

Revisión

Implante valvular aórtico transcáteter frente a sustitución valvular aórtica en pacientes de riesgo quirúrgico intermedio. Revisión bibliográfica y metaanálisis



Elio Martín Gutiérrez^{a,*}, José Manuel Martínez Comendador^a, Javier Gualis Cardona^a, Pasquale Maiorano^a, Laura Castillo Pardo^a, Carlos Cuellas Ramón^b, Felipe Fernández Vázquez^b y Mario Castaño Ruiz^a

^a Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Universitario de León, CAULE, León, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de León, CAULE, León, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de marzo de 2018

Aceptado el 10 de abril de 2018

On-line el 30 de junio de 2018

Palabras clave:

Implante valvular aórtico transcáteter
Riesgo quirúrgico intermedio
Metaanálisis

R E S U M E N

Introducción y objetivos: El implante valvular aórtico transcáteter (TAVI) ha mostrado resultados excelentes, constituyendo una alternativa terapéutica a la sustitución valvular aórtica para pacientes de riesgo quirúrgico alto o excesivo. Sin embargo, no existe un claro consenso sobre los beneficios del TAVI en pacientes con riesgo quirúrgico intermedio. Realizamos una revisión sistemática de la literatura y el consiguiente metaanálisis considerando resultados periprocedimiento y en el seguimiento máximo disponible.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica combinando 3 grupos de palabras clave: «TAVR/TAVI/transcatheter aortic valve implantation/transcatheter aortic valve replacement» AND «intermediate risk» AND «aortic valve replacement/AVR/surgery». Fueron considerados los trabajos publicados en los últimos 6 años.

Resultados: Fueron seleccionados 21 trabajos: 4 estudios prospectivos aleatorizados y 17 estudios observacionales, 13 de ellos ajustados por *análisis de propensiones*. No existieron diferencias significativas en la mortalidad (RR = 1; IC95%: 0,99-1,02) o incidencia de accidente cerebrovascular (RR = 0,96; IC95%: 0,77-1,20) en el seguimiento máximo (1-3 años). La lesión vascular (accidente cerebrovascular) grave fue significativamente mayor en el grupo TAVI (RR = 4,39; IC95%: 2,17-8,91), así como la necesidad de implante de marcapasos permanente (RR = 2,96; IC95%: 2-4,36) y la incidencia de fuga paravalvular significativa ($\geq 2+$; RR = 6,83; IC95%: 4,64-10,05). Tanto la incidencia de fibrilación auricular (RR = 0,39; IC95%: 0,25-0,61) como de fallo renal (RR = 0,45; IC95%: 0,28-0,72) fueron superiores en el grupo quirúrgico.

Conclusiones: Tras comparar TAVI frente a la sustitución valvular aórtica en pacientes con riesgo quirúrgico intermedio mediante metaanálisis, no se han identificado diferencias significativas en términos de mortalidad o accidente cerebrovascular a lo largo del seguimiento. Sin embargo, el diferente perfil de complicaciones de cada una de las técnicas debería guiar la selección de pacientes realizada por el Heart-Team para reducir la morbilidad posprocedimiento.

© 2018 Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Transcatheter aortic valve implantation versus aortic valve replacement in intermediate surgical risk patients. Review of literature and meta-analysis

A B S T R A C T

Keywords:

Transcatheter aortic valve implantation
Intermediate surgical risk
Meta-analysis

Introduction and objectives: Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has shown excellent results, and is a therapeutic alternative to aortic valve replacement for high or excessive surgical risk patients. However, there is no clear consensus about the benefits of TAVI for patients with intermediate surgical risk. A systematic review of literature and subsequent meta-analysis was carried out considering outcomes after the procedure and during the maximum available follow-up.

Methods: A systematic review of literature was performed, combining three clusters of Keywords: “TAVR/TAVI/transcatheter aortic valve implantation/transcatheter aortic valve replacement” AND “intermediate risk” AND “aortic valve replacement/AVR/surgery”. Studies published in the last 6 years were considered for analysis.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elio.cardiosurg@gmail.com (E. Martín Gutiérrez).

Results: A total of 21 studies were included in the analysis, of which 4 were randomised controlled trials and 17 were observation studies, with 13 of them being propensity-score adjusted. No differences were found in terms of mortality (RR = 1.00, 95% CI: 0.99-1.02) or incidence of cerebrovascular accident (RR = 0.96, 95% CI: 0.77-1.20) during the maximum follow-up (1-3 years). A major vascular lesion (cerebrovascular accident) (RR = 4.39, 95% CI: 2.17-8.91), need of permanent pacemaker implantation (RR = 2.96, 95% CI: 2.00-4.36), and residual significant paravalvular leak ($\geq 2+$; RR = 6.83, 95% CI: 4.64-10.05) were significantly higher in TAVI group. The incidence of atrial fibrillation (RR = 0.39, 95% CI: 0.25-0.61) and kidney failure (RR = 0.45, 95% CI: 0.28-0.72) were higher in the surgical group.

Conclusions: After comparing TAVI and aortic valve replacement in patients with intermediate surgical risk using meta-analysis, no significant differences were identified in terms of mortality or cerebrovascular accident during follow-up. However, the different profile of complications of each technique should guide patient selection by the Heart-Team in order to reduce post-procedural morbidity.

© 2018 Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El implante valvular aórtico transcáteter (TAVI) ha mostrado buenos resultados en sus 3 lustros de existencia, planteándose como una alternativa terapéutica al tratamiento quirúrgico convencional. Sin embargo, la evidencia de resultados a largo plazo es todavía limitada en comparación con los de la sustitución valvular aórtica quirúrgica por bioprótesis. Además, la presentación de la enfermedad valvular aórtica abarca un amplio espectro de perfiles clínicos de pacientes lo cual exige la individualización de las indicaciones.

Múltiples estudios han demostrado los beneficios del TAVI¹ en pacientes de alto riesgo quirúrgico (STS-PROM > 10% y/o EuroSCORE I logístico > 20%) y aquellos considerados inoperables por un equipo multidisciplinar o Heart-Team, por encima del tratamiento quirúrgico o la abstinencia terapéutica. Sin embargo, la extensión de indicaciones del TAVI hacia pacientes con riesgo quirúrgico intermedio o bajo debe considerar la experiencia limitada del comportamiento del TAVI en el seguimiento a largo plazo y la necesidad de presentar resultados equiparables a los de la técnica quirúrgica en pacientes de similar perfil de riesgo.

La reciente publicación del seguimiento a 2 años de los estudio PARTNER2² y US-PIVOTAL³ han revelado mejores resultados del grupo TAVI para eventos de mortalidad y accidente cerebrovascular (ACV) tanto periprocedimiento como en el seguimiento mantenido. Sin embargo, aspectos como la necesidad de implante de marcapasos posprocedimiento, la tasa de complicaciones vasculares o las fugas paravalvulares en grado ligero o superior continúan penalizando la técnica percutánea frente a la alternativa quirúrgica. En particular, la implicación clínica en un seguimiento más prolongado de las fugas paravalvulares no está bien establecida, consideradas con impacto clínicamente significativo aquellas con grado moderado o superior⁴ pero existiendo ya evidencia sobre el impacto de las fugas en grado ligero³ y la progresión o aparición de novo de estas hasta en un 25% de los casos⁵.

Por su lado, la alternativa quirúrgica ha experimentado una notable evolución en los últimos tiempos con la difusión de estrategias mínimamente invasivas tanto en las técnicas quirúrgicas como de perfusión con circulación extracorpórea así como la extensión del uso de prótesis de implante rápido y sin sutura con datos que indican una significativa mejoría de los resultados perioperatorios⁶.

En este estudio tratamos de actualizar y sintetizar la evidencia disponible de los resultados del TAVI frente al tratamiento quirúrgico convencional en pacientes con riesgo quirúrgico intermedio en el seguimiento máximo disponible mediante estudio de metaanálisis.

Métodos

Revisión bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en MedLine[®] utilizando diferentes combinaciones de palabras clave distribuidas en 3 grupos: «TAVR/TAVI/transcatheter aortic valve implantation/transcatheter aortic valve replacement» AND «intermediate risk» AND «aortic valve replacement/AVR/surgery». Fueron considerados los trabajos publicados en los últimos 6 años y hasta el 28 de febrero de 2018.

Selección de estudios

La selección de trabajos fue realizada por 2 investigadores independientes. Un cribado preliminar por títulos y resúmenes fue llevado a cabo por cada uno de los investigadores de forma independiente. Las diferencias surgidas entre ambos fueron solucionadas por discusión entre ellos. Solo en aquellos trabajos considerados como válidos por ambos fue valorada su elegibilidad por medio del análisis del manuscrito completo. Fueron incluidos en el estudio los trabajos con los siguientes criterios:

- Escritos en lengua inglesa y/o castellano.
- Estudios comparativos de TAVI y cirugía en pacientes con estenosis aórtica severa.
- Grupos comparables en características preintervención, dándose preferencia a aquellas estrategias de aleatorización en la asignación de los grupos de estudio o remuestreo por técnica de *análisis de propensiones* en el caso de los trabajos no aleatorizados.
- Expresión de riesgo quirúrgico estimado por *scores* de riesgo siendo este para ambos grupos de estudio < 20% para EuroSCORE I logístico y/o < 10% para STS-PROM.
- Expresión de resultados de mortalidad y/o incidencia de ACV a lo largo del seguimiento.
- Al menos 20 pacientes en cada uno de los grupos de estudio.

Obtención de datos

Ambos investigadores obtuvieron los datos de los trabajos de forma independiente, realizando un análisis y discusión de los mismos conjuntamente. Las características y variables consideradas en el estudio extraídas de los trabajos fueron las siguientes: diseño del estudio; año de publicación; número de pacientes incluidos y asignados a cada uno de los grupos de estudio; periodo de inclusión/aleatorización; máximo seguimiento; riesgo quirúrgico medio de los pacientes incluidos en cada uno de los grupos de estudio; tipo de prótesis implantadas; vía de abordaje para el implante en el caso del grupo TAVI; tasa de mortalidad y de ACV en el

seguimiento máximo; tasa de lesión vascular grave periprocedimiento (o en su defecto sangrado grave atribuible a lesión vascular según criterios VARC), necesidad de implante de marcapasos permanente posprocedimiento, tasa de fuga paravalvular posprocedimiento grado $\geq 2+$, incidencia de fibrilación auricular (FA) de nueva aparición posprocedimiento y tasa de fallo renal posprocedimiento con o sin necesidad de terapia renal sustitutiva.

Los resultados de mortalidad y ACV de los pacientes fueron considerados según el grupo al que fueron preliminarmente asignados/aleatorizados si bien se consideraron los resultados según el tratamiento recibido (TAVI o cirugía) en aquellos trabajos donde los datos no fueron expresados por intención de tratar.

Los resultados de mortalidad fueron considerados como mortalidad por todas las causas a lo largo del seguimiento. Asimismo, el ACV fue considerado en cualquiera de sus formas de presentación clínica. Estos resultados fueron analizados para los pacientes asignados al grupo TAVI de forma conjunta, independientemente de la vía de abordaje. En el caso de los pacientes asignados al grupo quirúrgico, no se hizo distinción según variantes en la estrategia llevada a cabo como implante de prótesis convencional o sin sutura/de implante rápido, así como tampoco se consideró de forma independiente la utilización de abordajes mínimamente invasivos. Los datos de lesión vascular grave, necesidad de implante de marcapasos permanente o fuga paravalvular grado $\geq 2+$ fueron valorados preferentemente en las fases precoces posprocedimiento (previo al alta hospitalaria o en los primeros 30 días), si bien en aquellos trabajos en los que solo fue comunicado el resultado al final del seguimiento también fueron incluidos ya que la tasa de desarrollo de estas complicaciones presenta ligeros cambios. Además, los pacientes con fuga paravalvular significativa presentan un peor pronóstico de supervivencia en el seguimiento, pudiendo quedar

esta complicación infraestimada de no considerar los datos más precoces.

Análisis estadístico y síntesis de datos

Se llevó a cabo un metaanálisis de acuerdo con las recomendaciones de la Cochrane *Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, versión 5.0.2, utilizando el programa *Review Manager*, versión 5.3. Los resultados de las variables continuas fueron expresados como media \pm desviación estándar. Los resultados de las variables dicotómicas fueron expresados como número de eventos respecto del total de pacientes. Siempre que fue posible se utilizaron los valores absolutos de los eventos ocurridos para cada uno de los resultados de mortalidad y ACV, obtenidos al final del seguimiento máximo, permitiendo calcular el riesgo relativo (RR) combinado para cada uno de los eventos adversos. Se aplicó el método de estadístico de Mantel-Haenszel para variables no continuas para un modelo de efectos aleatorios en la síntesis de los datos. Para evaluar la presencia de sesgos de publicación utilizamos el test de correlación de Begg y *funnel-plot*. Se evaluó la heterogeneidad utilizando el estadístico I^2 , considerando como no aceptables los valores mayores del 85%.

Resultados

Selección de estudios y datos de estudio

El proceso de selección de estudios queda resumido en el diagrama PRISMA de la [figura 1](#). Finalmente, fueron seleccionados 21 trabajos: 4 estudios prospectivos aleatorizados (EPA)^{2,7-9} y 17 estudios observacionales¹⁰⁻²⁶, 13 de los cuales ajustados por *análisis de*

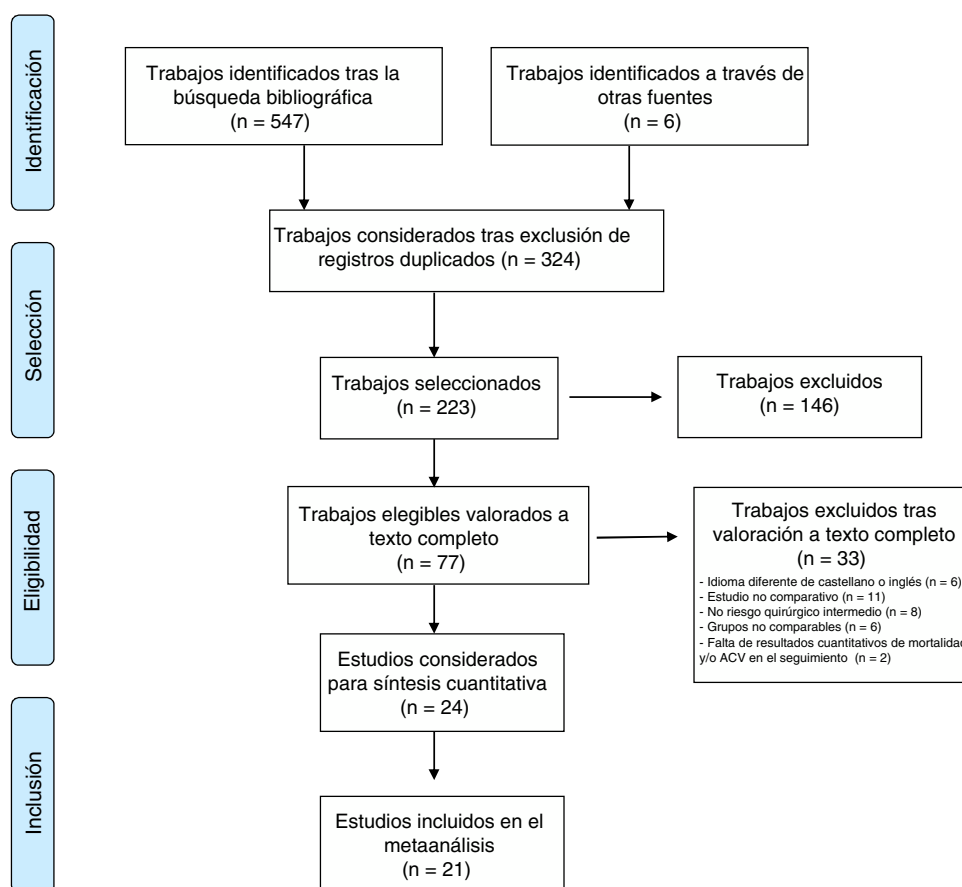


Figura 1. Diagrama flujo tipo PRISMA de la revisión bibliográfica y selección de trabajos incluidos en el metaanálisis. ACV: accidente cerebrovascular.

Tabla 1
Resumen de características de trabajos incluidos en el estudio

Referencia	Diseño	Periodo aleatorización/inclusión	n total	n TAVI	n SVA	Seguimiento máximo	STS-PROM TAVI	STS-PROM SVA	EuroSCORE TAVI	EuroSCORE SVA	TAVI prótesis/abordaje	SVA prótesis
PARTNER2 (2016) ²	EPA no inferioridad, multicéntrico 57 hospitales EE. UU. y Canadá	Dic 2011-Nov 2013	2.032	1.011	1.021	2 años	5,8 ± 2,1%	5,8 ± 1,9%	n/d	n/d	SapienXT TF, TAO, TAp	n/d
US-PIVOTAL (2016) ⁷	EPA no inferioridad, multicéntrico 45 hospitales EE. UU. (subanálisis de US-PIVOTAL ³ con pacientes con STS-PROM < 7%)	2011-2012	383	202	181	2 años	5,3% (4,1-5,9%)	5,3% (4,3-6,1%)	n/d	n/d	CoreValve TF, TSbc	n/d
NOTION (2016) ⁸	EPA, 3 centros en Suecia y Dinamarca	n/a	276	142	134	2 años (planeado a 5 años)	2,9 ± 1,6%	3,1 ± 1,7%	8,4 ± 4%	8,9 ± 5,5%	CoreValve TF, TSbc	n/d
STACCATO (2012) ^{9,27,28}	EPA, unicéntrico (Dinamarca)	Interrupción temprana	68	36	32	Interrupción temprana	n/a	n/a	n/a	n/a	Sapien TAp	n/d
OBSERVANT (2015) ¹⁰	Observacional, ajustado AP, multicéntrico 93 centros italianos	2010-2012	5.468 1300 tras AP	650	650	1 año	n/d	n/d	9,5 ± 7,1%	10,2 ± 9,2%	CoreValve SapienXT	n/d
SURTAVI (2017) ¹¹	Observacional, análisis bayesiano, multicéntrico 87 centros europeos y americanos	Jun 2012-Jun 2016	1.660	864	796	2 años	4,4 ± 1,5%	4,5 ± 1,6%	11,9 ± 7,6%	11,6 ± 8%	CoreValve CoreValve Evolut TF, TSbc, TAO Sapien XT	n/d
Abdul-Jawad (2016) ¹²	Observacional, ajustado AP, 5 centros europeos	Oct 2011-Nov 2013	83 67 tras AP	40	27	1 mes	n/d	n/d	14,1 ± 9,9%	14,3 ± 5,3%	CoreValve Sapien XT	n/d
Muneretto (2015) ¹³	Observacional ajustado AP, multicéntrico 7 centros europeos	Nov 2007-Jun 2014	991 612 tras AP	204	204 Estándar 204 suturless	2 años	n/d	n/d	19,5 ± 6,7%	Estándar 19,2 ± 7,4% Suturless 18,9 ± 5,9%	CoreValve SapienXT Symetis Accurate TA TAp, TF, TSbc	Magna Trifecta Mitroflow Freedom solo Perceval S n/d
Hannan (2016) ¹⁴	Observacional ajustado AP, multicéntrico 17 hospitales americanos (New York's Cardiac Surgery Reporting System)	Ene 2011-Dic 2012	2.292 272 tras AP	136	136	1 año	NYS < 3% (STS-PROM < 8%)	NYS < 3% (STS-PROM < 8%)	n/d	n/d	n/d	n/d
Ribera (2015) ¹⁵	Observacional ajustado AP, 6 centros españoles, estudio económico	Oct 2011-Jul 2013	231 207 tras AP	145	62	1 año		n/d	14,3 ± 9,8%	14,9 ± 6,6%	CoreValve Sapien TF	n/d
Latib (2012) ¹⁶	Observacional ajustado AP, varios centros italianos	Nov 2007-Feb 2011	293 222 tras AP	111	111	1 año	4,57 ± 2,28%	4,60 ± 2,63%	n/d	n/d	CoreValve Sapien THV Sapien XT TF	Perimount Magna Mosaic Mitroflow Epic Bioplant

Tabla 1 (continuación)

Referencia	Diseño	Periodo aleatorización/inclusión	n total	n TAVI	n SVA	Seguimiento máximo	STS-PROM TAVI	STS-PROM SVA	EuroSCORE TAVI	EuroSCORE SVA	TAVI prótesis/abordaje	SVA prótesis
Castrodeza (2016) ¹⁷	Observacional ajustado AP, unicéntrico (Valladolid)	2009-2014	362 140 tras AP	70	70	Minimo 1 año Máximo 2 años	n/d	n/d	9,4 ± 3,8	9,3 ± 3,9	CoreValve CoreValve Evolut Sapien XT Sapien 3 TF	n/d
Piazza (2013) ^{18,33}	Observacional ajustado AP, 3 centros europeos	Nov 2006-Ene 2010	3.666 510 tras AP	255	255	1 año	3-8%	3-8%	17,3 ± 9,1%	17,6 ± 11,7%	n/d	n/d
TAVIK (2015) ^{19,33}	Observacional ajustado AP, registro TAVIK unicéntrico	Abr 2008-Abr 2012	1.825 432 tras AP	216	216	3 años			8,7 ± 2,7%	8,8 ± 2,8%	n/d	n/d
Möllmann (2016) ^{20,33}	Observacional multicéntrico alemán, registro General Federal Council	2013	12.717	5204	7513	Periprocedimiento			< 20%	< 20%	n/d	n/d
Osnabrugge (2012) ^{21,33}	Observacional ajustado AP, unicéntrico	Ene 2006-Nov 2010	546 84 tras AP	42	42	1 año			12,9 ± 6,8%	12,5 ± 6,4%	CoreValve TF	Magna
Freker (2017) ²²	Observacional ajustado AP, multicéntrico alemán, registro General Federal Council	2014	9.595 1610 tras AP	805	805	Periprocedimiento			6,8 ± 1,7% ^a	4,2 ± 1,4% ^a	n/d TF	n/d
Repossini (2017) ²³	Observacional ajustado AP, multicéntrico, 7 centros europeos	May 2010-Dic 2014	795 284 tras AP	142	142		7,2 ± 2,9%	6,7 ± 3,2%			Sapien XT Symetis Accurate TA TF, TAp, TSbc Sapien 3	Freedom solo
Thourani (2016) ²⁴	Observacional, multicéntrico TAVI: Sapien 3 SVA: PARTNER 2A	PARTNER 2A Dic 2011-Nov 2013 Sapien 3 Feb 2014-Sep 2014	1.965	1.063	902	1 año	5,2% (4,3-6,3%)	5,4% (4,4-6,7%)				n/d
Tokarek (2016) ^{25,30}	Observacional, unicéntrico, Polonia	Ene 2011-Dic 2013	79	39	40	583 días (RIC: 298-736 días)	3,4% (1,8-5,4%)	1,3% (0,8-2,3%)			n/d	n/d
Calle-Valda (2017) ²⁶	Observacional ajustado AP, unicéntrico (Madrid)	Ene 2011-Dic 2015	421 150 tras AP	50	100	media 46,7 meses			15,8 ± 5,4	9,6 ± 3,5	CoreValve TF	n/d

AP: análisis de prospecciones; EPA: estudio prospectivo aleatorizado; n/a: no aplicable; n/d: no disponible; RIC: rango intercuartílico; SVA: sustitución valvular aórtica; TAO: transaórtico; TAp: transapical; TAVI: implante de válvula aórtica transcáteter; TF: transfemoral; TSbc: transubclavio.

^a EuroSCORE II.

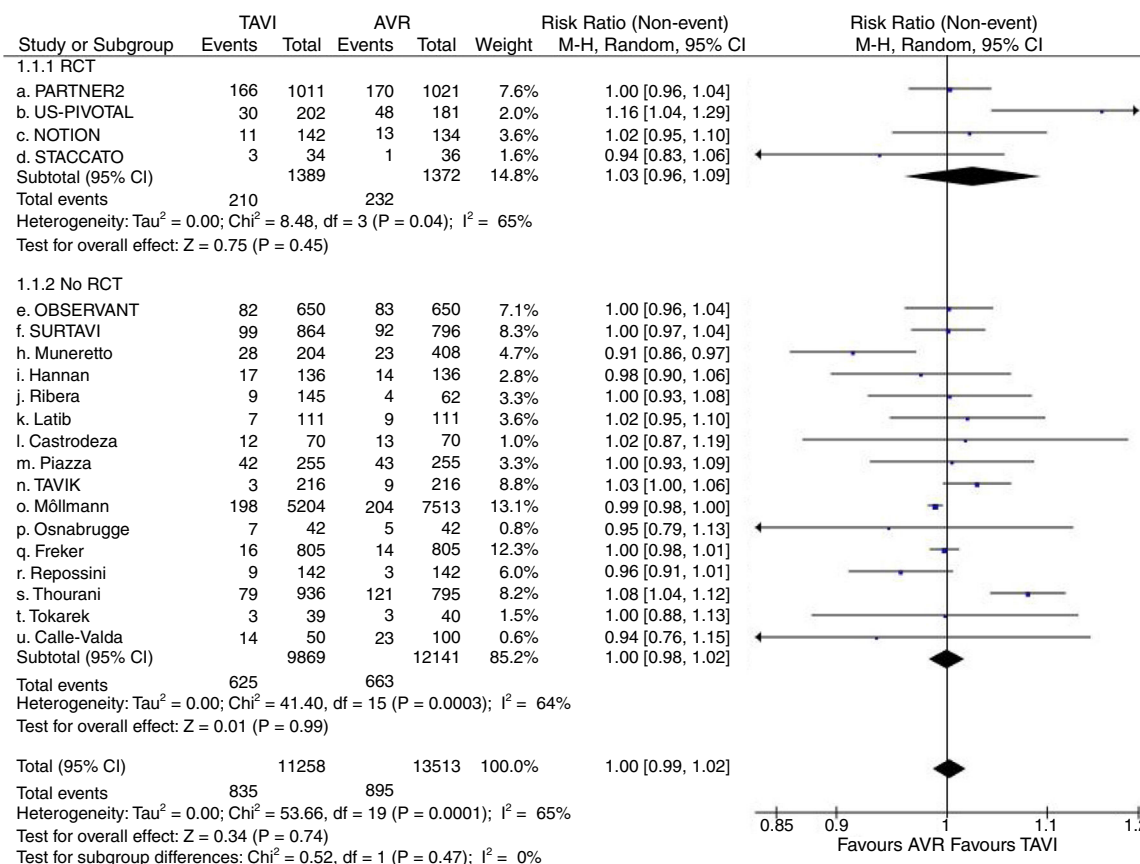


Figura 2. Diagrama de árbol de mortalidad en el seguimiento máximo de TAVI versus sustitución valvular aórtica en pacientes con riesgo quirúrgico intermedio. AVR: sustitución valvular aórtica; M-H: Mantel-Haenszel; RCT: estudio prospectivo aleatorizado; TAVI: implante valvular aórtico transcateéter; 95% IC: intervalo de confianza al 95%.

al trabajo de Möllman et al.²⁰. El test de Begg ($p = 0,586$) no mostró sesgo de publicación y fue aplicado *funnel-plot* para la selección de trabajos incluidos en el análisis a efectos de minimizar este sesgo.

Resultados de accidente cerebrovascular

Dieciocho estudios (4 EPA^{2,7-9} y 14 observacionales^{10-13,15-24,26}) contenían datos válidos de incidencia de ACV en el seguimiento. Fueron considerados 23.147 pacientes (10.891 en grupo TAVI y 12.256 en grupo quirúrgico), presentando ACV 506 (4,64%) de los asignados al grupo TAVI y 518 (4,23%) de los intervenidos quirúrgicamente. En el análisis no se evidenciaron diferencias significativas en la incidencia de ACV entre ambas alternativas de tratamiento (RR=0,96; IC95%: 0,77-1,20; I² = 50%) (fig. 3). No existieron diferencias significativas en el subanálisis de EPA y observacionales así como tampoco se produjo modificación significativa de la magnitud de efecto ni del análisis de heterogeneidad al excluir del metaanálisis al trabajo de Möllman et al.²⁰. El test de Begg ($p = 0,312$) no mostró sesgo de publicación y fue aplicado *funnel-plot* para la selección de trabajos incluidos en el análisis a efectos de minimizar este sesgo.

Resultados de complicaciones posprocedimiento

Catorce estudios^{2,7,10-13,15-17,19,22-24,26} proporcionaron datos válidos sobre la tasa de complicaciones vasculares graves, 15 sobre necesidad de implante de marcapasos posprocedimiento^{2,7,8,10-13,15-17,19,22-24,26}, 9 sobre fuga paravalvular significativa (grado ≥ 2)^{8,10,11,13,17,19,22,23,26}, 7 sobre FA^{2,7,8,11,12,24,26} y 10 sobre fallo renal^{2,7,8,10,11,13,16,22-24}. Global-

mente considerados, la lesión vascular grave fue significativamente mayor en el grupo TAVI (RR = 4,39; IC95%: 2,17-8,91) (fig. 4), así como la necesidad de implante de marcapasos permanente (RR=2,96; IC95%: 2-4,36) (fig. 5) y la incidencia de fuga paravalvular significativa (RR=6,83; IC95%: 4,64-10,05) (fig. 6). Tanto la incidencia de FA (fig. 7) como de fallo renal (fig. 8) mostraron resultados favorables al grupo TAVI (FA: RR=0,39; IC95%: 0,25-0,61; fallo renal: RR=0,45; IC95%: 0,28-0,72). Los únicos análisis de complicaciones posprocedimiento con heterogeneidad aceptable fueron los de la incidencia de fuga paravalvular significativa (I² = 19,8%) y el de fallo renal (I² = 80%). Fue aplicado *funnel-plot* para la selección de trabajos incluidos en cada uno de los análisis a efectos de minimizar el sesgo de publicación.

Discusión

A fecha actual, este metaanálisis entre TAVI y tratamiento quirúrgico sobre mortalidad y ACV en el seguimiento en pacientes con estenosis aórtica significativa y riesgo quirúrgico intermedio es el más extenso tanto en número de estudios como de pacientes incluidos presente en la literatura, incluyendo 21 trabajos y más de 24.000 pacientes. Complementariamente a los metaanálisis ya publicados, incluye los 4 EPA en seguimiento en la actualidad conjuntamente así como estudios observacionales considerados desigualmente entre los mismos (ver tabla 2). Es destacable la inclusión en los metaanálisis ya publicados de los datos del EPA STACCATO⁹, interrumpido prematuramente por la acumulación de eventos adversos en la rama de tratamiento TAVI-transapical, que también ha sido incluido en nuestro trabajo a pesar de su limitada trascendencia y el impacto sobre la heterogeneidad que comporta

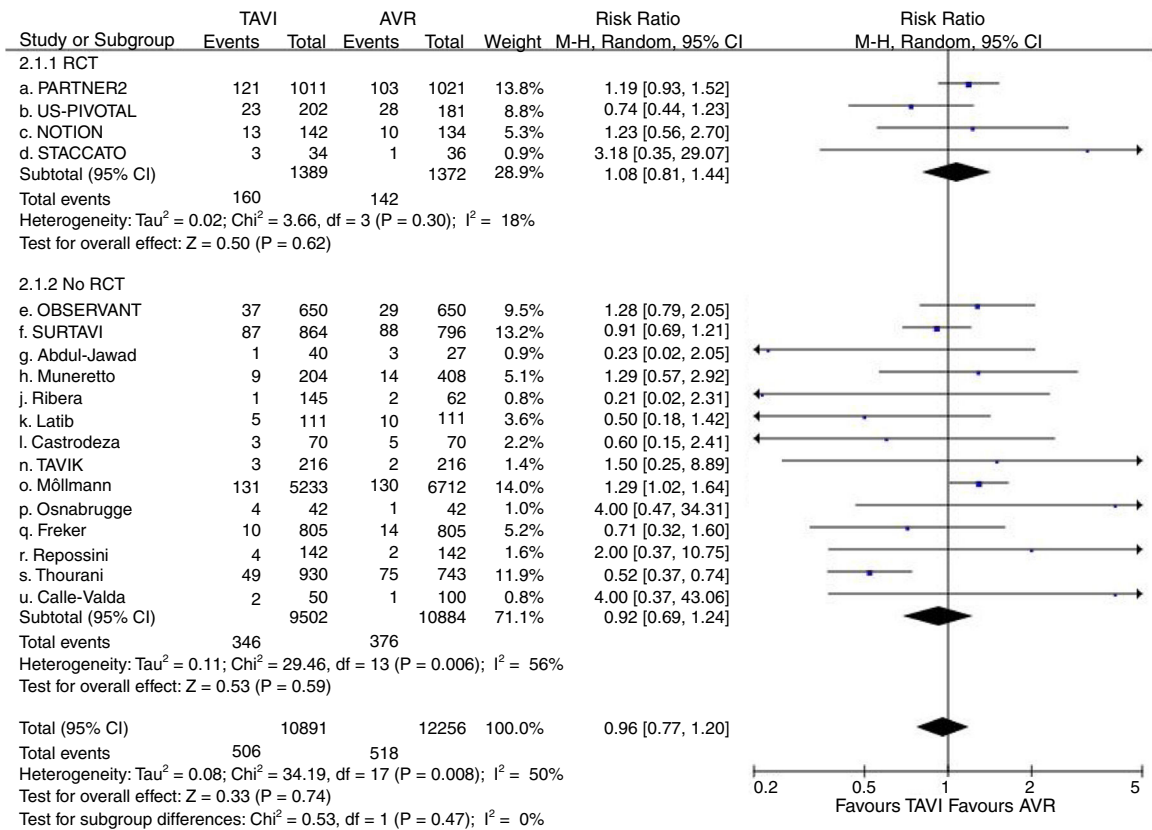


Figura 3. Diagrama de árbol de incidencia de accidente cerebrovascular en el seguimiento máximo de TAVI versus sustitución valvular aórtica en pacientes con riesgo quirúrgico intermedio. AVR: sustitución valvular aórtica; M-H: Mantel-Haenszel; RCT: estudio prospectivo aleatorizado; TAVI: implante valvular aórtico transcateéter; 95% IC: intervalo de confianza al 95%.

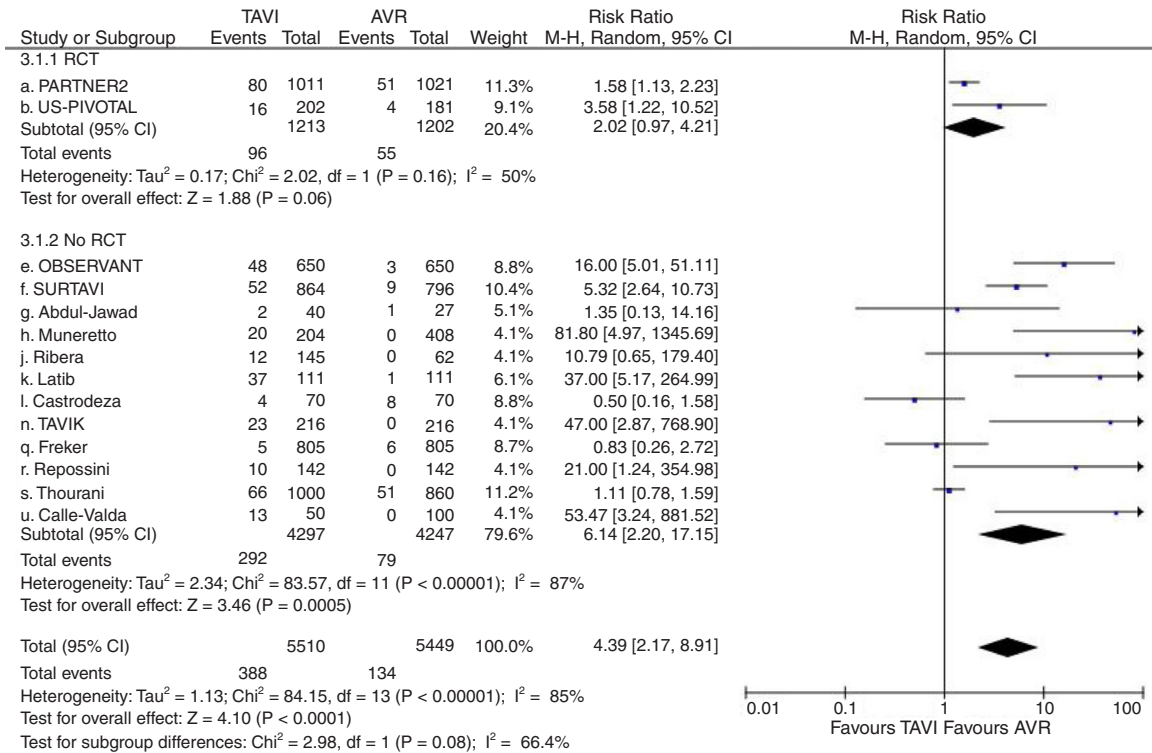


Figura 4. Diagrama de árbol de incidencia de lesión vascular grave periprocedimiento de TAVI versus sustitución valvular aórtica en pacientes con riesgo quirúrgico intermedio. AVR: sustitución valvular aórtica; M-H: Mantel-Haenszel; RCT: estudio prospectivo aleatorizado; TAVI: implante valvular aórtico transcateéter; 95% IC: intervalo de confianza al 95%.

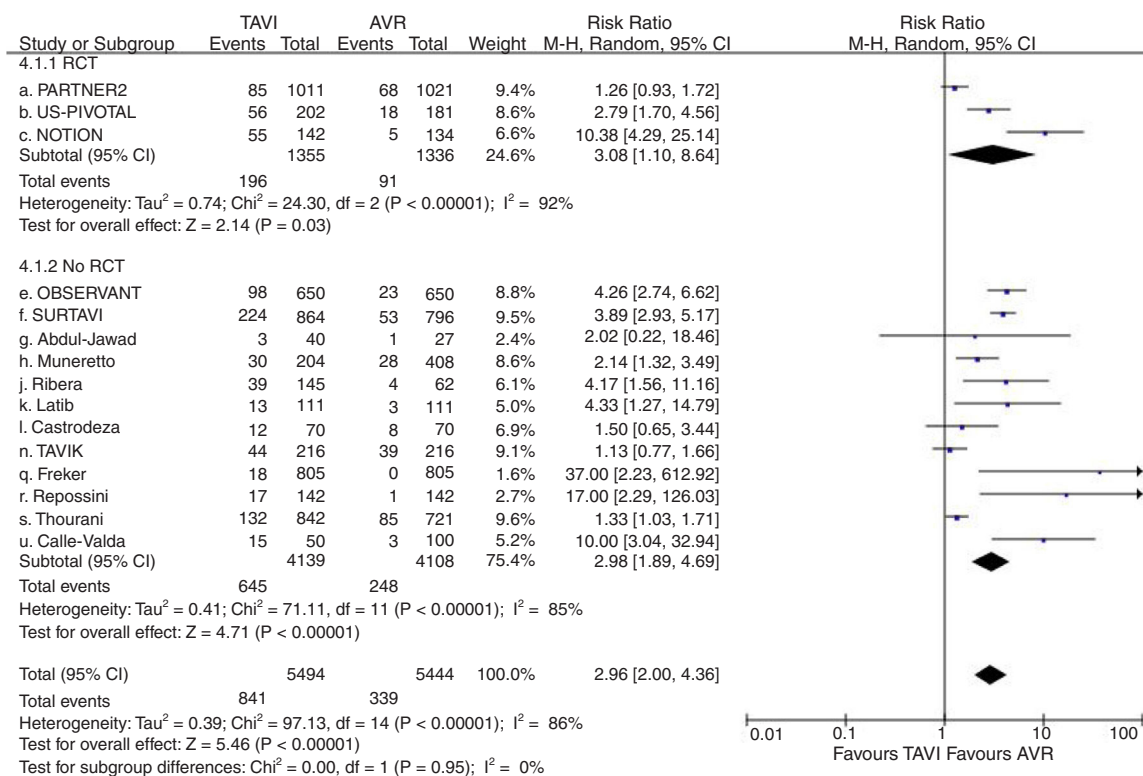


Figura 5. Diagrama de árbol de necesidad de implante de marcapasos posprocedimiento de TAVI versus sustitución valvular aórtica en pacientes con riesgo quirúrgico intermedio. AVR: sustitución valvular aórtica; M-H: Mantel-Haenszel; RCT: estudio prospectivo aleatorizado; TAVI: implante valvular aórtico transcáteter; 95% IC: intervalo de confianza al 95%.

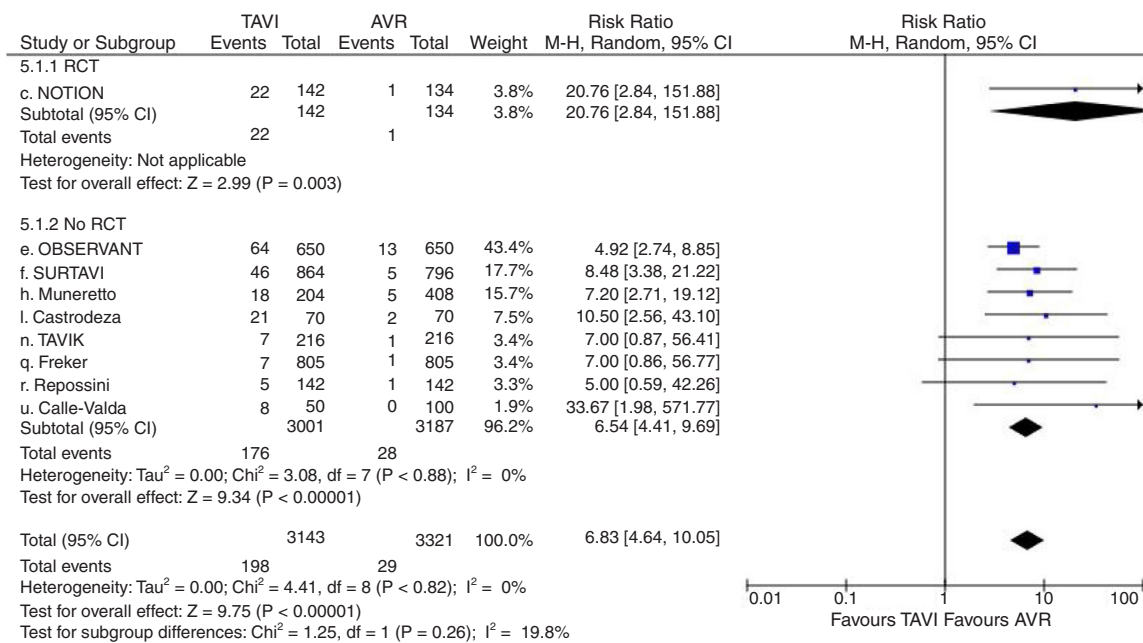


Figura 6. Diagrama de árbol de incidencia de fuga paravalvular significativa residual (grado ≥ 2+) de TAVI versus sustitución valvular aórtica en pacientes con riesgo quirúrgico intermedio. AVR: sustitución valvular aórtica; M-H: Mantel-Haenszel; RCT: estudio prospectivo aleatorizado; TAVI: implante valvular aórtico transcáteter; 95% IC: intervalo de confianza al 95%.

un estudio con un tamaño muestral tan reducido. En lo que respecta a los trabajos observacionales, 13 de incorporan estrategias de muestreo por medio de *análisis de propensiones*^{10,12-19,21-23,26} que reducen la introducción de sesgos así como el estudio SURTAVI¹¹, que incorpora un análisis bayesiano que aporta robustez suficiente

para permitir incorporar 4480 pacientes más sobre los proporcionados por los EPA.

El análisis realizado no muestra diferencias significativas en la mortalidad o incidencia de ACV a lo largo del seguimiento máximo mostrado por los estudios. Tanto el PARTNER2² como

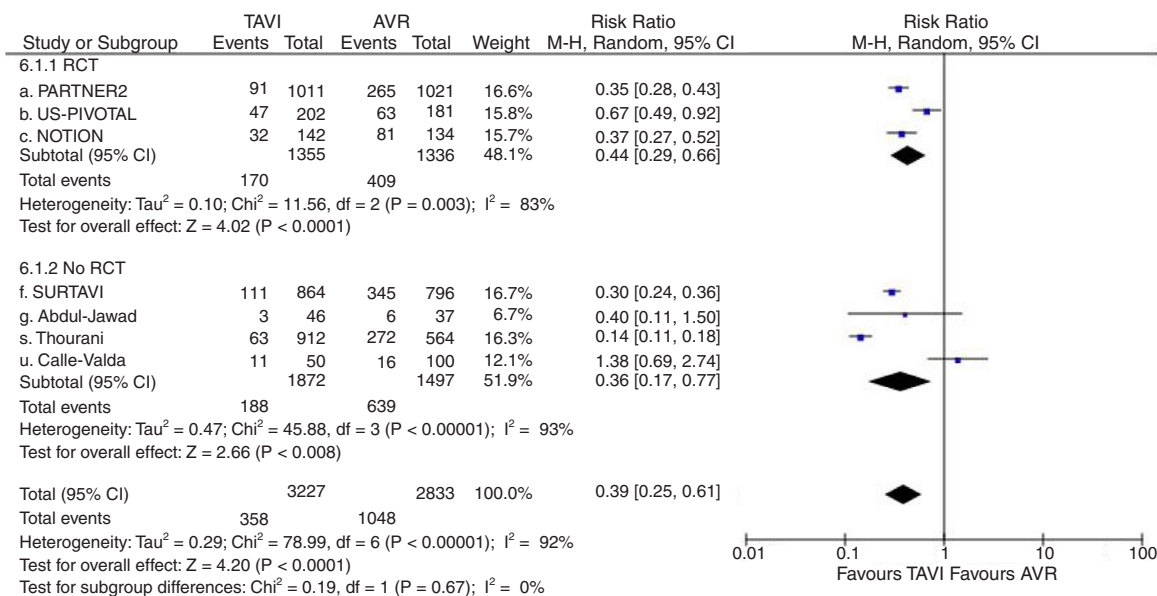


Figura 7. Diagrama de árbol de incidencia de fibrilación auricular posprocedimiento de TAVI versus sustitución valvular aórtica en pacientes con riesgo quirúrgico intermedio. AVR: sustitución valvular aórtica; M-H: Mantel-Haenszel; RCT: estudio prospectivo aleatorizado; TAVI: implante valvular aórtico transcateéter; 95% IC: intervalo de confianza al 95%.

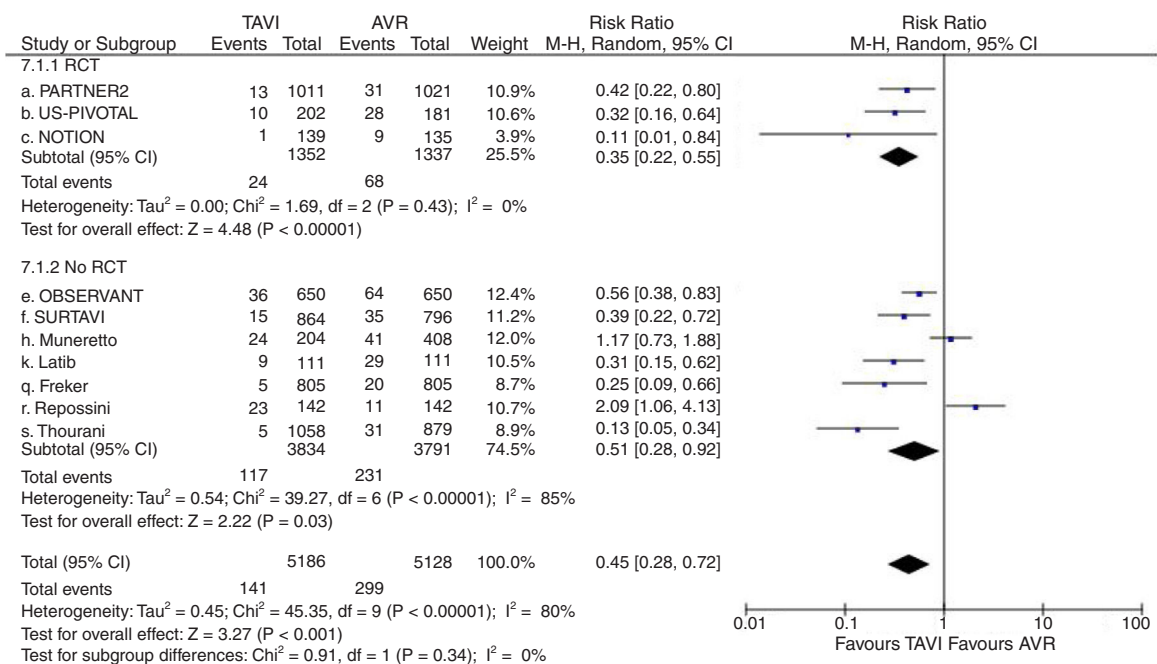


Figura 8. Diagrama de árbol de incidencia de fallo renal posprocedimiento de TAVI versus sustitución valvular aórtica en pacientes con riesgo quirúrgico intermedio. AVR: sustitución valvular aórtica; M-H: Mantel-Haenszel; RCT: estudio prospectivo aleatorizado; TAVI: implante valvular aórtico transcateéter; 95% IC: intervalo de confianza al 95%.

el US-PIVOTAL³ tienen un diseño de no inferioridad, a diferencia del estudio NOTION⁸ o de los trabajos observacionales. Paradójicamente, es en estos EPA de no inferioridad donde se muestran resultados estadísticamente significativos a favor del TAVI en el seguimiento a 2 años, con mejores resultados para el evento compuesto particularmente para la alternativa de abordaje transfemoral y en el subgrupo de población de mujeres. Al estar diseñados con objetivo de no inferioridad, las asunciones de superioridad de subgrupos deben considerarse con extrema cautela. Por otra parte, el estudio NOTION fue diseñado con una inclusión «all comers», incluyendo por tanto a pacientes de riesgo intermedio pero también

bajo (STS-PROM medio < 4%, EuroSCORE I logístico medio < 9%, edad media 79 años), pudiendo infraestimar la tasa de eventos adversos en ambos grupos de tratamiento. La contrapartida la ofrece el estudio de Muneretto et al.¹³, con resultados superiores para la opción quirúrgica en cuanto a mortalidad, eventos cardio- y cerebrovasculares mayores. El resto de estudios no muestran, individualmente, diferencias entre ambas alternativas de tratamiento.

Con ello, el TAVI en pacientes de riesgo intermedio constituye una alternativa terapéutica equivalente en términos de supervivencia e incidencia de eventos cerebrovasculares graves a corto-medio plazo, respecto de la opción de tratamiento quirúrgico

convencional. Asimismo, constituye una alternativa de tratamiento menos invasiva y que puede conseguir una recuperación media más rápida del enfermo.

Sin embargo, el procedimiento TAVI todavía comporta morbididades significativamente mayores a la cirugía convencional en términos de lesión vascular grave (RR = 4,39; $p < 0,00001$), necesidad de implante de marcapasos permanente (RR = 2,96; $p < 0,00001$) o fuga paravalvular (RR = 6,83, $p < 0,00001$), con el correspondiente impacto en la calidad de vida y pronóstico en el seguimiento. Este impacto, evidentemente, debe ser de mayor importancia según se van implantando este tipo de prótesis en pacientes más jóvenes, con más esperanza de vida y, por tanto, mayor probabilidad de presentar eventos desfavorables durante un seguimiento más largo.

No existe evidencia de que la estimulación con marcapasos afecte a la mortalidad a largo plazo, aunque sí existen datos que indican una peor recuperación funcional de los pacientes y una ausencia de mejoría de la función ventricular izquierda en caso con disfunción sistólica³⁶. Sin embargo, este aspecto no está profundamente estudiado en estos subgrupos de pacientes con moderado riesgo quirúrgico y, por ende, mayor esperanza de vida que los pacientes con riesgo elevado o contraindicación para cirugía convencional. Adicionalmente, estos pacientes tienen sistemáticamente hipertrofia ventricular izquierda y, con mucha frecuencia, disfunción ventricular diastólica a la que la pérdida de la sincronía auriculoventricular por estimulación monocameral o intra/interventricular puede resultar en peor tolerancia al ejercicio o menor recuperación de la disfunción ventricular preexistente.

En cuanto a las fugas paravalvulares residuales, está ampliamente demostrado que las de grado moderado o severo reducen la supervivencia a corto-medio plazo en estos pacientes². Como se ha comentado previamente, además existen trabajos en los que se sugiere que las fugas leves también podrían tener un impacto desfavorable en la supervivencia⁴. Ello se achaca a la dificultad para cuantificar correctamente la severidad de este tipo de regurgitaciones aórticas en este contexto, por lo que en muchas ocasiones podrían estar infraestimadas^{37,38}. Además algunos estudios que sugieren que la regurgitación aórtica «aguda», es decir, en pacientes en los que previamente no existía insuficiencia aórtica, presenta una tolerancia significativamente peor que en pacientes en los que la insuficiencia acompañaba a la estenosis previamente al procedimiento¹⁹. Ello podría explicar que grados poco relevantes de regurgitación sean mal tolerados postoperatoriamente.

Es por todo ello que la estratificación de riesgos individuales tanto de mortalidad como de las diferentes morbilidades derivadas del procedimiento resulta clave a través del Heart-Team para la toma de decisiones sobre el mejor manejo de los pacientes con estenosis aórtica significativa y riesgo quirúrgico intermedio, pacientes con esperanzas de vida mayores y en los que cualquiera de estas complicaciones mantenidas en el tiempo puede afectar a su supervivencia. Por ello creemos imprescindible que debe incluirse en el establecimiento de la indicación factores tales como:

- Aspectos de índole técnica (abordajes disponibles, riesgo de embolización de material cálcico, oclusión coronaria, sangrado periprocedimiento, reducción de la invasividad del procedimiento quirúrgico, etc.)
- Aspectos relacionados con la morbilidad posprocedimiento (mayores tasas de fallo renal agudo y FA postoperatoria en la opción quirúrgica, mayores tasas de implante de marcapasos permanente, lesión vascular grave o fuga paravalvular en el TAVI, entre otros)
- Aspectos referentes a la durabilidad de las prótesis implantadas^{39,40} (tanto prótesis quirúrgicas sin suturas como del TAVI)
- Aspectos relativos al coste-eficiencia (siendo, desde un punto de vista de la responsabilidad ética, preferente la opción terapéutica

más eficiente). A este respecto, el estudio de Ribera et al.¹⁵ ofrece un completo análisis económico de centros de nuestro país, mostrando como alternativa de tratamiento más eficiente a la opción quirúrgica. El elevado coste del material intraprocedimiento y del propio dispositivo TAVI no consiguen compensar la reducción que suponen en la estancia hospitalaria, pudiendo ser el TAVI una alternativa más eficiente en sistemas sanitarios diferentes al nuestro con más elevados costes de hospitalización.

Indudablemente, el tratamiento de pacientes con estenosis aórtica significativa y riesgo quirúrgico intermedio por TAVI deja de poder considerarse un procedimiento «compasivo», por lo que decisiones como la «operabilidad» del enfermo en caso de complicación de procedimiento percutáneo y la necesidad de realizar conjuntamente los procedimientos entre cardiólogos y cirujanos cardiovasculares, constituyen un hecho necesario para garantizar los resultados y calidad asistencial ofrecida a los enfermos, debiendo ser considerado desaconsejable el tratamiento de este perfil de pacientes en unidades sin servicio de cirugía cardiovascular o hemodinámica en la misma institución en los que esta colaboración no sea posible, máxime en pacientes de riesgo de oclusión coronaria ostial que puedan requerir un procedimiento intervencionista coronario emergente por manos expertas o pacientes que sean candidatos a cirugía abierta de rescate inmediata en caso de complicaciones susceptibles de cirugía (es decir, pacientes de alto riesgo pero operables y, sobre todo, pacientes de riesgo moderado o bajo). Además, la integración de los registros de resultados tanto de mortalidad como de las complicaciones descritas en cada una de las alternativas de tratamiento en la experiencia concreta de cada institución debe ser considerada por el Heart-Team a la hora de guiar la toma de decisiones.

Limitaciones del trabajo

El estudio atiende a diferentes limitaciones. Primero: el número de pacientes en los diferentes estudios individuales es limitado; sin embargo, la valoración conjunta en un modelo de metaanálisis permite una mejor potencia estadística. Segundo: la variedad de dispositivos TAVI disponibles así como la de vías de abordaje es muy amplia, pudiendo incrementar la heterogeneidad de procedimientos y resultados. No obstante, casi la totalidad de prótesis implantadas corresponde a diferentes generaciones de Edwards Sapien® (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, EE. UU.) y Medtronic Corevalve® (Medtronic, Minneapolis, MN, EE. UU.), siendo el abordaje transfemoral preferencial en todos los estudios e incluso, en algunos de ellos, exclusivo. Si bien este hecho permite que los resultados se ajusten mejor a la práctica en nuestro medio, deja una elevada incertidumbre sobre los resultados de otros dispositivos a corto y largo plazo. Tercero: algunos trabajos incluyen centros con la disponibilidad de uno solo de los procedimientos (TAVI o cirugía) y han recibido financiación privada para su realización. Aunque este hecho puede condicionar la asignación de pacientes a una de las alternativas de tratamiento en los estudios observacionales, la mayoría de los estudios han sido realizados en centros con ambas alternativas de tratamiento y habiéndose realizado la inclusión de pacientes recientemente, con la curva de aprendizaje superada para ambas técnicas. Tampoco se evidenciaron sesgos de publicación significativos. Cuarto: los seguimientos disponibles son todavía muy limitados para poder valorar el comportamiento a largo plazo de ambas alternativas de tratamiento, en términos de mortalidad e incidencia de eventos cardiovasculares mayores, evolución de fugas paravalvulares y durabilidad de TAVI y prótesis sin suturas. Quinto: el estudio NOTION⁸ incluye a pacientes con perfil de riesgo quirúrgico bajo, no siendo estrictamente objeto del análisis realizado. Sin embargo, se trata de un

EPA de excelente calidad, siendo ambos grupos de tratamiento comparables, con pacientes de similar perfil de riesgo, lo cual no introduce sesgos en el análisis comparativo. Sexto: en el análisis secundario de complicaciones posprocedimiento, el fracaso renal y la FA permitieron un análisis más limitado que el de otros resultados, al estar representados de forma limitada en los estudios analizados. No obstante, estas complicaciones junto a otras como la hemorragia periprocedimiento, grado de transfusión de hemoderivados, etc. presentan un impacto significativo sobre la supervivencia y resultados a corto y medio plazo, siendo aparentemente más frecuentes en los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico. Séptimo: aunque la asignación de pacientes a TAVI y tratamiento quirúrgico en los estudios observacionales se ha apoyado en una decisión multidisciplinar (Heart-Team), existe cierto componente subjetivo en cada uno de los equipos que puede variar entre los diferentes grupos de trabajo sobre la preferencia de remisión de los pacientes a una u otra alternativa de tratamiento. Esta heterogeneidad queda compensada con el gran volumen de trabajos incluidos, 14 de ellos multicéntricos.

Conclusiones

El metaanálisis realizado entre TAVI y tratamiento quirúrgico sobre mortalidad y ACV en el seguimiento a medio plazo en pacientes con estenosis aórtica significativa y riesgo quirúrgico intermedio no muestra diferencias significativas entre ambos procedimientos. Sin embargo, el TAVI presenta una tasa superior de lesión vascular grave, necesidad de implante de marcapasos y fuga paravalvular significativa posprocedimiento, e inferior para la FA y fallo renal respecto del tratamiento quirúrgico (aunque resaltando una heterogeneidad aceptable solo para la necesidad de implante de marcapasos y el fallo renal posprocedimiento). La toma de decisiones sobre el manejo de estos pacientes deberá ponderar desde un punto de vista multidisciplinar aspectos técnicos, clínicos y de eficiencia económica a fin de optimizar las indicaciones y utilización de recursos sanitarios. Son necesarios nuevos estudios así como el mantenimiento del seguimiento a largo plazo de los actualmente en curso para poder determinar la mejor alternativa terapéutica para los diferentes perfiles de pacientes dentro del estrato de riesgo quirúrgico intermedio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al., PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363:1597–607.
- Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al., PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med.* 2016;374:1609–20.
- Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, Patel HJ, Grossman PM, Yakubov SJ, et al., CoreValve US Clinical Investigators. 3-Year outcomes in high-risk patients who underwent surgical or transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2565–74.
- Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al., PARTNER Trial Investigators. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med.* 2012;366:1686–95.
- Généreux P, Head SJ, Hahn R, Daneault B, Kodali S, Williams MR, et al. Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: The new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1125–36.
- Martínez-Comendador J, Castaño M, Gualis J, Martín E, Maiorano P, Otero J. Sutureless aortic bioprosthesis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;25:114–21.
- Reardon MJ, Kleiman NS, Adams DH, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, 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;1:945–9.
- Søndergaard L, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Two-year outcomes in patients with severe aortic valve stenosis randomized to transcatheter versus surgical aortic valve replacement: The All-Comers Nordic Aortic Valve Intervention Randomized Clinical Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9.
- Nielsen HH, Klaaborg KE, Nissen H, Terp K, Mortensen PE, Kjeldsen BJ, 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;8:383–9.
- Tamburino C, Barbanti M, D'Errigo P, Ranucci M, Onorati F, Covelto RD, et al., OBSERVANT Research Group. 1-Year outcomes after transfemoral transcatheter or surgical aortic valve replacement: Results from the Italian OBSERVANT Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:804–12.
- Reardon MJ, van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al., SURTAVI Investigators. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med.* 2017;376:1321–31.
- Abdul-Jawad Altisent O, Ferreira-Gonzalez I, Marsal JR, Ribera A, Auger C, Ortega G, et al. Neurological damage after transcatheter aortic valve implantation compared with surgical aortic valve replacement in intermediate risk patients. *Clin Res Cardiol.* 2016;105:508–17.
- Muneretto C, Alfieri O, Cesana BM, Bisleri G, De Bonis M, Di Bartolomeo R, 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. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150:1570–7, discusión 1577–9.
- Hannan EL, Samadashvili Z, Stamato NJ, Lahey SJ, Wechsler A, Jordan D, et al. Utilization and 1-year mortality for transcatheter aortic valve replacement and surgical aortic valve replacement in New York patients with aortic stenosis: 2011 to 2012. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:578–85.
- Ribera A, Slob J, Andrea R, Falces C, Gutiérrez E, del Valle-Fernández R, et al. Transfemoral transcatheter aortic valve replacement compared with surgical replacement in patients with severe aortic stenosis and comparable risk: Cost-utility and its determinants. *Int J Cardiol.* 2015;182:321–8.
- Latib A, Maisano F, Bertoldi L, Giacomini A, Shannon J, Cioni M, 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;164:910–7.
- Castrodeza J, Amat-Santos IJ, Blanco M, Cortes C, Tobar J, Martín-Morquero I, et al. Propensity score matched comparison of transcatheter aortic valve implantation versus conventional surgery in intermediate and low risk aortic stenosis patients: A hint of real-world. *Cardiol J.* 2016;23:541–51.
- Piazza N, Kalesan B, van Mieghem N, Head S, Wenaweser P, Carrel TP, et al. A 3-center comparison of 1-year mortality outcomes between transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement on the basis of propensity score matching among intermediate-risk surgical patients. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:443–51.
- Schymik G, Heimeshoff M, Bramlage P, Herbinger T, Würth A, Pilz L, et al. A comparison of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement in 1,141 patients with severe symptomatic aortic stenosis and less than high risk. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;86:738–44.
- Möllmann H, Bestehorn K, Bestehorn M, Papoutsis K, Fleck E, Ertl G, et al. In-hospital outcome of transcatheter vs. surgical aortic valve replacement in patients with aortic valve stenosis: Complete dataset of patients treated in 2013 in Germany. *Clin Res Cardiol.* 2016;105:553–9.
- Osnabrugge RL, Head SJ, Genders TS, Van Mieghem NM, De Jaegere PP, van der Boon RM, et al. Costs of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in intermediate-risk patients. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:1954–60.
- Frerker C, Bestehorn K, Schlüter M, Bestehorn M, Hamm CW, Möllmann H, et al. In-hospital mortality in propensity-score matched low-risk patients undergoing routine isolated surgical or transfemoral transcatheter aortic valve replacement in 2014 in Germany. *Clin Res Cardiol.* 2017;106:610–7.
- Repossini A, di Bacco L, Passaretti B, Grubitzsch H, Schäfer C, Claus B, et al. Early hemodynamics and clinical outcomes of isolated aortic valve replacement with stentless or transcatheter valve in intermediate-risk patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153:549–58.
- Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: A propensity score analysis. *Lancet.* 2016;387(10034):2218–25.
- Tokarek T, Siudak Z, Dziewierz A, Sobczyński R, Zasada W, Sorys D, et al. Assessment of quality of life in patients after surgical and transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;88:E80–8.
- Calle-Valda CM, Aguilar R, Benedicto A, Sarraj A, Monguio E, Munoz D, et al. Outcomes of aortic valve replacement according to surgical approach in intermediate and low risk patients: A propensity score analysis. *Heart Lung Circ.* 2017, pii: S1443-9506(17)31353-7.
- 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;28:i5130.
- Sardar P, Kundu A, Chatterjee S, Feldman DN, Owan T, Kakouros N, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in intermediate-risk patients: Evidence from a meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;90:504–15.
- Garg A, Rao SV, Visveswaran G, Agrawal S, Sharma A, Garg L, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in low-intermediate

- surgical risk patients: A systematic review and meta-analysis. *J Invasive Cardiol*. 2017;29:209–16.
30. Zhou Y, Wang Y, Wu Y, Zhu J. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low to intermediate risk patients: A meta-analysis of randomized and observational studies. *Int J Cardiol*. 2017;228:723–8.
 31. Arora S, Strassle PD, Ramm CJ, Rhodes JA, Vaidya SR, Caranasos TG, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with lower surgical risk scores: A systematic review and meta-analysis of early outcomes. *Heart Lung Circ*. 2017;26:840–5.
 32. Arora S, Misenheimer JA, Jones W, Bahekar A, Caughey M, Ramm CJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in intermediate risk patients: A meta-analysis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016;6:241–9.
 33. Elmaraezy A, Ismail A, Abushouk AI, Eltoomy M, Saad S, Negida A, et al. Efficacy and safety of transcatheter aortic valve replacement in aortic stenosis patients at low to moderate surgical risk: A comprehensive meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:234.
 34. Khan SU, Lone AN, Saleem MA, Kaluski E. Transcatheter vs surgical aortic-valve replacement in low- to intermediate-surgical-risk candidates: A meta-analysis and systematic review. *Clin Cardiol*. 2017;40:974–81.
 35. Tam DY, Vo TX, Wijeyesundera HC, Ko DT, Rocha RV, Friedrich J, Femes SE, et al. Transcatheter vs surgical aortic valve replacement for aortic stenosis in low-intermediate risk patients: A meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2017;33:1171–9.
 36. Hoffmann R, Herpertz R, Lotfipour S, Aktug Ö, Brehmer K, Lehmacher W, et al. Impact of a new conduction defect after transcatheter aortic valve implantation on left ventricular function. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:1257–63.
 37. Van Belle E, Juthier F, Susen S, Vincentelli A, lung B, Dallongeville J, et al., FRANCE 2 Investigators. Postprocedural aortic regurgitation in balloon-expandable and self-expandable transcatheter aortic valve replacement procedures: Analysis of predictors and impact on long-term mortality: Insights from the FRANCE2 Registry. *Circulation*. 2014;129:1415–27.
 38. Dahou A, Ribeiro HB, Rodés-Cabau J, Pibarot P. Impact and management of paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. *Interv Cardiol Clin*. 2015;4:67–82.
 39. Dvir D, Webb J, Brecker S, Bleiziffer S, Hildick-Smith D, Colombo A, et al. Transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves: Results from the global valve-in-valve registry. *Circulation*. 2012;126:233.
 40. Rodríguez-Gabella T, Voisine P, Puri R, Pibarot P, Rodés-Cabau J. Aortic bioprosthetic valve durability: Incidence, mechanisms predictors, and management of surgical and transcatheter valve degeneration. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1013–28.