma de gráficos de distribución de densidad, en los que se indican los valores de media (círculos), mediana (líneas continuas) y cuartiles del 75% y 25% (líneas discontinuas) para los pacientes tratados con un TAVR (azul) o con cirugía (rojo). (A) Gradiente medio: los resultados indican una reducción drástica y de magnitud similar en los gradientes medios entre la situación inicial y 1 año, tanto en el grupo de TAVR como en el de cirugía, que se mantuvo luego a los 2 años. (B) Área efectiva del orificio: los resultados indican un aumento drástico y de magnitud similar del valor medio del área efectiva del orificio entre la situación inicial y 1 año tanto en el grupo de TAVR como en el de cirugía, que se mantuvo luego a los 2 años. Abreviaturas como en la figura 1.

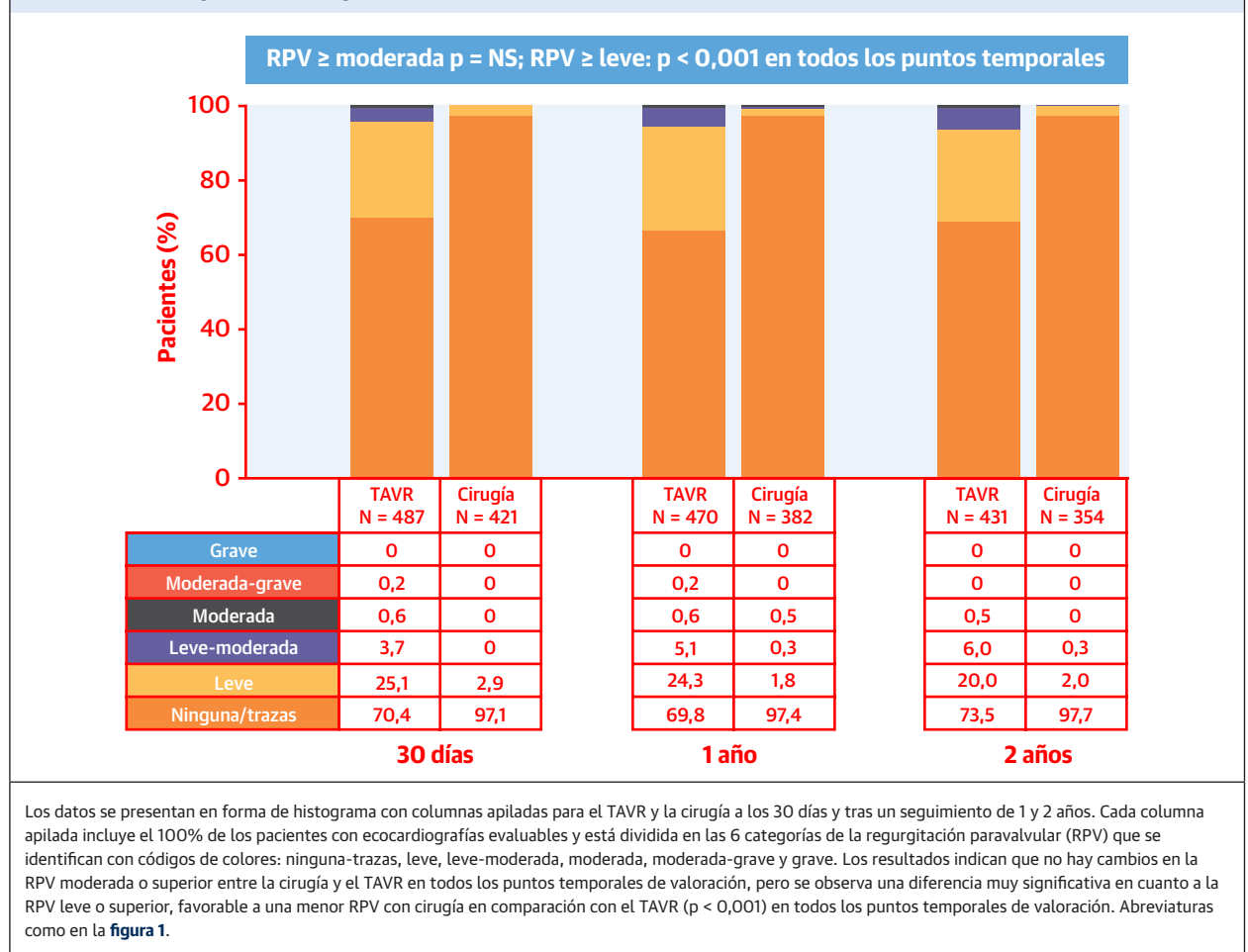
efecto del tratamiento para ninguno de los subgrupos examinados (Suplemento figura 1).

Los componentes de la variable de valoración principal combinada se muestran en la tabla 1 y en las figuras 2A a 2C. A los 2 años, las tasas de eventos con el TAVR en comparación con la cirugía fueron del 2,4% frente al 3,2% (HR: 0,75; IC del 95%: 0,35, 1,63;  $p = 0,47$ ) para la muerte por cualquier causa; 2,4% frente a 3,6% (HR: 0,66; IC del 95%: 0,31 a 1,40;  $p = 0,28$ ) para el ictus; y 8,5% frente a 12,5% (HR: 0,67; IC del 95%: 0,45 a 1,00;  $p = 0,046$ ) para la rehospitalización. Entre el año 1 y el año 2, el TAVR se asoció a un mayor número de muertes que la cirugía (7 frente a 3), así como a más ictus (6 frente a 1), y a un número similar de rehospitalizaciones (10 frente a 8). En el Suplemento tablas 5 a 7 se presentan las causas específicas de las muertes, los ictus y las rehospitalizaciones que se produjeron entre el año 1 y el año 2. La variable de valoración combinada formada por la muerte y el ictus invalidante a los 2 años con el TAVR fue del 3,0% en comparación con el 3,8% observado con la cirugía (HR: 0,77; IC del 95%: 0,39 a 1,55;  $p = 0,47$ ) (tabla 1, ilustración central).

**VARIABLES DE VALORACIÓN SECUNDARIAS.** Los resultados de las variables de valoración secundarias a 1 y 2 años se enumeran en la tabla 2. Se observaron cambios pequeños entre el año 1 y el año 2 tanto con el TAVR como con la cirugía en la mayoría de las variables de valoración secundarias, incluida la reintervención sobre la

válvula aórtica y la endocarditis. Sin embargo, las tasas de trombosis valvular, que fueron numéricamente superiores a 1 año tras el TAVR (1,0%) en comparación con las de la cirugía (0,2%;  $p = 0,13$ ), continuaron separándose a los 2 años (TAVR: 2,6%; cirugía: 0,7%;  $p = 0,02$ ). De los pacientes con trombosis valvular a los 2 años, 7 de 13 (54%) pacientes tratados con un TAVR y 0 de 3 pacientes tratados con cirugía presentaron un gradiente valvular aórtico medio ecocardiográfico  $>20$  mm Hg, con un aumento respecto al valor obtenido tras el tratamiento de  $>10$  mm Hg (tabla 3). Se produjeron eventos clínicos posiblemente relacionados con una trombosis valvular en 4 pacientes (3 tratados con TAVR y 1 tratado con cirugía), incluidos 2 de los 3 ictus invalidantes que se dieron entre el año 1 y el año 2 en los pacientes tratados con un TAVR (Suplemento tabla 8). Se produjeron episodios hemorrágicos posiblemente relacionados con la anticoagulación en los pacientes con trombosis valvular en 2 pacientes tratados con TAVR (Suplemento tabla 8).

**ESTADO FUNCIONAL Y PARÁMETROS DE RESULTADOS DE SALUD.** La clase funcional de la *New York Heart Association* y el estado de salud específico de la enfermedad, evaluado con el cuestionario KCCQ-OS, mostraron una mejora sustancial respecto a la situación inicial en ambos grupos (Suplemento figuras 2 y 3). Las comparaciones de los grupos pusieron de manifiesto una diferencia pequeña, pero estadísticamente significativa, en la puntuación del KCCQ-OS a los 2 años. Por último, al ana-

**FIGURA 4. Ecocardiografía: RPV a lo largo de 2 años**

lizar los cambios del KCCQ-OS como variable ordinal que incorporaba la mortalidad como peor resultado, los resultados del TAVR fueron superiores a los de la cirugía a 1 mes y a 1 y 2 años ([ilustración central](#)).

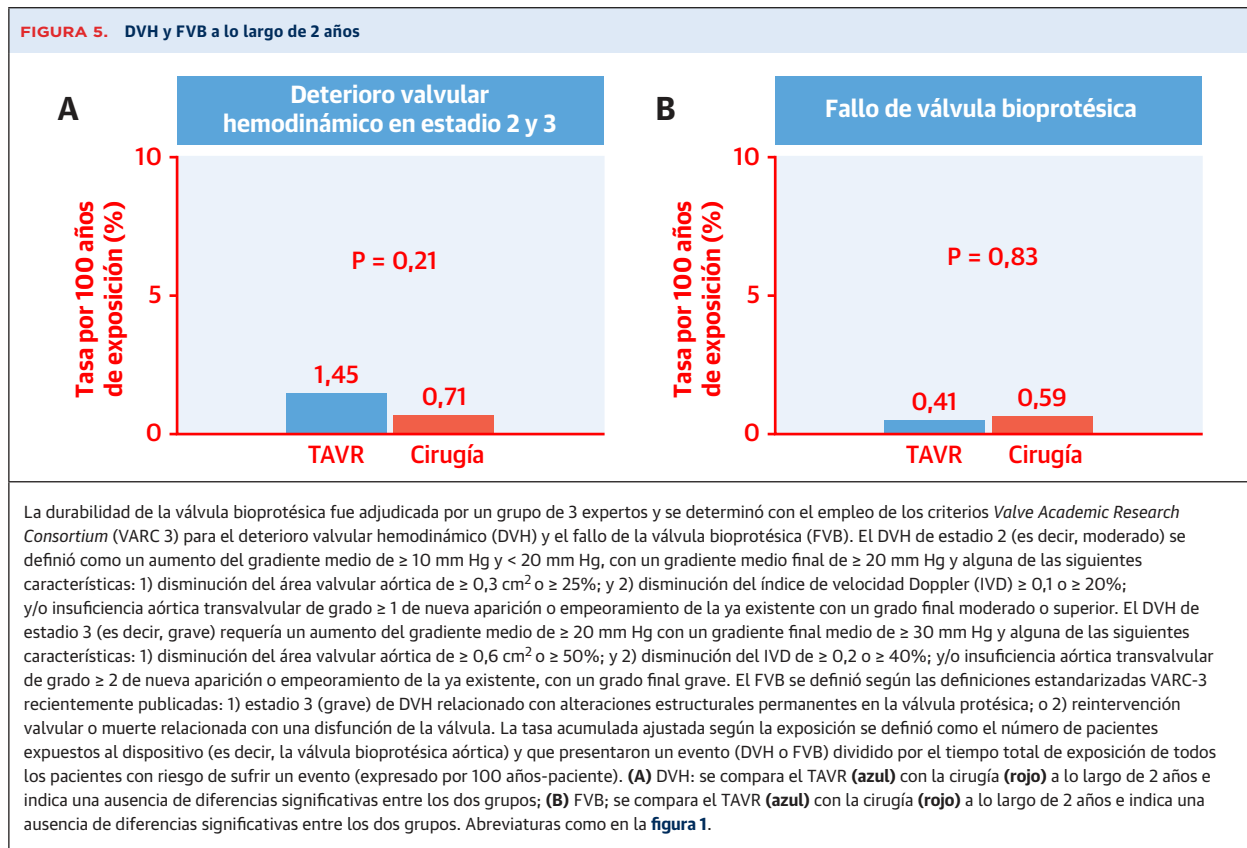
**RESULTADOS ECOCARDIOGRÁFICOS.** Los datos hemodinámicos y los cambios en la función del VI mostraron cambios pequeños entre el año 1 y el año 2 ([figura 3](#), [Suplemento tabla 9](#)). A los 2 años, el gradiente medio fue ligeramente superior después del TAVR en comparación con lo observado con la cirugía ( $13,6 \pm 5,53$  frente a  $11,8 \pm 4,82$ ; p = 0,06) y el área efectiva del orificio fue similar con el TAVR y con la cirugía ( $1,7 \pm 0,37$  frente a  $1,7 \pm 0,42$ ; p = 0,34). A los 2 años continuaba habiendo diferencias importantes en cuanto a la regurgitación paravalvular (RPV) leve y de leve a moderada, favorables a la cirugía, pero no se observaron diferencias en la RPV moderada o más grave ([figura 4](#)).

El DVH moderado o grave y el FVB fueron infrecuentes, y no hubo diferencias entre el TAVR y la cirugía a lo largo de los 2 años ([figura 5](#)).

## DISCUSIÓN

Hay abundante evidencia clínica que ha respaldado el uso apropiado del TAVR como nuevo tratamiento importante en los pacientes con una EA grave sintomática. Las variables de valoración principales de los ensayos clínicos se definieron para establecer la seguridad y eficacia iniciales a lo largo de 1 o 2 años (1-7). Se han publicado muchos estudios de seguimiento de  $\geq 5$  años en pacientes con un riesgo quirúrgico extremo, alto o intermedio tratados con TAVR expansibles con balón o autoexpansibles (8-12). Estos estudios han sido tranquilizadores respecto a que los resultados clínicos y hemodinámicos favorables iniciales observados tras el TAVR se mantienen y son comparables a los de la cirugía (8,10-12). Los pacientes de menor edad y con un riesgo quirúrgico inferior, como los incluidos en el ensayo PARTNER 3, constituyen la cohorte que plantea un mayor reto, ya que la esperanza de vida actuarial tensiona los límites de durabilidad de la válvula bioprotésica, lo cual hace que estos





pacientes sean candidatos más probables a múltiples intervenciones de reemplazo valvular durante su vida con la valvulopatía aórtica. En consecuencia, es imprescindible una presentación frecuente del seguimiento clínico y ecocardiográfico, más allá de la variable de valoración principal inicial establecida, en los ensayos del TAVR en pacientes de bajo riesgo.

Los principales resultados del seguimiento de 2 años del ensayo PARTNER 3 pueden resumirse como sigue: 1) la variable de valoración principal se redujo significativamente, en un 37%, después del TAVR en comparación con la cirugía; 2) las muertes por cualquier causa y los ictus fueron más frecuentes con el TAVR entre el año 1 y el año 2, de tal manera que la tasa acumulada de eventos a lo largo de 2 años fue similar a la observada con la cirugía; 3) la trombosis valvular fue más frecuente después del TAVR que después de la cirugía a lo largo de 2 años y se asoció a un aumento del gradiente valvular aórtico en el 54% de los casos de TAVR; 4) un análisis por categorías de los resultados de salud, en el que se incluyó la supervivencia y el estado de salud, indicó un beneficio significativo con el TAVR en comparación con la cirugía a lo largo de 2 años; 5) los resultados ecocardiográficos fueron similares a 1 y 2 años, sin diferencias en la RPV moderada o grave, pero la cirugía continuó mostrando menos casos de RPV leve; y 6) la evaluación de los criterios VARC-3 de la durabilidad de la vál-

vula protésica indicó un DVH infrecuente a los 2 años, sin diferencias significativas en los pacientes tratados con TAVR respecto a los pacientes tratados con cirugía.

La variable de valoración principal combinada global continuó siendo favorable al TAVR a los 2 años, debido en gran parte a la persistencia de una tasa superior de eventos de rehospitalización por causas cardiovasculares tras la cirugía, que se produjeron generalmente en los primeros 6 meses tras la intervención. La muerte y el ictus fueron más frecuentes con el TAVR entre el año 1 y el año 2, aunque las tasas acumuladas continuaron siendo más bajas con el TAVR. El número superior de muertes entre el año 1 y el año 2 se debió en gran parte a la mortalidad de causas no cardiovasculares en los pacientes tratados con TAVR, y el número superior de ictus incluyó 3 ictus invalidantes, 2 de los cuales se produjeron en pacientes tras el diagnóstico de una trombosis valvular. En otros ensayos aleatorizados de comparación del TAVR con la cirugía con un seguimiento de  $> 1$  año (11,12,16), hubo una tendencia uniforme a una menor mortalidad del TAVR durante el primer año, que se reducía luego en años posteriores, dando lugar a una mortalidad acumulada a largo plazo similar. Es posible que los pacientes más vulnerables tuvieran una mortalidad más temprana con la cirugía y que luego hubiera eventos más tardíos con el TAVR menos invasivo. Otra posibilidad es

	<b>TABLA 2. Variables de valoración secundarias clave</b>						
	Tasa de KM a 1 año			Tasa de KM a 2 años			
	TAVR (n = 496)	SAVR (n = 454)	Valor de p	TAVR (n = 496)	SAVR (n = 454)	Valor de p	
IM	6 (1,2)	10 (2,2)	0,23	9 (1,8)	12 (2,7)	0,36	
Fibrilación auricular de nueva aparición	30 (7,2)	150 (40,9)	< 0,001	33 (7,9)	153 (41,8)	< 0,001	
Nuevo MPP (excluidos los presentes en la situación inicial)	38 (7,9)	25 (5,8)	0,18	44 (9,1)	30 (7,0)	0,21	
Nuevo MPP (incluidos los presentes en la situación inicial)	38 (7,7)	25 (5,6)	0,18	44 (8,9)	30 (6,8)	0,20	
Nuevo BRI (excluidos los presentes en la situación inicial)	98 (20,4)	35 (8,0)	< 0,001	100 (20,8)	42 (9,7)	< 0,001	
Nuevo BRI (incluidos los presentes en la situación inicial)	98 (19,8)	35 (7,7)	< 0,001	100 (20,2)	42 (9,4)	< 0,001	
Obstrucción coronaria	1 (0,2)	3 (0,7)	0,28	1 (0,2)	3 (0,7)	0,28	
Reintervención AV	3 (0,6)	2 (0,5)	0,76	4 (0,8)	4 (0,9)	0,85	
Endocarditis	1 (0,2)	2 (0,5)	0,49	1 (0,2)	4 (0,9)	0,13	
Trombosis valvular*	5 (1,0)	1 (0,2)	0,13	13 (2,6)	3 (0,7)	0,02	

Los valores corresponden a n (%) según la estimación de KM. Los valores de p se basan en la prueba de orden logarítmico (*log-rank*). \* Trombosis valvular según la definición del *Valve Academic Research Consortium* (VARC 2) (trombo asociado a una válvula implantada que interfiere en la función de la válvula o requiere un tratamiento [por ejemplo, anticoagulación o explante]).

BRI = bloqueo de rama izquierda; IM = infarto de miocardio; MPP = marcapasos permanente; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

que la revascularización coronaria más frecuente en los pacientes con una enfermedad coronaria concomitante en la cohorte tratada con cirugía en comparación con la cohorte de TAVR pudiera haber comportado un menor número de muertes tardías.

Los conceptos de trombosis valvular clínica y de engrosamiento subclínico de las valvas tras el implante de una válvula bioprotésica son controvertidos y están en rápida evolución (14,16,24-31). En el ensayo PARTNER 3, se aplicaron las definiciones del VARC-2 de la trombosis valvular (7,19). La adjudicación de la trombosis valvular por parte del comité de eventos clínicos según esta definición requería la identificación de un trombo relacionado con la válvula en las exploraciones de imagen (ecocardiografía o TAC) que interfiriera en la función valvular o requiriera tratamiento (anticoagulación o explante de la válvula). De los 16 casos de trombosis valvular observados en los 2 años (13 con TAVR y 3 con cirugía), un 63% se produjeron entre el año 1 y el año 2, y en todos ellos hubo evidencia de la presencia de un trombo que se confirmó en las exploraciones de imagen. Además, en 7 pacientes

hubo un aumento de >10 mm Hg en el gradiente valvular aórtico, y 7 fueron tratados con medicación anticoagulante. Es importante señalar que en el 75% de los pacientes con una trombosis valvular adjudicada por el comité de eventos clínicos no hubo síntomas, y el diagnóstico procedió de las ecocardiografías regulares obligatorias, que mostraron alteraciones hemodinámicas, seguidas a menudo de un TAC que detectó un engrosamiento de las valvas con hipoatenuación y una restricción del movimiento de las valvas. Además, dentro del ensayo PARTNER 3 hubo un subestudio con TAC secuenciales exigido por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos (30) con la finalidad de estudiar la evolución natural y las consecuencias de las anomalías observadas en el TAC tras el TAVR y tras la cirugía. Parece claro que en el ensayo PARTNER 3 hubo una mayor concienciación respecto a la identificación de los cambios del gradiente valvular aórtico en ecocardiografías secuenciales, y que ello condujo a la realización más frecuente de exploraciones de TAC en pacientes asintomáticos, lo cual podría haber exagerado la frecuencia de los eventos de trombosis valvular. El documento de consenso VARC-3 (14), actualmente en prensa, ha intentado abordar estas cuestiones diferenciando la trombosis valvular de trascendencia clínica del engrosamiento de las valvas y la reducción del movimiento de estas que se detecta en las exploraciones de imagen, mediante nuevas definiciones modificadas de ambas entidades. Así pues, aunque se observó un mayor número de casos de trombosis valvular tras el TAVR en comparación con lo observado con la cirugía, estos casos no se asociaron a eventos clínicos. Las consecuencias de los aumentos pequeños y sin repercusión clínica del gradiente valvular aórtico continúan sin estar claras.

El estado de salud es un aspecto de especial importancia en los pacientes de menor edad y riesgo más bajo,

<b>TABLA 3. Cambios hemodinámicos de la trombosis valvular</b>			
	TAVR (n = 496)	Cirugía (n = 454)	Valor de p
Trombosis valvular*	13 (2,6)	3 (0,7)	0,02
Gradiente medio > 20 mm Hg y aumento > 10 mm Hg	7 (53,8)	0 (0)	
Gradiente medio > 20 mm Hg y aumento < 10 mm Hg	4 (30,7)	3 (100,0)	
Aumento de IA transvalvular (leve) sin cambios en el gradiente medio	1 (7,7)	0 (0)	
Resultados del TAC (trombo) sin cambios en la hemodinámica	1 (7,7)	0 (0)	

Los valores corresponden a n (%). \* Trombosis valvular adjudicada por el comité de eventos clínicos según los criterios VARC 2 (todos los pacientes recibieron anticoagulación). El valor de p se basa en la prueba de orden logarítmico (*log-rank*).

IA = insuficiencia aórtica; TAC = tomografía axial computarizada; otras abreviaturas como en las **tablas 1 y 2**.

y recientemente se ha presentado un análisis detallado de los resultados del estado de salud en el ensayo PARTNER 3 a 1 año (22). A pesar de las puntuaciones KCCQOS relativamente altas en la situación inicial, tanto el TAVR como la cirugía produjeron una mejora sustancial en el plazo de 1 año, que se mantuvo luego a los 2 años. Además, incluso en el seguimiento de 2 años, el estado de salud específico de la enfermedad fue mejor tras el TAVR que después de la cirugía. Recientemente se ha publicado un análisis detallado de los resultados ecocardiográficos secuenciales en el ensayo PARTNER 3 hasta 1 año (32). La prolongación de las evaluaciones de seguimiento ecocardiográfico a 2 años no mostró cambios significativos en los intervalos; el gradiente transvalvular medio tendió a ser ligeramente superior tras el TAVR, el área efectiva del orificio fue similar en los dos grupos, la RPV superior a la moderada fue muy poco frecuente y similar en ambos grupos, y la RPV leve fue menor tras la cirugía. Con el empleo de una clasificación en grados de la RPV de 5 niveles, la mayor parte de los casos de RPV situados entre la categoría moderada y la de ninguna o trazas fueron de RPV leve y no de leve a moderada (**figura 4**). El gradiente medio 1,8 mm Hg superior tras el TAVR en comparación con el observado con la cirugía en el ensayo PARTNER 3 a los 2 años tuvo probablemente un origen multifactorial. En primer lugar, la distribución de tamaños valvulares en la cirugía en el ensayo PARTNER 3 mostró el implante de válvulas más grandes que en los ensayos PARTNER anteriores, y es muy probable que esto se debiera a la guía proporcionada a los operadores quirúrgicos específicamente en este ensayo. En segundo lugar, el índice de volumen de eyección VI fue significativamente mayor tras el TAVR en comparación con la cirugía (32), y ello podría explicar en parte las diferencias observadas en los gradientes. Las diferencias observadas en las imágenes de ecocardiografía y la recuperación de presión con las válvulas percutáneas en comparación con las quirúrgicas podrían haber contribuido a producir pequeñas diferencias sistemáticas en las mediciones del gradiente (32,33). Por último, podría haberse observado un aumento del volumen sistólico y del gradiente en presencia de una insuficiencia aórtica leve, sin que ello afectara al cálculo del área valvular aórtica realizado mediante la ecuación de continuidad. El área valvular aórtica calculada para las válvulas de TAVR y las quirúrgicas no mostró diferencias significativas en este estudio. La obliteración robusta de una RPV significativa tras el TAVR con la válvula SAPIEN 3 persistió durante 2 años en el ensayo PARTNER 3. Tan solo 2 de los 431 pacientes tratados con un TAVR presentaron una RPV moderada y no hubo ningún paciente con una RPV de moderada a grave o grave. Estos resultados reflejaron muy probablemente una combinación de efectos de una mejor elección del tamaño valvular con la guía de TAC y

una mayor eficacia del manguito externo para producir una aposición de la válvula con el complejo valvar aórtico. Las consecuencias a largo plazo de la mayor tasa de RPV leve con el TAVR, caso de haberlas, continúan sin haberse determinado; la RPV leve no se ha asociado a secuelas clínicas a los 2 años.

El campo en el que hay mayor controversia e incertidumbre por lo que respecta a una ampliación del uso del TAVR en pacientes de bajo riesgo y menor edad es el de la posibilidad de una menor durabilidad de las válvulas bioprotésicas percutáneas (34). El ensayo PARTNER 3 adoptó las definiciones modificadas del VARC-3 para el DVH y el FVB tanto en el TAVR como en la cirugía, que se habían utilizado ya en el seguimiento ecocardiográfico secuencial de 5 años del ensayo PARTNER 2A y en el registro SAPIEN 3 (en ambos casos, estudios de pacientes de riesgo intermedio) (12,16,35). Estos análisis, con un seguimiento ecocardiográfico de 5 años, identificaron diferencias en la hemodinámica determinada mediante ecocardiografía en sistemas de TAVR específicos en comparación con las válvulas quirúrgicas antes de que se produjeran síntomas o aparecieran eventos clínicos (16,35). En los pacientes de riesgo bajo del ensayo PARTNER 3 hasta los 2 años se aplicaron las definiciones estandarizadas más rigurosas y, hasta el momento, no hemos observado diferencias en el DVH moderado o grave ni en el FVB al comparar el TAVR mediante la válvula SAPIEN 3 con la cirugía.

**LIMITACIONES DEL ESTUDIO.** Las principales limitaciones del estudio se han descrito ya anteriormente (7). El objetivo de esta publicación fue centrarse en los eventos clínicos y los resultados ecocardiográficos del intervalo entre el año 1 y el año 2; no se prevé que se produzcan eventos importantes asociados a la durabilidad de la válvula hasta que hayan transcurrido como mínimo 5 años tras la intervención índice. Parece claro que es necesaria una evaluación continuada de los resultados clínicos y ecocardiográficos en los pacientes de menor edad y de bajo riesgo, y el seguimiento previsto para el ensayo PARTNER 3 continuará durante como mínimo 10 años. Debe resaltarse que, dado que en el ensayo PARTNER 3 se excluyó a los pacientes con características anatómicas específicas que no son óptimas para el TAVR, como una valvulopatía aórtica bicúspide o que no tenían un acceso transfemoral aceptable, los resultados presentados no pueden generalizarse a la totalidad de los pacientes y solamente son aplicables a la población incluida en el estudio. Las dificultades logísticas del ensayo, como los abandonos del estudio desproporcionadamente altos en la cohorte de cirugía y la falta de datos de seguimiento o la falta de una adjudicación formal de algunas de las variables secundarias constituyen limitaciones del estudio que se abordan con análisis de sensibilidad y otros ajustes estadísticos.

Un motivo de preocupación en el ensayo PARTNER 3 (7) fue si era apropiado realizar recomendaciones de un cambio de práctica clínica basadas en un único ensayo aleatorizado sin la potencia estadística necesaria para abordar variables de valoración clínicas específicas y sin un seguimiento a largo plazo (36). La respuesta a esta limitación sugerida es la siguiente. En primer lugar, ha habido más de una década de ensayos aleatorizados PARTNER y de registros, en estratos de riesgo quirúrgico progresivamente inferiores, empezando con los pacientes que no eran aptos para la cirugía y terminando en el presente ensayo PARTNER 3 en pacientes de riesgo bajo. En estos estudios, en los que se han utilizado 3 generaciones de válvulas percutáneas expansibles con balón y han participado aproximadamente 10.000 pacientes, las variables de valoración clínicas duras consistentes en la mortalidad por cualquier causa y el ictus han mostrado de manera uniforme una no inferioridad respecto a la cirugía, y aproximadamente la mitad de los pacientes incluidos en ellos han alcanzado ya  $\geq 5$  años de seguimiento (1,2,4,8,9,12,16,17,35). En segundo lugar, ha habido un total de 3.661 pacientes con un riesgo quirúrgico bajo en los 4 ensayos aleatorizados en los que se han utilizado sistemas de TAVR expansibles con balón y autoexpansibles (6,7,11,37), y nuevamente los resultados de la variable de valoración principal (mortalidad e ictus) han mostrado de manera uniforme una superioridad o no inferioridad del TAVR respecto a la cirugía. En tercer lugar, el tiempo de supervivencia media restringido de este estudio fue favorable al TAVR (670 días frente a 622 días;  $p < 0,001$ ) a los 2 años. Por último, ha habido numerosas válvulas aórticas quirúrgicas, incluidas las de la actual generación de válvulas sin suturas (38-40), que se están utilizando ampliamente en la práctica clínica con evaluaciones clínicas y ecocardiográficas secuenciales de la durabilidad clínica menos rigurosas.

## CONCLUSIONES

El seguimiento de 2 años del ensayo PARTNER 3 en pacientes de riesgo bajo siguió mostrando una superioridad en la variable de valoración principal favorable al TAVR en comparación con la cirugía, pero se produjeron más muertes, ictus y eventos de trombosis valvular en el grupo de TAVR entre el año 1 y el año 2. El estado de salud específico de la enfermedad a los 2 años fue mejor tras el TAVR que después de la cirugía. Los resultados ecocardiográficos durante los 2 años indicaron una hemodinámica valvular estable y una ausencia de diferencias en los parámetros de durabilidad de la válvula.

## APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El ensayo PARTNER 3 fue financiado por Edwards Lifesciences. El Dr. Leon ha recibido subvenciones, pagadas a su centro, de Edwards Lifesciences, Medtronic, Abbott y Boston Scientific; y ha recibido pagos por formar parte de un consejo asesor de Medtronic, Abbott, Boston Scientific, Gore y Meril Life Sciences. El Dr. Mack ha recibido pagos por consultoría de Gore; ha sido uno de los investigadores principales en ensayos clínicos de Edwards Lifesciences y Abbott; y ha sido presidente de estudios de Medtronic. La Dra. Hahn ha recibido pagos por consultoría de Abbott Vascular, Siemens Healthineers, Boston Scientific, Bayliss, Edwards Lifesciences, Philips Healthcare, 3Mensio, Medtronic y Navigate. El Dr. Thourani ha recibido subvenciones y ha actuado como asesor de Edwards Lifesciences. El Dr. Makkar ha recibido subvenciones de Abbott y Edwards Lifesciences. El Dr. Kodali posee acciones de BioTrace Medical, Dura Biotech y Thubrikar Aortic Valve; ha recibido subvenciones de Medtronic y Boston Scientific; ha recibido subvenciones y pagos por consultoría de Abbott Vascular; y ha recibido pagos por consultoría de Claret Medical, Admedus y Meril Life Sciences. La Sra. Alu ha recibido subvenciones de investigación pagadas a su centro de Edwards Lifesciences y Abbott. El Dr. Russo ha recibido pagos por consultoría, pagos por conferencias, y pagos por actuar como mentor de Edwards Lifesciences; ha recibido pagos por consultoría y pagos por actuar como mentor de Abbott; y ha recibido pagos por consultoría de Boston Scientific. El Dr. Malaisrie ha recibido pagos por consultoría de Medtronic; y ha recibido pagos por conferencias de Abbott. El Dr. Cohen ha recibido subvenciones, pagadas a su centro, de Edwards Lifesciences, Medtronic, Boston Scientific y Abbott Vascular; y ha recibido pagos por consultoría de Edwards Lifesciences y Medtronic. El Dr. Blanke ha recibido pagos por consultoría de Edwards Lifesciences, Tendyne (Abbott), Circle Cardiovascular Imaging, Neovasc y Gore. El Dr. Leipsic ha recibido subvenciones de Abbott y Medtronic; y ha recibido pagos por consultoría y posee opciones de compra de acciones de Circle Cardiovascular Imaging. El Dr. McCabe ha recibido pagos por consultoría de Edwards Lifesciences. Dr. Babaliaro ha recibido pagos por conferencias y pagos por consultoría de Edwards Lifesciences y Abbott. El Dr. Goldman ha recibido pagos por formar parte de un consejo asesor de Edwards Lifesciences. El Dr. Szeto ha recibido pagos por conferencias y ha actuado como investigador para Edwards Lifesciences. El Dr. Genereux ha recibido pagos por consultoría y pagos por formar parte de consejos asesores de Abbott Vascular, Boston Scientific, Cardiovascular Solutions y Cordis; ha recibido pagos por consultoría y pagos por actuar como mentor de Edwards Lifesciences; y ha recibido pagos por consultoría de Medtronic, Saranas, Pi-Cardia y Sig.Num. El Dr. Webb ha recibido pagos por consultoría y pagos por actuar como mentor de Edwards Lifesciences. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Martin B. Leon, Columbia University Irving Medical Center, 173 Ft. Washington Avenue, New York, New York 10032, Estados Unidos. Correo electrónico: ml2398@cumc.columbia.edu. Twitter: @MartyMLeon.

## PERSPECTIVAS

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

En comparación con el reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica en los pacientes de riesgo bajo, el TAVR expansible con balón se asoció a una menor incidencia de la variable de valoración combinada formada por la muerte, el ictus y la rehospitalización a los 2 años,

pero entre el año 1 y el año 2 después del TAVR, hubo más muertes, ictus y eventos de trombosis valvular.

**PERSPECTIVA TRASLACIONAL:** Será necesario un seguimiento a más largo plazo para determinar la utilidad del TAVR como alternativa a la cirugía en los pacientes con estenosis aórtica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-607.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1706-15.
7. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1695-705.
8. 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.
9. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, et al. 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;385:2485-91.
10. Gleason TG, Reardon MJ, Popma JJ, et al. 5-Year outcomes of self-expanding transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2687-96.
11. Thyregod HGH, Ihlemann N, Jorgensen TH, et al. Five-year clinical and echocardiographic outcomes from the Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) randomized clinical trial in lower surgical risk patients. *Circulation* 2019 Feb 1 [Epub ahead of print].
12. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, et al. Five-year outcomes of transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2020;382:799-809.
13. Thourani VH, Suri RM, Gunter RL, et al. Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in 141,905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2015;99:55-61.
14. Genereux P, Piazza N, Alu M, et al. Valve Academic Research Consortium 3: updated endpoint definitions for aortic valve clinical research. *Eur Heart J* 2020. In Press.
15. 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) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017;38: 3382-90.
16. Pibarot P, Ternacle J, Jaber WA. Structural deterioration of transcatheter versus surgical aortic valve bioprostheses in the PARTNER-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1830-43.
17. Kodali S, Thourani VH, White J, et al. Early clinical and echocardiographic outcomes after SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in inoperable, high-risk and intermediate-risk patients with aortic stenosis. *Eur Heart J* 2016;37: 2252-62.
18. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1438-54.
19. Chakravarty T, Sondergaard L, Friedman J, et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet* 2017;389:2383-92.
20. Pibarot P, Hahn RT, Weissman NJ, Monaghan MJ. Assessment of paravalvular regurgitation following TAVR: a proposal of unifying grading scheme. *J Am Coll Cardiol Img* 2015;8: 340-60.
21. Dvir D, Bourguignon T, Otto CM, et al. Standardized definition of structural valve degeneration for surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves. *Circulation* 2018;137:388-99.
22. Baron SJ, Magnuson EA, Lu M, et al. Health status after transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low-risk patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2833-42.
23. He X, Chen L, Lei L, Xia H, Lee M. A simple method for estimating confidence intervals for exposure adjusted incidence rate and its applications to clinical trials. *J Biom Biostat* 2015;6:238.
24. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, et al. Possible subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves. *N Engl J Med* 2015;373: 2015-24.
25. Holmes DR, Mack MJ. Uncertainty and possible subclinical valve leaflet thrombosis. *N Engl J Med* 2015;373:2080-2.
26. Laschinger JC, Wu C, Ibrahim NG, Shuren JE. Reduced leaflet motion in bioprosthetic aortic valves—the FDA perspective. *N Engl J Med* 2015; 373:1996-8.
27. Pache G, Schoechlin S, Blanke P, et al. Early hypo-attenuated leaflet thickening in balloon-expandable transcatheter aortic heart valves. *Eur Heart J* 2016;37:2263-71.
28. Jilaihawi H, Asch FM, Manasse E, et al. Systematic CT methodology for the evaluation of subclinical leaflet thrombosis. *J Am Coll Cardiol Img* 2017;10:461-70.
29. Bhatt DL, Resor CD, Blankstein R. Insights from autopsies: potential role of thrombus in structural valve deterioration. *J Am Coll Cardiol Img* 2019;12:146-8.
30. Makkar RR, Blanke P, Leipsic J, et al. Subclinical leaflet thrombosis in transcatheter and surgical bioprosthetic valves: PARTNER 3 cardiac computed tomography substudy. *J Am Coll Cardiol* 2020;75: 3003-15.

31. Nishimura RA, Holmes DR Jr. Treatment after TAVR - discordance and clinical implications. *N Engl J Med* 2020;382:193-4.
32. Pibarot P, Salaun E, Dahou A, et al. Echocardiographic results of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low-risk patients: the PARTNER 3 trial. *Circulation* 2020;141:1527-37.
33. Abbas AE, Mando R, Hanzel G, et al. Invasive versus echocardiographic evaluation of transvalvular gradients immediately post-transcatheter aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Interv* 2019;12:e007973.
34. Tam DY, Wijesundera HC, Naimark D, et al. Impact of transcatheter aortic valve durability on life expectancy in low-risk patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2020;142:354-64.
35. Kodali S. Sapien 3 TAVR versus surgery in intermediate-risk patients: a propensity score-matched analysis of 5-year outcomes. Presented at: TVT Connect 2020, June 21-28, 2020.
36. Kaul S. Transcatheter aortic-valve replacement in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;381:682.
37. Toff WD. United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation - UK TAVI. Presented at: The American College of Cardiology Virtual Annual Scientific Session Together With World Congress of Cardiology (ACC 2020/WCC), March 29, 2020.
38. Fischlein T, Meuris B, Hakim-Meibodi K, et al. The sutureless aortic valve at 1 year: a large multicenter cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:1617-1626 e4.
39. Di Eusanio M, Phan K, Berretta P, et al. Sutureless and Rapid-Deployment Aortic Valve Replacement International Registry (SURD-IR): early results from 3343 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;54:768-73.
40. Williams ML, Flynn CD, Mamo AA, et al. Long-term outcomes of sutureless and rapid-deployment aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* 2020;9:265-79.

---

**PALABRAS CLAVE** estenosis aórtica, reemplazo quirúrgico de válvula aórtica, reemplazo percutáneo de válvula aórtica

---

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