

Análisis del informe de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud sobre el implante transcatóter de la válvula aórtica

Analysis of the National Board of Health Technology Assessment Report on Transcatheter Aortic Valve Implantation

DIEGO GRINFELD¹, PABLO LAMELAS¹, ANÍBAL DAMONTE¹, RUTH HENQUIN¹, ARIEL IZCOVICH¹, RUBÉN KEVORKIAN¹, ALEJANDRO CHERRO¹

El Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación publicó el documento “Implante transcatóter de válvula aórtica en la estenosis aórtica grave”, realizado por la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC). En la conclusión se expresa que el procedimiento de remplazo valvular aórtico percutáneo (TAVI) solo debe reservarse para pacientes inoperables, y no lo recomienda para pacientes de alto, intermedio o bajo riesgos sobre la base en que la evidencia científica no es lo suficientemente fuerte (en calidad y magnitud del beneficio) para esa recomendación.

El documento sugiere adherir a la metodología GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*). Uno de los aspectos más relevantes de GRADE tiene que ver con su reproducibilidad y transparencia, comparado con otras formas de resumir la evidencia y generar recomendaciones de práctica clínica.⁽¹⁾ A pesar de eso, la recomendación de la CONETEC es opuesta a la del grupo de la Universidad de McMaster –que utiliza la misma metodología GRADE– y recomienda que el TAVI transfemoral es una indicación independiente del riesgo quirúrgico: a favor y fuerte para priorizar TAVI a partir de los 85 años, y a favor y débil para priorizar TAVI de 75 a 85 años.^(2,3) No obstante, a partir de los 75 años se debería seleccionar TAVI por sobre reemplazo quirúrgico como primera opción, independientemente del riesgo quirúrgico. La recomendación débil, pero a favor de TAVI, de 75 a 85 años se debe interpretar considerando que la mayoría de los pacientes deberían recibir TAVI, pero por situaciones particulares se recomendaría una cirugía de reemplazo valvular convencional (como la válvula aórtica bicúspide, la enfermedad coronaria multivaso asociada, las preferencias del paciente, la experiencia o los resultados locales).⁽¹⁾

La publicación de 2016 es anterior a las publicaciones de bajo riesgo quirúrgico que también fueron favorables para TAVI. El objetivo de este artículo es hacer una evaluación del documento de CONETEC sobre la base de las guías clínicas GRADE.

En la búsqueda bibliográfica de la CONETEC no queda claro por qué este documento solo se basa en revisiones sistemáticas con metaanálisis en vez de los estudios randomizados primarios como recomienda GRADE. La revisión bibliográfica para informar una guía clínica sobre la efectividad y la seguridad de una intervención debe estar basada en una revisión sistemática donde los estudios randomizados primarios son el foco de la búsqueda, no los metaanálisis.

También el documento ignoró la revisión sistemática con metaanálisis de McMaster publicada en 2016⁽⁴⁾ y otra revisión sistemática de 2019 que reporta reducción de mortalidad, accidente cerebrovascular, fibrilación auricular, disfunción renal, sangrado mayor, entre otros eventos importantes en pacientes con TAVI, independiente de riesgo quirúrgico.⁽⁵⁾

La selección de los estudios del reporte no fue realizada con criterios rigurosos. La aplicación del *checklist* de PRISMA puede dar una idea de la calidad del reporte de las revisiones sistemáticas encontradas, pero no de la calidad o las conclusiones del contenido como se sugiere en el Anexo II del reporte.

Si bien hay un diagrama de flujo de la selección de estudios, no sigue la rigurosidad sugerida por PRISMA sobre el grado de detalle de exclusión de los estudios y su racionalidad, ni da detalles sobre cuántos de estos son estudios primarios versus revisiones sistemáticas. El reporte menciona que se eligió una revisión sistemática con metaanálisis en cada estrato de riesgo para evaluar la eficacia y la seguridad de la TAVI. Este lenguaje no detalla por qué se seleccionan esas revisiones sistemáticas entre todas las encontradas. Este paso es clave y va en contra del principio GRADE sobre la transparencia y la reproducibilidad de las recomendaciones que utilizan esta metodología.⁽¹⁾

El reporte menciona el metaanálisis de Liu⁽⁶⁾ que “a cinco años de seguimiento del estudio PARTNER 1A (699 pacientes), y del *CoreValue 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, aunque en esta última tendió a favorecer a la cirugía [RR 1,21 (IC 95% 1,00 a 1,45); p 0,05]". Al evaluar el artículo original de Liu encontramos que este estimador de efecto que impresiona estadísticamente límite en contra de TAVI se basa solo en el seguimiento a 5 años de PARTNER 1A, no incluye el *US Corevalve trial* a 5 años como sugiere el párrafo mencionado del reporte de CONETEC (Liu incluye *US Corevalve* hasta 3 años, y los estimadores de 5 años solo provienen de PARTNER 1A). Al revisar PARTNER 1A original encontramos que el valor de p no es 0,05, sino 0,67 (muy lejos de ser estadísticamente límite). (7)

La razón de esta marcada discrepancia tiene que ver con que Liu y col. extrajeron los números de eventos crudos y analizaron usando riesgo relativo, un estimador de efecto que ignora censuras durante el seguimiento, como también potenciales interacciones con el tiempo que pueden ser substancialmente diferentes dada la alta tasa de mortalidad o el seguimiento imperfecto de los pacientes de alto riesgo a 5 años. Por otro lado, el estudio de Liu (mayo 2018) fue la base del reporte de CONETEC para generar las recomendaciones sobre TAVI versus cirugía a 5 años; sin embargo, no incluye datos de *US Corevalve* a 5 años, que representa la mitad de toda la información disponible en esta población. (8)

Para riesgo intermedio el reporte selecciona solo el metaanálisis de Lazkani y col. high and extreme surgical risk. This meta-analysis was performed to assess the safety and efficacy of TAVR compared to surgical aortic valve replacement (SAVR) (9) que además incluye estudios observacionales. Cuando se aplica GRADE, se priorizan los resultados de estudios randomizados siempre y cuando existan; el uso de estudios observacionales es útil en caso de que los estudios randomizados no provean evidencia de calidad suficiente. (1)

En riesgo bajo, el reporte de la CONETEC eligió el metaanálisis de Saleem y col. (10); sin embargo, existen metaanálisis de estudios randomizados que concluyen con menor cantidad de muertes total y cardiovascular con TAVI en pacientes de bajo riesgo. (11-13)

En el reporte CONETEC se decidió estratificar y analizar los resultados en subgrupos según el riesgo quirúrgico de los pacientes ya que se interpretó que la tecnología analizada podría tener diferente impacto. Sin embargo, las guías GRADE de TAVI del grupo de McMaster recomiendan guiar la decisión de TAVI según la edad en vez de riesgo quirúrgico, dado que la durabilidad a muy largo plazo es el dato faltante para poder recomendar TAVI como primera opción en todo el espectro de pacientes. (3)

Entre otros aspectos relevantes todas las tablas tienen un problema con las cruces de la calidad de evidencia, donde todas figuran con 4 cruces. Todos los datos de la tabla 23 de riesgo intermedio mencionan

que los eventos provienen de ensayos aleatorizados solamente. Sin embargo, esto es incorrecto ya que al revisar la referencia original estos estimadores de efecto incluyen estudios observacionales. (9) No queda claro por qué calidad de vida y accidente cerebrovascular se consideran eventos "importantes" en vez de "críticos", ya que habitualmente son críticos para la toma de decisiones en guías GRADE.

Con respecto a la evidencia económica consideramos que no se realizó un estudio económico dedicado, y el texto es muy pobre en contenido. Es llamativo que el precio de un módulo de TAVI (excluida la prótesis) sea superior a un módulo quirúrgico, y se ignore el costo de la rehabilitación cardiovascular, reinternaciones y comorbilidades de la cirugía convencional. También hay que considerar que el precio en pesos/dólares de la prótesis TAVI que figura en el reporte, es muy superior al contrato actual de PAMI, y que las políticas para reducir los impuestos a las prótesis TAVI podría solucionar gran parte de este problema económico.

En cuanto a las políticas de cobertura en otros países, la razón por la cual los pacientes de riesgos intermedio y bajo no tienen aval en las guías clínicas internacionales, probablemente tiene que ver con la fecha de realización de estas guías, y de la publicación de la evidencia (por ejemplo, para bajo riesgo, marzo de 2019). El informe menciona, entre otros, a Francia, como país que no recomienda el uso de TAVI; sin embargo, la seguridad social francesa cubre desde el año 2012 el TAVI en el alto riesgo, y desde el 2019 se han sumado los pacientes con riesgo intermedio.

En conclusión, y a nuestro entender, el reporte de CONETEC tiene falencias metodológicas que podrían resumirse en: uso de revisiones sistemáticas con metaanálisis como fuente primaria de información en vez de estudios randomizados primarios, inclusión innecesaria de estudios observacionales en intermedio y bajo riesgos, y fragmentación de la pregunta de investigación en cuestión por estrato de riesgo. Otros aspectos de relevancia fueron ignorados, como la realidad de la mortalidad perioperatoria de cirugía cardíaca en Argentina, que en muchos casos es superior a la de los países de altos ingresos económicos. (14) Además, para la realización de su análisis la CONETEC ha convocado, entre otros, a profesionales médicos representantes de empresas de medicina prepaga que podría derivar en un viso de parcialidad y, en cambio, no ha solicitado la opinión de sociedades científicas involucradas en la especialidad.

Declaración de conflicto de intereses

El Colegio Argentino de Cardiología Intervencionistas es una organización científica y gremial que agrupa a los cardiólogos intervencionistas de Argentina.

Diego Grinfeld: Proctor Medtronic y Boston Scientific; Pablo Lamelas: Proctor Boston Scientific; Rubén Kevorkian, Ruth Henkin y Alejandro Cherro declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schünemann H, Brözek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. 2013.
2. Siemieniuk RA, Agoritsas T, Manja V, Devji T, Chang Y, Bala MM, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at low and intermediate risk: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;354:i5130. <https://doi.org/10.1136/bmj.i5130>
3. Vandvik PO, Otto CM, Siemieniuk RA, Bagur R, Guyatt GH, Lytvyn L, et al. Transcatheter or surgical aortic valve replacement for patients with severe, symptomatic, aortic stenosis at low to intermediate surgical risk: A clinical practice guideline. *BMJ* 2016;354:i5085. <https://doi.org/10.1136/bmj.i5085>
4. Siemieniuk RA, Agoritsas T, Manja V, Devji T, Chang Y, Bala MM, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at low and intermediate risk: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;354:i5130. <https://doi.org/10.1136/bmj.i5130>
5. Siontis GCM, Overtchouk P, Cahill TJ, Modine T, Prendergast B, Praz F, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: An updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2019;40:3143-53. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz275>
6. Liu Z, Kidney E, Bem D, Bramley G, Bayliss S, De Belder MA, et al. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in high surgical risk patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018;13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196877>
7. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2015;385:2477-84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60308-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60308-7)
8. Gleason TG, Reardon MJ, Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Lee JS, et al. 5-Year Outcomes of Self-Expanding Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2687-96. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2146>
9. Lazkani M, Singh N, Howe C, Patel N, Colón MJ, Tasset M, et al. An updated meta-analysis of TAVR in patients at intermediate risk for SAVR. *Cardiovasc Revasc Med* 2019;20:57-69. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2018.04.001>
10. 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;124:1257-64. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.07.029>
11. Kolte D, Vlahakes GJ, Palacios IF, Sakhuja R, Passeri JJ, Inglessis I, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1532-40. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.076>
12. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019; 380:1695-705. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814052>
13. Popma JJ, Michael Deeb G, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019; 380:1706-15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816885>
14. Lowenstein D. Realidad de la cirugía cardíaca en la República Argentina. Registro CONAREC XVI. *Revista del CONAREC* 2015;130:184-9.