

## COMENTARIO DE LAS NUEVAS GUÍAS NORTEAMERICANAS 2020 SOBRE EL MANEJO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD VALVULAR

Las guías de práctica clínica no son los “Diez Mandamientos” sino una herramienta muy importante para orientar nuestras decisiones clínicas en contexto de una opinión de equipo multidisciplinar. Es imposible que actualmente un cardiólogo clínico o cualquier otro subespecialista en patología cardiovascular pueda estar actualizado con la cantidad de información que se genera, vamos a decir, mensualmente, en los diferentes campos de esta amplia especialidad de la medicina: nuevos procedimientos y dispositivos intervencionistas, imagen cardiovascular, técnicas quirúrgicas, insuficiencia cardíaca, investigación básica, etc.

La gran novedad de estas guías norteamericanas, sin duda, es su posicionamiento respecto a los procedimientos intervencionistas de sustitución valvular transaórtica percutánea (TAVR) e implantación del clip mitral, debido a la nueva evidencia generada para ambos<sup>1</sup>.

Es ampliamente aceptado que la introducción de un nuevo tratamiento médico o intervencionista que ha de “competir” con otro ya establecido y con resultados contrastados, tendrá que demostrar que es mejor o, al menos, que no es inferior, tanto a corto como a largo plazo. Un claro ejemplo de esto en el mundo de la cardiología es el uso de la arteria mamaria izquierda en la revascularización miocárdica quirúrgica de la arteria descendente anterior. En 1996 se publicaron las curvas de supervivencia respecto al uso de la vena safena para el mismo territorio, mostrando con la primera una mejoría de la supervivencia, con unas curvas que empezaban a divergir especialmente a partir de los 8 años de la intervención quirúrgica. Contextualizándolo en el momento actual, habría que esperar, como mínimo, unos 10 años para poder comparar los resultados en términos de durabilidad.

Así que, es aceptado en el mundo actual de la cardiología que los resultados a corto plazo son algo del pasado, porque existen muchos campos donde tenemos ya tratamientos que aumentan considerablemente la supervivencia de nuestros pacientes a medio-largo plazo.

## **La interpretación dinámica de las guías: el ejemplo del Syntax trial**

Un aspecto importante a tener en cuenta en relación con las guías, es que sus recomendaciones pueden ir cambiando a medida que los estudios en los que se habían basado van vislumbrando más evidencia con el paso de los años, pues la nueva evidencia generada con el seguimiento de sus cohortes no tiene por qué corroborar las primeras impresiones. No es la intención de esta redacción hablar sobre la enfermedad coronaria, pero si echamos la vista atrás con el famoso Syntax trial, estudio que aleatorizó cirugía de bypass coronario (CABG) con intervencionismo coronario percutáneo (ICP) para la enfermedad de 3 vasos y/o tronco común (TC), podemos encontrar un ejemplo que evidencia lo anteriormente expuesto.

En el primer análisis a los 3 años, se observó que ambos tratamientos proporcionaban la misma supervivencia en la enfermedad de 3 vasos (sin TC), pero ya revelaba que el subgrupo de pacientes con un syntax score como mínimo moderado (>22) presentaba de manera significativa una mayor probabilidad de desarrollar la variable compuesta “episodios mayores cardiovasculares” o “MACE” (por sus siglas en inglés).

A los 5 años de seguimiento del mismo estudio, las conclusiones a favor de la cirugía ya no solo se ceñían a la variable MACE en el grupo de pacientes con syntax score > 22 y enfermedad exclusiva de 3 vasos, sino que también sumaban mejor supervivencia que su grupo homólogo tratado con ICP<sup>2,3</sup>.

Pues bien, con el syntax score y con las conclusiones de este análisis hasta 5 años se diseñaron las famosas guías europeas y norteamericanas para revascularización miocárdica, algo que, por otro lado, fue firmado por todas las sociedades tanto cardiológicas como quirúrgicas pertinentes.

Lo interesante de todo esto es que en el 2019 se publicaron en la prestigiosa revista The Lancet los seguimientos de estas cohortes hasta los 10 años, formadas por más de 1000 pacientes cada una ( estudio financiado por un instituto de investigación pública alemán). A pesar de que los resultados hay que analizarlos con precaución, porque el Syntax trial estaba diseñado solo para 5 años de seguimiento, para el grupo de pacientes con enfermedad de 3 vasos (sin TC), a 10 años, la cirugía mostró mayor supervivencia que el ICP independientemente del Syntax score obtenido<sup>4</sup>.

Todo esto puso en evidencia si la estrategia terapéutica en la enfermedad coronaria avanzada se había estado haciendo de manera correcta, ya que se utilizaba un marcador como el Syntax score, basado esencialmente en las características anatómicas y de afectación cálcica de las arterias coronarias, nada más y nada menos que para predecir supervivencia. La correlación de este score con la selección de la mejor estrategia de revascularización para nuestros pacientes, especialmente para el resultado largo plazo, quedó cuestionada.

Todo ello llevó hace 1 año a desarrollar el llamado Syntax score II, que tenía en cuenta otras variables de los pacientes más relacionadas con la supervivencia y no sólo con la evaluación anatómica de los vasos coronarios.

Es importante remarcar, que en este estudio se incluyeron unos 4000 pacientes, pero un gran grupo formado por el 33% de los mismos no fue incluido en la randomización porque el Heart Team decidió no podían recibir ambos tratamientos. El 40% aproximadamente de estos pacientes presentaban una obstrucción total crónica de, como mínimo, un vaso coronario y el resto se trataba, la mayor parte, de enfermedades de 3 vasos y TC a la vez. Esto es importante resaltarlo porque siempre hay que tener en cuenta que las poblaciones de estudio son seleccionadas con unos criterios de inclusión y exclusión concretos y, es lógico deducir, que pueden diferir de las poblaciones “reales” que se nos presentan en nuestros servicios el día a día.

Por tanto, aspectos como la **durabilidad demostrada** de los tratamientos, las **muestras poblacionales a estudio** y la **población real** a tratar hay que tenerlos muy presentes al analizar cualquier tipo de guías de recomendación clínica.

### **Las recomendaciones para la Estenosis Aórtica severa**

Lo primero que hay que destacar atañe al concepto relacionado con la población en condiciones de estudio. Por ejemplo, en el estudio PARTNER 3, que aleatorizó cirugía de sustitución valvular aórtica (SAVR) versus la implantación de una prótesis valvular aórtica transcatheter (TAVR) para la estenosis aórtica grave (EAO) sintomática, algunos de los criterios de exclusión recogidos en los suplementos del manuscrito comprendían: diámetros anulares no aptos para TAVR, árbol iliofemoral arterial no apto para progresar el sistema de liberación (por tortuosidad, excesivo calcio luminal, etc.), válvulas bicúspides o unicúspides, regurgitación aórtica > 3+, regurgitación mitral > 3+, estenosis mitral moderada, portadores de prótesis previas quirúrgicas, enfermedad de TC o coronaria avanzada, infarto de miocardio en el mes previo al procedimiento, cardiomiopatía hipertrófica, ictus o AIT en los 3 meses previos, endocarditis bacteriana en los 6 meses previos, tórax hostil para poder recibir una esternotomía de urgencia ante cualquier complicación durante el TAVR y, así, hasta 31 criterios. Aunque es cierto que muchos de estos criterios eran necesarios para obtener pacientes de bajo riesgo, este aspecto hay que tenerlo en cuenta al tratar dicho perfil de población, y en general, siempre hay que leer la “letra pequeña” de los estudios en los que se referencian las distintas recomendaciones.

Respecto al tratamiento de la EAO grave, resaltar en primer lugar que en la EAO moderada de un paciente que necesita cirugía cardíaca por otro motivo y en la EAO grave asintomática (crítica, con criterios de rápida progresión o baja capacidad en el test de esfuerzo), las guías siguen dando preferencia a la sustitución valvular quirúrgica debido a que no tenemos aún resultados del TAVR en estos grupos de pacientes.

Para el resto de pacientes, por tanto, con EAO grave, sintomática, que no tengan otra indicación concomitante de cirugía cardíaca y que puedan recibir una bioprótesis, las

guías promulgan que se puede realizar ambos tratamientos bajo una serie de condiciones. Estas condiciones, esencialmente, se basan en la edad del paciente: por debajo de 65 años dan preferencia al SAVR, por encima de 80 años al TAVR y entre 65 y 80 años ambas opciones son plausibles.

Estas recomendaciones por grupos de edad se indican con un nivel de evidencia I/A, y se fundamentan en dos estudios aleatorizados que se basaron en el riesgo quirúrgico y no en la edad de los pacientes, de hecho, la edad media de los pacientes incluidos en ambos estudios fue de 73 y 74 años, respectivamente, lejos, por tanto, de los 65 años en los que se empieza a recomendar el TAVR como opción en estas guías. Este, y otros aspectos, han sido enfatizados también por otras organizaciones internacionales de expertos<sup>5</sup>.

En segundo lugar, las propias guías reseñan una serie de aspectos que ponen en duda o en interrogante la durabilidad de estas prótesis. El seguimiento máximo de las prótesis transcatheter no llega a 10 años y, en concreto, los de bajo riesgo no llegan a 6, sin mencionar los dos de bajo riesgo aleatorizados de mayor calidad y publicados en el año 2019, de los que actualmente acabamos de conocer los 2 años de seguimiento.

Por otro lado, hay que pensar que la expectativa de vida de una paciente, mujer, que llega a cumplir 70 años en un país del primer mundo puede ser superior a 15 años. Es todavía desconocido el comportamiento del tejido, en términos de durabilidad, de unas bioprótesis liberadas de una manera totalmente distinta al remplazo quirúrgico. El comportamiento del flujo sanguíneo a través de las mismas, junto el tejido calcificado de la válvula nativa remanente, podrían ser factores claves en la durabilidad de estas válvulas, cuestionando por lo tanto la reducción de la edad de implantación del TAVR, especialmente por debajo de los 75 años.

En consonancia con estos aspectos, una editorial publicada recientemente advierte de ciertas cuestiones relacionadas con el TAVR que se han objetivado a los 2 años de seguimiento de los estudios aleatorizados de bajo riesgo y de las que tendremos que estar atentos, como la aparición de trombos en los velos de la válvula que se ha relacionado con engrosamiento de los mismos o con un mayor porcentaje de ictus, algo que ha hecho, por otro lado, igualar esta incidencia de accidentes cerebrovasculares respecto al grupo quirúrgico a 2 años de seguimiento<sup>6</sup>.

El buen perfil hemodinámico, a priori, demostrado por las prótesis transcatheter debería traducirse incluso en una menor probabilidad de degeneración estructural frente a las quirúrgicas con el paso de los años, sin embargo, en el paciente de bajo riesgo y a 2 años, el estudio PARTNER 3 no mostró diferencias en los gradientes medios entre ambos grupos (16 mmHg en TAVR vs. 13 mmHg en el grupo quirúrgico). No obstante, hay que tener en cuenta también el perfil de la población quirúrgica seleccionado en este estudio y el tamaño de las prótesis quirúrgicas que recibieron<sup>7</sup>.

## **Durabilidad de las bioprótesis**

La cuestión aquí se centra en si se debería haber hecho un gran estudio aleatorizado de la sustitución valvular aórtica quirúrgica frente a tratamiento médico.

Las guías de práctica clínica siempre van a encontrar a faltar un grado de recomendación y nivel de evidencia "IA" en la sustitución valvular aórtica quirúrgica.

No existen estudios de calidad, aleatorizados, con el uso de bioprótesis quirúrgicas, pero su buen resultado y durabilidad en estas últimas 3 décadas ponía sobre la mesa, y de manera lógica, cuestiones ético-morales en el diseño de los estudios al negarle a cualquier paciente dicha posibilidad.

Pero en el caso del TAVR, el hecho de tener un tratamiento emergente revolucionario para una enfermedad muy común y un peso de la industria muy importante, ha hecho mover a un gran sector científico-sanitario y biotecnológico, facilitando a su vez que se llevaran a cabo un sinnúmero de estudios, muchos de gran calidad metodológica. Y, por otro lado, hay que admitir que nunca se ha tenido tanta evidencia científica en el tratamiento de la válvula aórtica.

Sin embargo, existen decenas de miles de pacientes publicados en la literatura portadores de bioprótesis aórticas quirúrgicas y seguidos durante años, algunos hasta más de 20 años. Se pueden encontrar infinidad de series en las bases públicas de documentación científica y, como concepto general, la degeneración estructural precoz de las bioprótesis quirúrgicas (periodo comprendido dentro de los primeros años tras el implante) suele, y debería, estar por debajo del 1%. Las series y grandes registros nos dicen que a los 20 años del implante, el porcentaje anual de bioprótesis quirúrgicas que se han de explantar por degeneración estructural se encuentra alrededor del 3%, bajando al 1,5 % si seleccionamos los pacientes que tenían 70 años cuando fueron sometidos a la sustitución valvular aórtica. Dicho de otra manera, actualmente para un paciente que tiene 70 años y va a recibir una bioprótesis quirúrgica, podemos decir que la probabilidad que su bioprótesis no tenga criterios para ser explantada por degeneración estructural valvular cuando tenga 85 años (a los 15 años del implante) está cercana al 90 %, y muy probablemente sea mayor dentro de 15 años porque se ha mejorado mucho el tratamiento de los tejidos biológicos durante el tiempo que se han seguido estas series<sup>8,9</sup>.

## **La IM secundaria con disfunción ventricular**

Otra de las grandes novedades de estas nuevas guías es la irrupción del clip mitral en el tratamiento de la insuficiencia mitral (IM) secundaria. Es muy difícil clasificar la estrategia terapéutica de la IM secundaria en un diagrama de 10 cajas, y aunque queda claro que ha sido una tarea para posicionar esencialmente la indicación del clip mitral, sorprende que este último se posicione ya como la primera opción y con más evidencia que la cirugía para cualquier IM secundaria con función ventricular (FEVI) por debajo del 50 % (donde no esté indicado al mismo tiempo el bypass coronario). Sin embargo, las propias guías comentan que estos indicadores de FEVI siempre son orientativos y que la decisión final se va a tomar alrededor de un conjunto de circunstancias.

En el caso de las IM secundarias sin enfermedad coronaria o sin indicación de CABG ocurre lo mismo que en la EAo severa, nunca se ha realizado un estudio aleatorizado entre cirugía y tratamiento médico para este tipo de IM funcional, que especialmente suelen acompañarse con grados variables de disfunción ventricular izquierda. Este aspecto ha propiciado que el hecho de contar con el estudio COAPT Trial haya posicionado el intervencionismo percutáneo con el clip mitral con mejor evidencia que la cirugía en ciertos pacientes, ya que este dispositivo evidenció claramente una mejor supervivencia respecto al tratamiento médico máximo. Las características de estos pacientes básicamente representan los criterios de inclusión del estudio COAPT (FEVI 20-50%, DTDVI < 70 mm, PAPS < 70 mm y anatomía favorable para el implante del dispositivo), menos exigentes que los del estudio previo también con el clip mitral MITRA-FR y donde no se obtuvieron diferencias en la supervivencia respecto al tratamiento médico<sup>10,11</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta que a medida que se es menos exigente con estos criterios y se presentan enfermos con FEVI  $\geq 40\%$  con buena anatomía para el clip mitral (eso son, anillos mitrales no muy dilatados y sin organicidad), entramos en escenarios donde la cirugía no es para nada descartable. En definitiva, se necesitarán aleatorizados de calidad que comparen ambos procedimientos para un determinado grupo de pacientes con estos tipos de IM.

Por otro lado, hay dos situaciones que se escapan del escenario anteriormente comentado, que son la IM funcional “auricular”, habitualmente por fibrilación auricular permanente de años de evolución, y el paciente con IM secundaria y enfermedad coronaria asociada con clara indicación quirúrgica. El primer caso responde muy bien a la anuloplastia mitral simple, procedimiento llevado a cabo con un porcentaje de mortalidad por debajo del 1 % en la mayor parte de centros quirúrgicos. Por lo que respecta al segundo grupo, asociado habitualmente con una IM isquémica, el posicionamiento sigue siendo claro hacia la preferencia quirúrgica. Este concepto se fundamenta, entre otros, en los resultados del estudio STICH a 10 años, que mostró a la comunidad médica que el bypass coronario en pacientes con disfunción ventricular

grave aumentaba la supervivencia versus aquellos solo con tratamiento médico<sup>12</sup>. Esta preservación de la FEVI con los años propiciada por el bypass no solo promueve que se actúe al mismo tiempo sobre la válvula mitral, sino que estabiliza también el grado de cualquier IM y también de la propia reparación mitral si es la opción escogida. No obstante, nada excluye a la posibilidad cada vez más real de combinar ambos procedimientos, bypass coronario previo aislado y clip mitral posterior, en pacientes con disfunción ventricular grave.

Finalmente, es necesario enfatizar que el procedimiento quirúrgico es capaz de tratar otras afectaciones al mismo tiempo que aborda la insuficiencia mitral (ya sea primaria o secundaria) actuando, si fuera necesario, sobre las arterias coronarias, la orejuela izquierda, la fibrilación auricular y/o la insuficiencia tricuspídea asociada.

### **La decisión del paciente en su tratamiento...**

Cuando nos acercamos al riesgo perioperatorio bajo, independientemente de la edad, pero especialmente en el paciente < 80 años, se debe exigir en nuestros centros un resultado óptimo al TAVR, y esto no solo implica la mortalidad relacionada con el procedimiento percutáneo sino también la morbilidad asociada al mismo: probabilidad de fuga periprotésica, tasa de marcapasos definitivo o al registro estricto de complicaciones del acceso femoral. Esto, claro está, no exime que en la cirugía también se pueden producir complicaciones graves en perfiles de riesgo bajo, pero hay que tener en cuenta que el paciente *siempre va a escoger un procedimiento percutáneo* frente a una esternotomía, ya sea parcial o completa, si se le presentan ambas opciones con las mismas probabilidades de éxito y complicaciones relacionadas.

¿Pero va a ser esto siempre cierto? Como suelen concluir los paneles de expertos que en los congresos y reuniones científicas revisan estos casos, es el deber del equipo multidisciplinar o “Heart Team” el intentar salir de las sesiones multidisciplinarias con una decisión más o menos firme por lo que respecta a la estrategia terapéutica; esta “decisión de expertos” va a proporcionar al paciente (de cualquier nivel cultural) de un soporte científico real sobre el que tomar su decisión. Si no es así, a menudo, trasladar este tipo de decisiones a un paciente (y su familia) le va a suponer el mismo, o incluso mayor estrés que el hecho de ser sometido al propio procedimiento, además de la variable inherente que estos pacientes se podrían equivocar si no tienen toda la información real (sobretudo en términos de morbilidad).

En definitiva, en la actualidad, ya nos encontramos en un escenario en que los pacientes con cardiopatías estructurales podrán recibir diferentes tratamientos según la estrategia terapéutica que se haya planteado por el equipo multidisciplinar y la opinión del propio paciente.

El buen entendimiento entre los equipos va a ser crucial, y el cardiólogo clínico deberá *exigir* que su paciente sea bien valorado por un equipo multidisciplinar, *participar* en estas sesiones, *conocer* cuáles son los resultados de los procedimientos quirúrgicos/intervencionistas en su medio, estar *informado* de las luces y sombras de la evidencia actual y *proporcionar* los mejores resultados a *largo plazo* para sus pacientes.

## Bibliografía

1. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143:e72-e227.
2. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice M-C, Holmes DR, Ståhle E, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J*. 2011;32:2125–2134.
3. Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, Redwood SR, Colombo A, Mack MJ, et al. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J*. 2014;35:2821–2830.
4. Thuijs DJFM, Kappetein AP, Serruys PW, Mohr F-W, Morice M-C, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *The Lancet*. 2019;394:1325–1334.
5. Declaración de la Latin American Association of Cardiac and Endovascular Surgery (LACES) sobre las guías de recomendación clínica de la AHA/ACC para el tratamiento de pacientes con valvulopatía. *Cir Cardiov*. 2021;28(2):64-66.
6. Prendergast BD, Redwood SR, Patterson T. TAVR Versus SAVR in Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1162–1164.
7. Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, et al. Outcomes 2 Years After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Low Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1149–1161.
8. Banbury MK, Cosgrove DM, White JA, Blackstone EH, Frater RW, Okies JE. Age and valve size effect on the long-term durability of the Carpentier-Edwards aortic pericardial bioprosthesis. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:753–757.
9. Johnston DR, Soltesz EG, Vakil N, Rajeswaran J, Roselli EE, Sabik JF, et al. Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants. *Ann Thorac Surg*. 2015;99:1239–1247.
10. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Lung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379:2297–2306.
11. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;379:2307–2318.
12. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374:1511–1520.