

En las películas la TAVI siempre gana y el auditorio aplaude

Dr. Víctor Dayan

“Este es un día para recordar y contarle a nuestros nietos”, dijo el Dr. E. Braunwald. A medida que el auditorio estallaba en aplausos, las acciones de una de las empresas más importantes en válvulas transcáteter (TAVI) subieron de 175 a 190 dólares. Esta aseveración puede ser analizada desde dos puntos de vista:

- El día en que TAVI reemplazó de forma completa a la sustitución valvular aórtica quirúrgica (SVA).
- El día en que los ensayos clínicos randomizados (ECR) perdieron credibilidad como metodología para generar evidencia.

La evolución en el tratamiento intervencionista de las arterias coronarias comienza desde las lesiones más simples hasta las lesiones más complejas. En el caso del tratamiento intervencionista de la válvula aórtica, la evolución terapéutica es la contraria, desde el paciente de mayor riesgo al de menor riesgo y complejidad. ¿Alguna vez el lector se detuvo a pensar la razón por la cual se invierte este proceso?

Este año, en el Congreso Anual del American College of Cardiology (16 al 18 marzo de 2019) se presentaron de forma simultánea dos ECR acerca del uso de TAVI en pacientes de bajo riesgo quirúrgico (riesgo STS < 4%). El ensayo PARTNER 3 presentó sus resultados al año del uso de la prótesis SAPIEN 3 y el ensayo EVOLUT LOW RISK con el uso de la prótesis EVOLUT^(1,2).

La metodología utilizada por ambos ensayos comparte algunas particularidades que vale la pena resaltar. El estándar en los ECR es que los resultados se presenten de acuerdo a lo que se denomina “por intención de tratar” (IDT). Eso quiere decir que lo que se compara son los eventos que ocurren desde el momento de la randomización en los pacientes asignados a uno u otro tratamiento. La razón por la cual los pacientes se randomizan días an-

tes del procedimiento es porque es importante conocer la evolución entre ambas estrategias terapéuticas, desde el momento en que se decide por una de ellas y no desde el momento en que se realiza la incisión de piel o la punción de la arteria femoral. Analizando la población por IDT, no solo estamos evaluando el resultado del procedimiento *per se*, sino también cómo influye el preprocedimiento en el resultado final (tiempo de espera para el procedimiento y su afectación en el estado de salud, *stroke* preprocedimiento, complicaciones asociadas a la valoración de cada uno de los procedimientos, etcétera). Estos ensayos, en vez de concentrarse en la IDT, analizan según protocolo. En otras palabras, analizan, no al paciente que fue randomizado a una u otra rama, sino solo los pacientes que se hicieron uno u otro tratamiento. Aquellos que por alguna razón pasaron de la rama A a la B luego de la randomización, son analizados como parte de la rama B. Esto es evidente en el EVOLUT LOW RISK, en el cual la incidencia de *stroke* invalidante en la población por protocolo es menor para TAVI, pero sin diferencias en la población IDT. El resultado derivado de la población por protocolo es descripto en el manuscrito principal y el derivado de la IDT en el apéndice del mismo.

El otro aspecto curioso, relacionado con la metodología, es la inclusión de rehospitalización por falla cardíaca dentro del objetivo primario combinado del ensayo PARTNER 3 y como objetivo secundario en el RESOLUT LOW RISK. Dos aspectos a resaltar: la adjudicación a este evento no es ciega y, por otro lado, si observamos los criterios clínicos y paraclínicos utilizados para adjudicar el evento, no es llamativo que la incidencia sea elevada en pacientes sometidos a SVA. Son utilizados criterios como mareos, hipotensión, estertores crepitantes, dolor torácico, entre otros. Invito a cualquier cardiólogo responsable del posoperatorio de SVA a que considere si alguno de estos aspectos no está presente en

más del 50% de los pacientes dentro de los 30 días de la cirugía. ¿Por qué deciden los autores incluir esta variable dentro del objetivo primario? El número necesario de pacientes a incluir en un ensayo clínico depende del cálculo de muestra, el cual depende del objetivo primario. Cuanto más frecuente sea el objetivo primario en una de las ramas de estudio, menor será el número de pacientes necesarios para demostrar su significancia. Eso fue precisamente lo que hicieron los investigadores del PARTNER 3: incluyeron un resultado frecuente en el posoperatorio de cirugía cardíaca para lograr diferencia en su objetivo primario. Eso le valió el resultado financiero favorable al PARTNER 3, a diferencia del RESOLUT LOW RISK.

Antes de analizar los resultados les propongo un ejercicio. Imaginen un ensayo clínico de pacientes con estenosis aórtica severa sintomática donde más del 70% se encuentran en clase funcional de NYHA I-II (como el estudio PARTNER 3) en el que se randomizan pacientes a SVA y tratamiento médico, ¿qué grupo tendrá mayor mortalidad operatoria, mayor incidencia de *stroke* y mayor sangrado a 30 días? Probablemente sea el grupo de SVA. ¿Esto es igual a asumir que el tratamiento médico en la estenosis aórtica severa sintomática debería ser la norma y, por lo tanto, revolucionar el tratamiento de esta enfermedad? Los resultados a 30 días en ambos estudios son favorables para TAVI. Es esperable que eso ocurra, y de hecho, si no fuera así, estaría en duda su permanencia en el mercado. Al año ya no existen diferencias al analizar cada uno de los resultados de forma aislada.

Los investigadores de ambos ensayos toman como una gran victoria la disminución en la incidencia de fuga paravalvular con los nuevos dispositivos (talón de Aquiles de la TAVI). Si ponemos atención a los criterios utilizados para definir fuga paravalvular en el PARTNER 3 y EVOLUT LOW RISK, los mismos adhieren al VARC-2⁽³⁾, mientras que el PARTNER 1 lo hace al VARC-1. ¿Cuál es la diferencia entre ambos criterios? Los criterios utilizados por el VARC-1, para definir una fuga como moderada, son usados en el VARC-2 para definirla como leve. Eso explicaría la disminución en la incidencia de fuga moderada reportada en los ensayos recientes que adhieren al VARC-2. Por más que no desmerecemos la mejoría en la tecnología de los dispositivos, existe en este caso un efecto más duro que es la modificación en los criterios de severidad de la fuga paravalvular. ¿Cuál es el argumento para modificar los criterios de severidad de la fuga paravalvular cuando el PARTNER 1 demostró que los pacientes con fuga moderada (de acuerdo al VARC-1) se asociaban a mayor mortalidad? Como hecho adicional, es interesante destacar que entre los autores de las

definiciones del VARC-2 se encuentran los investigadores principales de ambos ensayos clínicos. Son jueces y jurado. Esto genera gran desconfianza en los resultados, especialmente si pretendemos usarlos en pacientes de menor riesgo y más jóvenes, como veremos más adelante.

¿Cuál es la diferencia entre las películas y la vida real? Las películas tienen un guión predeterminado sobre una situación particular con personajes muy definidos en donde generalmente siempre gana el bueno. La vida real es más compleja y no tan lineal como en una película. Lo mismo ocurre con los ECR y los registros de la vida real. Los ECR seleccionan muy específicamente los personajes (PARTNER 3 tiene 23 criterios de exclusión) y la temática a tratar, y son diseñados de tal forma de poder mostrar lo que el público espera. Según Ioannidis, cuanto más caliente es el área de investigación y existe más interés de la industria y el público, mayor es la probabilidad de que los ensayos clínicos sean falsos⁽⁴⁾. Los mayores registros publicados hoy día son el GARY (Alemania), FRANCE-TAVR (Francia) y OBSERVANT (Italia). Los tres demuestran que la cirugía de SVA se asocia a menor riesgo de muerte que la TAVI.

Recientemente, la industria y sus seguidores sacaron a los medios con bombos y platillos la aprobación de la Food and Drug Administration para el uso de TAVI en pacientes de bajo riesgo. A los días, uno de los proveedores más importantes de TAVI retira del mercado sus dispositivos por disfunción de éstos. ¿No estaremos yendo muy rápido en el uso de nueva tecnología en pacientes en los cuales el *gold standard* es una excelente opción?

Esto nos lleva al último aspecto que quisiera resaltar. No es lo mismo un paciente de bajo riesgo de 80 años que un paciente de bajo riesgo de 60 años. Por dos razones: durabilidad incierta de la TAVI y necesidad de reemplazo. La durabilidad reportada por el registro NOTION es esperanzadora a seis años; sin embargo, el resultado de su reemplazo, tanto por vía quirúrgica o *value-in-valve*, no está establecido⁽⁵⁾. Esta última opción, que parecería ser la más conveniente, no ha arrojado resultados muy alentadores, teniendo una incidencia de *mismatch* severo muy elevada según los últimos resultados reportados por el registro *value-in-valve* del PARTNER 2. Los resultados del registro YOUNG TAVR a dos años, muestran que la mortalidad en pacientes jóvenes (menores de 75 años) es mayor que en aquellos entre 75 y 86 años⁽⁶⁾. Cuanto más joven el paciente, mayor el riesgo de bicuspidismo aórtico, que se asocia a calcificación severa y asimétrica, aumentando así el riesgo de fuga paravalvular. ¿Estamos dispuestos a tolerar una fuga paravalvular moderada o incluso leve en un paciente de 65 años que tiene una expectativa de vida

de al menos diez años más? ¿Cómo afectará esa fuga al ventrículo izquierdo durante tanto tiempo? No lo sabemos, por lo tanto, en el paciente menor de 75 años, la cirugía debería continuar como primera opción terapéutica.

Un ejecutivo realizó una entrevista de trabajo. Le preguntó a los aplicantes lo siguiente: “*Cuánto es 2 más 2*”. El primer aplicante, un periodista, respondió: “22”. El segundo, una trabajadora social, respondió: “*No tengo la respuesta, pero me alegro de haber tenido esta conversación*”. El tercero fue un contador, su respuesta: “*Cuánto quieres que te dé*”. El trabajo fue suyo.

El cardiólogo y el cirujano cardíaco son históricamente referenciados como especialistas basados en evidencia y exigentes de ésta. Esperemos que en unos años no pasemos a protagonizar las sátiras populares.

Víctor Dayan, <https://orcid.org/0000-0002-5470-0585>

Bibliografía

1. Mack M, Leon M, Thourani V, Makkar R, Kodali S, Russo M, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med.* 2019; 380(18): 1695-705. doi: 10.1056/NEJMoa1814052
2. Popma J, Deeb G, Yakubov S, Mumtaz M, Gada H, O’Hair D, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med.* 2019; 380(18):1706-15. doi: 10.1056/NEJMoa1816885
3. Kappetein A, Head S, Généreux P, Piazza N, van Mieghem N, Blackstone E, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012; 42(5):S45- 60. doi: 10.1093/ejcts/ezs533
4. Ioannidis J. Why most published research findings are false. *PLoS Med* 2005; 2(8):e124. doi: 10.1371/journal.pmed.0020124
5. Søndergaard L, Ihlemann N, Capodanno D, Jørgensen T, Nissen H, Kjeldsen BJ, et al. Durability of transcatheter and surgical bioprosthetic aortic valves in patients at lower surgical risk. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(5):546-53. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.083
6. Navarese E, Andreotti F, Kolodziejczak M, Wanha W, Lauten A, Veulemans V, et al. Age-related 2-year mortality after transcatheter aortic valve replacement: the YOUNG TAVR registry. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94(8):1457-66. doi: 0.1016/j.mayocp.2019.01.008