

## IMPLANTE TRANSCATÉTER DE VÁLVULA AÓRTICA EN LA ESTENOSIS AÓRTICA SEVERA

**Fecha de realización:** Julio de 2019

**Fecha de publicación:** Noviembre de 2019



Este informe de evaluación de tecnologías sanitarias fue elaborado por la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de acuerdo con los procedimientos establecidos en el documento “Manual de Estructura y Funcionamiento”, y siguiendo los lineamientos establecidos en el “Manual metodológico para el desarrollo de reportes evaluación de tecnologías sanitarias”.

Para citar este informe: Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud – CONETEC. Implante Transcatéter de válvula aórtica en la estenosis aórtica severa. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°07, Buenos Aires, Argentina. Noviembre 2019. Disponible en [www.argentina.gob.ar/salud/conetec](http://www.argentina.gob.ar/salud/conetec)

Los profesionales que intervinieron en la elaboración de este informe declararon no tener conflictos de interés con relación a los contenidos de este documento y firmaron la Declaración Jurada de Conflicto de Interés de las Comisiones Nacionales convocadas por la Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación.

Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC)

Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación

Ministerio de Salud y Desarrollo Social

[www.argentina.gob.ar/salud/conetec](http://www.argentina.gob.ar/salud/conetec)

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS N°7

## IMPLANTE TRANSCATÉTER DE VÁLVULA AÓRTICA EN LA ESTENOSIS AÓRTICA SEVERA

Fecha de realización: Julio de 2019

Fecha de publicación: Noviembre de 2019

### RESUMEN EJECUTIVO

La estenosis aórtica (EAo) es la valvulopatía más frecuente en adultos mayores de 75 años, con una población estimada en Argentina de 2.011.511. Sin tratamiento quirúrgico o percutáneo, una vez iniciados los síntomas la sobrevida de estos pacientes se acorta drásticamente.

Hasta hace unos años, la cirugía de reemplazo valvular aórtico (CRVAo) ha sido el tratamiento de elección, en aquellos pacientes que por sus condiciones clínicas podían afrontar este procedimiento.

Las válvulas biológicas utilizadas para la CRVAo han demostrado su eficacia y seguridad, algunas de ellas con seguimiento a más de 20 años. Pero existe un grupo de pacientes que por su altísimo riesgo quirúrgico (STS mayor a 15) quedan fuera de cualquier chance quirúrgica, quedando como única opción terapéutica el tratamiento de sostén.

El Implante Transcatéter de Válvula Aórtica (TAVI) inicialmente surgió como una alternativa para este grupo de pacientes. Posteriormente, evolucionó con un aumento en la indicación de TAVI no solo en pacientes con contraindicación para CRVAo sino también al resto de los subgrupos de pacientes.

Es por ello por lo que se decidió realizar esta evaluación de la tecnología, estratificando cada grupo de riesgo para su análisis, clasificándolos según la calidad de evidencia.

En pacientes con EAo severa inoperables, el tratamiento con TAVI comparado con tratamiento de sostén, probablemente presente mejor eficacia, con un perfil de seguridad comparable con el tratamiento de sostén. No se encontró evidencia sobre función ventricular, durabilidad de la válvula y el seguimiento mayor fue a 5 años. El impacto económico de la tecnología en esta población se consideró no favorable. El impacto en la equidad se consideró como negativo y en la salud pública se consideró probablemente negativo.

En pacientes con EAo severa de alto riesgo quirúrgico, el tratamiento con TAVI comparado con la CRVAo, con baja calidad de evidencia, no logró demostrar diferencias estadísticamente significativas en los puntos críticos (mortalidad de toda causa y cardiovascular) con un seguimiento a 5 años. Presenta un perfil de seguridad que podría reducir los desenlaces de hemorragias graves, desajuste protésico severo, insuficiencia renal aguda, pero podría aumentar la regurgitación aórtica moderada-severa. No se encontró evidencia sobre función ventricular, durabilidad de la válvula, re-hospitalización, endocarditis. El impacto económico de la tecnología en esta población se consideró no favorable. El impacto en la equidad se consideró como negativo y en la salud pública se consideró probablemente negativo.

En pacientes con EAo severa de intermedio riesgo, el tratamiento TAVI con baja calidad de evidencia, no demostró diferencias estadísticamente significativas con respecto a la CRVAo en los puntos críticos (mortalidad por todas las

causas y cardiovascular) con un seguimiento a 2 años. Presenta un perfil de seguridad que podría reducir los desenlaces de fibrilación auricular e insuficiencia renal aguda, pero podría aumentar las complicaciones vasculares y colocación de marcapaso permanente, además podría no presentar diferencias en los desenlaces de Accidente Cerebro Vascular, complicaciones vasculares mayores, infarto agudo de miocardio, regurgitación aórtica severa. No se encontró evidencia sobre calidad de vida, clase funcional, función ventricular, durabilidad de la válvula, re-hospitalización, desajuste protésico y endocarditis. El impacto económico de la tecnología en esta población se consideró no favorable. El impacto en la equidad se consideró como negativo y en la salud pública se consideró probablemente negativo.

En pacientes con EAo severa de bajo riesgo, el tratamiento TAVI con baja calidad de evidencia, no demostró diferencias estadísticamente significativas con respecto a la CRVAO en los puntos críticos (mortalidad por todas las causas y cardiovascular) con un seguimiento 1 a 3 años. Presenta un perfil de seguridad que podría reducir los desenlaces de fibrilación auricular e insuficiencia renal aguda, pero podría aumentar las complicaciones vasculares y colocación de marcapaso permanente. No se encontró evidencia sobre calidad de vida, clase funcional, función ventricular, durabilidad de la válvula, re-hospitalización, desajuste protésico y endocarditis. El impacto económico de la tecnología en esta población se consideró no favorable. El impacto en la equidad se consideró como negativo y en la salud pública se consideró probablemente negativo.

Al analizar lo que ocurre en otras regiones en Latinoamérica únicamente Chile acepta la cobertura del TAVI en pacientes inoperables por cirugía convencional, el resto de los países no informan acerca de su cobertura o no lo recomiendan como es el caso de Brasil. En EE.UU Medicare y Medicaid acepta la cobertura de TAVI en pacientes de riesgo inoperables y alto, sin embargo, definen ciertos criterios como, la indicación de TAVI debe ser realizada por un Heart Team (equipo corazón) a su vez establece rigurosos parámetros de control donde establecen la complejidad que deben tener los centros habilitados y cuál es el mínimo volumen anual de un servicio para realizar TAVI con estos financiadores. Australia y Francia no lo recomiendan el uso de TAVI por el momento. En riesgo intermedio y bajo únicamente Anthem de EE.UU. recomienda su cobertura. Por último, si se incluiría dicha tecnología, tendría un alto impacto presupuestario.

Considerando la falta de beneficios en puntos críticos, la falta de evidencia en cuanto a durabilidad y el potencial alto impacto económico, la Mesa Decisora:

- Recomienda la incorporación de TAVI SOLO para el grupo de pacientes de inoperables.
- NO recomienda la incorporación de TAVI para el resto de los grupos de riesgo.
- Recomienda definir las características con las que deberán cumplir los establecimientos de salud autorizados para realizar TAVI, de acuerdo a estándares de calidad, y los requisitos que deberán cumplir los profesionales que realicen la prescripción y lleven a cabo el procedimiento.

## 1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La estenosis aórtica (EAo) es la enfermedad valvular más frecuente, caracterizada por la disminución del diámetro del orificio valvular, su prevalencia aumenta con la edad. En su evolución natural una vez que inician los síntomas la sobrevida de los pacientes se reduce de manera considerable.<sup>1</sup>

En la EAo severa sintomática la cirugía de reemplazo valvular aórtico (CRVAo) es el procedimiento de referencia, es considerado el tratamiento “patrón de oro”, ya que mejora tanto los síntomas y la sobrevida.<sup>2</sup> Las válvulas utilizadas

pueden ser biológicas o mecánicas, estas últimas requieren anticoagulación.<sup>1</sup>

Existe un grupo de pacientes considerados “inoperables” que, por sus comorbilidades, o por consideraciones anatómicas no se les puede realizar una CRVAo.<sup>1</sup> La TAVI surgió como una alternativa en este grupo de pacientes.<sup>3</sup>

El primer TAVI fue descrito por Cribier y col<sup>2</sup> en el año 2002. En la República Argentina 7 años más tarde, se realizó por primera vez, y actualmente, se estima que se han llevado a cabo más de 1.500 de estos procedimientos.<sup>3</sup>

Actualmente la indicación de TAVI se ha abierto a otros grupos de riesgo más bajos que habitualmente eran candidatos a cirugía. Debido a que es un nuevo tratamiento para la enfermedad valvular más frecuente, en la cual se utiliza un insumo con un costo mayor a las válvulas habituales se considera oportuno la realización de la evaluación de la tecnología TAVI.

## 2. CONTEXTO CLÍNICO

La estenosis aórtica (EAO) se caracteriza por una disminución progresiva del área valvular aórtica, que en etapas avanzadas produce síntomas severos y sin tratamiento puede ocasionar la muerte de causa cardiovascular.<sup>1</sup> Existen al menos dos factores predisponentes para el desarrollo de la enfermedad, aorta bicúspide y esclerosis aórtica degenerativa.<sup>1</sup> Hasta el momento no hay un tratamiento médico que impida su desarrollo y progresión.

Normalmente la válvula aórtica tiene un área de entre 3 y 4 cm<sup>2</sup>, a través de la cual, es eyectado el volumen sistólico (VoS) desde el ventrículo izquierdo (VI) hacia la aorta.<sup>1</sup>

Se estima que el área valvular aórtica (AVA) disminuye en promedio 0,1 cm<sup>2</sup>/año.<sup>1</sup> La velocidad de progresión de la enfermedad valvular influye sobre el pronóstico.<sup>1</sup> Unas de las causas relacionadas con la velocidad de progresión son la edad y el sexo masculino.

Los síntomas más frecuentes son disnea, síncope y angor.<sup>1</sup> Una vez iniciado los síntomas, la mortalidad es del 25% al año, la supervivencia de pacientes sintomáticos por angina, síncope o disnea tiene una media de 5, 3 y 2 años respectivamente.<sup>1</sup> Es por ello que todo paciente sin contraindicación quirúrgica o negativa del paciente, debe operarse una vez iniciados los síntomas.

El método diagnóstico por excelencia es el ecocardiograma doppler, siendo útil el eco-estrés con dobutamina para pacientes con EAO con bajo gradiente y baja fracción de eyección.<sup>1</sup>

Actualmente, la EAO se puede clasificar en 4 categorías (ver **tabla 1**)

**Tabla 1:** Clasificación de la Estenosis aórtica (adaptado de Baumgartner y col.<sup>4</sup> Guía ESC / EACTS 2017 sobre tratamiento de las valvulopatías.<sup>5</sup>

Estenosis aórtica de Gradiente Alto	AV < 1 cm <sup>2</sup>	Gradiente medio > 40 mmHg	Presencia de EAO grave independientemente de que la FEVI o del Flujo, sean normales o no.
Estenosis aórtica con flujo y Gradiente bajos y FEVI reducida	AV < 1 cm <sup>2</sup>	Gradiente medio < 40 mmHg	FEVI < 50%, IVL < 35 ml/m <sup>2</sup>
Estenosis aórtica con flujo y Gradiente bajo y FEVI conservada	AV < 1 cm <sup>2</sup>	Gradiente medio < 40 mmHg	FEVI > 50%, IVL < 35 ml/m <sup>2</sup>
Estenosis aórtica con flujo normal, y Gradiente bajo y FEVI conservada.	AV < 1 cm <sup>2</sup>	Gradiente medio < 40 mmHg	FEVI > 50%, IVL > 35 ml/m <sup>2</sup>

AV: Área Valvular; cm<sup>2</sup>: centímetro cuadrado; FEVI: Fracción de Inyección del Ventrículo Izquierdo; IVL: Índice volumen-latido; mmHg: milímetros de mercurio; ml: mililitro; m<sup>2</sup>: metro cuadrado

El riesgo quirúrgico se evalúa habitualmente con puntajes de riesgo como el **STS-PROM**<sup>6</sup> de la (*Sociedad de Cirujanos Torácicos*) o la escala de **EuroScore II** (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*),<sup>7,8,9</sup> ya que permiten discriminar con precisión el riesgo quirúrgico y predecir el resultado postquirúrgico luego de la cirugía valvular.<sup>10</sup> Los mismos se pueden consultar en <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/calculate> y <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/calculate> respectivamente.

## 2.1. INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

La EAo es la valvulopatía más frecuente en países desarrollados (Europa y Estados Unidos) y su prevalencia aumenta debido al envejecimiento de la población.<sup>10</sup>

La *esclerosis degenerativa* es la más frecuente en los adultos,<sup>1</sup> pasando del 2,5% en los pacientes mayores de 75 años de edad, al 8,1% en los mayores de 85 años.<sup>11</sup> Mientras que la estenosis congénita bicúspide es la más frecuente en la infancia.<sup>1</sup> Existe evidencia creciente que relaciona la EAo con los factores de riesgo cardiovasculares, como la hipertensión arterial, sexo, edad, tabaquismo, dislipemia".<sup>4,10</sup>

La revisión sistemática (RS) de Osnabrugge y col,<sup>12</sup> 7 estudios (9.723 pacientes), tuvo como objetivo evaluar la prevalencia de la EAo en los ancianos (edad mayor a 75 años) y estimar el número actual y futuro de candidatos a TAVI, concluyó que la prevalencia de EAo en mayores de 75 años fué del 12,4% (IC95% 6,6 a 18,2), presentaron EAo severa el 3,4% (IC95% 1,1 a 5,7%), y de éstos el 75,6% (IC95% 65,8 a 85,4) eran sintomáticos. Del grupo de pacientes sintomáticos, el 40,3% (IC95% 22,8 a 34,6) recibirían TAVI, esta tasa, fue tomada a partir de la prevalencia de los estudios europeos (28,7% IC95% 22,8 a 34,6). Se realizó una simulación de Monte Carlo para estimar el número de candidatos a TAVI en 19 países europeos y Norteamérica, estimando que la proporción de pacientes mayores de 75 años con EAo severa es del 3,4% (IC95% 1,1 a 5,7), el 40,5% (IC95% 54,9 a 64,2) de los pacientes no tratables quirúrgicamente eran potencialmente tratables con TAVI, de los cuales el 40,3%. El porcentaje de pacientes con riesgo prohibitivo para CRVAo (STS-PROM>15) es del 12,3%, mientras que alto riesgo (STS-PROM> o = 10) 5,2% (IC95% 4,9 a 5,4), riesgo intermedio (STS-PROM 5 a 10) 15,8% (IC95% 15,4 a 16,2) y finalmente la mayor la de riesgo bajo (STS-PROM <5) de 79,5% (IC95% 78,6 a 79,5).

## 2.1. DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

### 2.2.1 PROCEDIMIENTO

La implantación de la válvula aórtica transcáteter (TAVI) tiene como objetivo proporcionar una alternativa menos invasiva a la cirugía cardíaca abierta para tratar la EAo, evitando la necesidad de esternotomía y bypass cardiopulmonar.<sup>113</sup>

El TAVI se puede hacer con el paciente bajo anestesia general o con anestesia local con o sin sedación. El acceso a la válvula aórtica suele ser transluminal, a través de una arteria grande (usualmente la arteria femoral; abordaje percutáneo o endovascular), ocasionalmente quirúrgico, mediante una mini toracotomía con punción apical del ventrículo izquierdo (abordaje transapical).<sup>113</sup>

La elección de la ruta de acceso (transluminal o transapical) depende de varios factores relacionados con el paciente, incluida la enfermedad aterosclerótica en las arterias, lo que haría imposible el abordaje transluminal.<sup>14</sup>

En algunos casos es necesario realizar dilatación con balón del anillo de la válvula con un catéter de balón, que se hace avanzar sobre un alambre guía. La nueva válvula protésica se manipula en su posición y se inserta dentro de la válvula aórtica existente.<sup>15,16</sup>

Se recomienda realizar este tipo de procedimientos en quirófanos llamados “híbridos” con posibilidad de conversión a cirugía abierta ante una eventual complicación.<sup>17</sup>

A raíz de un nuevo requerimiento de Medicare y Medicaid donde se estableció que los centros contratados para TAVI deberían tener por lo menos 20 procedimientos anuales, Vemulapalli y col<sup>18</sup> publicaron un análisis de un Registro de 113.662 TAVI de 555 hospitales en EE.UU entre 2015 y 2017, concluyendo una relación inversa entre el volumen de procedimientos de TAVI y mortalidad. Además, los que más complicaciones tenían realizaban 27 procedimientos por año en contraposición a los que menos complicaciones presentaban que realizaban 143 por año. La diferencia en la mortalidad ajustada entre un volumen medio anual de 27 procedimientos en el cuartil del volumen más bajo y 143 procedimientos en el cuartil del volumen más alto fue una reducción relativa de 19,45% [intervalo de confianza (IC) 95% 8,63 a 30,26]. En el punto 5.1.5 se detalla qué requisitos deberían tener los centros para realizar TAVI.

## 2.2.2 DISPOSITIVO: INDICACIONES AUTORIZADAS POR AGENCIAS REGULATORIAS

### ○ ANMAT

En la actualidad existen 4 sistemas de uso comercial en nuestro país. ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología) autorizó la comercialización de los sistemas CoreValve en el año 2007 que cambió en el 2016 a CoreValve Evolut R<sup>®19</sup>, el ACURATENEO<sup>15</sup> en el año 2015, el sistema Sapien XT<sup>20</sup> en 2016, este sistema fue reemplazado por Sapien 3TM<sup>21</sup> en 2017 y finalmente por el Pórtico<sup>16</sup>.

### ○ ADMINISTRACIÓN DE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - FDA)

Las más utilizadas son la Edwards SAPIEN 3<sup>®22</sup>, CoreValve<sup>®23</sup> (1ra generación), CoreValve<sup>®</sup> Evolut R<sup>®24</sup> (2da generación) y muy recientemente la CoreValve<sup>®</sup> Evolut PRO<sup>®24</sup> (3ra generación).

## 3. OBJETIVO - PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA

### 3.1. OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia actualizada de la EFICACIA, la SEGURIDAD de la TAVI en el tratamiento de pacientes con estenosis aórtica severa sintomática. En pacientes de altísimo riesgo (inoperables) comparado con el tratamiento de sostén (farmacológico / valvuloplastia) y en pacientes de alto / intermedio / Bajo riesgo quirúrgico comparado con la Cirugía de Reemplazo Valvular aórtico (CRVAo).

También se evaluará el impacto presupuestario, políticas de cobertura y los criterios para acreditación de centros especializados en la colocación de los TAVI.

### 3.1. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

#### ● Pacientes con estenosis aórtica severa de Riesgo Quirúrgico Altísimo (inoperables):

- ¿Es la TAVI más efectivo que el tratamiento médico y/o valvuloplastia en los pacientes con estenosis aórtica severa de Riesgo Quirúrgico Altísimo (inoperables)?
- ¿Es la TAVI más seguro que el tratamiento médico y/o valvuloplastia en los pacientes con estenosis



aórtica severa de Riesgo Quirúrgico Altísimo (inoperables)?

- **Pacientes con estenosis aórtica severa de Riesgo Quirúrgico Alto:**

- ¿Es la TAVI más efectivo que la CRVAo en los pacientes con estenosis aórtica severa de Riesgo Quirúrgico Alto?
- ¿Es la TAVI más seguro que el CRVAo en los pacientes con estenosis aórtica severa de Riesgo Quirúrgico Alto?

- **Pacientes con estenosis aórtica severa de Riesgo Quirúrgico Intermedio:**

- ¿Es la TAVI más efectivo que la CRVAo en los pacientes con estenosis aórtica severa de Riesgo Quirúrgico Intermedio?
- ¿Es la TAVI más seguro que el CRVAo en los pacientes con estenosis aórtica severa de Riesgo Quirúrgico Intermedio?

- **Pacientes con estenosis aórtica severa de Riesgo Quirúrgico Bajo:**

- ¿Es la TAVI más efectivo que la CRVAo en los pacientes con estenosis aórtica severa de Riesgo Quirúrgico Bajo?
- ¿Es la TAVI más seguro que el CRVAo en los pacientes con estenosis aórtica severa de Riesgo Quirúrgico Bajo?

### 3.1. PREGUNTAS DE COBERTURA

- ¿Se debería incorporar a la TAVI al paquete de beneficios (SUR/PMO/CUS)?
- ¿Se debería prestar cobertura para la TAVI?

## 4. MÉTODOS

### 4.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se dio prioridad a las Revisiones Sistemáticas (RS), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas (EE), guías de práctica clínica (GPC), políticas de cobertura (PC) de diferentes sistemas de salud y ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Se tomó como base el documento de ETS de Alfie V y col.<sup>25</sup>

### 4.2. PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

En las **tablas 2 - 5**, se describen la formulación de la pregunta a responder a través de la formula PICO (P: Población, I: Intervención, C: Comparador, O: Outcome – Resultados): Es la TAVI más efectivo que la CRVAo en los pacientes con estenosis aórtica severa, estratificado según subgrupo de riesgo.

Para la evaluación de la calidad de la evidencia de las Revisiones sistemáticas se realizará según la **Lista de comprobación PRISMA**.<sup>26</sup>

**Tabla 2. Criterios de Inclusión. Pregunta PICO. Pacientes con estenosis aórtica sintomática severa INOPERABLE o EXTREMO RIESGO QUIRÚRGICO**

Población	Pacientes con <b>estenosis aórtica sintomática severa</b> con: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>EXTREMO RIESGO QUIRÚRGICO (INOPERABLES; STS-PROM <math>\geq</math> 15% a los 30 días)</b></li> </ul>
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TAVI</li> </ul>
Comparadores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamientos de sostén: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Valvuloplastia</li> <li>○ Tratamiento médico farmacológico</li> </ul> </li> </ul>
Puntos finales relevantes (en orden decreciente de importancia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Eficacia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mortalidad por todas las causas</li> <li>○ Mortalidad Cardíaca</li> <li>○ Calidad de vida</li> <li>○ Clase Funcional (NYHA)</li> <li>○ Función Ventricular</li> <li>○ Durabilidad de la válvula</li> </ul> </li> <li>• <b>Seguridad:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ACV</li> <li>○ Sangrado Mayor</li> <li>○ Complicaciones Vasculares Mayores</li> <li>○ Re-internación</li> <li>○ Requerimiento colocación de Marcapasos Permanente</li> <li>○ Infarto Agudo de Miocardio</li> <li>○ Endocarditis</li> <li>○ Disfunción Renal</li> </ul> </li> </ul>
Diseño de estudios	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisiones sistemáticas y metaanálisis,</li> <li>• Registros</li> <li>• Ensayos clínicos controlados aleatorizados,</li> <li>• Informes de evaluación de tecnologías,</li> <li>• Evaluaciones económicas,</li> <li>• Guías de práctica clínica,</li> <li>• Políticas de cobertura.</li> </ul>
<p><i>STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality; TAVI: Implante transcatóter de válvula aórtica; CRVAo: Cirugía de Reemplazo valvular aórtico</i></p>	

**Tabla 3. Criterios de Inclusión. Pregunta PICO. Pacientes con estenosis aórtica sintomática severa con ALTO RIESGO QUIRÚRGICO**

Población	Pacientes con <b>estenosis aórtica sintomática severa</b> con: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ALTO RIESGO QUIRÚRGICO</b> (STS &gt; 8% &lt; 15% a los 30 días)</li> </ul>
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TAVI</li> </ul>
Comparadores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CRVAo</li> </ul>
Puntos finales relevantes (en orden decreciente de importancia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Eficacia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mortalidad por todas las causas</li> <li>○ Mortalidad Cardiovascular</li> <li>○ Calidad de vida</li> <li>○ Clase Funcional (NYHA)</li> <li>○ Función ventricular</li> <li>○ Durabilidad de la válvula</li> </ul> </li> <li>• <b>Seguridad:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ACV (ACV Global / ACV mayor)</li> <li>○ Sangrado Mayor (Hemorragias Graves)</li> <li>○ Complicaciones Vasculares Mayores</li> <li>○ Re-internación</li> <li>○ Requerimiento de colocación de Marcapasos Permanente</li> <li>○ Desajuste Protésico (mismatch)</li> <li>○ Regurgitación Aórtica Moderada o Grave</li> <li>○ Infarto Agudo de Miocardio</li> <li>○ Endocarditis</li> <li>○ Disfunción Renal</li> </ul> </li> </ul>
Diseño de estudios	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisiones sistemáticas y metaanálisis,</li> <li>• Registros</li> <li>• Ensayos clínicos controlados aleatorizados,</li> <li>• Informes de evaluación de tecnologías,</li> <li>• Evaluaciones económicas,</li> <li>• Guías de práctica clínica,</li> <li>• Políticas de cobertura.</li> </ul>

*STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality; TAVI: Implante transcatóter de válvula aórtica; CRVAo: Cirugía de Reemplazo valvular aórtico*

**Tabla 4. Criterios de Inclusión. Pregunta PICO. Pacientes con estenosis aórtica sintomática severa con INTERMEDIO RIESGO QUIRURGICO**

Población	Pacientes con <b>estenosis aórtica sintomática severa</b> con: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>RIESGO QUIRÚRGICO INTERMEDIO</b> (STS-PROM <math>\geq</math> 4% &lt; 8%)</li> </ul>
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TAVI</li> </ul>
Comparadores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CRVAo</li> </ul>
Puntos finales relevantes (en orden decreciente de importancia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Eficacia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mortalidad por todas las causas</li> <li>○ Mortalidad Cardiovascular</li> <li>○ Calidad de vida</li> <li>○ Clase Funcional (NYHA)</li> <li>○ Función ventricular</li> <li>○ Durabilidad de la válvula</li> </ul> </li> <li>• <b>Seguridad:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ACV (ACV Global / ACV mayor)</li> <li>○ Sangrado Mayor (Hemorragias Graves)</li> <li>○ Complicaciones Vasculares Mayores</li> <li>○ Re-internación</li> <li>○ Requerimiento de colocación de Marcapasos Permanente</li> <li>○ Desajuste Protésico</li> <li>○ Regurgitación Aórtica Moderada o Grave</li> <li>○ Infarto Agudo de Miocardio</li> <li>○ Endocarditis</li> <li>○ Fibrilación Auricular</li> <li>○ Disfunción Renal</li> </ul> </li> </ul>
Diseño de estudios	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisiones sistemáticas y metaanálisis,</li> <li>• Registros</li> <li>• Ensayos clínicos controlados aleatorizados,</li> <li>• Informes de evaluación de tecnologías,</li> <li>• Evaluaciones económicas,</li> <li>• Guías de práctica clínica,</li> <li>• Políticas de cobertura.</li> </ul>

*STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality; TAVI: Implante transcatóter de válvula aórtica; CRVAo: Cirugía de Reemplazo valvular aórtico*

**Tabla 5. Criterios de Inclusión. Pregunta PICO. Pacientes con estenosis aórtica sintomática severa con BAJO RIESGO QUIRURGICO**

Población	Pacientes con <b>estenosis aórtica sintomática severa</b> con: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>BAJO RIESGO QUIRURGICO</b> (STS-PROM &lt;4%)</li> </ul>
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TAVI</li> </ul>
Comparadores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CRVAo</li> </ul>
Puntos finales relevantes (en orden decreciente de importancia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Eficacia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mortalidad por todas las causas</li> <li>○ Mortalidad Cardiovascular</li> <li>○ Calidad de vida</li> <li>○ Clase Funcional (NYHA)</li> <li>○ Función ventricular</li> <li>○ Durabilidad de la válvula</li> </ul> </li> <li>• <b>Seguridad:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ACV (ACV – TIA)</li> <li>○ Sangrado Mayor (Hemorragias Graves)</li> <li>○ Complicaciones Vasculares Mayores</li> <li>○ Re-internación</li> <li>○ Requerimiento de colocación de Marcapasos Permanente o Desfibrilador</li> <li>○ Desajuste Protésico</li> <li>○ Regurgitación Aórtica Moderada o Grave</li> <li>○ Infarto Agudo de Miocardio</li> <li>○ Endocarditis</li> <li>○ Fibrilación Auricular</li> <li>○ Disfunción Renal</li> </ul> </li> </ul>
Diseño de estudios	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisiones sistemáticas y metaanálisis</li> <li>• Registros</li> <li>• Ensayos clínicos controlados aleatorizados,</li> <li>• Informes de evaluación de tecnologías,</li> <li>• Evaluaciones económicas,</li> <li>• Guías de práctica clínica,</li> <li>• Políticas de cobertura.</li> </ul>
<p><i>STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality; TAVI: Implante transcatóter de válvula aórtica; CRVAo: Cirugía de Reemplazo valvular aórtico</i></p>	

### 4.3. CALIDAD DE LA EVIDENCIA

La evaluación de la calidad de la evidencia se realizó según **metodología GRADE** (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)<sup>27,28</sup> y luego se confeccionó un perfil de evidencia utilizando el software GRADEpro®.<sup>1</sup> La aproximación GRADE es un sistema para calificar la calidad del cuerpo de la evidencia en revisiones sistemáticas y otras síntesis de evidencia, como evaluaciones de tecnologías en salud y en guías, y formular recomendaciones en salud. La aproximación GRADE ofrece un proceso transparente y estructurado para desarrollar y presentar los resúmenes de la evidencia, y para llevar a cabo los pasos que implica la formulación de las recomendaciones. Se puede utilizar para desarrollar guías de práctica clínica (GPC) y otras recomendaciones del área de la salud (p.ej. Salud pública, sistemas y políticas públicas y decisiones de cobertura en salud).

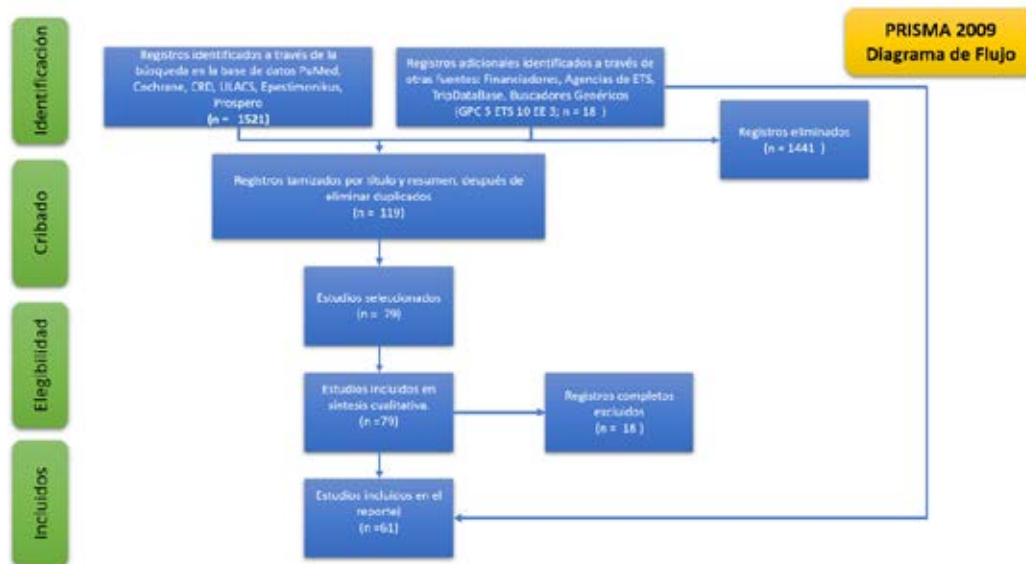
(<http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/translations/es/handbook.html>)

## 5. RESULTADOS

En el **Anexo I**, en las tablas **6-11**, se detallan las estrategias de búsqueda utilizadas en PubMed, Tripdatabase, Cochrane, CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*), LILACS, Epistemomikos.

Se decidió estratificar la búsqueda bibliográfica en subgrupos según el riesgo quirúrgico de los pacientes con estenosis aórtica severa, ya se interpretó que podría tener diferente impacto la tecnología analizada.

Se incluyeron cinco Revisiones sistemáticas / Meta-análisis, tres Guías Prácticas Clínicas, tres Consensos. Las definiciones de las políticas de cobertura y las escalas en los estudios se describen en la **Tabla 26**.



En el **flujograma de PRISMA**<sup>26</sup> se describen los estudios identificados, elegibles y finalmente incluidos.

En el **Anexo II**, se describe en la **Tabla 12**, la **Lista de comprobación PRISMA**<sup>29,30</sup> que permitió la evaluación de la calidad de la evidencia de las revisiones sistemáticas incluidas en el presente informe.

1. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.).<https://gdt.grade.org/app/>

## 5.1. EVIDENCIA CLÍNICA

Se decidió estratificar y analizar los resultados en subgrupos según el riesgo quirúrgico de los pacientes con EAo severa, ya que se interpretó que podrían tener diferente impacto la tecnología analizada.

Luego de la evaluación de la calidad de los estudios (ver **Anexo II**), se eligió la RS – MA de Liu y col<sup>31</sup> para evaluar la eficacia y la seguridad de la TAVI en el subgrupo de pacientes con EAo severa inoperables o riesgo quirúrgico extremo así como también para los pacientes con EAo severa riesgo quirúrgico alto.

Para el subgrupo de pacientes con EAo severa riesgo quirúrgico intermedio se utilizó la RS – MA de Lazkani y col.<sup>32</sup>

Finalmente se utilizó la RS – MA de Saleem y col<sup>33</sup> para los pacientes con EAo severa riesgo quirúrgico bajo.

Ante la posibilidad de falta de información o resultado en punto final en alguno de los estudios secundarios analizados, se decidió ir a la fuente de los estudios primarios para recuperar dicha información.

En el **ANEXO III** se describen en las **tablas 13, 14, 15 y 16** los resultados según los subgrupos de riesgo quirúrgico (altísimo riesgo/inoperable; alto riesgo, intermedio riesgo y bajo riesgo) con sus puntos finales de eficacia y seguridad.

### 5.1.1. Pacientes con EAo severa sintomática y riesgo quirúrgico extremo - inoperables (STS > 15% a los 30 días), para más información ver **tabla 13**.

La RS – MA de Liu y col,<sup>31</sup> evaluó la efectividad y la seguridad del TAVI para el tratamiento de la EAo severa en el subgrupo de pacientes inoperables.

#### • **Eficacia**

En el análisis del subgrupo de pacientes inoperables se identificó un ECA (PARTNER 1B, que fue descrito en 5 artículos),<sup>34,35,36,37,38</sup> 358 pacientes, el TAVI se comparó al tratamiento de sostén.

Si bien, no hubo diferencias en la mortalidad a 30 días (2,6% TAVI versus 5,9% CRVAo; p 0,09). A lo largo del seguimiento a cinco años, el TAVI presentó un riesgo de muerte más bajo tanto la mortalidad por todas las causas<sup>36,37,38</sup> [HR 0,50 (IC 95% 0,39 a 0,65); p<0,001],<sup>38</sup> como por mortalidad cardíaca<sup>36,37,38</sup> [HR 0,41 (IC 95% 0,31 a 0,55), p<0,001].<sup>38</sup>

La CALIDAD DE VIDA,<sup>34</sup> se realizó a través del cuestionario KCCQ<sup>39</sup> (instrumento para evaluación de la miocardiopatía, compuesto por 23 ítems que componen 7 dimensiones, la puntuación va de 0 a 100, siendo 100 el mejor estado,<sup>40</sup> además, calculan dos puntuaciones: el sumario clínico y el sumario general<sup>40</sup>) y del cuestionario SF-12<sup>41</sup> (versión reducida del Cuestionario de Salud SF-36<sup>42</sup> compuesto por 12 ítems, construyen las medidas sumario física (PCS-12) y mental (MCS-12)<sup>43</sup>. La puntuación va desde 0 (el peor estado de salud para esa dimensión) hasta 100 (el mejor estado de salud)<sup>43</sup> ver **Anexo 2**. Al comparar la calidad de vida,<sup>34</sup> el TAVI fue superior al año, en la escala *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - KCCQ*<sup>39</sup> (diferencia de medias 26 puntos más alto, IC95% 18,7 – 33,3; p <0,001)<sup>34</sup> y como en el cuestionario Short Form Health Survey - SF-12<sup>34</sup> en sus componentes físico (DM 5,7 puntos; IC95% 2,8 a 8,5; p <0,001) y mental (6,4 puntos, IC95% 3,5 a 9,4, p <0,001).

Al evaluar la clase funcional<sup>36,37,38</sup> de NYHA, la TAVI presentó menor proporción de pacientes en CF III-IV a 3 años (23,7% vs 60,8%, p < 0,001), así como una mayor proporción de pacientes en CF I-II a 5 años [(85,7% vs 60%, p < 0,001), incidencia acumulativa: RR 1,42, IC95% 0,69 a 2,95; p 0,14].

#### • **Seguridad**

El TAVI presentó mayor riesgo de ACV<sup>31</sup> a 3 años [HR: 2,81 (IC 95% 1,26 a 6,26); p 0,012] pero sin diferencias en el seguimiento final a cinco años<sup>31,38</sup> [HR 1,39 (IC95% 0,62 a 3,11); p 0,55].

El riesgo de complicaciones vasculares mayores,<sup>31</sup> informado a tres años de seguimiento, fue también mayor en el grupo de TAVI [HR 8,27 (IC 95% 2,92 a 23,44); p 0,01].

El TAVI se asoció con un menor riesgo de sangrado mayor<sup>31</sup> al año (24,2% vs 14,9%, p 0,04), no presentando diferencias a 2 años (24,2% vs 14,9%, p 0,09), ni al final del seguimiento a 3 años (32,0% vs 32,9%), p 0,92<sup>31</sup>.

El grupo de TAVI presentó menor riesgo de re-hospitalización<sup>31</sup> en todo el seguimiento a 5 años (47,6% vs 87,3%; p <.0001).

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en el riesgo de colocación de marcapasos permanente<sup>31</sup> a lo largo del seguimiento a 3 años (7,6% vs 8,6%; p 0,75).

Tampoco hubo diferencias en el riesgo de infarto agudo de miocardio<sup>31,36,37</sup> a 3 años (4,1% vs 2,5%; p 0,59), en el riesgo de endocarditis,<sup>31,36,37</sup> en todo el seguimiento a 3 años (2,3% vs 0,8%; p 0,32) ni tampoco en el riesgo de disfunción renal<sup>31</sup> (3,2% vs 11,1%; p 0,08).

### 5.1.2. Pacientes con EAo severa sintomática y riesgo quirúrgico alta (STS > 8% < 15% a los 30 días), para más información ver **tabla 14**.

La misma RS – MA de Liu y col,<sup>31</sup> evaluó la efectividad y la seguridad del TAVI comparado con la CRVAo, para el tratamiento de la EAo severa en pacientes operables de alto riesgo quirúrgico.

#### • **Eficacia**

En el análisis del subgrupo de pacientes alto riesgo quirúrgico se identificó dos ECA (PARTNER 1A<sup>44,45,46,47,48,49,50,51</sup> y CoreValve Trial,<sup>52,53,54,51,55,56,57,58,59,60</sup> con un total de 1.494 pacientes, los cuales fueron reportados en 18 artículos, en el que se comparó la TAVI vs la CRVAo).

A cinco años de seguimiento, en el MA, del estudio PARTNER 1A<sup>44</sup> (699 pacientes), y del CoreValve Trial (795 pacientes), no se encontraron diferencias tanto en la mortalidad por todas las causas [HR 0,97; IC 95% 0,83 a 1,12; p 0,19] como en la mortalidad cardiovascular,<sup>44,48,56,57,58</sup> aunque en ésta última tendió a favorecer la CRVAo [RR 1,21 (IC 95% 1,00 a 1,45); p 0,05].<sup>48</sup>

Al comparar la calidad de vida, en el metaanálisis del estudio PARTNER 1A (Reynolds y col<sup>45</sup>) y del CoreValve (Arnold y col<sup>60</sup>), el TAVI utilizando vía transfemoral vs CRVAo, fue solamente superior al mes (*cuestionario KCCQ*, DM 14,84 (IC95% 8,47 a 22,21)<sup>45,60</sup>, para ser similares hasta el final del seguimiento al año, DM 12,20 (IC95% -7,69 a 32,10)<sup>45,60</sup>. Al evaluar la TAVI sin utilizar la vía transfemoral vs CRVAo, fueron similares hasta el final del seguimiento al año, DM -2,20 (IC95% -23,49 a 18,63)<sup>45,60</sup>.

Al evaluar la clase funcional de NYHA, en el grupo con TAVI presentó mejor proporción de pacientes en CF I a 6 meses (13,4% vs 32,6%, p < 0,01)<sup>56</sup>, para luego ser similares hasta el final del seguimiento a 5 años (85,0% vs 81,4%, p 0,85)<sup>48</sup>.

#### • **Seguridad**

La TAVI se asoció con mejores resultados que la CRVAo en la incidencia y la gravedad del desajuste protésico<sup>50</sup> a lo largo del seguimiento a 2 años (19,4% vs 22,5%, p 0,019), pero se observó en el metaanálisis de los estudios PARTNER 1A (Mack y col<sup>48</sup>, Hahn y col<sup>50</sup>) y del CoreValve (Adams y col<sup>56</sup>), un mayor riesgo de regurgitación aórtica moderada o grave<sup>44,48,50,56,58,60</sup> en todo el seguimiento a 3 años<sup>58</sup> [RR 1,93 (IC95% 1,19 a 332,48), p 0,04].

Al evaluar el riesgo de ACV a lo largo del seguimiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, tanto al analizar el ACV mayor [RR 1,11 (IC95% 0,58 a 2,15); p 0,55] a 3 años,<sup>44,49,56,57,58</sup> como en el ACV global [RR 1,13 (IC95% 0,68 a 1,87); p 0,65] a 5 años.<sup>44,47,48,49,56,57,58</sup>

En el riesgo de colocación de marcapasos permanente (análisis PARTNER 1A– CoreValve), no hubo diferencias entre los dos grupos, a lo largo del seguimiento a 5 años<sup>44,48,56,58</sup> (RR 1,23; IC95% 0,72 a 2,09; p 0,45)<sup>48</sup>. Pero el TAVI con válvula autoexpandible (CoreValve) se asoció con una mayor incidencia de colocación de marcapasos permanente<sup>44,56,57,58</sup>



durante los 3 años de seguimiento (RR 2,26; IC95% 1,64 a 3,11; p 0,001).<sup>58</sup>

El riesgo de disfunción renal<sup>31</sup> fue menor a los 3 años de seguimiento (RR 0,45; IC95% 0,29 a 0,72; p < 0,001).

Tampoco hubo diferencias en el riesgo de infarto agudo de miocardio<sup>44,48,49,56,57,58</sup> a lo largo del seguimiento a 5 años<sup>48</sup> (RR 0,46; IC95% 0,16 a 1,31; p 0,14).

Se observaron resultados discretos en la incidencia de hemorragias graves, definidas de forma variable en los ensayos incluidos, que favorecieron al grupo TAVI a 5 años en el estudio PARTNER 1A<sup>44,47,48</sup> (RR 0,73; IC95% 0,57 a 0,95; p 0,02).

En cambio no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos en todo el seguimiento a 3 años en el estudio CoreValve<sup>56,57,58</sup> (RR 0,92; IC95% 0,75 a 1,12; p 0,38).

### **5.1.3. Pacientes con EAo severa sintomática y riesgo quirúrgico Intermedio (STS > 4% < 8% a los 30 días), para más información ver tabla 15.**

La RS – MA de Lazkani y col<sup>62</sup>, evaluó la efectividad y la seguridad del TAVI comparado con la CRVAo, para el tratamiento de la EAo severa en pacientes operables de intermedio riesgo quirúrgico. Incluyó 11 estudios, 5.647 pacientes de riesgo intermedio.

- **Eficacia**

Al comparar la eficacia entre ambos grupos, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por todas las causas a más de 2 años de seguimiento (RR 0,93; IC95% 0,76 a 1,13; p 0,45).

Tampoco se encontró diferencias en la mortalidad cardiovascular a más de 2 años de seguimiento (RR 0,97; IC95% 0,77 a 1,23; p 0,80).

- **Seguridad**

Al comparar la seguridad, el grupo de TAVI presentó a lo largo del seguimiento a 2 años, menor riesgo de insuficiencia renal aguda (RR 0,41; IC95% 0,28 a 0,58; p < 0,001) y fibrilación auricular (RR 0,31; IC95% 0,27 a 0,36; p < 0,001).

En cambio, el grupo TAVI presentó a lo largo del seguimiento a 2 años, mayor riesgo de requerimiento de colocación de marcapasos permanente (RR 2,81; IC95% 1,43 a 5,52; p 0,003), complicaciones vasculares mayores (RR 4,43; IC95% 1,61 a 12,14; p 0,004), e insuficiencia aórtica (RR 5,72; IC95% 3,21 a 10,18; p < 0,001).

No se encontró diferencias en el riesgo de ACV (RR 0,92; IC95% 0,80 a 1,05; p 0,84), en infarto agudo de miocardio (RR 1,05; IC95% 0,73 a 1,19; p 0,81) y en insuficiencia aórtica severa (RR 1,62; IC95% 0,56 a 8,73; p 0,25).

### **5.1.4. Pacientes con EAo severa sintomática y riesgo quirúrgico bajo (STS < 4% a los 30 días), para más información ver tabla 16.**

La RS – MA de Saleem y col,<sup>33</sup> recientemente publicada, evaluó la efectividad y la seguridad del TAVI para el tratamiento de la EAo severa en el subgrupo de pacientes de bajo riesgo. Incluyeron un total de 8 estudios, 3 ECA (Evolute Low Risk, Partner 3, Notion) y 5 estudios observacionales, con un total de 6.686 pacientes.

- **Efectividad**

En el metaanálisis al comparar el TAVI con la SRVA, no se encontraron diferencias de mortalidad a corto plazo (mortalidad intrahospitalaria – mortalidad a 30 días) (RR 0,68; IC95% 0,45-1,03; p 0,07). Tampoco hubo diferencias en el riesgo en la mortalidad a mediano plazo (1 a 3 años) (RR 0,89; IC95% 0,54 a 1,47; p 0,65).

- **Seguridad**

El riesgo de fibrilación auricular de nuevo inicio fue menor en el grupo TAVI (RR 0,14; IC95% 0,08 a 0,25; p <0,001], al igual que insuficiencia renal aguda (RR 0,43; IC95 0,23 a 0,82; p 0,01) y sangrado (RR 0,43; IC95% 0,27 a 0,69; p <0,001).

Por otra parte, se observó en el grupo TAVI aumento del riesgo de regurgitación aórtica moderada-severa (RR 6,53; IC95% 3,48 a 12,24; p <0,001), requerimiento de colocación de marcapasos y/o desfibrilador implantable (RR 3,11; IC95% 1,96 a 4,94; p <0,001) y complicaciones vasculares (RR 5,29; IC 95% 1,58 a 17,70; p 0,007).

No se observaron diferencias a mediano plazo (1 a 3 años) en el riesgo de infarto de miocardio (RR 0,68; IC95% 0,41 a 1,13; p 0,14), ni de eventos neurológicos (ACV y/o AIT) (RR 1,04; IC95% 0,55 a 1,97; p 0,90) entre los 2 grupos.

### 5.1.5. ¿Cuáles serían los requisitos que deberían tener los centros de acreditación para la colocación de TAVI?

Según las recomendaciones de Guías sobre Tratamiento de las Valvulopatías de la ESC (European Society of Cardiology - Sociedad Europea de Cardiología) / EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery - Asociación Europea de Cirugía Cardio-Torácica)<sup>761</sup>, los centros especializados en valvulopatías deben disponer de programas estructurados de entrenamiento, los cirujanos y cardiólogos deben participar en programas específicos de entrenamiento para obtener la certificación básica de su institución.<sup>10,61</sup>

La CMS (*Centers for Medicare & Medicaid Services*) publicó recientemente los requisitos para desarrollar en los hospitales según tenga experiencia o no en TAVI.<sup>62</sup>

- **Requisitos para comenzar un programa para hospitales sin experiencia en TAVI:** El programa debe cumplir con lo siguiente:
  - $\geq 50$  cirugías a corazón abierto en el año anterior antes del inicio del programa TAVR;
  - $\geq 20$  procedimientos relacionados con la válvula aórtica en los 2 años anteriores al inicio del programa TAVR;
  - $\geq 2$  médicos especialistas en cirugía cardíaca;
  - $\geq 1$  médico especialista en cardiología intervencionista, y
  - $\geq 300$  angioplastias coronarias percutáneas (ACP) por año.<sup>62</sup>
- **Calificaciones para programas hospitalarios con experiencia en TAVI:** El programa debe cumplir con lo siguiente:
  - $\geq 50$  AVR (TAVR o SAVR) por año, incluidos  $\geq 20$  procedimientos de TAVR en el año anterior; o  $\geq 100$  AVR (TAVR o SAVR) cada 2 años, incluidos  $\geq 40$  procedimientos de TAVR en los 2 años anteriores; y
  - $\geq 2$  médicos con privilegios de cirugía cardíaca; y
  - $\geq 1$  médico con privilegios de cardiología intervencionista, y
  - $\geq 300$  angioplastias coronarias percutáneas (ACP) por año.<sup>62</sup>

El manejo del paciente debería estar a cargo del “Heart Team”, equipo multidisciplinario conformado por varias especialidades (cardiología clínica, gerontología, anestesia, cirugía cardiovascular, hemodinamia, enfermería, diagnóstico por imágenes) quién debe definir cuál es la mejor estrategia terapéutica para el paciente.

A su vez el centro donde se realizará el procedimiento debe tener un servicio de cirugía cardiovascular, cardiología intervencionista, unidad de cuidados intensivos, especialista en el manejo postquirúrgico y recuperación cardiovascular.<sup>62</sup> Otro requisito importante es el volumen de casos requeridos para estar habilitado para colocación de este dispositivo.<sup>62</sup>

## 5.2. CALIDAD DE EVIDENCIA CLÍNICA

En las **tablas 18 al 25** se describe la **calidad de evidencia** según **metodología GRADE**.

**Tabla 18.** EFICACIA del Implante transcáteter de válvula aórtica (TAVI) comparado con tratamiento de sostén en pacientes con EAo severa **INOPERABLES**.

Nº de estudios	Diseño de estudio	Evaluación de certeza					Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	el Implante Valvular Aórtico transcáteter (TAVI)	tratamiento de sostén	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad por todas las causas (seguimiento: mediana 5 años ) <sup>1</sup>												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>abc</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	55/179 (30,7%)	91/179 (50,8%)	HR 0.50 (0,39 a 0,65)	210 menos por 1000 (de 266 menos a 139 menos)	⊕⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Mortalidad Cardíaca (seguimiento: mediana 5 años ) <sup>1</sup>												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>abc</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	103/179 (57,5%)	154/179 (86,0%)	HR 0.41 (0,31 a 0,55)	306 menos por 1000 (de 404 menos a 199 menos)	⊕⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Mortalidad Cardíaca (seguimiento: mediana 30 días ) <sup>1</sup>												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>abc</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	TAVI versus CRVAo: 2,6% versus 5,9%, p 0,09			⊕⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO	
Calidad de Vida Cuestionario KCCQ (seguimiento: media 12 meses ) <sup>1</sup>												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>abc</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	TAVI vs Tratamiento de sostén. Valores más altos indican beneficio. A Favor de TAVI: Diferencias de medias (DM) 26 puntos (IC 95% 18,7 a 33,3), p < 0,001.			⊕⊕⊕⊕ MODERADO	IMPORTANTE	
Calidad de Vida Cuestionario SF-12 (seguimiento: mediana 12 meses ) <sup>1</sup>												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>abc</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	TAVI vs Tratamiento de sostén. Valores más altos indican beneficio. Componente Físico, diferencia de medias (DM) 5,7 puntos (IC95% 2,8 a 8,5), p < 0,001. Componente Mental: DM 6,4 (IC95% 3,5 a 9,4), p < 0,001.			⊕⊕⊕⊕ MODERADO	IMPORTANTE	
Clase Funcional I de la NYHA (seguimiento: mediana 5 años ) <sup>1</sup>												
1 <sup>d</sup>	ensayos aleatorios	serio <sup>abc</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	42/49 (85,7%)	3/5 (60,0%)	RR= 1.43 (0,69 a 2,95)	258 más por 1000 (de 186 menos a 1000 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos; RR: Riesgo Relativo; MD: Diferencia media

### EXPLICACIONES

- Apoyado por la Industria
- Proceso de asignación randomizado no especificado
- NO Cegamiento de participantes y personal (sesgo de desempeño)
- El intervalo de confianza del 95% incluye tanto la posibilidad de un beneficio como de un perjuicio de éste con el tratamiento
- El Autor reporta en el Análisis de Tiempo al evento: (85,7% vs 60%, p < 0,001). Se reporta: incidencia acumulativa: RR 1,42, IC95% 0,69 a 2,95; p 0,14)

### REFERENCIAS

- Liu Z, et al. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in high surgical risk patients: A systematic review and meta-analysis. PLoS One; 2018.

**Tabla 19. SEGURIDAD del Implante Valvular Aórtico transcáteter (TAVI) comparado con tratamiento de sostén en pacientes con EAo severa **INOPERABLES**.**

Nº de estudios	Diseño de estudio	Evaluación de certeza					Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	el Implante Valvular Aórtico transcáteter (TAVI)	tratamiento medico	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Colocación de Marcapaso Permanente (seguimiento: mediana 3 años)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	TAVI vs Tratamiento de sostén: Al año 4,7% vs 8,6%, p 0,15. A 2 años: 6,4 vs 8,6%, p 0,47. A 3 años 7,6% vs 8,6%, p 0,75.				⊕⊕⊕⊕ MODERADO	IMPORTANTE
Infarto Agudo de Miocardio (seguimiento: mediana 3 años)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	TAVI vs Tratamiento de sostén: Al año 0,8% vs 0,7%, p 0,91. A 2 años 1,6% vs 2,5%, p 0,65. A 3 años 4,1% vs 2,5%, p 0,65).				⊕⊕⊕⊕ MODERADO	IMPORTANTE
Complicaciones Vasculares Mayores (seguimiento: mediana 3 años)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			HR 8.27 (2,92 a 23,44)	8 menos por 1000 (de 23 menos a 3 menos)	⊕⊕⊕⊕ MODERADO	IMPORTANTE
Insuficiencia Renal (seguimiento: mediana 3 años)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	TAVI vs tratamiento de sostén. Al año 2,3% vs 4,7%, p 0,26. A 2 años: 3,2% vs 7,6%, p 0,15. A 3 años 3,2% vs 11,1% p 0,08.				⊕⊕⊕⊕ MODERADO	IMPORTANTE
Sangrado Mayor (seguimiento: mediana 3 años)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	TAVI versus tratamiento médico Al año 24,2% vs 14,9%, p 0,04. A 2 años 28,9% vs 20,1% p 0,09. A 3 años 32,0 vs 30,9% p 0,92				⊕⊕⊕⊕ MODERADO	IMPORTANTE
Accidente Cerebro Vascular (seguimiento: mediana 5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b,c</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	TAVI versus tratamiento de sostén. Riesgo de ACV en TAVI fue mayor hasta los 3 años (HR 2,81, IC95% 1,26 a 6,26, p 0,01), luego sin diferencias al final del seguimiento a 5 años (HR 1,39, IC95% 0,62 a 3,11, p 0,55).				⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Re-Hospitalización (seguimiento: mediana 5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	TAVI (47,6%) vs tratamiento de sostén (87,3%), HR 0,40, IC95% 0,29 a 0,55, p < 0,001.				⊕⊕⊕⊕ MODERADO	IMPORTANTE
Endocarditis (seguimiento: mediana 3 años)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	TAVI vs tratamiento sostén. Al año 1,4 vs 0,8, p 0,62. A 2 años 2,3% vs 0,8%, p 0,32. A 3 años 2,3% vs 0,8%, p 0,32				⊕⊕⊕⊕ MODERADO	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; RR: Riesgo Relativo; HR: Razón de riesgos

#### EXPLICACIONES

- Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección) No especificado
- NO Cegamiento de participantes y personal (sesgo de desempeño)
- Apoyado por la Industria
- El intervalo de confianza del 95% incluye tanto la posibilidad de un beneficio como de una perjuicio de éste con el tratamiento.

#### REFERENCIAS

- Liu Z, et al. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in high surgical risk patients: A systematic review and meta-analysis. PLoS One; 2018.

**Tabla 20.** EFICACIA del implante transcáteter de válvula aórtica (TAVI) comparado con la cirugía de reemplazo valvular aórtico en pacientes con EAo severa **ALTO** Riesgo Quirúrgico.

Nº de estudios	Diseño de estudio	Evaluación de certeza					Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TAVI	CRVAO	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad por todas las causas (seguimiento: mediana 5 años)												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>abc</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	356/742 (48,0%)	335/752 (44,5%)	HR 0,97 (0,83 a 1,12)	10 menos por 1000 (de 58 menos a 38 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICO
Mortalidad por todas las causas vía transfemoral (seguimiento: mediana 5 años)												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>abc</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	157/244 (64,3%)	174/248 (70,2%)	HR 0,91 (0,72 a 1,14)	34 menos por 1000 (de 120 menos a 46 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICO
Mortalidad Cardiovascular (seguimiento: mediana 5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>abc</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	147/348 (42,2%)	123/351 (35,0%)	RR 1,21 (1,00 a 1,45)	74 más por 1000 (de 0 menos a 158 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICO
Mortalidad Cardiovascular (seguimiento: mediana 30 días)												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>abc</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	23/742 (3,1%)	26/752 (3,5%)	RR 0,90 (0,52 a 1,56)	3 menos por 1000 (de 17 menos a 19 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICO
Calidad de Vida: Cuestionario KCCQ (vía acceso transfemoral) (seguimiento: mediana 12 meses)												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>abc</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	TAVI versus CRVAO. Valores más altos indican mayor beneficio. Diferencias de medias (DM) 12,20 (IC95% -7,59 a 32,10), p 23				⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Clase Funcional de la NYHA (seguimiento: mediana 5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>abc</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	85/100 (85,0%)	79/97 (81,4%)	RR 1,04 (0,92 a 1,18)	33 más por 1000 (de 65 menos a 147 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos; RR: Riesgo Relativo; MD: Diferencia media

#### EXPLICACIONES

- a. Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección) No especificado
- b. NO Cegamiento de participantes y personal (sesgo de desempeño)
- c. Apoyado por la Industria
- d. El Intervalo de confianza del 95% incluye el beneficio como el perjuicio de éste con el tratamiento

#### REFERENCIAS

1. Liu Z, et al. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in high surgical risk patients: A systematic review and meta-analysis. PLoS One; 2018.

**Tabla 21.** SEGURIDAD del Implante transcáteter de válvula aórtica (TAVI) comparado con tratamiento médico en pacientes con estenosis aórtica severa **ALTO** Riesgo Quirúrgico

Nº de estudios	Diseño de estudio	Evaluación de certeza					Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TAVI	CRVAo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Accidente Cerebro Vascular Global (seguimiento: mediana 5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>abc</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	29/348 (8,3%)	26/351 (7,4%)	RR 1,13 (0,68 a 1,87)	10 más por 1000 (de 24 menos a 64 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Hemorragia Mayor (seguimiento: mediana 5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>abc</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	75/348 (21,6%)	103/351 (29,3%)	RR 0,73 (0,57 a 0,95)	79 menos por 1000 (de 126 menos a 15 menos)	⊕⊕⊕⊕ MODERADO	IMPORTANTE
Regurgitación Aórtica Moderada - Severa (seguimiento: mediana 3 años)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>abd</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>ef</sup>	ninguno	13/190 (6,8%)	0/140 (0,0%)	RR 19,90 (1,19 a 332,48)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Infarto Agudo de Miocardio (seguimiento: mediana 5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>abc</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	5/348 (1,4%)	11/351 (3,1%)	RR 0,46 (0,16 a 1,31)	17 menos por 1000 (de 26 menos a 10 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Colocación Marcapaso Permanente (seguimiento: mediana 5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>abc</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	28/348 (8,0%)	23/351 (6,6%)	RR 1,23 (0,72 a 2,09)	15 más por 1000 (de 18 menos a 71 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Insuficiencia Renal Aguda (seguimiento: mediana 3 años)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>abc</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	24/391 (6,1%)	54/359 (15,0%)	RR 0,45 (0,29 a 0,72)	83 menos por 1000 (de 107 menos a 42 menos)	⊕⊕⊕⊕ MODERADO	IMPORTANTE
Complicaciones Vasculares Mayores (seguimiento: mediana 5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>abc</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	14/348 (4,0%)	8/351 (2,3%)	RR 1,77 (0,75 a 4,15)	18 más por 1000 (de 6 menos a 72 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; RR: Riesgo Relativo

#### EXPLICACIONES

- a. Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección) No especificado
- b. NO Cegamiento de participantes y personal (sesgo de desempeño)
- c. Apoyado por la Industria
- d. El intervalo de confianza del 95% incluye tanto la posibilidad de un beneficio como de una perjuicio de éste con el tratamiento.
- e. Imprecisión de los resultados (intervalos de confianza amplios).
- f. Bajo número de eventos (ningún evento en rama CRVAo)

#### REFERENCIAS

1. Liu Z, et al. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in high surgical risk patients: A systematic review and meta-analysis. PLoS One; 2018.

**Tabla 22.** EFICACIA del Implante transcáteter de válvula aórtica (TAVI) comparado con tratamiento médico en pacientes con estenosis aórtica severa **INTERMEDIO** Riesgo Quirúrgico.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TAVI	CRVAo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad de todas las causas (seguimiento: mediana 2 años)												
5	ensayos	serio <sup>1abc</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	359/2389 (15.0%)	334/2160 (15.5%)	RR 0.93 (0.76 a 1.13)	11 menos por 1000 (de 37 menos a 20 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICO
Mortalidad Cardiovascular (seguimiento: mediana 2 años)												
4	ensayos	serio <sup>1abc</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	207/2187 (9.5%)	188/1979 (9.5%)	RR 0.97 (0.77 a 1.23)	3 menos por 1000 (de 22 menos a 22 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; RR: Riesgo Relativo

EXPLICACIONES

- a. No cegamiento de participantes y personal (sesgo de desempeño)
- b. Apoyado por la industria
- c. Incluye estudios observacionales
- d. El intervalo de confianza del 95% incluye tanto la posibilidad de un beneficio como de un perjuicio de éste con el tratamiento

REFERENCIAS

1. Lazkani M, et al. An updated meta-analysis of TAVR in patients at intermediate risk for SAVR. Cardiovasc Revasc Med; 2018.

**Tablas 23.** SEGURIDAD del Implante transcáteter de válvula aórtica (TAVI) comparado con tratamiento médico en pacientes con estenosis aórtica severa **INTERMEDIO** Riesgo Quirúrgico

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TAVI	CRVAo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Infarto Agudo de Miocardio (seguimiento: mediana 2 años)												
4	ensayos aleatorios	serio <sup>1abc</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	62/2187 (2.8%)	55/1979 (2.8%)	RR 1.05 (0.73 a 1.50)	1 más por 1000 (de 8 menos a 14 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Accidente Cerebro Vascular (seguimiento: mediana 2 años)												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>1abc</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	157/2187 (7.2%)	158/2204 (7.2%)	RR 1.02 (0.83 a 1.27)	1 más por 1000 (de 12 menos a 19 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Falla Renal (seguimiento: mediana 2 años)												
5	ensayos aleatorios	serio <sup>1abc</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	42/2075 (2.0%)	102/796 (12.8%)	RR 0.41 (0.28 a 0.58)	76 menos por 1000 (de 92 menos a 54 menos)	⊕⊕⊕⊕ MODERADO	IMPORTANTE
Fibrilación Auricular (seguimiento: mediana 2 años)												
3	ensayos aleatorios	serio <sup>1abc</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	208/1930 (10.8%)	636/1872 (34.0%)	RR 0.31 (0.27 a 0.36)	234 menos por 1000 (de 248 menos a 217 menos)	⊕⊕⊕⊕ MODERADO	IMPORTANTE
Complicaciones Vasculares (seguimiento: mediana 1 años)												
6	ensayos aleatorios	serio <sup>1abc</sup>	serio <sup>e</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	186/2118 (8.8%)	65/2062 (3.2%)	RR 4.43 (1.61 a 12.14)	108 más por 1000 (de 19 más a 351 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Colocación Marcapaso Permanente (seguimiento: mediana 1 años)												
7	ensayos aleatorios	serio <sup>1abc</sup>	serio <sup>e</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	356/2187 (16.3%)	135/2131 (6.3%)	RR 2.81 (1.43 a 5.52)	115 más por 1000 (de 27 más a 286 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Regurgitación Aórtica Severa (seguimiento: mediana 2 años)												
2	ensayos aleatorios	no es serio <sup>1b</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	4/899 (0.4%)	46/2274 (2.0%)	RR 1.62 (0.28 a 9.35)	13 más por 1000 (de 15 menos a 169 más)	⊕⊕⊕⊕ MODERADO	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; RR: Riesgo Relativo

EXPLICACIONES

- a. No cegamiento de participantes y personal (sesgo de desempeño)
- b. Financiado por la industria
- c. Incluye estudios observacionales
- d. El Intervalo de confianza del 95% incluye el beneficio como la de perjuicio de éste con el tratamiento.
- e. Estimadores de efecto muy variables entre los estudios. Intervalo de Confianza se solapan muy poco. Prueba de Heterogeneidad significativa

REFERENCIAS

1. Lazkani M, et al. An updated meta-analysis of TAVR in patients at intermediate risk for SAVR. Cardiovasc Revasc Med; 2018.

**Tabla 24.** EFICACIA del Implante transcáteter de válvula aórtica (TAVI) comparado con tratamiento médico en pacientes con estenosis aórtica severa **BAJO** Riesgo Quirúrgico

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras	TAVI	CRVAo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
5	ensayos aleatorios	serio <sup>abc</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	135/1912 (7.1%)	114/1813 (6.3%)	RR 0,89 (0,54 a 1,47)	7 menos por 1000 (de 29 menos a 30 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICO

Mortalidad de todas las causas (seguimiento: rango 1 años a 3 años)

CI: Intervalo de confianza; RR: Riesgo Relativo

### EXPLICACIONES

- a. No cegamiento de participantes y personal (sesgo de desempeño)
- b. Financiado por la industria
- c. Incluyen estudios observacionales
- d. El intervalo de confianza del 95% incluye tanto la posibilidad de un beneficio como de una perjuicio de este con el tratamiento

### REFERENCIAS

1. Saleem S, et al. Meta-Analysis Comparing Transcatheter Aortic Valve Implantation to Surgical Aortic Valve Replacement in Low Surgical Risk Patients. Am J Cardiol; 2019.

**Tabla 25.** SEGURIDAD del Implante transcáteter de válvula aórtica (TAVI) comparado con tratamiento médico en pacientes con estenosis aórtica severa **BAJO** Riesgo Quirúrgico.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TAVI	CRVAo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Accidente Cerebro Vascular (seguimiento: rango 1 años a 3 años)												
4	ensayos aleatorios	serio <sup>abc</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	93/1721 (5.4%)	81/1622 (5.0%)	RR 1,04 (0,55 a 1,97)	2 más por 1000 (de 22 menos a 48 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Infarto Agudo de Miocardio (seguimiento: rango 1 años a 3 años)												
6	ensayos aleatorios	serio <sup>abc</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	25/2142 (0.9%)	35/2643 (1.3%)	RR 0,68 (0,41 a 1,13)	4 menos por 1000 (de 8 menos a 2 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Colocación Marcapasos o Desfibrilador Implantable (seguimiento: rango 1 años a 3 años)												
7	ensayos aleatorios	serio <sup>abc</sup>	serio <sup>e</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	404/2942 (13.7%)	138/3362 (4.1%)	RR 3,11 (1,96 a 4,94)	87 más por 1000 (de 39 más a 162 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Regurgitación Aórtica Moderada - Severa (seguimiento: rango 1 años a 3 años)												
5	ensayos aleatorios	serio <sup>abc</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	74/2591 (2.9%)	11/2482 (0.4%)	RR 6,53 (3,48 a 12,24)	25 más por 1000 (de 11 más a 50 más)	⊕⊕⊕⊕ MODERADO	IMPORTANTE
Fibrilación Auricular Nueva (seguimiento: rango 30 días a 2 años)												
3	ensayos aleatorios	serio <sup>abc</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	83/1421 (5.8%)	678/1851 (36.6%)	RR 0,14 (0,08 a 0,25)	315 menos por 1000 (de 337 menos a 275 menos)	⊕⊕⊕⊕ MODERADO	IMPORTANTE
Insuficiencia Renal Aguda (seguimiento: rango 1 años a 3 años)												
5	ensayos aleatorios	serio <sup>abc</sup>	serio <sup>e</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	146/1937 (7.5%)	252/1838 (13.7%)	RR 0,43 (0,23 a 0,82)	78 menos por 1000 (de 106 menos a 25 menos)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Complicaciones Vasculares (seguimiento: rango 1 años a 3 años)												
6	ensayos aleatorios	serio <sup>abc</sup>	serio <sup>e</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	149/2742 (5.4%)	46/2643 (1.7%)	RR 5,29 (1,29 a 17,70)	75 más por 1000 (de 5 más a 291 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Sangrado (seguimiento: rango 1 años a 3 años)												
7	ensayos aleatorios	serio <sup>ab</sup>	serio <sup>e</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	163/2942 (5.5%)	471/3362 (14.0%)	RR 0,43 (0,27 a 0,69)	80 menos por 1000 (de 102 menos a 43 menos)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; RR: Riesgo Relativo

### EXPLICACIONES

- a. No cegamiento de participantes y personal (sesgo de desempeño)
- b. Financiado por la industria
- c. Incluye estudios observacionales
- d. El intervalo de confianza del 95% incluye tanto la posibilidad de un beneficio como de una perjuicio de éste con el tratamiento.
- e. Estimadores de efecto muy variables entre los estudios. Intervalo de Confianza se solapan muy poco. Prueba de Heterogeneidad significativa
- f. Bajo número de eventos

### REFERENCIAS

1. Saleem S, et al. Meta-Analysis Comparing Transcatheter Aortic Valve Implantation to Surgical Aortic Valve Replacement in Low Surgical Risk Patients. Am J Cardiol; 2019.



### 5.3. EVIDENCIA ECONÓMICA

Costo del procedimiento: Tomando como referencia el costo derivado de la seguridad social argentina, el valor del procedimiento es de pesos argentinos (\$ARG) 256.391, equivalentes a dólares estadounidense (U\$S) 4.524 según cotización dólar divisa por el Banco Nación de la República Argentina (BNRA). Cabe aclarar que este módulo incluye hasta 2 días de internación en unidad cerrada y costos generales y anestésicos derivados de la intervención. Por otra parte, el costo vinculado a la intervención quirúrgica abierta con circulación extracorpórea según la seguridad social argentina es de \$ARG 112.255, y a este valor corresponde sumarle 5 días de internación en unidad cerrada, con un costo promedio de \$ARG 100.000. El total del procedimiento se estimaría en \$ARG 212.255 equivalentes a U\$S 3.745 según cotización dólar divisa.

Costo de la válvula: tomando referencia el costo derivado de la seguridad social argentina y de diferentes financiadores de salud podría estimarse globalmente un costo promedio para la válvula percutánea de \$ARG 1.350.000 equivalentes a U\$S 23.822. En cuanto a la válvula biológica usada en cirugía abierta, un costo medio de \$ARG 100.000 equivalentes a U\$S 1.764.

NOTA: valor dólar divisa \$ ARG 59,67, tomado el día 31/10/19 en Banco Nación <https://www.bna.com.ar/Personas>. Debe aclararse que existe una variabilidad considerable en los costos previamente expresados, en especial para las válvulas percutáneas, de acuerdo con las diferentes acuerdos comerciales, empresas vendedoras y zonas geográficas del país.

### 5.4. IMPACTO PRESUPUESTARIO/ ESTIMACIÓN DE COSTOS

Para la evaluación del impacto presupuestario se propuso determinar la diferencia de costos en la implementación de la estrategia TAVI vs la estrategia quirúrgica, abarcando 4 escenarios posibles: 1) Aplicando TAVI solo en pacientes inoperables no fútiles; 2) Aplicando TAVI en el grupo 1 y agregando al mismo los pacientes de alto riesgo quirúrgico; 3) Aplicando TAVI al grupo 2 y agregando al mismo los pacientes de riesgo intermedio; 4) Aplicando TAVI al grupo 3 y agregando al mismo los pacientes de bajo riesgo quirúrgico.

Este análisis se pudo completar para la población mayor de 75 años aplicando la prevalencia de estenosis aórtica de la revisión sistemática (RS) de Osnabrugge y col.<sup>12</sup> El cálculo estimado de población actual Argentina, según el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC),<sup>63</sup> es de 44.938.712 personas. El porcentaje mayor a 75 años según la misma fuente es del 4,4% que representa 2.011.511 personas. Aplicando sobre este número la distribución de grupos de riesgo propuesta en la revisión sistemática se pueden determinar la población que aplicaría a cada uno de los 4 escenarios propuestos, según la siguiente figura:

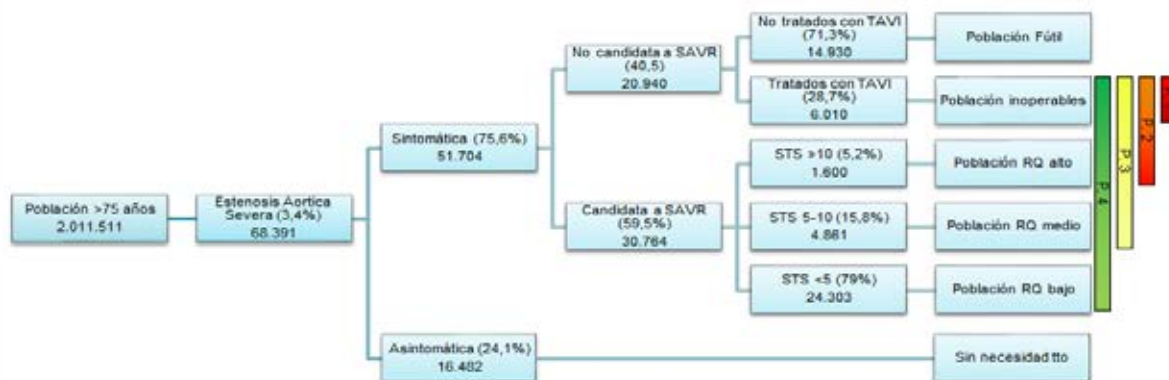


Figura 1: Estimación de número de casos en Argentina según grupo de riesgo en pacientes mayores a 75 años. P1: población escenario 1. P2: población escenario 2. P3: población escenario 3. P4: población escenario 4.

No fue posible conseguir datos que determinen la prevalencia de estenosis aórtica severa sintomática y los diferentes grupos de riesgo en el grupo etario de 65 a 74 años. Al ser una población más joven sería esperable que el porcentaje de pacientes con valvulopatía aórtica severa sintomática sea menor, también que la población fútil sea menor y que exista un riesgo quirúrgico globalmente menor, pero no fue posible cuantificarlo ni confirmarlo. Esta población en Argentina según INDEC<sup>63</sup> se estima en 2.586.468 de personas, algo más numerosa que la mayor a 75 años analizada previamente. Por este motivo consideramos que el impacto económico que representa este subgrupo no sería despreciable. Decidimos entonces realizar una estimación aproximada, siguiendo un esquema similar al propuesto en el grupo de mayores de 75 años.

Sobre cada población se aplicaron los costos relativos a la implementación del TAVI vs su comparador. Para la población inoperable no existían costos de comparador (por no ser candidatos quirúrgicos). Para el resto de las poblaciones el comparador fue el costo de la cirugía convencional.

Se utilizó el Modelo de Análisis de Impacto Presupuestario (AIP) desarrollado por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria.<sup>64</sup> Por la variabilidad de los costos descrita anteriormente, se aplicó un desvío estándar del 20% en los mismos. A las poblaciones se les aplicó una distribución normal con un desvío estándar del 10%.

Se aplicó una tasa de difusión diferenciada para cada grupo de riesgo y grupo etario según la siguiente tabla:

Grupos	Mayores de 75 años			65 - 74 años		
	1er año	2do año	3er año	1er año	2do año	3er año
Inoperables	60%	70%	80%	60%	70%	80%
Riesgo alto	50%	60%	70%	50%	60%	70%
Riesgo medio	40%	50%	60%	30%	40%	50%
Riesgo bajo	30%	40%	50%	20%	30%	40%

*Tasa de difusión asumida por año, edad y grupo de riesgo*

Resultado: En el siguiente gráfico se puede observar el gasto necesario para aplicar la estrategia TAVI vs. Comparador en cada grupo.



Como puede observarse, el costo crece exponencialmente al incluir sucesivamente los grupos de menor riesgo en la estrategia TAVI.

Por último, hay que aclarar que este análisis no pretende ser una evaluación de costo efectividad y que está excluyendo los costos de salud luego de cada intervención (eventos neurológicos, falla renal, requerimiento de marcapasos, desarrollo de insuficiencia aórtica significativa, re-internaciones, etc.). Las evaluaciones de costo efectividad relevadas de otros países tienen resultados dispares, y los costos asociados a cada intervención no son trasladables a nuestra realidad.<sup>65,66,67,68,69,70,71</sup>

## 5.5. RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA

En la **Tabla 26** se describen, en resumen, las políticas de cobertura y las recomendaciones realizadas por el financiador y/o institución.

<b>Tabla 26. Políticas de Cobertura</b>						
Financiador o institución	País	Año	Inoperable	Alto riesgo	Riesgo intermedio	Bajo Riesgo
Argentina						
Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) <sup>25,72,73</sup>		2017	Si	Si	NM	NM
Otros países de Latinoamérica						
Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS <sup>25</sup>	Brasil	2014	No	No	No	No
Agência Nacional de Saúde Suplementar <sup>25,74</sup>	Brasil	2018	No	No	No	No
Garantías Explícitas en Salud <sup>75</sup> (Guías uge)	Chile	2013	Si	Si	No	No
POS <sup>25,76</sup>	Colombia	2018	NM	NM	NM	NM
Fondo Nacional de Recursos <sup>25,77</sup>	Uruguay	2018	NM	NM	NM	NM

Otros Países						
Department of Health <sup>25,78</sup>	Australia	2017	Si	No	No	No
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health <sup>25,79</sup>	Canadá	2018	Si	Si	No	No
Centers for Medicare and Medicaid Service (CMS) <sup>25</sup>	EE.UU	2019	Si	Si	No	No
Haute Autorité de Santé (HAS) <sup>80</sup>	Francia	2011	Si	No	No	No
Aetna <sup>81</sup>	EE.UU	2019	Si	Si	No	No
Nice <sup>82</sup>	Reino Unido	2017	Si	Si	No	No
Guías de práctica						
Sociedad Europea de Cardiología y Sociedad Europea de Cirugía Cardiorábrica <sup>10,4</sup>	-	2017	Si	Si	No	No
Colegio Americano de Cardiología / Asociación Americana del Corazón <sup>83</sup>	Estados Unidos	2017	Si	Si	No	No
Sociedad Argentina de Cardiología <sup>1</sup>		2015	Si	Si	No	No

NM: No mencionado

## 5.6. CONTRIBUCIÓN DE LOS REPRESENTANTES DE LOS PACIENTES

Los pacientes participaron del proceso de consulta mediante la Mesa de Pacientes, a través del llenado de un formulario de participación y entrevistas telefónicas. El formulario fue completado por cinco pacientes individuales (entre el 1 de octubre y el 6 de noviembre de 2019). Se buscó indagar sobre la experiencia de pacientes con estenosis valvular aórtica severa. En este reporte se describen las opiniones y perspectivas de cuatro pacientes individuales y un cuidador (tres varones y dos mujeres) mayores de 65 años. Se incluyeron pacientes con la patología, con y sin experiencias con TAVI. El procedimiento fue considerado superior con respecto a la cirugía convencional siendo los beneficios percibidos la menor dependencia dado el menor período de recuperación y el tiempo en retomar las actividades habituales con una alternativa de tratamiento menos invasiva.

## 5.7 CONTRIBUCIÓN DE LOS PRODUCTORES

El día 7 de noviembre de 2019, representantes de la empresa Medtronic Argentina, productores de la válvula “Evolut ”; representantes de la empresa Boston Scientific, y su filial nacional Siprotec S.A., productores de la válvula “Accurate Neo”; y representantes de la empresa Endovascular Suppliers S.A. , filial nacional de Edwards, productores de la válvula Sapien, presentaron ante la Mesa Decisora de la CONETEC información relacionada con la eficacia, seguridad y eficiencia del implante transcáteter de válvula aórtica en la estenosis aórtica severa.

Se convocó también a participar a la empresa Angiocor S.A., filial nacional de Abbot/St. Jude, productor de la válvula “Pórtico”, pero sus representantes declinaron la invitación.

## 6. MARCO DE VALOR

	Calidad de la evidencia	Magnitud del beneficio	Impacto económico	Impacto en la equidad	Impacto en la salud pública
EA severa con <b>altísimo</b> riesgo quirúrgico ( <b>inoperables</b> )	<i>Alta</i> <b>Moderada</b> Baja Muy Baja	<b>Mayor</b> Considerable Menor	Favorable Incierto <b>No favorable</b>	Positivo Probablemente positivo Sin impacto Probablemente negativo <b>Negativo</b>	Positivo Probablemente Positivo Sin impacto <b>Probablemente negativo</b> <i>Negativo</i>

Motivan la recomendación de la incorporación de la tecnología basada en la calidad de evidencia moderada, un MAYOR beneficio en puntos críticos, a pesar del potencial impacto negativo económico, en equidad y en la salud pública.

	Calidad de la evidencia	Magnitud del beneficio	Impacto económico	Impacto en la equidad	Impacto en la salud pública
EA severa con <b>alto</b> riesgo quirúrgico	Alta Moderada <b>Baja</b> Muy baja	Mayor Considerable <b>Menor</b>	Favorable Incierto <b>No favorable</b>	Positivo Probablemente positivo Sin impacto Probablemente negativo <b>Negativo</b>	Positivo Probablemente positivo Sin impacto <b>Probablemente negativo</b> Negativo

La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología. Motivan la recomendación: La calidad baja de la evidencia, con falta de beneficio en puntos críticos y el potencial impacto negativo económico, en equidad y en la salud pública.

	Calidad de la evidencia	Magnitud del beneficio	Impacto económico	Impacto en la equidad	Impacto en la salud pública
EA severa con <b>intermedio</b> riesgo quirúrgico	Alta Moderada <b>Baja</b> Muy baja	Mayor Considerable <b>Menor</b>	Favorable Incierto <b>No favorable</b>	Positivo Probablemente positivo Sin impacto Probablemente negativo <b>Negativo</b>	Positivo Probablemente positivo Sin impacto <b>Probablemente negativo</b> Negativo

La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología. Motivan la recomendación: la calidad baja de la evidencia, con falta de beneficio en puntos críticos y el potencial impacto negativo económico, en equidad y en la salud pública.

	Calidad de la evidencia	Magnitud del beneficio	Impacto económico	Impacto en la equidad	Impacto en la salud pública
EA severa con <b>bajo</b> riesgo quirúrgico	Alta Moderada <b>Baja</b> Muy baja	Mayor Considerable <b>Menor</b>	Favorable Incierto <b>No favorable</b>	Positivo Probablemente positivo Sin impacto Probablemente negativo <b>Negativo</b>	Positivo Probablemente positivo Sin impacto <b>Probablemente negativo</b> Negativo

La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología. Motivan la recomendación: la calidad baja de la evidencia, con falta de beneficio en puntos críticos y el potencial impacto negativo económico, en equidad y en la salud pública.

## 6.1. CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Utilizando la metodología GRADE, la calidad de la evidencia se clasificó en:

- Para el TAVI comparado con tratamiento de sostén en pacientes con EAo severa inoperables, la certeza de la evidencia es moderada (incluye mortalidad por todas las causas / mortalidad cardíaca a 5 años).
- Para el TAVI comparado con CRVAo en pacientes con EAo severa de alto riesgo, la certeza de la evidencia es baja (incluye mortalidad por todas las causas a 5 años).
- Para el TAVI comparado con CRVAo en pacientes con EAo severa de intermedio riesgo, la certeza de la evidencia es baja (incluye mortalidad por todas las causas / mortalidad cardiovascular a 2 años).
- Para el TAVI comparado con CRVAo en pacientes con EAo severa de bajo riesgo, la certeza de la evidencia es baja (incluyen mortalidad por todas las causas / mortalidad cardiovascular a 3 años).

## 6.2. MAGNITUD DEL BENEFICIO

Para el TAVI comparado con tratamiento de sostén en pacientes con EAo severa inoperables.

- La magnitud de beneficio es mayor ya que es probable que reduzca la mortalidad.

Para el TAVI comparado con CRVAo en pacientes con EAo severa de alto riesgo.

- La magnitud de beneficio es menor ya que podría no reducir la mortalidad.

Para el TAVI comparado con CRVAo en pacientes con EAo severa de intermedio riesgo.

- La magnitud de beneficio es menor ya que podría no reducir la mortalidad. Para el TAVI comparado con CRVAo en pacientes con EAo severa de bajo riesgo.
- La magnitud de beneficio es menor ya que podría no reducir la mortalidad.

### 6.3. IMPACTO ECONÓMICO

El impacto económico es negativo para la incorporación de la tecnología.

De acuerdo con la herramienta de impacto económico desarrollada por IECS, se define como “Alto impacto presupuestario” a aquel impacto presupuestario anual superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%) que ocurriría si se incorporara la nueva tecnología.

Este valor actualizado a la fecha es de 541.763,34 pesos argentinos cada 100.000 habitantes, lo que para el total de la población argentina serían \$ARG 243.461.469, equivalentes a tasa de cambio actual son aproximadamente U\$S4.080.129. Este valor tomado se ve multiplicado de 49 veces (aplicando TAVI solo a inoperables) hasta 151 veces (aplicando TAVI hasta bajo riesgo) en el primer año. Se concluye que la intervención es de un alto impacto presupuestario.

### 6.4. IMPACTO EN LA EQUIDAD

¿Hay grupos o escenarios que puedan estar en desventaja con relación al problema de salud o a la implementación de la tecnología evaluada?

**Sí** Probablemente Sí Probablemente No No

¿Hay razones plausibles para anticipar diferencias en la efectividad relativa de la tecnología evaluada en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?

**Sí** Probablemente Sí Probablemente No No

¿Existen condiciones de base diferentes entre los grupos o escenarios que afecten la efectividad absoluta de la tecnología evaluada en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?

Sí Probablemente Sí **Probablemente No** No

¿Hay consideraciones importantes que deban tenerse en cuenta al implementar la tecnología evaluada para asegurar que las desigualdades se reduzcan, si es posible, y que no aumenten?

**Sí** Probablemente Sí Probablemente No No

Por tratarse de una intervención que requiere un alto nivel de formación profesional, equipamiento de última generación, acceso a centros de alta complejidad y de costo elevado consideramos que existen grupos sociales para los cuales la tecnología sería de difícil acceso y/o podría ser aplicada fuera de condiciones óptimas aumentando la inequidad en el sistema de salud. Todos estos puntos deberían considerarse y solucionarse para no generar mayor desigualdad. Consideramos que es poco probable que situaciones propias de los individuos (sexo, grupo étnico) condicionen esta intervención. Globalmente concluimos que la intervención impactará negativamente en la equidad.

## 6.5. IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA

¿La tecnología evaluada ayudaría a cumplir con las metas del desarrollo sustentable?

Sí Probablemente Sí Probablemente No **No**

¿La tecnología evaluada impediría a cumplir con las metas del desarrollo sustentable?

**Sí** Probablemente Sí Probablemente No No

¿La tecnología evaluada está alineada con las políticas sustantivas de la Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación?

Sí Probablemente Sí **Probablemente No** No

¿La tecnología evaluada impediría a los efectores de salud dar continuidad a las políticas sustantivas de la Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

## CONCLUSIONES

En pacientes con EAO severa inoperables, evidencia de moderada calidad, sugiere que el tratamiento con TAVI comparado con tratamiento de sostén, presenta mejor eficacia (reduzca la mortalidad por todas las causas y mortalidad cardíaca con un seguimiento a 5 años). Presenta un perfil de seguridad con el cual es probable que reduzca la re-hospitalización pero aumente las complicaciones vasculares mayores, y que podría no presentar diferencias en los desenlaces de infarto agudo de miocardio, accidente cerebro vascular, insuficiencia renal, colocación de marcapasos permanente, sangrado mayor y endocarditis. No se encontró evidencia sobre función ventricular, durabilidad de la válvula. El impacto económico de la tecnología en esta población se consideró no favorable. El impacto en la equidad se consideró como negativo y en la salud pública se consideró probablemente negativo.

En pacientes con EAO severa de alto riesgo quirúrgico, evidencia de baja calidad, sugiere que la tecnología no logró demostrar diferencias estadísticamente significativas en los puntos críticos (mortalidad por todas las causas y cardiovascular) con un seguimiento a 5 años, presenta un perfil de seguridad que podría reducir los desenlaces de hemorragias graves, desajuste protésico severo, insuficiencia renal aguda pero podría aumentar la regurgitación aórtica moderada-severa, además podría no presentar diferencias en los desenlaces de accidente cerebro vascular, complicaciones vasculares mayores, infarto agudo de miocardio, colocación de marcapasos. No se encontró evidencia sobre función ventricular, durabilidad de la válvula, re-hospitalización, endocarditis. El impacto económico de la tecnología en esta población se consideró no favorable. El impacto en la equidad se consideró como negativo y en la salud pública se consideró probablemente negativo.

En pacientes con EAO severa de intermedio riesgo, evidencia de baja calidad en el tratamiento TAVI comparado con la CRVAo, sugiere que la tecnología no logro demostrar diferencias estadísticamente significativas en los puntos críticos (mortalidad por todas las causas y cardiovascular, con un seguimiento mayor a 2 años). Presenta un perfil de seguridad que podría reducir los desenlaces de fibrilación auricular e insuficiencia renal aguda, pero podría aumentar las complicaciones vasculares y colocación de marcapaso permanente, además podría no presentar diferencias en los



desenlaces de accidente cerebro vascular, complicaciones vasculares mayores, infarto agudo de miocardio, regurgitación aórtica severa. No se encontró evidencia sobre calidad de vida, clase funcional, función ventricular, durabilidad de la válvula, re-hospitalización, desajuste protésico y endocarditis. El impacto económico de la tecnología en esta población se consideró no favorable. El impacto en la equidad se consideró como negativo y en la salud pública se consideró probablemente negativo.

En pacientes con EAO severa de bajo riesgo, evidencia de baja calidad sugiere que el tratamiento TAVI comparado con la CRVAo, sugiere que la tecnología no logro demostrar diferencias estadísticamente significativas en los puntos críticos (mortalidad por todas las causas), con un seguimiento 1 a 3 años. Presenta un perfil de seguridad que podría reducir los desenlaces de fibrilación auricular, insuficiencia renal aguda, pero podría aumentar las complicaciones vasculares y colocación de marcapaso permanente. No se encontró evidencia sobre calidad de vida, clase funcional, función ventricular, durabilidad de la válvula, re-hospitalización, desajuste protésico y endocarditis. El impacto económico de la tecnología en esta población se consideró no favorable. El impacto en la equidad se consideró como negativo y en la salud pública se consideró probablemente negativo.

Al analizar lo que ocurre en otras regiones en Latinoamérica únicamente Chile acepta la cobertura del TAVI en pacientes inoperables por cirugía convencional, el resto de los países no informan acerca de su cobertura o no lo recomiendan como es el caso de Brasil. En EE.UU. Medicare y Medicaid acepta la cobertura de TAVI en pacientes de riesgo inoperables y alto, sin embargo, definen ciertos criterios como, la indicación de TAVI debe ser realizada por un Heart Team a su vez establece rigurosos parámetros de control donde establecen la complejidad que deben tener los centros habilitados y cuál es el mínimo volumen anual de un servicio para realizar TAVI con estos financiadores. Australia y Francia no lo recomiendan es uso de TAVI por el momento. En riesgo intermedio y bajo únicamente Anthem de EE.UU. recomienda su cobertura.

Es importante mencionar que las válvulas biológicas utilizadas en la CRVAO tienen una durabilidad probada de más de 20 años, en cambio la prótesis utilizada para TAVI en esta revisión bibliográfica el seguimiento mayor fue a 5 años para el grupo de Inoperables y Alto Riesgo. Por último, si se incluyese dicha tecnología, tendría un alto impacto presupuestario.

## RECOMENDACIONES

Al evaluar la evidencia disponible sobre TAVI, y el posible impacto de su incorporación de acuerdo al marco de valor establecido, se concluye que existe evidencia de moderada calidad que muestra que la magnitud del beneficio clínico sería mayor para el grupo de pacientes con estenosis aórtica severa inoperables, con impacto en la mortalidad, mientras que para los demás niveles de riesgo, evidencia de baja calidad muestra que la magnitud del beneficio clínico sería menor, y no tendría impacto en la mortalidad.

El impacto económico de la incorporación de la tecnología se consideró no favorable; el impacto en la equidad se calificó como negativo y el impacto en la salud pública se consideró como probablemente negativo, para todos los niveles de riesgo.

Considerando la falta de beneficios en puntos críticos, la falta de evidencia en cuanto a durabilidad y el potencial alto impacto económico, la Mesa Decisora:

- Recomienda la incorporación de TAVI SOLO para el grupo de pacientes de inoperables.
- NO recomienda la incorporación de TAVI para el resto de los grupos de riesgo.
- Recomienda definir las características con las que deberán cumplir los establecimientos de salud autorizados para realizar TAVI, de acuerdo con estándares de calidad, y los requisitos que deberán cumplir los profesionales que realicen la prescripción y lleven a cabo el procedimiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lax J, Stutzbach P, Beck F y col. Consenso de Valvulopatías. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Arg Cardiol.* 2015;83(1115):1-104. <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2015/06/consenso-valvulopatias-suplemento-2-2015.pdf>.
2. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve First Human Case Description. *Circulation.* 2002;106:3006-3008. doi:10.1161/01.CIR.0000047200.36165.B8
3. Agatiello C, Candiello A, Seropian I, y col. Consenso del implante valvular aórtico percutáneo del Colegio Argentino de Cardioangiólogos Intervencionistas 2016. *Rev Argentina Cardioangiol Interv.* 2016;7(4):194-210. doi:10.30567/RACI/201604/0194-0210
4. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Rev Esp Cardiol.* 2018;76(2):e1-e47. doi:10.5603/KP.2018.0013
5. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología y la European Association for Cardio-Thoracic surgery. Guía ESC/EACTS 2017 sobre el tratamiento de las valvulopatías. 2017;71(2):2739-2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391
6. Edwards FH, Grover FL, Shroyer ALW, et al. The Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Surgery Database: Current risk assessment. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(3):903-908. doi:10.1016/S0003-4975(97)00017-9
7. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, et al. Euroscore II. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2012;41(4):734-745. doi:10.1093/ejcts/ezs043
8. Barili F, Pacini D, Capo A, et al. Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study. *Eur Heart J.* 2013;34(1):22-29. doi:10.1093/eurheartj/ehs342
9. Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, et al. Performance of EuroSCORE II in a large US database: Implications for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2014;46(3):400-408. doi:10.1093/ejcts/ezu033
10. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. Vol 52.; 2017. doi:10.1093/ejcts/ezx324
11. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2003;24(13):1231-1243. doi:10.1016/s0195-668x(03)00201-x
12. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, et al. Aortic stenosis in the elderly: Disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: A meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(11):1002-1012. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.015

13. Webb J, Rodes-Cabau J, Fremes S, et al. Transcatheter aortic valve implantation: a Canadian Cardiovascular Society position statement. *Can J Cardiol*. 2012;28(5):520-528. doi:10.1016/j.cjca.2012.04.015
14. Lanzn J, Greenbaum A, Pilgrim t et al. Current state of alternative access for transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2018;14(AB):AB40-AB52. doi:10.4244/EIJ-D-18-00552
15. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT). Disposición 2898-15. ACURATENEO™.
16. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT). Disposición 7592-17 PORTICO.
17. Nishimura RA, O'Gara PT, Bavaria JE, et al. 2019 AATS/ACC/ASE/SCAI/STS Expert Consensus Systems of Care Document: A Proposal to Optimize Care for Patients With Valvular Heart Disease: A Joint Report of the American Association for Thoracic Surgery, American College of Cardiology, American Society o. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(6):683-707. doi:10.1016/j.echo.2019.02.016
18. Vemulapalli S, Carroll JD, Mack MJ, et al. Procedural volume and outcomes for transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2541-2550. doi:10.1056/NEJMsa1901109
19. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT). Disposición 1190-16. CoreValve™ Evolut™ R.
20. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT). Disposición 6025-16. SAPIEN XT.
21. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT). Disposición 11163-17. SAPIEN 3™.
22. Services. DOH& H. Department Of Health & Human Services. Edwards SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve. Accedido el 07-08-19 a [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf14/P140031S028a.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf14/P140031S028a.pdf). 2015. doi:10.1067/men.2000.106173
23. Food and Drug Administration. Department Of Health & Human Services. CoreValve Extreme Risk Approval Letter accedido el 06/08/19 a <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P130021>. 2014;515(d):1-8. [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf13/P130021a.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf13/P130021a.pdf).
24. Administration F and D. Department Of Health & Human Services. CoreValve Evolut R / CoreValve Evolut PRO. Accedido el. 2019. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
25. Alfie V, Alcaraz A, Pichon-Riviere A y col. Implante valvular aórtico por cateterismo en estenosis aórtica severa. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 686, Buenos Aires, Argentina. Octubre. 2018:1-23.
26. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6:1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

27. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;4(336):924-926.
28. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE: going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336:1049-1051.
29. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097
30. Urrutia G, Bonfill X. Declaracion PRISMA: una propuesta para mejorar la publicacion de las revisiones sistematicas y metaanálisis. *Med Clin*. 2010;135(11):507-511. doi:10.1016/j.medcli.2010.01.015
31. Liu Z, Kidney E, Bem D, et al. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in high surgical risk patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(5):1-14. doi:10.1371/journal.pone.0196877
32. Lazkani M, Singh N, Howe C, et al. An updated meta-analysis of TAVR in patients at intermediate risk for SAVR. *Cardiovasc Revascularization Med*. 2018;20(1):57-69. doi:10.1016/j.carrev.2018.04.001
33. Saleem S, Younas S, Syed MA. Meta-Analysis Comparing Transcatheter Aortic Valve Implantation to Surgical Aortic Valve Replacement in Low Surgical Risk Patients. *Am J Cardiol*. 2019;124(8):1257-1264. doi:10.1016/j.amjcard.2019.07.029
34. Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, et al. Health-related quality of life after transcatheter aortic valve replacement in inoperable patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. 2011;124(18):1964-1972. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040022
35. Leon MB, Smith CR, Mack M et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery.PARTNER Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597-1607. doi:10.1056/NEJMoa1109071
36. Makkar RR, Fontana GP, Jiliahawi H et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1696-1704.
37. Kapadia SR, Tuzcu EM, Makkar RR, et al. Long-term outcomes of inoperable patients with aortic stenosis randomly assigned to transcatheter aortic valve replacement or standard therapy. *Circulation*. 2014;130(17):1483-1492. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009834
38. 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(9986):2485-2491. doi:10.1016/S0140-6736(15)60290-2
39. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, et al. Development and evaluation of the Kansas City cardiomyopathy questionnaire: A new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(5):1245-1255. doi:10.1016/S0735-1097(00)00531-3

40. Comín-Colet J, Garin O, Lupón J, et al. Validación de la versión española del Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(1):51-58. doi:10.1016/j.recesp.2010.10.003
41. Ware JJ, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996;34(3):220-233. doi:10.1097/00005650-199603000-00003
42. Ware JEJ, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-483.
43. Gemma, Ferrer M, Rajmil L, et al. Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria. *Gac Sanit*. 2005;19(2):135-150. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-91112005000200007](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112005000200007).
44. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2011;364:2187-2198.
45. Reynolds MR, Magnuson EA, Wang K, et al. Health-related quality of life after transcatheter or surgical aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: Results from the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscatheterER Valve) trial (Cohort A). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(6):548-558. doi:10.1016/j.jacc.2012.03.075
46. Lindman BR, Pibarot P, Arnold S V., et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with diabetes and severe aortic stenosis at high risk for surgery: An analysis of the PARTNER trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(11):1090-1099. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.057
47. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al. Two-Year Outcomes after Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1686-1695. doi:10.1056/NEJMoa1200384
48. 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(9986):2477-2484. doi:10.1016/S0140-6736(15)60308-7
49. Miller DC, Blackstone EH, Mack MJ, et al. Transcatheter (TAVR) versus surgical (AVR) aortic valve replacement: occurrence, hazard, risk factors, and consequences of neurologic events in the PARTNER trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(4):832-843.e13. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.01.055
50. Hahn RT, Pibarot P, Stewart W et al. Comparison of Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement in Severe Aortic Stenosis A Longitudinal Study of Echocardiography Parameters in Cohort A of the PARTNER Trial ( Placement of Aortic. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(25):2514-2521. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.087
51. Pibarot P, Weissman NJ, Stewart WJ, et al. Incidence and sequelae of prosthesis-patient mismatch in transcatheter versus surgical valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: a PARTNER trial cohort--a analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(13):1323-1334. doi:10.1016/j.jacc.2014.06.1195
52. Généreux P, Cohen DJ, Williams MR, et al. Bleeding complications after surgical aortic valve replacement compared with transcatheter aortic valve replacement: Insights from the PARTNER i trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(11):1100-1109. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.058

53. Elmariah S, Palacios IF, McAndrew T, et al. Outcomes of transcatheter and surgical aortic valve replacement in high-risk patients with aortic stenosis and left ventricular dysfunction: results from the Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) trial (cohort A). *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6(6):604-614. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000650
54. Greason KL, Mathew V, Suri RM, et al. Lindman. Transcatheter versus Surgical Aortic Valve Replacement. *JACC* 2014. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(1):1-8. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.02.079
55. Williams M, Kodali SK, Hahn RT, et al. Sex-related differences in outcomes after transcatheter or surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis: Insights from the PARTNER Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(15):1522-1528. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.036
56. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med.* 2014;370(19):1790-1798. doi:10.1056/NEJMoal400590
57. Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, et al. 2-Year Outcomes in Patients Undergoing Surgical or Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(2):113-121. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.017
58. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, et al. 3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(22):2565-2574. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.506
59. Reardon MJ, Kleiman NS, Adams DH, et al. Outcomes in the Randomized CoreValve US Pivotal High Risk Trial in Patients With a Society of Thoracic Surgeons Risk Score of 7% or Less. *JAMA Cardiol.* 2016;1(8):945-949. doi:10.1001/jamacardio.2016.2257
60. Arnold SA, Reynolds M, Wang K et al. Health Status After Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis at Increased Surgical Risk. Results From the CoreValve US Pivotal Trial. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2015;8(9):1207-1217. doi:10.1016/j.jcin.2015.04.018
61. Chambers JB, Prendergast B, lung B, et al. Standards defining a "Heart Valve Centre": ESC working group on valvular heart disease and European association for cardiothoracic surgery viewpoint. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2017;52(3):418-424. doi:10.1093/EJCTS/EZX283
62. Decision Memo for Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR) (CAG-00430R). June 21, 2019. Accedido el 24-08-2019 a [https://www.nlm.nih.gov/nichsr/stats\\_tutorial/section4/ex6\\_CMS.html](https://www.nlm.nih.gov/nichsr/stats_tutorial/section4/ex6_CMS.html).
63. Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina (INDEC). Accedido el 27/09/2019 a <https://www.indec.gob.ar/>.
64. Plataforma Modelo Impacto Presupuestario. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. (IECS). Accedido a <http://www.iecs.org.ar/modelo-de-impacto-presupuestario-castellano/>.
65. Indraratna P, Ang SC, Gada H, et al. Systematic review of the cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(2):509-514. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.10.023

66. Baron SJ, Wang K, House JA, et al. Cost-Effectiveness of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients with Severe Aortic Stenosis at Intermediate Risk: Results from the PARTNER 2 Trial. *Circulation*. 2019;139(7):877-888. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035236
67. Orlando R, Pennant M, Rooney S, et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for aortic stenosis in patients who are high risk or contraindicated for surgery: A model-based economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2013;17(33):1-86. doi:10.3310/hta17330
68. Kodera S, Kiyosue A, Ando J, Komuro I. Cost effectiveness of transcatheter aortic valve implantation in patients with aortic stenosis in Japan. *J Cardiol*. 2018;71(3):223-229. doi:10.1016/j.jjcc.2017.10.008
69. Maluenda G, Sepúlveda E, Alfaro M, et al. Costo-Efectividad de Reemplazo Valvular Aórtico Percutáneo vs Terapia Conservadora en la Estenosis Aórtica de muy alto riesgo en un centro terciario chileno. *Rev Chil Cardiol*. 2015;34(1):11-17. doi:10.4067/s0718-85602015000100001
70. Goodall G, Lamotte M, Ramos M, et al. Cost-effectiveness analysis of the SAPIEN 3 TAVI valve compared with surgery in intermediate-risk patients. *J Med Econ*. 2019;22(4):289-296. doi:10.1080/13696998.2018.1559600
71. Tarride J-E, Luong T, Goodall G, et al. A Canadian cost-effectiveness analysis of SAPIEN 3 transcatheter aortic valve implantation compared with surgery, in intermediate and high-risk severe aortic stenosis patients. *Clin Outcomes Res*. 2019;11:477-486. doi:10.2147/ceor.s208107
72. Ministerio de Salud. Salud Publica. Resolucion 201/2002. Accedido el 22/06/19 a <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/70000-74999/73649/norma.htm>. 2002.
73. Superintendencia de Servicios de Salud. Resolución 46/2017 - Sistema Único de Reintegro (S.U.R). Accedido el 23/06/2019 a <https://www.boletinoficial.gob.ar/#!DetalleNormaBusquedaAvanzada/anexos/158769/20170208>. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
74. CONITEC. Implante por Cateter de Bioprótese Valvar Aórtica (TAVI) para o Tratamento da Estenose Valvar Aórtica Grave em Pacientes Inoperáveis. *Relatório Recom da Comissão Nac Inc Tecnol no SUS - CONITEC*. 2013:37. <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/sctie>.
75. Ministerio de salud (MINSAL). Listado de prestaciones específicas. ANEXO DECRETO RÉGIMEN DE GARANTÍAS EXPLÍCITAS EN SALUD 2016-2018. *List Prestac específicas GES*.:511. [https://www.consalud.cl/cs/groups/public/documents/document/aw9u/zxnf/-edisp/listado\\_de\\_prestaciones\\_ges.pdf](https://www.consalud.cl/cs/groups/public/documents/document/aw9u/zxnf/-edisp/listado_de_prestaciones_ges.pdf).
76. Ministerio de Salud. Gobierno de Colombia. POS pópuli. Reemplazo de la válvula aórtica vía percutánea (endovascular). Código CUPS: 352103 Accedido el 28/07/2019. :55.
77. Fondo Nacional de Recursos. Técnicas. Uruguay. Accedido el 29/08/2019 a <http://www.fnr.gub.uy/tecnicas>.
78. Department of Health. Australian Government Department of Health Medicare Benefits Schedule Book Category 3. 2019;(August):1-483. <http://www.health.gov.au/mbsonline>.

79. Ho C, Argaez C. Transcatheter Aortic Valve Implantation for Patients with Severe Aortic Stenosis at Various Levels of Surgical Risk: A Review of Clinical Effectiveness. 2018;1-39. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532706/>.
80. HAS. Réévaluation des bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie artérielle transcutanée ou par voie transapicale. 2011.
81. AETNA. Transcatheter Aortic Valve Implantation - Medical Clinical Policy Bulletins | Aetna. Accedido el 28/08/2019 a [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800\\_899/0826.html#dummyLink2](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0826.html#dummyLink2). 2019.
82. NICE. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis. NICE. Accedido el 03/09/2019 a <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg586#>. 2017:1-10. [nice.org.uk/guidance/ipg586](https://www.nice.org.uk/guidance/ipg586).
83. Nishimura RA, Otto C, Bonow R, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice. Vol 135.; 2017. doi:10.1161/CIR.0000000000000503
84. Muneretto C, Alfieri O, Cesana BM, et al. A comparison of conventional surgery, transcatheter aortic valve replacement, and sutureless valves in “real-world” patients with aortic stenosis and intermediate- to high-risk profile Read at the 95th Annual Meeting of the American Association for Thoracic Surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;150(6):1570-1579. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.08.052
85. Latib A, Maisano F, Bertoldi L, et al. Transcatheter vs surgical aortic valve replacement in intermediate-surgical-risk patients with aortic stenosis: a propensity score-matched case-control study. *Am Heart J*. 2012;164(6):910-917. doi:10.1016/j.ahj.2012.09.005
86. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1-13. doi:10.1056/NEJMoa1514616
87. 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(14):1321-1331. doi:10.1056/NEJMoa1700456
88. Nielsen HHM, Klaaborg K-E, Nissen H, et al. A prospective, randomised trial of transapical transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement in operable elderly patients with aortic stenosis: the STACCATO trial. *EuroIntervention*. 2012;8(3):383-389. <https://eurointervention.pconline.com/article/a-prospective-randomised-trial-of-transapical-transcatheter-aortic-valve-implantation-vs-surgical-aortic-valve-replacement-in-operable-elderly-patients-with-aortic-stenosis-the-staccato-trial>.
89. 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(18):1695-1705. doi:10.1056/NEJMoa1814052
90. Popma JJ, Michael Deeb G, Yakubov SJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1706-1715. doi:10.1056/NEJMoa1816885
91. Waksman R, Rogers T, Torguson R, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients With Symptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2095-2105. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1033



## I. ANEXO I

### REPORTE DE ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

<b>Tabla 6.</b> Reporte de Búsqueda No. 1 Pubmed	
• Tipo de búsqueda	• Nueva / Actualización (desde 01/01/2018 en Adelante)
• Fuente	• PUBMED
• Fecha de búsqueda	• 27/07/2019
• Restricciones de lenguaje	• No aplica
• Estrategia de búsqueda	("transcatheter aortic valve replacement"[MeSH Terms] OR ("transcatheter"[All Fields] AND "aortic"[All Fields] AND "valve"[All Fields] AND "replacement"[All Fields]) OR "transcatheter aortic valve replacement"[All Fields]) OR (Transcatheter[All Fields] AND ("aorta"[MeSH Terms] OR "aorta"[All Fields] OR "aortic"[All Fields]) AND OT[All Fields] AND TAVI[All Fields]) OR TAVR[All Fields] OR (("aortic valve"[MeSH Terms] OR ("aortic"[All Fields] AND "valve"[All Fields]) OR "aortic valve"[All Fields]) AND Implant[All Fields]) OR (("aortic valve"[MeSH Terms] OR ("aortic"[All Fields] AND "valve"[All Fields]) OR "aortic valve"[All Fields]) AND Replace[All Fields]) AND (("aortic valve stenosis"[MeSH Terms] OR ("aortic"[All Fields] AND "valve"[All Fields] AND "stenosis"[All Fields]) OR "aortic valve stenosis"[All Fields]) OR (Valve[All Fields] AND Stenos[All Fields]))
• Número de referencias RECUPERADAS	• Se recuperaron 1380 resultados

<b>Tabla 7.</b> Reporte de Búsqueda No. 2 TripDataBase	
• Tipo de búsqueda	• Nueva
• Fuente	• TripDataBase
• Fecha de búsqueda	• 27/07/2019
• Restricciones de lenguaje	• No aplica
• Estrategia de búsqueda	• (Valvular Heart Disease) (transcatheter aortic valve implantation) (Surgical Aortic-Valve Replacement) (mortality)
• Número de referencias RECUPERADAS	• Se recuperaron 16 resultados

<b>Tabla 8.</b> Reporte de Búsqueda No. 3 Cochane	
• Tipo de búsqueda	• Nueva
• Fuente	• Cochane
• Fecha de búsqueda	• 27/07/2019
• Restricciones de lenguaje	• No aplica
• Estrategia de búsqueda	• Aortic Valve OR Transcatheter Aortic Valve Replacement AND mortality
• Número de referencias RECUPERADAS	• Se recuperaron 43 resultados

<b>Tabla 9.</b> Reporte de Búsqueda No. 4 CRD (Centre for Reviews and Dissemination)	
• Tipo de búsqueda	• Nueva
• Fuente	• CRD (Centre for Reviews and Dissemination)
• Fecha de búsqueda	• 13/08/2019
• Restricciones de lenguaje	• No aplica
• Estrategia de búsqueda	• Transcatheter Aortic Valve Replacement
• Número de referencias RECUPERADAS	• Se recuperaron 9 resultados

<b>Tabla 10.</b> Reporte de Búsqueda No. 5LILACS	
• Tipo de búsqueda	• Nueva
• Fuente	• LILACS
• Fecha de búsqueda	• 27/07/2019
• Restricciones de lenguaje	• No aplica
• Estrategia de búsqueda	• Implante Valvular Aórtico Percutáneo
• Número de referencias RECUPERADAS	• Se recuperaron 43 resultados

<b>Tabla 11.</b> Reporte de Búsqueda No. 6PROSPERO (International prospectiveregister of systematicReviews)	
• Tipo de búsqueda	• Nueva
• Fuente	• PROSPERO (International prospective register of systematic Reviews)
• Fecha de búsqueda	• 27/07/2019
• Restricciones de lenguaje	• No aplica
• Estrategia de búsqueda	• Transcatheter Aortic Valve Replacement
• Número de referencias RECUPERADAS	• 51

## II. ANEXO II

**Tabla 12. LISTA DE COMPROBACIÓN PRISMA<sup>29</sup>**, para la evaluación de la calidad de la evidencia de las revisiones sistemáticas incluidas en el presente informe.

Check List PRISMA Revisiones Sistemáticas		Bajo Riesgo	Intermedio Riesgo	Alto Riesgo	Inoperables	
		29/07/19	15/08/19	10/05/18	10/05/18	
<b>TÍTULO</b>		Saleem. R. MA 2019	Lazkani. RS MA 2018	Liu. RS MA 2018	Liu. RS MA 2018	
<b>Título</b>	1	<input type="checkbox"/> Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos.	ok	ok	ok	ok
<b>RESUMEN</b>						
<b>Resumen estructurado</b>	2	Facilitar un RESUMEN ESTRUCTURADO que incluya, según corresponda:				
		<input type="checkbox"/> antecedentes;	ok	ok	ok	ok
		<input type="checkbox"/> objetivos;	ok	ok	ok	ok
		<input type="checkbox"/> fuente de los datos;	ok	ok	ok	ok
		<input type="checkbox"/> criterios de elegibilidad de los estudios,	ok	ok	ok	ok
		<input type="checkbox"/> participantes e intervenciones;	ok	ok	ok	ok
		<input type="checkbox"/> evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados;	ok	ok	ok	ok
		<input type="checkbox"/> limitaciones;	ok	ok	ok	ok
		<input type="checkbox"/> conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales;	ok	ok	ok	ok
<input type="checkbox"/> Número de registro de la revisión sistemática.	ok	ok	ok	ok		
<b>INTRODUCCIÓN</b>						
<b>Justificación</b>	3	<input type="checkbox"/> Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.	ok	ok	ok	ok
<b>Objetivos</b>	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes:				
		<input type="checkbox"/> Intervenciones,	ok	ok	ok	ok
		<input type="checkbox"/> Comparaciones,	ok	ok	ok	ok
		<input type="checkbox"/> Resultados y	ok	ok	ok	ok
<input type="checkbox"/> Diseño de los estudios (PICOS).	ok	ok	ok	ok		
<b>MÉTODOS</b>						
<b>Protocolo y registro</b>	5	<input type="checkbox"/> Indicar si existe un protocolo de revisión al se pueda acceder (por ejemplo, dirección web) y,	ok	ok	ok	ok
		<input type="checkbox"/> Sí está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.	ok	ok	ok	ok
<b>Criterios de elegibilidad</b>	6	<input type="checkbox"/> Especificar las características de los estudios (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y	no	ok	ok	ok
		<input type="checkbox"/> De las características (por ejemplo, años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.	ok	ok	ok	ok
<b>Fuentes de información</b>	7	<input type="checkbox"/> Describir todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos y periodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y	ok	ok	ok	ok
		<input type="checkbox"/> Fecha de la última búsqueda realizada.	ok	ok	ok	ok
<b>Búsqueda</b>	8	<input type="checkbox"/> Estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados de tal forma que pueda ser reproducible.	no	no	ok	ok
<b>Selección de los estudios</b>	9	<input type="checkbox"/> Proceso de selección de los estudios (por ejemplo, el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y,	ok	ok	ok	ok
		<input type="checkbox"/> Cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis).	ok	ok	ok	ok

<b>Proceso de recopilación de datos</b>	<b>10</b>	<input type="checkbox"/> Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo, formularios dirigidos, por duplicado y de forma independiente) y	ok	ok	ok	ok
		<input type="checkbox"/> Cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.	ok	ok	ok	ok
<b>Lista de datos</b>	<b>11</b>	<input type="checkbox"/> Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.	ok	ok	ok	ok
<b>Riesgo de sesgo en los estudios individuales</b>	<b>12</b>	<input type="checkbox"/> Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y	ok	ok	ok	ok
		<input type="checkbox"/> Cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.	ok	ok	ok	ok
<b>Medidas de resumen</b>	<b>13</b>	<input type="checkbox"/> Especificar las principales medidas de resumen (por ejemplo, razón de riesgos o diferencia de medias).	ok	ok	ok	ok
<b>Síntesis de resultados</b>	<b>14</b>	<input type="checkbox"/> Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, si se hiciera, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I <sup>2</sup> ) para cada metaanálisis.	ok	ok	ok	ok

<b>Riesgo de sesgo entre los estudios</b>	<b>15</b>	<input type="checkbox"/> Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación o comunicación selectiva).	ok	ok	ok	ok
<b>Análisis adicionales</b>	<b>16</b>	<input type="checkbox"/> Describir los métodos adicionales de análisis (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), si se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados.	no	ok	ok	ok
<b>RESULTADOS</b>						
<b>Selección de estudios</b>	<b>17</b>	<input type="checkbox"/> Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.	ok	ok	ok	ok
<b>Características de los estudios</b>	<b>18</b>	Para cada estudio presentar las:				
		<input type="checkbox"/> Características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y	no	ok	ok	ok
		<input type="checkbox"/> Proporcionar las citas bibliográficas.	ok	ok	ok	ok
<b>Riesgo de sesgo en los estudios</b>	<b>19</b>	<input type="checkbox"/> Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12).	ok	ok	ok	ok
<b>Resultados de los estudios individuales</b>	<b>20</b>	Para cada resultado considerado para cada estudio (beneficios o daños), presentar:	ok		ok	ok
		<input type="checkbox"/> a) el dato resumen para cada grupo de intervención y	ok	ok	ok	ok
		<input type="checkbox"/> b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot).	ok	ok	ok	ok
<b>Síntesis de los resultados</b>	<b>21</b>	<input type="checkbox"/> Presentar resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.	ok	ok	ok	ok
<b>Riesgo de sesgo entre los estudios</b>	<b>22</b>	<input type="checkbox"/> Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).	ok	ok	ok	ok
<b>Análisis adicionales</b>	<b>23</b>	<input type="checkbox"/> Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-rregresión [ver ítem 16])	ok	ok	ok	ok
<b>DISCUSIÓN</b>						
<b>Resumen de la evidencia</b>	<b>24</b>	<input type="checkbox"/> Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal;	ok	ok	ok	ok
		<input type="checkbox"/> considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo, proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud).	no	ok	ok	ok
<b>Limitaciones</b>	<b>25</b>	<input type="checkbox"/> Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y	ok	ok	ok	ok
		<input type="checkbox"/> De la revisión (por ejemplo, obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva).	ok	ok	ok	ok
<b>Conclusiones</b>	<b>26</b>	<input type="checkbox"/> Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicaciones para la futura investigación.	ok	ok	ok	ok
<b>FINANCIACIÓN</b>						
<b>Financiación</b>	<b>27</b>	<input type="checkbox"/> Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ejemplo, aporte de los datos), así como el	ok	ok	OK	OK
		<input type="checkbox"/> Rol de los financiadores en la revisión sistemática.	OK	OK	OK	OK

## I. ANEXO III

A Favor de CRVAo



Sin diferencias estadísticamente significativas



A favor de TAVI



**Tabla 13. Tabla de estudios y puntos finales evaluados para pacientes con EAo severa sintomática y riesgo quirúrgico extremo - inoperables (STS > 15% a los 30 días).**

Estudio	Características del estudio (diseño, población (n))	Pacientes con estenosis aórtica severa sintomática	Intervención	Comparador	Puntos finales evaluados (primarios y secundarios)	Resultados	Consideraciones/ Comentarios
Liu Z, et al <sup>31</sup> . <i>Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in high surgical risk patients: A systematic review and meta-analysis.</i>	RS - MA (7 ECA <sup>34,35,36,37,38</sup> de superioridad; multicéntrico en EE.UU., Canadá y Alemania)	Quirúrgicamente inoperable (n = 358)	Válvula con balón expandible Válvula Edwards SAPIEN Via transfemorales	Tratamiento de sostén	MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS <sup>36,37,38</sup>	HR 0,58 (IC95% 0,36 a 0,92; p 0,02)	Seguimiento a 1 año <sup>36</sup>
						HR 0,50 (IC 95% 0,39 a 0,65; p <0,001)	Seguimiento a 2 años <sup>36</sup>
						HR 0,53 (IC95% 0,41 a 0,68; p 0,001)	Seguimiento a 3 años <sup>37</sup>
						HR 0,50 (IC 95%: 0,39 a 0,65; p<0,001)	Seguimiento a 5 años <sup>38</sup>
					MORTALIDAD CARDÍACA <sup>36,37,38</sup>	2,6% vs 5,9%; p 0,09	a 30 días <sup>31</sup>
						HR 0,39 (IC95% 0,27 a 0,56; p <0,001)	Seguimiento a 1 año <sup>36</sup>
						HR 0,44 (IC95% 0,32 a 0,60; p <0,001)	Seguimiento a 2 años <sup>36</sup>
						HR 0,41 (IC95% 0,30 a 0,56; p 0,001)	Seguimiento a 3 años <sup>37</sup>
					CALIDAD DE VIDA. KCCQ <sup>34</sup>	DM 13,3 puntos más alto (IC95% 7,6 a 19,0, p <0,001)	Seguimiento a 1 mes <sup>34</sup>
						DM 20,8 puntos más alto (IC95% 14,7 a 27,0, p <0,001)	Seguimiento a 6 meses <sup>34</sup>
						DM 26 puntos más alto (IC95% 18,7 a 33,3, p <0,001)	Seguimiento a 1 año <sup>34</sup>
					CALIDAD DE VIDA. SF-12 <sup>34</sup>	CoF: DM 4,5 puntos (IC95% 2,5 a 6,6, p <0,001)	Seguimiento a 1 mes <sup>34</sup>
						CoM: DM 0,6 puntos (IC95% -1,5 a 2,6, p 0,61)	
						CoF: DM 5,5 puntos (IC95% 3,0 a 7,9, p <0,001)	Seguimiento a 6 meses <sup>34</sup>
						CoM: DM 3,2 puntos (IC95% 1,1 a 5,3, p 0,003)	
					CLASE FUNCIONAL <sup>36,37,38</sup> de NYHA	CoF: DM 5,7 puntos (IC95% 2,8 a 8,5, p <0,001)	Seguimiento a 1 año <sup>34</sup>
						CoM: DM 6,4 puntos (IC95% 3,5 a 9,4, p <0,001)	
						CF III-IV (23,7% vs. 60,8%, p < 0,001)	Seguimiento a 1 año <sup>36</sup>
					ACV <sup>31,38</sup>	CF III-IV (16,8% vs. 57,5%, p < 0,001)	Seguimiento a 2 años <sup>36</sup>
						CF III-IV (70,3% vs. 95,2%, p < 0,001)	Seguimiento a 3 años <sup>37</sup>
						CF I-II (85,7% vs 60%, p < 0,001) RR 1,42, IC95% 0,69 a 2,95; p 0,14)	Seguimiento a 5 años <sup>38</sup>
					SANGRADO MAYOR <sup>31,36</sup>	HR 1,39 (IC95% 0,62 a 3,11; p 0,55)	Seguimiento a 5 años <sup>38</sup>
						11,2% vs 5,5%, (p 0,06)	Seguimiento a 1 año <sup>31</sup>
						HR 2,79; IC 95%: 1,25 a 6,22; p 0,009 HR 2,81; IC 95%: 1,26 a 6,26; p 0,012)	Seguimiento a 2 años <sup>31</sup> Seguimiento a 3 años <sup>31</sup>
					COMPLICACIONES VASCULARES MAYORES <sup>31</sup>	HR 1,39 (IC95% 0,62 a 3,11; p 0,55)	Seguimiento a 5 años <sup>38</sup>
						24,2% vs 14,9%; p 0,04	Seguimiento a 1 año <sup>31</sup>
					RE-HOSPITALIZACIÓN <sup>31</sup>	28,9% vs 20,1%; p 0,09	Seguimiento a 2 años <sup>36</sup>
						32,0% vs 32,9%; p 0,92	Seguimiento a 3 años <sup>31</sup>
HR 8,27 (IC 95% 2,92 a 23,44; p 0,01)	Seguimiento a 3 años <sup>31</sup>						
INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO <sup>31,36,37</sup>	27,0% vs 53,9%; p < 0,001	Seguimiento a 1 año <sup>31</sup>					
	HR 0,41 (IC 95% 0,30 a 0,58; p < 0,01) (35,0% vs 72,5%; p < 0,001)	Seguimiento a 2 años <sup>31</sup>					
	43,5% vs 75,5%; p < 0,001	Seguimiento a 3 años <sup>31</sup>					
	47,6% vs 87,3%; p < 0,001	Seguimiento a 5 años <sup>31</sup>					
Colocación MARCAPASO PERMANENTE <sup>31,36,37</sup>	0,8% vs 0,7%; p 0,91	Seguimiento a 1 año <sup>36</sup>					
	1,6% vs 2,5%; p 0,65	Seguimiento a 2 años <sup>36</sup>					
	4,1% vs 2,5%; p 0,59	Seguimiento a 3 años <sup>37</sup>					
ENDOCARDITIS <sup>31,36,37</sup>	4,7% vs 8,6%; p 0,15	Seguimiento a 1 año <sup>36</sup>					
	6,4% vs 8,6%; p 0,47	Seguimiento a 2 años <sup>36</sup>					
	7,6% vs 8,6%; p 0,75	Seguimiento a 3 años <sup>37</sup>					
INSUFICIENCIA RENAL <sup>31,36,37</sup>	1,4% vs 0,8%; p 0,62	Seguimiento a 1 año <sup>36</sup>					
	2,3% vs 0,8%; p 0,32	Seguimiento a 2 años <sup>36</sup>					
	2,3% vs 0,8%; p 0,32	Seguimiento a 3 años <sup>37</sup>					
	2,3% vs 4,7%; p 0,26	Seguimiento a 1 año <sup>36</sup>					
	3,2% vs 7,6%; p 0,15	Seguimiento a 2 años <sup>36</sup>					
	3,2% vs 11,1%; p 0,08	Seguimiento a 3 años <sup>37</sup>					

RS - MA: Revisión Sistemática - Metaanálisis; HR: Hazard Ratio; RR: Riesgo Relativo; IC95%: Intervalo de Confianza del 95%; ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; DM: Diferencia de medias; CoF: Componente físico; CoM: Componente mental; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire ; SF-12, Short Form Health Survey; NYHA: New York Heart Association; CF: Clase Funcional; ACV: Accidente Cerebro Vascular; vs: versus (\*) Meta-análisis

**Tabla 14. Tabla de estudios y puntos finales evaluados para pacientes con EAo severa sintomática y riesgo quirúrgico alta (STS > 8% < 15% a los 30 días).**

Estudio	Características del estudio (diseño, población (n))	Pacientes con estenosis aórtica severa sintomática	Intervención	Puntos finales evaluados (primarios y secundarios)	Resultados	Consideraciones/ Comentarios	
Liu Z, et al <sup>51</sup> . <i>Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in high surgical risk patients: A systematic review and meta-analysis.</i>	2 ECA ( <b>PARTNER IA</b> <sup>44,45,46,47,48,49,50,51</sup> ; estudio de no inferioridad; multicéntrico en EE.UU, Canadá y Alemania) y el <b>Core Valve Trial</b> (ECA de no inferioridad; multicéntricos en EE. UU)	Quirúrgicamente operable de alto riesgo (PARTNER IA n = 699, CoreValve Trial n = 795), en total 1.494 pacientes.	Válvula con balón expandible Edwards SAPIEN Vía transfemoral (VTF) o Vía trasapical (VTA)	Cirugía Reemplazo Valvular Aórtica (CRVAo)	MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS <sup>51(*)</sup>	HR 1,03 (IC95% 0,82 a 1,29), p 0,41	Seguimiento a 2 años <sup>51</sup>
						HR 0,97 (IC 95%: 0,83 a 1,12); p 0,63	Seguimiento a 5 años <sup>48</sup>
					MORTALIDAD por todas las causas (vía acceso trasapical <sup>48</sup> )	HR 1,37 (IC95% 0,98 a 1,92), p 0,07	Seguimiento a 5 años <sup>48</sup>
					MORTALIDAD por todas las causas (vía acceso transfemoral <sup>48</sup> )	HR 0,91 (IC95% 0,72 a 1,14), p 0,41	Seguimiento a 5 años <sup>51</sup>
					MORTALIDAD CARDIOVASCULAR <sup>44,48,56,57</sup> (*)	RR 0,90 (IC95% 0,52 a 1,56); p0,51(*)	Seguimiento a 30 días <sup>44,56</sup>
						RR 1,05 (IC95% 0,79 a 1,39); p0,39 (*)	Seguimiento a 1 año <sup>44,56</sup>
						RR 1,03 (IC 95% 0,82 a 1,29); p 0,35	Seguimiento a 2 años <sup>44,57</sup>
						RR 0,99 (IC95% 0,76 a 1,29); p0,96	Seguimiento a 3 años <sup>58</sup>
						RR 1,21, IC 95% 1,00 a 1,45); p 0,05	Seguimiento a 5 años <sup>48</sup>
					CALIDAD DE VIDA. KCCQ <sup>45,60</sup> (vía de acceso transfemoral) (*)	DM 14,84 (IC95% 8,47 a 21,21), p < 0,001	Seguimiento a 1 mes <sup>45,60</sup>
						DM 2,16 (IC95% -1,80 a 6,12), p 0,28	Seguimiento a 6 meses <sup>45,60</sup>
						DM 12,20 (IC95% -7,69 a 32,10), p 0,23	Seguimiento a 12 meses <sup>45,60</sup>
					CALIDAD DE VIDA. KCCQ <sup>45,60</sup> (vía de acceso NO transfemoral) (*)	DM -0,56 (IC95% -8,70 a 7,58), p 0,89	Seguimiento a 1 mes <sup>45,60</sup>
						DM -1,38 (IC95% -8,90 a 6,14), p 0,72	Seguimiento a 6 meses <sup>45,60</sup>
						DM -2,43 (IC95% -23,49 a 18,63), p 0,82	Seguimiento a 12 meses <sup>45,60</sup>
					CALIDAD DE VIDA. SF-12 Vía Transfemoral <sup>45</sup>	CoF: DM 0,41 puntos (IC95% -2,8 a 2,0, p 0,77)	Seguimiento a 1 año <sup>45</sup>
						CoM: DM 0,4 puntos (IC95% -1,8 a 2,7, p 0,69)	
						CoF: DM 0,1 (IC95% -2,0 a 2,2, p 0,93)	
						CoM: DM 0,8 (IC95% -1,3 a 3,0, p 0,46)	
					CALIDAD DE VIDA. SF-12 Vía Transapical <sup>45</sup>	CoF: DM 6,1 (IC95% 5,9 a 18,1, p 0,32)	Seguimiento a 1 año <sup>45</sup>
						CoM: DM 0,2 puntos (IC95% -3,5 a 3,8, p 0,92)	
					CALIDAD DE VIDA. SF-12 Vía No Transfemoral <sup>60</sup>	CoF: DM 2,9 puntos (IC95% -1,9 a 7,8), p 0,24)	Seguimiento a 1 año <sup>60</sup>
						CoM: DM 1,3 puntos, (IC95% -3,7 a 6,3, p 0,61)	
					CLASE FUNCIONAL <sup>48,56</sup> de NYHA	CF I- I: 13,4% vs 32,6%, p < 0,01	Seguimiento a 30 días <sup>56</sup>
						CF I-II: 85,7% vs 81,4%, p 0,85	Seguimiento a 5 años <sup>48</sup>
						RR 1,04 (IC 95%: 0,92 a 1,18)	
					ACV MAYOR <sup>44,49,56,57,58</sup> (*)	RR 1,57 (IC95% 0,88 a 2,82); p 0,13	Seguimiento a 30 días <sup>44,56</sup>
						RR 1,11 (IC95% 0,58 a 2,15); p 0,75	Seguimiento a 3 años <sup>49,58</sup>
					ACV GLOBAL <sup>44,47,48,49,56,57,58</sup> (*)	RR 1,26 (IC95% 0,56 a 2,83); p 0,57	Seguimiento a 30 días <sup>44,56</sup>
						RR 1,13 (IC95% 0,68 a 1,87); p 0,65	Seguimiento a 5 años <sup>48</sup>
COMPLICACIONES VASCULARES MAYORES (*)	RR 3,04 (IC95% 0,62 a 15,01); p 0,17(*)	Seguimiento a 30 días <sup>51</sup>					
	RR 1,46 (IC95% 0,63 a 3,41); p 0,38(*)	Seguimiento a 1 año <sup>51</sup>					
	RR 1,92 (IC95% 0,90 a 4,11); p 0,38(*)	Seguimiento a 2 años <sup>51</sup>					
	RR 1,53 (IC95% 0,55 a 4,25); p 0,19	Seguimiento a 3 años <sup>51</sup>					
	RR 1,77 (IC95% 0,75 a 4,25); p 0,19	Seguimiento a 5 años <sup>51</sup>					
HEMORRAGIAS GRAVES <sup>44,47,48,56,57</sup> (*)	RR 0,67 (IC95% 0,36 a 1,25); p 0,21	Seguimiento a 30 días <sup>44,56</sup>					
	RR 0,73 (IC95% 0,48 a 1,12); p 0,15	Seguimiento a 1 año <sup>44,56</sup>					
	RR 0,78 (IC95% 0,54 a 1,13); p 0,19	Seguimiento a 2 años <sup>47,57</sup>					
	RR 0,92 (IC95% 0,75 a 1,12); p 0,38	Seguimiento a 3 años <sup>58</sup>					
	RR 0,73 (IC95% 0,57 a 0,95); p 0,02	Seguimiento a 5 años <sup>48</sup>					
DESAJUSTE PROTÉSICO SEVERO <sup>50</sup> (*)	13,9% vs 17,9%, p 0,008	Seguimiento a 30 días <sup>50</sup>					
	19,4% vs 22,5%, p 0,019	Seguimiento a 2 años <sup>50</sup>					
REGURGITACION AÓRTICA MODERADA-SEVERA <sup>44,48,50,58,59,60</sup> (*)	RR 10,07 (IC95% 4,40 a 23,02); p < 0,001	Seguimiento a 30 días <sup>48,56</sup>					
	RR 4,99 (IC95 2,25 a 11,04); p < 0,001	Seguimiento 1 año <sup>50,56</sup>					
	RR 15,13 (IC95% 2,02 a 113,36); p 0,008	Seguimiento 2 años <sup>50</sup>					
	RR 19,93 (IC95 1,19 a 332,48); p 0,04	Seguimiento 3 años <sup>58</sup>					

# IMPLANTE TRANSCATÉTER DE VÁLVULA AÓRTICA EN LA ESTENOSIS AÓRTICA SEVERA

					INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO <sup>44,48,49,56,57,58(*)</sup>	RR 0,72 (IC95% 0,17 a 2,94); p 0,64	Seguimiento a 30 días <sup>44,56</sup>
						RR 1,18 (IC95% 0,42 a 3,29); p 0,76	Seguimiento a 1 año <sup>44,56</sup>
						RR 0,51 (IC95% 0,06 a 4,05); p 0,52	Seguimiento a 2 años <sup>47,57</sup>
						RR 1,14 (IC95% 0,45 a 2,94); p 0,78	Seguimiento a 3 años <sup>58</sup>
						RR 0,46 (IC95% 0,16 a 1,31); p 0,14	Seguimiento a 5 años <sup>48</sup>
					Colocación MARCAPASO PERMANENTE <sup>44,48,56,58(*)</sup>	RR 1,94 (IC95% 0,70 a 5,34); p 0,20	Seguimiento a 30 días <sup>44,56</sup>
						RR 1,75 (IC95% 0,94 a 3,25); p 0,08	Seguimiento a 1 año <sup>44,56</sup>
						RR 1,77 (IC95% 0,95 a 3,30); p 0,07	Seguimiento a 2 años <sup>44,56</sup>
						RR 2,26 (IC95% 1,64 a 3,11); p < 0,001	Seguimiento a 3 años <sup>58</sup>
						RR 1,23 (IC95% 0,72-2,09); p 0,45	Seguimiento a 5 años <sup>48</sup>
					DISFUNCION RENAL AGUDA <sup>3</sup>	RR 0,43 (IC95% 0,27 a 0,69)	Seguimiento a 1 año <sup>31</sup>
						RR 0,43 (IC95% 0,27 a 0,69)	Seguimiento a 1 año <sup>31</sup>
						RR 0,45 (IC95% 0,29 a 0,72)	Seguimiento a 2 años <sup>31</sup>
						RR 0,45 (IC95% 0,29 a 0,72); p < 0,001	Seguimiento a 3 años <sup>31</sup>

RS - MA: Revisión Sistemática - Metaanálisis; HR: Hazard Ratio; RR: Riesgo Relativo; IC95%: Intervalo de Confianza del 95%; ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; DM: Diferencia de medias; CoF: Componente físico; CoM: Componente mental; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; SF-12: Short Form Health Survey; NYHA: New York Heart Association; CF: Clase Funcional; ACV: Accidente Cerebro Vascular; vs: versus (\*) Meta-análisis

**Tabla 15. Tabla de estudios y puntos finales evaluados para pacientes con EAo severa sintomática y riesgo quirúrgico Intermedio (STS > 4% < 8% a los 30 días)**

Estudio	Características del estudio (diseño, población (n))	Pacientes con EAo severa sintomática	Intervención	Puntos finales evaluados (primarios y secundarios)	Resultados	Consideraciones/Comentarios	
Lazkani et al <sup>62</sup> . An updated meta-analysis of TAVR in patients at intermediate risk for SAVR	Revisión sistemática metaanálisis 11 trabajos (4 ECAS y 7 estudios observacionales) Italia, Canadá, España, EE. UU., Suiza, Dinamarca y Holanda	Paciente con EAo severa riesgo intermedio (n° 5.647 pacientes)	Reemplazo valvular aórtico percutáneo válvula Sapien Edwards, Core Valve y, Evolut R de Medtronic	Cirugía de reemplazo valvular	MORTALIDAD DE TODAS LAS CAUSAS (*)	RR 1,05 (IC95% 0,79 a 1,39); p 0,74	Seguimiento a 30 días
						RR 1,00 (IC95% 0,86 a 1,17); p 0,97	Seguimiento 1 año
						RR 0,93 (IC95% 0,76 a 1,13); p 0,45	Seguimiento > 2 años
					MORTALIDAD CARDIOVASCULAR (*)	RR 1,07 (IC95% 0,75 a 1,54); p 0,71	Seguimiento a 30 días
						RR 0,93 (IC95% 0,74 a 1,17); p 0,54	Seguimiento 1 año
						RR 0,97 (IC95% 0,77 a 1,23); p 0,80	Seguimiento > 2 años
					INFARTO DE MIOCARDIO (*)	RR 0,70 (IC95% 0,41 a 1,20); p 0,19	Seguimiento a 30 días
						RR 0,95 (IC95% 0,63 a 1,45); p 0,81	Seguimiento 1 año
						RR 1,05 (IC95% 0,73 a 1,50); p 0,81	Seguimiento > 2 años
					ACV (*)	RR 0,81 (IC95% 0,62 a 1,05); p 0,11	Seguimiento a 30 días
						RR 0,90 (IC95% 0,72 a 1,13); p 0,36	Seguimiento 1 año
						RR 1,02 (IC95% 0,83 a 1,27); p 0,84	Seguimiento > 2 años
					FALLA RENAL AGUDA <sup>84,85,86,87,88(*)</sup>	RR 0,41 (IC95% 0,28 a 0,58); p < 0,001	Seguimiento 2 años <sup>84,85,86,87,88</sup>
					FIBRILACIÓN AURICULAR <sup>84,86,87(*)</sup>	RR 0,31 (IC95% 0,27 a 0,36); p < 0,001	Seguimiento 2 años <sup>84,86,87</sup>
COMPLICACIONES VASCULARES (*)	RR 4,43 (IC95% 1,61 a 12,14); p 0,004	Seguimiento 1 año					
Colocación MARCAPASO PERMANENTE (*)	RR 2,81 (IC95% 1,43 a 5,52); p 0,003	Seguimiento 1 año					
REGURGITACION SEVERA (*)	AÓRTICA	RR 2,22 (IC95% 0,56 a 8,73); p 0,25	Seguimiento a 30 días				
		RR 0,28 (IC95% 0,01 a 6,86); p 0,44	Seguimiento a 1 año				
		RR 1,62 (IC95% 0,28 a 9,35); p 0,59	Seguimiento a 2 años				
INSUFICIENCIA AÓRTICA (*)		RR 5,72 (IC95% 3,21 a 10,18; p < 0,001)	Seguimiento a 2 años				

RS - MA: Revisión Sistemática - Metaanálisis; RR: Riesgo Relativo; IC95%: Intervalo de Confianza del 95%; ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; NYHA: New York Heart Association; CF: Clase Funcional; ACV: Accidente Cerebro Vascular; AIT: Accidente Cerebrovascular Transitorio; vs: versus (\*) Meta-análisis

**Tabla 16. Tabla de estudios y puntos finales evaluados para pacientes con EAo severa sintomática y riesgo quirúrgico bajo (STS < 4% a los 30 días)**

Estudio	Características del estudio (diseño, población (n))	Pacientes con EAo severa sintomática	Intervención	Comparador	Puntos finales evaluados (primarios y secundarios)	Resultados	Consideraciones/ Comentarios
Saleem y cols <sup>33</sup> . Meta analysis comparing transcatheter aortic valve implantation to surgical Aortic valve replacement in low risk patients	Revisión sistemática metanálisis 8 trabajos (3 ECAs y 5 estudios)	Paciente con EAo severa riesgo intermedio (n° 6.686 pacientes)	Reemplazo valvular aórtico percutáneo válvula Sapien Edwards, Core Valve y, Evolut R de Medtronic	Cirugía de reemplazo valvular Aórtico	MORTALIDAD (*)	RR 0,68 (IC95% 0,45 a 1,03); p 0,07	Seguimiento a 30 días
						RR 0,89 (IC95% 0,54 a 1,47); p 0,65	Seguimiento 1 a 3 años
					EVENTOS NEUROLÓGICOS (ACV y/o AIT) (*)	RR 0,76 (IC95% 0,52 a 1,13); p 0,18	Seguimiento a 30 días
						RR 1,04 (IC95% 0,55 a 1,97); p 0,90	Seguimiento 1 a 3 años
					INFARTO DE MIOCARDIO (*)	RR 0,68 (IC95% 0,41 a 1,13); p 0,14	Seguimiento 1 a 3 años
					Colocación de MARCAPASO DESFIBRILADOR IMPLANTABLE (*)	RR 3,11 (IC95% 1,96 a 4,94); p < 0,001	Seguimiento 1 a 3 años
					REGURGITACIÓN AÓRTICA MODERADA - SEVERA (*)	RR 6,53 (IC95% 3,48 a 12,24); p < 0,001	Seguimiento 1 a 3 años
					FIBRILACIÓN AURICULAR nueva <sup>89,90,91</sup> (*)	RR 0,14 (IC95% 0,08 a 0,25); p < 0,001	Seguimiento 30 días <sup>91</sup> a 2 años <sup>90</sup>
					INSUFICIENCIA RENAL AGUDA (*)	RR 0,43 (IC95% 0,23 a 0,82); p 0,01	Seguimiento 1 a 3 años
SANGRADO	RR 0,43 (IC95% 0,27 a 0,69); p < 0,001	Seguimiento 1 a 3 años					
COMPLICACIONES VASCULARES	RR 5,29 (IC95% 1,58 a 17,70); p 0,007	Seguimiento 1 a 3 años					

RS - MA: Revisión Sistemática - Metaanálisis; RR: Riesgo Relativo; IC95%: Intervalo de Confianza del 95%; ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; NYHA: New York Heart Association; CF: Clase Funcional; ACV: Accidente Cerebro Vascular; AIT: Accidente Cerebrovascular Transitorio; vs: versus;  
(\*) Meta-análisis



### III. ANEXO IV

#### CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA

- **Cuestionario de salud Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)<sup>39</sup>**: instrumento para evaluación de la miocardiopatía, compuesto por 23 ítems en 7 dimensiones: limitación física; síntomas (estabilidad, frecuencia y gravedad); autocuidado, calidad de vida y limitación social. Las opciones de respuesta son escalas tipo Likert. La puntuación va de 0 a 100, siendo 100 el mejor estado<sup>40</sup>. Calculan dos puntuaciones resumen: el sumario clínico (Clinical Summary Score), resultado de la suma de la puntuación de los dominios limitación física y de síntomas (Total Symptom Score) y el sumario general (Overall Summary Score), que es la suma del sumario clínico y de los dominios de calidad de vida y limitación social<sup>40</sup>.
- El **SF-12<sup>41</sup>** es una versión reducida del **Cuestionario de Salud SF-36<sup>42</sup>** diseñada para usos en los que éste sea demasiado largo. El SF-12 se contesta 2 a 5 veces más rápido (SF-12 en unos 2 min. y el SF-36 entre 5 a 10 min). Compuesto por 12 ítems y 8 dimensiones, se utiliza para construir las medidas sumario física (PCS-12: función física, rol físico, dolor corporal, salud general) y mental (MCS-12: salud mental, vitalidad, función social, rol emocional)<sup>43</sup>. La puntuación va desde 0 (el peor estado de salud para esa dimensión) hasta 100 (el mejor estado de salud)<sup>45</sup>.
- El **Cuestionario de Salud SF-36<sup>42</sup>** es un cuestionario de salud genérico desarrollado en Estados Unidos y publicado en 1992, que consta de 36 preguntas que miden ocho dimensiones de la salud (función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental) y dos componentes resumen mental y físico. La puntuación va de 0 a 100, siendo 100 el mejor estado<sup>43</sup>.

## IV. ANEXO V

### ABREVIATURAS

ACV	Accidente Cerebro Vascular
AIP	Análisis de Impacto Presupuestario
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
AV	Área Valvular
AVA	Área Valvular Aórtica
BNRA	Banco Nacional de la República Argentina
CCG	Cinecoronariografía
CF	Clase Funcional
cm <sup>2</sup>	centímetro cuadrado
CoF	Componente físico
CoM	Componente mental
CRD	<i>(Centre for Reviews and Dissemination)</i>
CRVAo	Cirugía de reemplazo valvular aórtico
DM	Diferencia de media
E.	Estudio
EACTS	<i>(European Association for Cardio-Thoracic Surgery)</i> Asociación Europea de Cirugía Cardio-Torácica)
EAO	Estenosis Aórtica
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ECAs	Ensayos Clínicos Aleatorizados
ECG	Electrocardiograma
EE	Evaluaciones Económicas
EE.UU.	Estados Unidos de América
ESC	<i>(European Society of Cardiology)</i> Sociedad Europea de Cardiología
ETS	Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEVI	Fracción de Inyección del Ventriculo Izquierdo
GPC	Guías de Práctica Clínica
GRADE	<i>(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)</i>
HR	<i>(Hazard Ratio)</i> Razón de Riesgos

HT	Heart Team (Equipo del Corazón)
IAM	Infarto Agudo de Miocardio
IC95%	Intervalo de Confianza del 95%
INDEC	Instituto Nacional de Estadística y Censos
IVL	Índice volumen-latido
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
LILACS	Literatura Latinoamericana de Información en Ciencias de la Salud
m <sup>2</sup>	metro cuadrado
mismatch	Desajuste Protésico
ml	mililitro
mmHg	milímetros de mercurio
NYHA	New York Heart Association
PRISMA	<i>(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)</i>
RS	Revisión Sistemática
RS – MA	Revisión Sistemática – Metaanálisis
SF-12	Short Form Health Survey
STS	(Society of Thoracic Surgeons) Sociedad de Cirujanos Torácicos
STS-PROM	(Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality)
TAVI	(Transcatheter aortic valve implantation) Implante transcatóter de válvula aórtica
U\$S	Dólar estadounidense
VoS	Volumen Sistólico
vs	versus

