

Implante transcáteter de la válvula aórtica. Una revolución en la cardiología

Indicaciones del TAVI. ¿En qué se basan?

Pablo Avanzas*, Isaac Pascual, Raquel del Valle y César Morís

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

Palabras clave:

Estenosis aórtica
Alto riesgo quirúrgico
Inoperable
Implante transcáteter
Indicaciones

Keywords:

Aortic stenosis
High surgical risk
Inoperable
Transcatheter implantation
Indications

RESUMEN

En este artículo se resume la evidencia disponible para el empleo del implante valvular aórtico transcáteter como tratamiento de elección para los pacientes con estenosis aórtica grave sintomática considerados inoperables y con esperanza de vida superior a 1 año. También se resume la evidencia disponible acerca de la no inferioridad del implante valvular aórtico transcáteter en comparación con el recambio valvular aórtico en pacientes de elevado riesgo quirúrgico, por lo que se lo considera una alternativa válida a la cirugía. Finalmente se expone la experiencia reportada respecto a la aplicabilidad de este tratamiento en otros escenarios clínicos en los que se puede convertir, en un futuro cercano, en una alternativa terapéutica sólida al recambio valvular aórtico quirúrgico.

Indications for TAVI. On What Are They Based?

ABSTRACT

This article summarizes the evidence available on the use of percutaneous transcatheter aortic valve implantation (TAVI) as the treatment of choice for patients with severe symptomatic aortic stenosis who are considered inoperable but have a life-expectancy greater than 1 year. In addition, there is a summary of evidence for the noninferiority of TAVI relative to aortic valve replacement in patients at a high surgical risk – a finding that has led to TAVI being regarded as a viable alternative to surgery. Finally, there is a discussion of reported experience with the application of this procedure to other clinical scenarios in which it could, in the near future, become a sound therapeutic alternative to surgical aortic valve replacement.

INTRODUCCIÓN

El implante valvular aórtico transcáteter (*transcatheter aortic valve implantation* [TAVI]) se ha convertido en el tratamiento de elección para los pacientes con estenosis aórtica grave considerados inoperables, con mejores resultados que con el manejo conservador, incluida la valvuloplastia aórtica. En otro grupo de pacientes, aquellos con alto riesgo quirúrgico, el TAVI se ha demostrado no inferior al recambio valvular aórtico quirúrgico (RVAo). En este artículo se resume la evidencia disponible para el empleo del TAVI en estas dos indicaciones actuales, así como la experiencia reportada respecto a la aplicabilidad de este tratamiento en otros escenarios clínicos en los que se puede convertir, en un futuro cercano, en una alternativa terapéutica sólida al RVAo.

TAVI: INDICACIONES ACTUALES

La actual guía europea de práctica clínica sobre el tratamiento de las valvulopatías¹ otorga un papel central al equipo cardiológico (*Heart Team*) en la valoración individualizada de la mejor opción de tratamiento para los pacientes con estenosis aórtica inoperables o de

alto riesgo quirúrgico. Este equipo debe evaluar los riesgos individuales del paciente, la factibilidad técnica del TAVI y el tipo de abordaje más indicado para tomar decisiones clínicas para este grupo de pacientes. Se debe identificar las contraindicaciones clínicas y anatómicas, y los pacientes candidatos deben tener una expectativa de vida ≥ 1 año y probabilidades de mejorar su calidad de vida teniendo en cuenta sus comorbilidades. Como norma general, se propone como indicación de TAVI el alto riesgo quirúrgico con EuroSCORE logístico $> 20\%$ ¹⁻³. No obstante, como ya es sabido, el EuroSCORE tiende a sobrestimar la mortalidad perioperatoria, por lo que se ha señalado que una puntuación superior al 10% por el sistema de la *Society of Thoracic Surgeons* (STS) podría ser más realista⁴.

En determinados escenarios clínicos, como fragilidad, aorta de porcelana, historia de irradiación torácica y existencia de injertos aortocoronarios previos, en ausencia de elevado riesgo quirúrgico, se considera el TAVI como una opción atractiva frente al RVAo^{1,2}. No obstante, en estas situaciones clínicas la decisión siempre debe tomarse en el *Heart Team*. Por el momento, y a falta de nuevos estudios, algunos de ellos ya en marcha, los pacientes con riesgo quirúrgico intermedio quedan excluidos de este tratamiento.

TAVI: EVIDENCIA CIENTÍFICA

La evidencia disponible hace referencia a diferentes registros observacionales y a dos estudios aleatorizados, cuyos resultados se resumen a continuación.

*Autor para correspondencia: Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista, Hospital Universitario Central de Asturias, Avda. de Roma s/n, 33011 Oviedo, Asturias, España.
Correo electrónico: avanzas@secardiologia.es (P. Avanzas).

Abreviaturas

RVAo: recambio valvular aórtico quirúrgico
 STS: *Society of Thoracic Surgeons*
 TA: transapical
 TAVI: implante valvular aórtico transcáteter
 TF: transfemoral
 VAB: válvula aórtica bicúspide

Registros observacionales con seguimiento a corto-medio plazo

Registros SOURCE y CoreValve 18F

Los estudios observacionales exploran la factibilidad y los problemas derivados de la introducción de una nueva técnica como paso previo a plantear un ensayo aleatorizado. En un segundo escalón y en presencia de estudios aleatorizados, representan la piedra angular para incrementar el cuerpo de conocimiento, complementando la evidencia generada por dichos estudios. Son fundamentales a la hora de considerar nuevas indicaciones que surgen en la práctica habitual, así como en la evaluación de muestras poblacionales más complejas, heterogéneas y representativas de los pacientes reales, en contraposición a los pacientes estudiados en los estudios aleatorizados^{2,5}.

Tras la aprobación de los primeros dispositivos (prótesis Edwards SAPIEN y CoreValve) en Europa, se realizaron dos registros, el SOURCE⁶ y el CoreValve 18F⁷.

El registro SOURCE se llevó a cabo en 32 hospitales europeos y se diseñó para analizar los resultados inmediatos del implante de la válvula Edwards SAPIEN en 1.038 pacientes. Los pacientes tratados por vía transapical (TA) (n = 575) tenían más comorbilidades y, por lo tanto, un EuroSCORE logístico mayor (el 29,1 frente al 25,7%; $p < 0,001$) que los pacientes tratados por vía transfemoral (TF) (n = 463). Se trata de grupos con perfiles de riesgo diferentes y, por lo tanto, no comparables. Se observó éxito del procedimiento a corto plazo en el 93,8% de los casos. Las incidencias de embolización de la válvula y de oclusión coronaria fueron del 0,3 y el 0,6% respectivamente. La incidencia de accidente cerebrovascular fue del 2,5%, similar para ambas vías de tratamiento. La mortalidad a los 30 días fue del 6,3% de los pacientes tratados por vía TF y el 10,3% de los pacientes tratados por vía TA.

El registro CoreValve 18F⁷ incluyó a 646 pacientes con estenosis aórtica grave tratados con la prótesis CoreValve por vía femoral y con EuroSCORE logístico del $23,1 \pm 13,8\%$. El éxito del procedimiento se observó en el 97% de los casos, con una mortalidad del 1,5%. A los 30 días, el objetivo combinado de muerte, ictus o infarto de miocardio fue del 8%. Estos dos registros iniciales demostraron que el TAVI es una técnica factible y con buenos resultados inmediatos.

Registro británico

El principal objetivo del registro UK TAVI fue definir las características de los pacientes sometidos a TAVI y los resultados en cuanto a supervivencia en pacientes tratados en el Reino Unido⁸. Se incluyó a 870 pacientes consecutivos hasta el 31 de diciembre de 2009. Las válvulas implantadas fueron CoreValve (52%) y Edwards SAPIEN (48%), y la mayoría de los implantes se realizaron por vía TF. Una de las fortalezas de este registro es que participaron todos los centros con programa de TAVI de Inglaterra y Gales (n = 25), que incluyeron a todos sus pacientes consecutivos. El 100% de la evaluación de la mortalidad lo llevó a cabo una entidad externa independiente de los hospitales participantes. Los resultados de mortalidad a 30 días y a 1 y 2 años de seguimiento fueron el 7,1, el 21,4 y el 26% respectivamente. El 62% de los pacientes sometidos a TAVI estaban vivos a los 3 años y el 48,4%

a los 5 años. Otros datos relevantes respecto al seguimiento a 5 años fueron la mayor supervivencia de los pacientes tratados por vía TF frente a otras vías de implante (el 64,3 y el 55,7%; $p = 0,017$) y la menor mortalidad de los tratados con la válvula CoreValve frente a la Edwards SAPIEN, aunque sin diferencias estadísticamente significativas (el 35,4 y el 40,7%; $p = 0,078$)⁸.

Registro francés

En el registro FRANCE 2 se incluyó de manera prospectiva a 3.195 pacientes desde enero de 2010 hasta octubre de 2011 en 34 centros franceses. Las válvulas implantadas fueron Edwards SAPIEN (66,9%) y CoreValve (33,1%); la principal vía de acceso fue la TF (74,6%). La mortalidad a 30 días y a 1 año fue del 9,7 y el 24% respectivamente, y tras realizar un análisis multivariable, se demostró que al año los pacientes con insuficiencia aórtica mayor que moderada después del implante tenían un riesgo de muerte 2,5 veces superior⁹.

Registro alemán

El registro alemán de TAVI es un estudio multicéntrico y prospectivo que se inició en 2009 con el objetivo de evaluar indicación, intervención, resultados clínicos e impacto en la calidad de vida después del TAVI en la práctica clínica habitual. Hay datos de seguimiento disponibles de 1.370 pacientes procedentes de 27 centros alemanes. Las válvulas empleadas fueron CoreValve (82%) y Edwards SAPIEN (18%). Las tasas de mortalidad a los 30 días y a 1 año fueron del 8,2 y el 20,2% respectivamente^{5,10}.

Respecto a la experiencia alemana, se debe comentar el registro GARY¹¹, en el que se incluyó a un total de 13.860 pacientes consecutivos durante el año 2011, sometidos a tratamiento por enfermedad de la válvula aórtica mediante cirugía convencional o por técnicas transcáteter, ya fuera TA o transvascular. Los pacientes sometidos a TAVI eran significativamente mayores. La mortalidad hospitalaria en el grupo quirúrgico fue del 2,1% del grupo de RVAo solo y del 4,5% cuando se asociaba cirugía de revascularización coronaria. En el grupo transcáteter, la mortalidad hospitalaria en el grupo transvascular fue del 5,1% y en el grupo TA, del 7,7%¹¹.

En el seguimiento a 1 año, la mortalidad en el grupo quirúrgico fue del 6,7% con el RVAo convencional (n = 6.523) y el 11% con la cirugía de RVAo combinada con revascularización coronaria (n = 3.464). En el grupo de pacientes de tratamiento transcáteter, la mortalidad al año fue del 20,7% con el acceso transvascular (n = 2.695) y el 28% con el acceso TA (n = 1.181)¹².

Registro italiano

El registro italiano¹⁴ incluyó a 663 pacientes tratados con la tercera generación de CoreValve (18 Fr) procedentes de 14 centros diferentes. La mortalidad acumulada fue del 5,4% a los 30 días, el 12,2% a los 6 meses y el 15% a 1 año¹³.

Hay datos de seguimiento a 3 años de 181 pacientes, cuyas tasas de mortalidad a 1, 2 y 3 años fueron del 23,6, el 30,3 y el 34,8%¹⁴.

Registro iberoamericano

El registro iberoamericano¹⁵ incluyó a 1.220 pacientes procedentes de 42 centros iberoamericanos tratados con la válvula CoreValve. La mortalidad hospitalaria fue del 7,3% y la supervivencia estimada a 1 y 2 años, del 82,1 y el 73,4%¹⁵. Estos datos concuerdan con los reportados previamente en una serie más corta¹⁶.

Los predictores de mortalidad hospitalaria fueron la insuficiencia renal aguda, el accidente cerebrovascular, el sangrado mayor y un EuroSCORE alto. Los predictores de mortalidad a largo plazo fueron la diabetes mellitus, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave y la clase funcional avanzada (III/IV)¹⁵.

Tabla

	PARTNER A ²⁸ (n = 348)	PARTNER B ³¹ (n = 179)	Registro británico ⁸ (n = 870)	Registro francés ⁹ (n = 3.195)	Registro alemán ¹⁰ (n = 697)	Registro italiano ¹⁴ (n = 663)	Registro iberoamericano ¹⁵ (n = 1.220)	ADVANCE ²² (n = 1.015)	SOURCE XT ²¹ (n = 2.760)	COREV US ³² (n = 795)
Tipo de estudio	Al	Al	Ob	Ob	Ob	Ob	Ob	Ob	Ob	Al
Tipo de válvula	SAPIEN, 100	SAPIEN, 100	CoreValve, 52; SAPIEN, 48	CoreValve, 33,1; SAPIEN, 66,9	CoreValve, 84,4; SAPIEN, 15,6	CoreValve, 100	CoreValve, 100	CoreValve, 100	SAPIEN XT, 100	CoreValve, 100
Acceso transfemoral	70,1	100	68,9	74,6	92,4	90	94,7	88,4	62,6	82,8
EuroSCORE logístico (%)	29,3 ± 16,5	26,4 ± 17,2	18,5	21,9 ± 14,3	20,5 ± 13,2	23,0 ± 13,7	17,8 ± 13	19,4 ± 12,3	20,4 ± 12,4	17,6 ± 13
STS (%)	11,8 ± 3,4	11,2 ± 5,8	NA	14,4 ± 11,9	NA	NA	NA	NA	NA	7,3 ± 3,0
Mortalidad a 30 días	3,4	5,0	7,1	9,7	12,4	5,4	7,3	4,5	4,3	3,3
Mortalidad a 1 año	24,3	30,7	21,4	24,0	20,2	15	17,9	17,9	19	14,2
Mortalidad a 2 años	33,9	43,3	26,3	NA	NA	NA	26,6	NA	NA	NA
Regurgitación aórtica moderada-grave	13,1	15,2	13,6	16,5	17,5	21,2	24,5	NA	6,2	2,1
Ictus a 30 días	4,7	6,7	4,1	4,1	2,8	1,2	2,8	3,3	2,3	4,9
Complicación vascular mayor a 30 días	11,0	16,2	6,3	4,7	NA	2,1	3,9	10,9	7,3	5,9
Marcapasos permanente a 30 días	3,8	3,4	16,3	15,6	39,3	16,6	24,8	26,3	8	19,8

Los valores expresan porcentajes o media ± desviación estándar. Al: aleatorizado; Ob: observacional.

Registro STS/ACC TVT

Uno de los principales problemas para poder comparar los resultados de los diferentes registros es la falta de concordancia en los criterios que definen las complicaciones. Este problema quedó solucionado con la aparición de los criterios del VARC^{17,18} y la actualización de los criterios del VARC²¹⁹.

El registro STS/ACC TVT²⁰ comunica los resultados iniciales de 224 hospitales estadounidenses tras la comercialización de la válvula aórtica Edwards SAPIEN. De los 7.710 pacientes incluidos en el estudio, se consideró inoperables a 1.559 (20%) y operables, pero de alto riesgo quirúrgico, a 6.151 (80%). La mediana de edad fue 84 años y la del score STS, del 7%. El objetivo principal del estudio fue la mortalidad hospitalaria por cualquier causa (5,5%) y el accidente cerebrovascular (2%).

Registros SOURCE XT y ADVANCE

Los registros SOURCE XT²¹, con la válvula SAPIEN XT, y ADVANCE²², con la CoreValve, incluyeron a pacientes entre 2010 y 2012. Como novedad, y en contraposición a los registros anteriores, en ambos casos un comité independiente asignó los eventos. En ambos registros se observó una importante reducción de la mortalidad con respecto a registros previos (mortalidad a 30 días, el 4,3% en el registro SOURCE XT y el 4,5% en el ADVANCE; mortalidad a 1 año, el 19 frente al 17,9%). En ambos casos, las complicaciones se ven reducidas de manera importante, de modo que las secundarias al implante de la válvula son excepcionales, lo que demuestra que el implante resulta más eficaz y seguro. Gran parte de los resultados obtenidos, aparte de la gran experiencia de los centros involucrados, puede explicarse por la mejor selección de los pacientes y la optimización en la elección del tamaño valvular^{21,22}.

Registro US CoreValve Extreme Risk Pivotal

El registro US CoreValve Extreme Risk Pivotal²³ evaluó la seguridad y la eficacia de la válvula CoreValve para el tratamiento de la estenosis aórtica grave en pacientes en riesgo quirúrgico extremo. En 41 hospitales de Estados Unidos se incluyó a 506 pacientes, de los que se programó para TAVI a 489. El objetivo primario era un combinado de mortalidad por cualquier causa y accidente cerebrovascular mayor a los 12 meses, y se comparó con un objetivo preespecificado estimado en un 43%, obtenido de dos fuentes: un metanálisis de resultados de siete estudios de valvuloplastia aórtica y los resultados del tratamiento médico de la cohorte B del estudio PARTNER²⁴. La tasa de mortalidad por cualquier causa o accidente cerebrovascular mayor a los 12 meses fue del 26 frente al 43%, correspondiente al objetivo preespecificado ($p < 0,0001$). A los 30 días y a los 12 meses, se analizaron los objetivos individuales, la mortalidad por cualquier causa (el 8,4 y el 24,3%) y el accidente cerebrovascular mayor (el 2,3 y el 4,3%). La frecuencia de la regurgitación aórtica paravalvular moderada o grave fue menor 12 meses después del implante comparado con el momento del alta hospitalaria (el 4,2 y el 10,7%; $p = 0,004$).

Registros con seguimiento a largo plazo

Tal y como se ha expuesto, existe mucha información disponible respecto a los resultados alcanzados con el TAVI tanto a corto como a medio plazo. No obstante, en el momento actual la evidencia es escasa respecto a los resultados a largo plazo. Uno de los primeros trabajos en que se publicaron los datos de seguimiento a largo plazo es el de Gurvitch et al²⁵, que incluyó a 70 pacientes tratados con la válvula de Edwards SAPIEN que sobrevivieron los 30 días iniciales tras el implante y con un seguimiento superior a 3 años.

La supervivencia fue del 81% al año, el 74% a los 2 años y el 61% a los 3 años. El seguimiento ecocardiográfico demostró un comportamiento estable del funcionamiento de la válvula, con una mínima reducción del área valvular ($0,006 \text{ cm}^2$ al año; $p < 0,001$) y sin incremento de la regurgitación aórtica reportada en el implante. Se realizó evaluación seriada mediante tomografía computarizada, que mostró ausencia de engrosamiento, calcificación o fusión de los velos y de fractura del anillo. Estos resultados respecto a la estabilidad de la función valvular se corroboraron en el seguimiento a 3 años reportado por el registro italiano con la válvula CoreValve, que al final del seguimiento mostraba ausencia de cambios significativos en el gradiente transvalvular o el grado de insuficiencia aórtica tras el implante¹⁴.

Posteriormente, Rodés-Cabau et al²⁶ analizaron los resultados a 5 años del Canadian Multicenter Experience Study. Se incluyó a 339 pacientes procedentes de seis centros canadienses, con implante de tres tipos diferentes de válvulas percutáneas: Cribier Edwards ($n = 57$), Edwards SAPIEN ($n = 275$) y SAPIEN XT ($n = 7$)²⁶.

El 52% de los procedimientos se realizaron por vía TF y el 48%, por vía TA. El seguimiento ecocardiográfico demostró una ligera reducción gradual del área valvular efectiva en los primeros 2 años de seguimiento ($1,62 \pm 0,38 \text{ cm}^2$ en el momento basal, $1,44 \pm 0,33 \text{ cm}^2$ en el primer año de seguimiento y $1,38 \pm 0,35 \text{ cm}^2$ al segundo año; $p < 0,007$). Estos cambios se estabilizaron durante el seguimiento a más largo plazo, de modo que no hubo reducciones significativas al tercer año ($1,36 \pm 0,38 \text{ cm}^2$) ni al cuarto año ($1,35 \pm 0,37 \text{ cm}^2$). Aunque estos datos son muy favorables, deben valorarse con cautela, dado que hacen referencia a pocos pacientes (50 al tercer año y 28 al cuarto). Una de las principales aportaciones de este trabajo de seguimiento a largo plazo es la identificación de los principales factores predictores de mortalidad a largo plazo, que fueron: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*hazard ratio* [HR] = 2,18; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,53-3,11), insuficiencia renal crónica (por cada 10 ml/min de reducción del filtrado glomerular, HR = 1,08; IC95%, 1,01-1,19), fibrilación auricular crónica (HR = 1,44; IC95%, 1,02-2,03) y fragilidad (HR = 1,52; IC95%, 1,07-2,17).

Gotzmann et al²⁷ analizaron los datos a 3 años de 150 pacientes consecutivos con estenosis aórtica grave tratados con la prótesis CoreValve. La mortalidad por cualquier causa fue del 25% al año, el 32% a los 2 años y el 41% a los 3 años, y la mortalidad cardiovascular, del 14, el 21 y el 27% respectivamente. En cuanto a la evolución de la función valvular, los autores objetivaron una reducción anual del área aórtica de $0,1 \text{ cm}^2$, y al final del seguimiento hubo 2 casos de estenosis aórtica. La proporción de regurgitación aórtica moderada o grave inmediatamente tras el implante fue del 15% y no hubo nuevos casos durante el seguimiento. La incidencia de endocarditis fue del 0,66% por año²⁷.

Los datos de durabilidad y estabilidad de la función valvular expuestos se han confirmado en el reciente trabajo de Toggweiler et al²⁸, en el que se evaluó el seguimiento a 5 años de 88 pacientes tratados con TAVI. En ese estudio de seguimiento, del que se excluyó a los pacientes que fallecieron en los primeros 30 días post-TAVI, el 73% ($n = 64$) de los implantes se realizó por vía TF y el 27% ($n = 24$), por vía TA.

El gradiente transvalvular medio por ecocardiografía pasó de $10 \pm 4,5 \text{ mmHg}$ después del implante a $11,8 \pm 5,7 \text{ mmHg}$ a los 5 años, lo que supuso un cambio no significativo ($p = 0,06$). El área valvular aórtica sufrió una reducción significativa por datos ecocardiográficos, pero sin repercusión clínica: $1,67 \pm 0,41 \text{ cm}^2$ tras el implante y $1,4 \pm 0,25 \text{ cm}^2$ a los 5 años ($p = 0,01$). A los 5 años de seguimiento, 3 pacientes (3,4%) presentaban degeneración valvular moderada (uno de ellos, regurgitación moderada; otro, estenosis moderada y otro, degeneración moderada mixta). Las tasas de supervivencia en los 5 años de seguimiento fueron respectivamente del 83, el 74, el 53, el 42 y el 35%; la mediana de supervivencia fue 3,4 (IC95%, 2,6-4,3) años y fueron predictores de mortalidad la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (HR = 2,17; IC95%, 1,28-3,70) y la regurgitación aórtica al menos moderada (HR = 2,98; IC95%, 1,44-6,17).

A la vista de estos resultados, se puede afirmar que al parecer hay un adecuado comportamiento de la competencia valvular con el paso del tiempo, si bien es cierto que se necesitan trabajos con mayor seguimiento y mayor número de pacientes que confirmen este hecho.

Ensayos clínicos aleatorizados

Estudio PARTNER

El primer estudio aleatorizado realizado para evaluar la eficacia del tratamiento con TAVI es el ensayo PARTNER²⁴. Ese estudio aleatorizado, pionero en la «era del TAVI», estaba constituido por dos cohortes de pacientes (figura 1). La primera de ellas, la cohorte A ($n = 699$), estaba formada por los pacientes considerados de alto riesgo quirúrgico, con un STS > 10%. La cohorte B ($n = 358$) estaba constituida por los pacientes que no eran candidatos a RVAo por considerárselos inoperables, con un riesgo de muerte estimado $\geq 50\%$ en los primeros 30 días después de la cirugía. Los criterios de selección del estudio PARTNER eran muy estrictos, ya que se excluyó a los pacientes con estenosis aórtica y válvula aórtica bicúspide o con ausencia de calcificación importante, con enfermedad coronaria grave que necesitara revascularización, función ventricular izquierda < 20%, insuficiencia mitral o aórtica grave, insuficiencia renal grave o accidente cerebrovascular en los 6 meses previos, lo que constituye una muestra muy seleccionada que supuso la inclusión del 34% del total de 3.105 pacientes evaluados para la aleatorización²⁴. Se trató a todos los pacientes con la primera generación de la válvula Edwards SAPIEN.

PARTNER, cohorte A, pacientes de alto riesgo quirúrgico

Esta cohorte presenta un diseño de no inferioridad en el que los pacientes considerados operables eran sometidos a una evaluación exhaustiva del eje iliofemoral y, en función del resultado, se los clasificaba como candidatos a acceso TF o TA; posteriormente los aleatorizaron a TAVI o a cirugía. De este modo, en la rama TF se comparó el grupo de TAVI TF ($n = 244$) con el grupo de RVAo, y en la rama TA se comparó el grupo de TAVI TA ($n = 104$) con el grupo de RVAo ($n = 103$). El objetivo principal fue la mortalidad al año. Las características demográficas (media de edad, 84 años; varones, el 57%) y clínicas fueron similares en los dos grupos, incluido el STS ($11,8 \pm 3,3$ y $11,7 \pm 3,5$ en los grupos de TAVI y de RVAo respectivamente). Entre los grupos de TAVI y de RVAo, no hubo diferencias en mortalidad (a los 30 días, el 3,4 frente al 6,5%; $p = 0,07$; al año, el 24,2 frente al 26,8%; $p = 0,44$; a los 2 años, el 34 frente al 35%; $p = 0,78$), necesidad de rehospitalización o la situación funcional a partir de los 6 meses. Los eventos vasculares totales (ictus y accidentes isquémicos transitorios) fueron más frecuentes en el grupo de TAVI (a los 30 días, el 5,5 y el 2,4%; $p = 0,04$; al año, el 8,7 y el 4,3%; $p = 0,04$; a los 2 años, el 11,2 y el 6,5%; $p = 0,05$), pero esta diferencia no alcanzó significación estadística al considerar solo los ictus (a los 30 días, el 4,6 y el 2,4%; $p = 0,12$; al año, el 6 y el 3,2%; $p = 0,08$; a los 2 años, el 7,7 y el 4,9%; $p = 0,17$). Las complicaciones vasculares también fueron más frecuentes en el grupo de TAVI (el 11 y el 3,2%; $p < 0,001$), mientras que los sangrados mayores (el 9,3 y el 19,5%; $p < 0,001$) y los episodios de fibrilación auricular (el 8,6 y el 16%; $p = 0,006$) lo fueron en el grupo de RVAo. El seguimiento ecocardiográfico confirmó el buen comportamiento hemodinámico de la válvula al año y a los 2 años y la mejoría persistente de la situación funcional. Un aspecto importante que por primera vez quedó bien documentado es el impacto de la regurgitación aórtica (incluso leve) en la mortalidad a medio plazo^{24,29,30}.

PARTNER, cohorte B, pacientes inoperables

Los resultados de la cohorte B son de pacientes inoperables aleatorizados a TAVI o tratamiento médico. Los resultados fueron superiores en el grupo de TAVI, con una marcada reducción de la mortalidad al

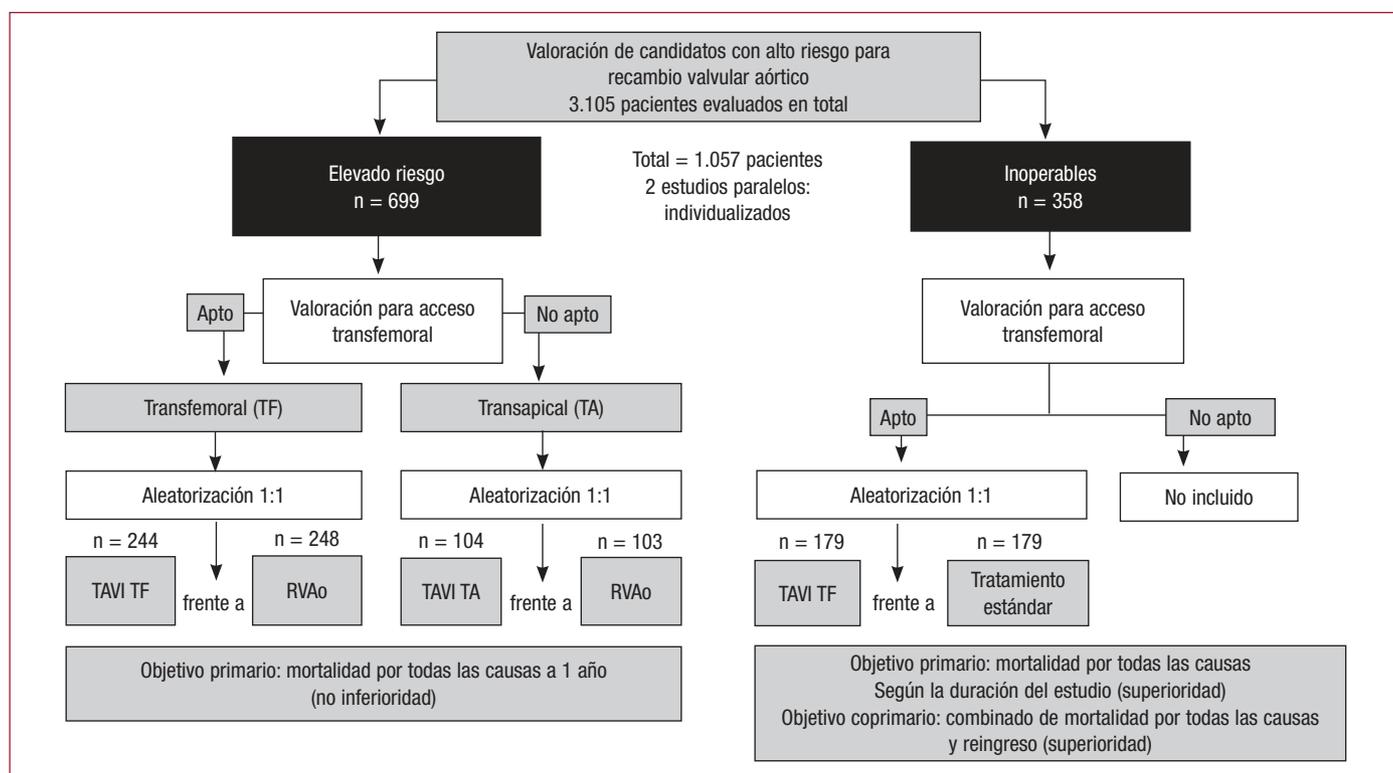


Figura 1. Diseño del estudio PARTNER sobre recambio valvular aórtico en la estenosis aórtica grave y sintomática. RVAo: recambio valvular aórtico quirúrgico; TAVI: implante valvular aórtico transcateéter.

año (el 30,7 frente al 50,7%; con TAVI, HR = 0,55; IC95%, 0,40-0,74; $p < 0,001$), que se mantenía en el seguimiento a los 2 años (el 43,3 frente al 68,0%; $p < 0,001$). Esto supone una disminución del 20% de la mortalidad por cualquier causa al año de seguimiento, lo que significa que solo 5 pacientes necesitaron tratamiento con TAVI para que 1 paciente adicional sobreviviera al año de seguimiento con respecto al tratamiento estándar. A estos buenos resultados de eficacia, se añade la mejora relevante en la calidad de vida y el estado funcional obtenida en los pacientes tratados con TAVI, con una mejora significativa de la clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) (NYHA I-II, el 75 frente al 42%; $p < 0,001$)³¹.

Estudio US COREVALVE

En este ensayo multicéntrico³², se aleatorizó a un total de 795 pacientes de elevado riesgo quirúrgico (figura 2), procedentes de 45 centros de Estados Unidos, a tratamiento con TAVI con el dispositivo CoreValve ($n = 390$) o RVAo convencional ($n = 357$). El perfil de riesgo de los pacientes estaba equilibrado entre ambos grupos (STS, $7,3\% \pm 3\%$ y $7,5\% \pm 3,4\%$). En el análisis de supervivencia, la mortalidad al año fue inferior en el grupo de TAVI que en el de RVAo (el 14,2 frente al 19,1%), con una reducción absoluta del riesgo de 4,9 puntos porcentuales ($p < 0,001$ para no inferioridad y $p = 0,04$ para superioridad). Los resultados concuerdan con los encontrados en el análisis por intención de tratar. La incidencia de eventos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares al año fue significativamente inferior en el grupo de TAVI que en el quirúrgico (el 20,4 y el 27,3%; $p = 0,03$). La proporción de accidente cerebrovascular de cualquier tipo a los 30 días fue del 4,9% del grupo de TAVI y el 6,2% del quirúrgico ($p = 0,03$), con tendencia a mantenerse al año (el 8,8 y el 12,6%; $p = 0,10$)³². Este trabajo marca un antes y un después en la historia del TAVI, ya que es el primer trabajo aleatorizado que reporta tasas de supervivencia después de 1 año de seguimiento superiores en el grupo de TAVI que en el de tratamiento quirúrgico convencional en pacientes con estenosis aórtica y alto riesgo quirúrgico. Según los

autores, que el procedimiento de TAVI sea menos invasivo y la movilización precoz de los pacientes pueden ser dos factores que hayan contribuido de forma definitiva a los buenos resultados obtenidos.

Aparte de los resultados en cuanto a mortalidad, de este estudio se puede destacar varios aspectos importantes. En primer lugar, no se documentaron tasas superiores de accidentes cerebrovasculares en el grupo de la válvula percutánea, en contra de lo reportado en el estudio PARTNER A³³.

En segundo lugar, un apunte fundamental de este trabajo es el referente a la regurgitación paravalvular post-TAVI. La incidencia de regurgitación aórtica moderada o grave tras el implante fue del 6,1%, comparado con las proporciones superiores reportadas en otros trabajos, que varían del 7 al 16%^{34,35}.

Aunque las tasas de regurgitación aórtica fueron superiores en el grupo de TAVI durante todo el seguimiento, este factor no tuvo influencia en la supervivencia global. Además, la mayoría de los pacientes que tenían regurgitación moderada o grave al alta (76,2%) presentaban regurgitación ligera o moderada en el seguimiento al año. Los autores apuntan como factores determinantes de este hecho la exhaustiva medición del anillo aórtico por tomografía computarizada para la adecuada determinación del tamaño valvular, los implantes valvulares altos con respecto al anillo aórtico y la adecuada expansión de la estructura de nitinol de la válvula autoexpandible³².

TAVI: INDICACIONES ESPECIALES

Pacientes de riesgo intermedio

Si bien está disponible información indirecta derivada de registros observacionales de pacientes con estenosis aórtica y riesgo quirúrgico intermedio, no se ha hecho ningún estudio comparativo directo entre TAVI y cirugía^{36,37}.

En los próximos años se llevarán a cabo dos estudios aleatorizados (SURTAVI y PARTNER II) en los que se va a comparar los resultados del TAVI y el RVAo en pacientes con estenosis aórtica grave sintomática y

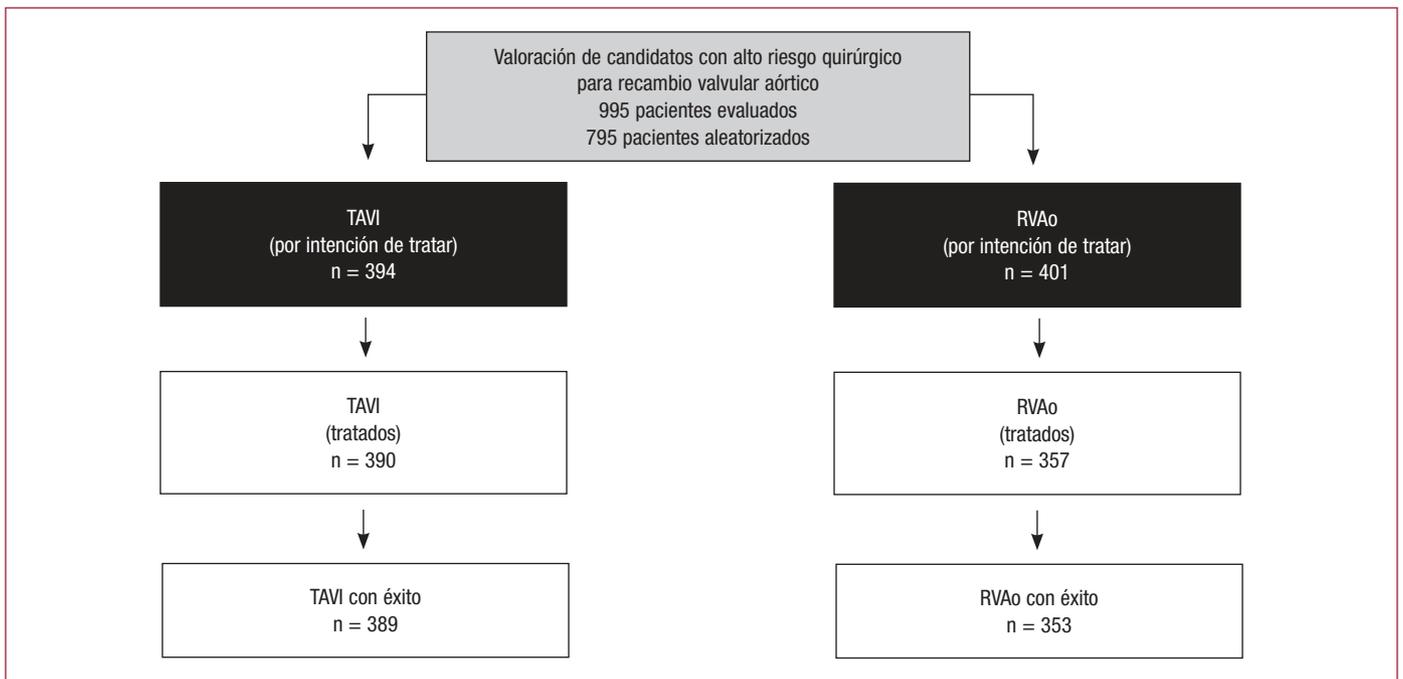


Figura 2. Diseño del U.S. CoreValve High Risk Study sobre recambio valvular aórtico en la estenosis aórtica grave y sintomática. RVAo: recambio valvular aórtico quirúrgico; TAVI: implante valvular aórtico transcateéter.

riesgo quirúrgico intermedio (puntuación STS entre el 4 y el 8%). Los resultados de estos estudios deberán confirmar si el TAVI es equivalente al RVAo para el tratamiento de estos pacientes.

Insuficiencia aórtica

De los estudios llevados a cabo en pacientes con insuficiencia aórtica, se puede destacar el de Roy et al³⁸, en el que se analizan los datos procedentes de 43 pacientes inoperables con insuficiencia aórtica grave a los que se implantó una válvula CoreValve en 14 hospitales (media de edad, 75,3 ± 8,8 años; el 53% mujeres; media de EuroSCORE logístico, 26,9% ± 17,9%; STS, 10,2% ± 5,3%). Todos los pacientes tenían insuficiencia aórtica grave sin estenosis aórtica y 17 (39,5%) tenían algún grado de calcificación valvular documentada por tomografía computarizada o ecocardiografía. El implante se realizó con éxito en 42 pacientes (97,7%) y 8 de ellos (18,6%) requirieron una segunda válvula durante el procedimiento por insuficiencia aórtica residual tras el primer implante, en todos los casos en ausencia de calcificación valvular. La regurgitación aórtica final de grado II-III se objetivó en 9 pacientes (20,9%). A los 30 días, la incidencia de ictus era del 4,7% y la mortalidad por cualquier causa, del 9,3%. A los 12 meses, la mortalidad por cualquier causa era del 21,4%. De los datos expuestos, se puede concluir que los pacientes inoperables con insuficiencia aórtica grave pueden obtener resultados aceptables con TAVI, pero es importante tener en cuenta dos factores: la necesidad de implantar una segunda prótesis y el grado de insuficiencia aórtica residual.

Válvulas biológicas degeneradas

Teniendo en cuenta la gran cantidad de pacientes de más de 65 años con estenosis aórtica tratados quirúrgicamente con prótesis biológicas, la durabilidad de estas es uno de los principales aspectos que considerar en el tratamiento de la estenosis aórtica con estos dispositivos. La degeneración puede producirse tanto en modo de estenosis como de regurgitación, aunque muchas veces es mixta. Los principales mecanismos implicados y que representan las principales causas de reintervención son: calcificación, fractura, formación de *pannus* y trombosis valvular².

La reintervención, que hasta ahora ha sido el estándar en el tratamiento para las prótesis biológicas degeneradas, implica un riesgo no despreciable en cuanto a morbilidad y mortalidad. La frecuencia de reintervención es variable. A partir de un registro de más de 300.000 pacientes, de los que el 36% recibió tratamiento con válvulas biológicas en posición aórtica, se estima que la tasa de reintervención a los 10 años sea del 3,1%³⁹.

En procedimientos electivos y con pacientes de bajo riesgo, la mortalidad a los 30 días de la RVAo por prótesis biológica es baja (2-7%), pero cuando se debe realizar el procedimiento a pacientes de mayor riesgo quirúrgico, estas cifras pueden superar el 20%^{40,41}.

Así pues, es en estos pacientes donde se abre el campo para el TAVI como alternativa terapéutica mucho menos invasiva que la reintervención quirúrgica para las prótesis biológicas degeneradas (conocido en la literatura anglosajona como *valve-in-valve*)⁴².

Los primeros 2 casos de TAVI en este escenario se hicieron en Canadá y Alemania. Se implantó una prótesis CoreValve a través de una Mitroflow degenerada y una SAPIEN por vía TA en una Carpentier-Edwards Perimounts^{43,44}.

Los datos iniciales obtenidos de los registros preliminares como el canadiense (n = 24), seguido del italiano (n = 25) y dos registros alemanes (n = 20 y n = 47), fueron muy favorables respecto a la reducción de los gradientes y la disminución del grado de regurgitación aórtica⁴⁵⁻⁴⁷.

En el *Global Valve-in-Valve Registry* se incluyó a 202 pacientes, procedentes de 38 centros, con prótesis biológicas degeneradas en posición aórtica tratados con TAVI⁴⁸.

Los tipos de degeneración valvular observada fueron estenosis (n = 85; 42%), regurgitación (n = 68; 34%) y la combinación de ambas (n = 49; 24%). Los gradientes posprocedimiento fueron: pico, 28 ± 14 mmHg y medio, 16 ± 9 mmHg. En el grupo de pacientes tratados con la válvula CoreValve, la media de gradiente transprótesis fue 5 mmHg inferior que en el grupo tratado con Edwards SAPIEN, lo que podría explicarse por la localización supraanular de los velos en el dispositivo CoreValve. El 93,1% de los procedimientos tuvieron éxito y la mortalidad a los 30 días era del 8,4%. Al año se pudo completar el seguimiento del 84,1% de los pacientes, y la supervivencia fue del 85,8%⁴⁸.

Recientemente se han publicado los datos de un registro multinacional que englobó a 55 centros diferentes e incluyó en total a 459 pacientes con prótesis biológicas degeneradas tratados con TAVI. La principal aportación del registro, además de que los datos concuerdan con los previos en cuanto a supervivencia, es la relevancia de la clasificación en función del tamaño de las prótesis biológicas a las que se va a practicar un *valve-in-valve*⁴⁹.

En este registro, las prótesis valvulares se clasificaron en función del tamaño en pequeñas (≤ 21 mm; 29,7%), intermedias (> 21 y < 25 mm; 39,3%) y grandes (≥ 25 mm; 31%). Los tipos de disfunción valvular fueron estenosis ($n = 181$; 39,4%), regurgitación ($n = 139$; 30,3%) y mixta ($n = 139$; 30,3%). En el grupo de las prótesis con estenosis hubo mayor porcentaje de válvulas pequeñas (el 37 frente al 20,9 y el 26,6% con respecto a los grupos de regurgitación y degeneración mixta respectivamente; $p = 0,005$). La supervivencia al mes era del 92,6% y al año, del 83,2% (IC95%, 80,8-84,7). Los pacientes con degeneración tipo estenosis presentaron peor supervivencia al año (76,6%; IC95%, 68,9-83,1) que los grupos de regurgitación (91,2%; IC95%, 85,7-96,7) y de degeneración combinada (83,9%; IC95%, 76,8-91). Las prótesis clasificadas como pequeñas presentaron peor pronóstico, con una supervivencia al año del 74,8% (IC95%, 66,2-83,4) frente a las válvulas de tamaño intermedio (81,8%; IC95%, 75,3-88,3) y grande (93,3%; IC95%, 85,7-96,7). Los factores asociados significativamente a la mortalidad al año fueron el tamaño pequeño de la prótesis (≤ 21 mm; HR = 2,04; IC95%, 1,14-3,67; $p = 0,02$) y la presencia de degeneración tipo estenosis frente a regurgitación (HR = 3,07; IC95%, 1,33-7,08; $p = 0,008$)⁴⁹.

Los riesgos principales del *valve-in-valve* son la mala posición valvular y la obstrucción de las arterias coronarias, ambas más frecuentes en este contexto que en la válvula nativa. La mala posición valvular, cuya frecuencia puede alcanzar el 15% en estos procedimientos, se debe al desplazamiento del dispositivo hacia la raíz aórtica o el ventrículo izquierdo⁴⁸.

Un factor que se relaciona con este hecho es la menor calcificación radiológica de las prótesis biológicas respecto a las válvulas nativas. Por otro lado, el posicionamiento de la válvula puede resultar más dificultoso en las prótesis cuya estructura no cuenta con un *stent* radioopaco. Para limitar esta complicación, son aspectos clave la experiencia del equipo, el análisis detallado de cada caso, conocer las particularidades arquitectónicas de cada tipo de prótesis biológica aórtica y el uso simultáneo de ecografía transesofágica durante el implante⁴⁸.

La incidencia de obstrucción de las arterias coronarias puede alcanzar el 3,5%, lo que supone una frecuencia muy superior a lo comunicado sobre el TAVI en válvulas nativas, que no supera el 1%⁵⁰.

Se trata de una complicación extremadamente grave, por lo que se debe tener especialmente en cuenta. La arteria coronaria que se ocluye con más frecuencia es el tronco común izquierdo, aunque la coronaria derecha también puede verse involucrada. El mecanismo por el que se produce la obstrucción coronaria es el desplazamiento de los velos de la prótesis biológica al implantar la nueva válvula. Suele ser más frecuente en las prótesis estenóticas que en las regurgitantes. Algunos de los factores implicados son la proximidad de los *ostium* coronarios a la estructura de la válvula quirúrgica, el nacimiento bajo de estos, el tamaño estrecho de la unión sinotubular y senos de Valsalva, engrosamiento acusado de los velos de la válvula degenerada y el implante alto del dispositivo de TAVI^{50,51}.

Algunos autores han propuesto introducir una guía de angioplastia en el tronco común como referencia que, junto con la evaluación minuciosa de cada caso y la identificación de aquellos con mayor riesgo potencial, es fundamental para minimizar el riesgo de esta grave complicación⁵¹.

Teniendo en cuenta lo expuesto y la necesidad de seguir acumulando experiencia en el campo, el TAVI se muestra actualmente como una solución alternativa a la reintervención quirúrgica para las próte-

sis biológicas en posición aórtica que se hayan degenerado, y en los casos de alto riesgo podría ser la opción de tratamiento de elección.

Válvula aórtica bicúspide

La válvula aórtica bicúspide (VAB) es la alteración valvular congénita más frecuente, con una prevalencia estimada de un 1-2%⁵².

En los estudios iniciales de TAVI, se consideraba la VAB como criterio de exclusión, pero los avances tecnológicos y la mayor experiencia acumulada abren nuevas perspectivas en este campo. Actualmente, se considera la VAB como contraindicación relativa para el TAVI, sobre todo en relación con el mayor riesgo de regurgitación aórtica residual¹. No obstante, se han publicado series con buenos resultados del tratamiento con TAVI de pacientes seleccionados con estenosis aórtica y VAB.

Las VAB presentan varios aspectos morfológicos y estructurales que se debe tener en cuenta cuando se considera el tratamiento con TAVI. El anillo de las VAB suele presentar una forma extremadamente elíptica comparada con la morfología oval más propia de las válvulas aórticas tricúspides. En las VAB se ha descrito también una distribución muy asimétrica del calcio anular. Estas particularidades estructurales se han relacionado con una mayor frecuencia de infraexpansión y mala posición, así como mayor proporción de regurgitación paravalvular y degeneración precoz de las prótesis valvulares⁵².

En contraposición, se han publicado varios casos clínicos de pacientes con VAB que informan de las adecuadas expansión y adaptación anular de las válvulas del tipo expandibles con balón. En relación con las válvulas autoexpandibles, debido a su diseño, el nivel de los velos valvulares de la prótesis es supraanular respecto al anillo nativo, por lo que no es imprescindible la completa aposición de la plataforma de la válvula a nivel anular.

Según datos procedentes del registro alemán, la prevalencia de VAB fue del 3%, que supone un total de 38 pacientes con VAB tratados con TAVI, que es la serie más larga publicada hasta el momento⁵³. En este estudio, Bauer et al⁵³ comparan los resultados y el pronóstico de los pacientes con VAB y con válvula aórtica tricúspide. No hubo diferencias en las características basales ni en la tasa de éxito del procedimiento. En el grupo de VAB hubo mayor proporción de insuficiencia aórtica \geq III/IV (el 25 frente al 15%; $p = 0,05$), que no se tradujo en diferencias en la mortalidad a 30 días. La presencia de VAB no se asoció a mayor tasa de mortalidad al año⁵³. Estos datos de seguimiento concuerdan con los publicados previamente por Hember et al⁵⁴.

Los datos procedentes de otras series informan de la ausencia de diferencias significativas en la tasa de insuficiencia aórtica tras el procedimiento, con datos discordantes en cuanto al seguimiento^{55,56}.

Hayashida et al⁵⁵ no encontraron diferencias en la mortalidad a 30 días (el 4,8 y el 8,2%; $p = 1$), mientras que en la serie de Costopoulos et al⁵⁶, la mortalidad a 30 días fue superior en los pacientes con VAB (el 14,2 y el 3,6%; $p = 0,02$), sin diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular al año (el 10,5 y el 7,45; $p = 0,62$).

A pesar de que los resultados expuestos son esperanzadores, se debe tener en cuenta que proceden de estudios observacionales de tamaño pequeño y, por lo tanto, hay que considerarlos únicamente en este contexto.

CONCLUSIONES

Con los datos actuales derivados de registros observacionales y ensayos aleatorizados, se puede afirmar que el TAVI es el tratamiento de elección para los pacientes con estenosis aórtica grave sintomática considerados inoperables y con esperanza de vida > 1 año. En otro grupo de pacientes, con alto riesgo quirúrgico, el TAVI se ha demostrado no inferior al RVAo, por lo que se lo considera una alternativa válida a la cirugía. Hay datos preliminares prometedores en el tratamiento mediante TAVI de pacientes con disfunción de prótesis quirúrgicas *valve-in-valve*. Actualmente no hay evidencia científica sólida que permita recomendar el procedimiento en pacientes de menor

riesgo. Sin embargo, todo parece indicar que a medio plazo el TAVI sustituirá progresivamente al RVAo en el tratamiento de la mayoría de los pacientes con estenosis valvular aórtica grave.

CONFLICTO DE INTERESES

C. Morís: *proctor* de la válvula CoreValve y miembro del *Advisory Board* Latinoamericano de Medtronic.

BIBLIOGRAFÍA

- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:2451-96.
- Bax JJ, Delgado V, Bapat V, Baumgartner H, Collet JP, Erbel R, et al. Open issues in transcatheter aortic valve implantation. Part 1: patient selection and treatment strategy for transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2014;35:2639-54.
- Bax JJ, Delgado V, Bapat V, Baumgartner H, Collet JP, Erbel R, et al. Open issues in transcatheter aortic valve implantation. Part 2: procedural issues and outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2014;35:2627-38.
- Dewey TM, Brown D, Ryan WH, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135:180-7.
- Sinning JM, Werner N, Nickenig G, Grube E. Transcatheter aortic valve implantation: the evidence. *Heart*. 2012;98 Suppl 4:iv65-72.
- Thomas M, Schymik G, Walther T, Himmert D, Lefèvre T, Treede H, et al. Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: a European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation*. 2010;122:62-9.
- Piazza N, Grube E, Gerckens U, Den Heijer P, Linke A, Luha O, et al. Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18F) CoreValve revalving system: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *EuroIntervention*. 2008;4:242-9.
- Moat NE, Ludman P, De Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the UK TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2130-8.
- Gilard M, Elchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevrel K, Fajadet J, et al. FRANCE 2 Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2012;366:1705-15.
- Zahn R, Gerckens U, Grube E, Linke A, Sievert H, Eggebrecht H, et al. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J*. 2011;32:198-204.
- Hamm CW, Möllmann H, Holzhey D, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, et al. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J*. 2014;35:1588-98.
- Mohr FW, Holzhey D, Möllmann H, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, et al. The German Aortic Valve Registry: 1-year results from 13 680 patients with aortic valve disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46:808-16.
- Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Etori F, Santoro G, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. 2011;123:239-41.
- Ussia GP, Barbanti M, Petronio AS, Tarantini G, Etori F, Colombo A, et al. Transcatheter aortic valve implantation: 3-year outcomes of self-expanding CoreValve prosthesis. *Eur Heart J*. 2012;33:969-76.
- Muñoz-García AJ, Del Valle R, Trillo-Nouche R, Elízaga J, Gimeno F, Hernández-Antolín R, et al. The Ibero-American transcatheter aortic valve implantation registry with the CoreValve prosthesis. Early and long-term results. *Int J Cardiol*. 2013;169:359-65.
- Avanzas P, Muñoz-García AJ, Segura J, Pan M, Alonso-Briales JH, Lozano I, et al. Implante percutáneo de la prótesis valvular aórtica autoexpandible CoreValve® en pacientes con estenosis aórtica severa: experiencia inicial en España. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:141-8.
- Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J*. 2011;32:205-17.
- Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, Van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145:6-23.
- Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J*. 2011;32:205-17.
- Mack MJ, Brennan JM, Brindis R, Carroll J, Edwards F, Grover F, et al. STS/ACC TVT Registry. Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in the United States. *JAMA*. 2013;310:2069-77.
- Registro SOURCE. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01238497>
- Linke A, Wenaweser P, Gerckens U, Tamburino C, Bosmans J, Bleiziffer S, et al. Treatment of aortic stenosis with a self-expanding transcatheter valve: the International Multi-centre ADVANCE Study. *Eur Heart J*. 2014;35:2672-84.
- Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, et al.; CoreValve United States Clinical Investigators. 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.
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364:2187-98.
- Gurvitch R, Wood DA, Tay EL, Leipsic J, Ye J, Lichtenstein SV, et al. Transcatheter aortic valve implantation: durability of clinical and hemodynamic outcomes beyond 3 years in a large patient cohort. *Circulation*. 2010;122:1319-27.
- Rodes-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Osten M, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: insights on prognostic factors and valve durability from the Canadian multicenter experience. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1864-75.
- Gotzmann M, Czaderna A, Hennen T, Aweimer A, Lind A, Kloppe A, et al. Three-year outcomes after transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve prosthesis. *Am J Cardiol*. 2014;114:606-11.
- Toggweiler S, Humphries KH, Lee M, Binder RK, Moss RR, Freeman M, et al. 5-year outcome after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:413-9.
- Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2012;366:1686-95.
- Svensson LG, Blackstone EH, Rajeswaran J, Brozzi N, Leon MB, Smith CR, et al. Comprehensive analysis of mortality among patients undergoing TAVR: results of the PARTNER trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:158-68.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597-607.
- Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370:1790-8.
- Hahn RT, Pibarot P, Stewart WJ, Weissman NJ, Gopalakrishnan D, Keane MG, et al. Comparison of transcatheter and surgical aortic valve replacement in severe aortic stenosis: a longitudinal study of echocardiographic parameters in cohort A of the PARTNER trial (Placement of Aortic Transcatheter Valves). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2514-21.
- Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, Svensson LG, Lemos PA, Fraccaro C, et al. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1585-95.
- Sinning JM, Hammerstingl C, Vasa-Nicotera M, Adenauer V, Lema Cachiguango SJ, Scheer AC, et al. Aortic regurgitation index defines severity of peri-prosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1134-41.
- Piazza N, Kalesan B, Van Mieghem N, Head S, Wenaweser P, Carrel TP, 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.
- Piazza N, Otten A, Schultz C, Onuma Y, Garcia Garcia H, Boersma E, et al. Adherence to patient selection criteria in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation with the 18F CoreValve ReValving System. *Heart*. 2009;96:19-26.
- Roy DA, Schaefer U, Guetta V, Hildick-Smith D, Möllmann H, Dumonteil N, et al. Transcatheter aortic valve implantation for pure severe native aortic valve regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1577-84.
- Schelbert EB, Vaughan-Sarrazin MS, Welke KF, Rosenthal GE. Valve type and longterm outcomes after aortic valve replacement in older patients. *Heart*. 2008;94:1181-8.
- Christiansen S, Schmid M, Autschbach R. Perioperative risk of redo aortic valve replacement. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;15:105-110.
- Vogt PR, Brunner-LaRocca H, Sidler P, Zund G, Truniger K, Lachat M, et al. Reoperative surgery for degenerated aortic bioprostheses: predictors for emergency surgery and reoperative mortality. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;17:134-9.
- Dvir D, Barbanti M, Tan J, Webb JG. Transcatheter aortic valve-in-valve implantation for patients with degenerative surgical bioprosthetic valves. *Curr Probl Cardiol*. 2014;39:7-27.
- Walther T, Falk V, Dewey T, Kempfert J, Emrich F, Pfannmüller B, et al. Valve-in-a-valve concept for transcatheter minimally invasive repeat xenograft implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:56-60.
- Webb JG. Transcatheter valve in valve implants for failed prosthetic valves. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;70:765-6.
- Webb JG, Wood DA, Ye J, Gurvitch R, Masson JB, Rodés-Cabau J, et al. Transcatheter valve-in-valve implantation for failed bioprosthetic heart valves. *Circulation*. 2010;121:1848-57.
- Piazza N, Bleiziffer S, Brockmann G, Hendrick R, Deutsch MA, Opitz A, et al. Transcatheter aortic valve implantation for failing surgical aortic bioprosthetic valve: from concept to clinical application and evaluation (part 1). *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:721-32.
- Piazza N, Bleiziffer S, Brockmann G, Hendrick R, Deutsch MA, Opitz A, et al. Transcatheter aortic valve implantation for failing surgical aortic bioprosthetic valve: from concept to clinical application and evaluation (part 2). *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:733-42.
- Dvir D, Webb J, Brecker S, Bleiziffer S, Hildick-Smith D, Colombo A, et al. Transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves: results from the global valve-in-valve registry. *Circulation*. 2012;126:2335-44.

49. Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, Pasic M, Waksman R, Kodali S, et al. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *JAMA*. 2014;312:162-70.
50. Ribeiro HB, Webb JG, Makkar RR, Cohen MG, Kapadia SR, Kodali S, et al. Predictive factors, management and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: insights from a large multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1552-62.
51. Gurvitch R, Cheung A, Bedogni F, Webb JG. Coronary obstruction following transcatheter aortic valve-in-valve implantation for failed surgical bioprostheses. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77:439-44.
52. Yousef A, Simard T, Pourdjabbar A, Webb J, So D, Chong AY, et al. Performance of transcatheter aortic valve implantation in patients with bicuspid aortic valve: Systematic review. *Int J Cardiol*. 2014;176:562-4.
53. Bauer T, Linke A, Sievert H, Kahlert P, Hambrecht R, Nickenig G, et al. Comparison of the effectiveness of transcatheter aortic valve implantation in patients with stenotic bicuspid versus tricuspid aortic valves (from the German TAVI Registry). *Am J Cardiol*. 2014;113:518-21.
54. Himbert D, Pontnau F, Messika-Zeitoun D, Descoutures F, Détaint D, Cuffe C, et al. Feasibility and outcomes of transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with stenotic bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol*. 2012;110:877-83.
55. Hayashida K, Bouvier E, Lefevre T, Chevalier B, Hovasse T, Romano M, et al. Transcatheter aortic valve implantation for patients with severe bicuspid aortic valve stenosis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6:284-91.
56. Costopoulos C, Latib A, Maisano F, Testa L, Bedogni F, Buchanan L, et al. Comparison of results of transcatheter aortic valve implantation in patients with severely stenotic bicuspid versus tricuspid or nonbicuspid valves. *Am J Cardiol*. 2014;113:1390-3.