



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 844

Implante valvular aórtico por cateterismo versus tratamiento de sostén en pacientes con estenosis aórtica severa sintomática inoperables por riesgo quirúrgico muy alto

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva, aunque hay elementos que favorecerían su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

Implante valvular aórtico por cateterismo versus reemplazo quirúrgico valvular en pacientes con estenosis aórtica severa sintomática y riesgo quirúrgico alto

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva, aunque hay elementos que sugieren que no debería ser incorporada. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input checked="" type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

Implante valvular aórtico por cateterismo versus reemplazo quirúrgico valvular en pacientes con estenosis aórtica severa sintomática y riesgo quirúrgico intermedio y/o bajo

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input checked="" type="checkbox"/> Menor	<input checked="" type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto/Negativo		

CONCLUSIONES

En pacientes con estenosis aórtica (EAo) severa sintomática e inoperables, evidencia de alta calidad muestra que el implante valvular aórtico por cateterismo (TAVI, de sus siglas en inglés *Transcater Aortic Valve Implantation*) presenta menor mortalidad, mejor función cardíaca y mejor calidad de vida en comparación al tratamiento de sostén sintomático, aunque con mayor riesgo de accidente cerebrovascular y complicaciones mayores asociadas al procedimiento.

En pacientes con EAo severa sintomática y con riesgo quirúrgico alto, evidencia de alta calidad acerca del uso de TAVI versus la cirugía de reemplazo valvular aórtico convencional, no mostró diferencias de mortalidad de cualquier causa, accidente cerebrovascular e infarto, entre ambos tratamientos. En el corto plazo la calidad de vida de los pacientes que recibieron TAVI fue mejor. No obstante, el TAVI se asoció a un mayor riesgo de regurgitación peri valvular moderada o grave, y requerimiento de implante de marcapasos permanente.

En pacientes con EAo severa sintomática y riesgo quirúrgico intermedio, evidencia de alta calidad acerca del uso de TAVI en comparación a la cirugía de reemplazo valvular aórtica convencional, muestra que las tasas de mortalidad y accidente cerebro vascular a corto, mediano y largo plazo son similares, aunque con un mayor riesgo de regurgitación peri valvular residual y necesidad de implante de marcapasos. En el caso de los pacientes con riesgo bajo, los resultados son similares, pero con menor tiempo de seguimiento. En pacientes con EAo mayores de 90 años evidencia de baja calidad, muestra que las tasas de mortalidad con el uso de TAVI son más altas cuando se comparan con pacientes menores de 80 años.

Las guías de práctica clínica relevadas coinciden en la recomendación del TAVI en pacientes con estenosis aórtica severa y con contraindicación para el reemplazo valvular quirúrgico, especificando que este procedimiento solo debe ser realizado en centros que cuenten con un equipo técnicamente entrenado, tanto para su colocación como para el manejo de las complicaciones peri procedimiento. En pacientes de alto riesgo, el TAVI se postula como una opción de tratamiento al igual que la cirugía abierta, no habiendo una recomendación uniforme en pacientes con riesgo moderado o bajo. En pacientes menores de 65 años que requieran reemplazo valvular aórtica y estén asintomáticos se recomienda realizar cirugía. En pacientes entre 65 años y 80 años con estenosis aórtica sintomática, sin contraindicación quirúrgica o contraindicación de vías de acceso de TAVI, la decisión está basada en sus comorbilidad y expectativa de vida. En pacientes mayores de 80 años con expectativa de vida menor a 10 años recomiendan el uso de TAVI. En pacientes mayores de 90 años, la decisión del uso de TAVI; está fuertemente asociada a la expectativa y calidad de vida.

Financiadores estatales de países de altos ingresos brindan cobertura al TAVI en pacientes inoperables. Algunos financiadores privados de Estados Unidos extienden esta cobertura a pacientes con riesgo alto. En Latinoamérica, Argentina incluye esta tecnología en el Sistema Único de Reintegro

para pacientes inoperables y de alto riesgo al igual que Brasil. No se contempla su uso en Uruguay, Chile o Colombia.

Se desconoce el costo efectividad del procedimiento en Argentina. El impacto presupuestario estimado por el Comité Nacional de Tecnologías en Salud de la Argentina (CONETEC) es alto. En los países que los financiadores cubren esta tecnología mencionan que deben realizarse acuerdos de precios.

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Mengarelli C, García Marti S, Colaci C, Alfie V, Ciapponi A, Bardach A, Augustovski F, Alcaraz A, Pichon-Riviere A. **Implante valvular aórtico por cateterismo en estenosis aortica severa**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 844, Buenos Aires, Argentina. Septiembre 2021. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.*

TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION IN SEVERE AORTIC STENOSIS

CONCLUSIONS

In patients with symptomatic and inoperable severe aortic stenosis (AoS), high-quality evidence shows that transcatheter aortic valve implantation (TAVI) shows lower mortality, better heart function and better quality of life when compared with symptom-based supportive treatment; however it shows higher risk of stroke and major complications associated to the procedure.

In high-risk surgical patients with symptomatic severe AoS, high-quality evidence on the use of TAVI versus conventional aortic valve replacement surgery, did not show differences in mortality for any cause, stroke and infarction when comparing both treatments. At short term, the quality of life of the patients who underwent TAVI was better. However, TAVI was associated to a higher risk of moderate to severe paravalvular regurgitation, and need for permanent pacemaker implantation. In intermediate-risk surgical patients with severe symptomatic AoS, high-quality evidence on the use of TAVI versus conventional aortic valve replacement surgery, shows that mortality rates and stroke at short, mid and long term are similar, although with a higher risk for residual paravalvular regurgitation and need for pacemaker implantation. In the case of AoS patients over 90 years old, low-quality evidence shows that mortality rates with the use of TAVI are higher when compared with patients under 80.

The clinical practice guidelines consulted agree on recommending TAVI in patients with severe aortic stenosis and contraindication for surgical valve replacement, specifying that this procedure should only be carried out at sites having teams technically trained both in implantation and management of periprocedural complications. In high-risk patients, TAVI is considered a treatment option as well as open surgery. There is not an agreed recommendation in moderate to low risk patients. In patients under 65 years old, requiring aortic valve replacement and asymptomatic, surgery is recommended. In patients between 65 and 80 years old with symptomatic aortic stenosis, no contraindication for surgery or contraindication for TAVI access routes, the decision is based on the patient's comorbidities and life expectancy. In patients over 80 years old, with a life expectancy of less than 10 years, TAVI is recommended. In patients over 90 years old, the decision on the use of TAVI is strongly associated to life expectancy and quality of life.

State funders from high-income countries cover TAVI in inoperable patients. Some private US funders extend this coverage to high-risk patients. In Latin America, Argentina includes this technology in the Unique Reimbursement System (Sistema Único de Reintegro) for inoperable and high-risk patients, as well as Brazil. Its use is not considered in Uruguay, Chile or Colombia.

In Argentina, the cost-effectiveness of this procedures is unknown.

The Budget impact estimated by Argentina's National Committee of Health Technologies (CONETEC) is high. Those countries where funders cover this technology, mention that there should be a price agreement.

To cite this document in English: Mengarelli C, García Marti S, Colaci C, Alfie V, Ciapponi A, Bardach A, Augustovski F, Alcaraz A, Pichon-Riviere A. **Transcatheter aortic valve implantation in severe aortic stenosis.** Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 844, Buenos Aires, Argentina. September 2021. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

La estenosis aórtica (EAO) se define como la obstrucción al flujo sanguíneo desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta, producida a nivel de la válvula aórtica y es la causa más frecuente de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.^{1 2} Constituye la valvulopatía adquirida más frecuente, con una prevalencia de hasta el 4,6% en mayores de 75 años, y la primera causa de cirugía valvular en el adulto.^{1,4} En los países desarrollados, la etiología más frecuente es, la EAO degenerativa y en un porcentaje menor es secundario a válvulas con alteraciones congénitas.³

El paciente con EAO por lo general permanece asintomático durante un período prolongado a pesar de la obstrucción y el aumento de la carga de presión sobre el ventrículo izquierdo. En la mayoría de estos pacientes la función sistólica del ventrículo es normal y los síntomas son infrecuentes. Los síntomas aparecen cuando la estenosis es grave, definida como, un área de válvula ≤ 1.0 cm², una velocidad aórtica de 4.0 m/s (metros/segundo) o mayor y / o un gradiente transvalvular medio ≥ 40 mmHg. Los síntomas son: dolor precordial con el ejercicio, dificultad respiratoria, mareos y síncope, presentando un alto nivel de morbimortalidad. En este momento, se requiere de intervención inmediata porque la supervivencia promedio sin tratamiento (reemplazo valvular) es de solo dos a tres años, con un alto riesgo de muerte súbita. Si presenta insuficiencia cardíaca, la sobrevida media no suele superar el año.³

La elección del tratamiento se basa en las comorbilidades del paciente, la edad y el riesgo quirúrgico que presenta. Existe consenso en que un equipo multidisciplinario sugiera alguno de los siguientes tratamientos para pacientes que presenten EAO severa sintomática:

- Reemplazo quirúrgico de válvula aórtica (SAVR, del inglés *surgical aortic valve replacement*) que es el tratamiento clásico mediante el cual a través de un abordaje abierto se reemplaza la válvula aorta por una protésica.
- Implantación de válvula aórtica transcatóter (TAVI, del inglés *transcatheter aortic valve implant*) que es la colocación de una válvula protésica sobre la válvula nativa accediendo percutáneamente a través de un vaso arterial (por ejemplo: femoral).
- Tratamiento sintomático de sostén mediante valvuloplastia y/o tratamiento farmacológico.³

El riesgo quirúrgico que presenta el paciente es uno de los principales determinantes del tratamiento. Una de las formas de evaluarlo es a través del modelo probabilístico desarrollado por la Sociedad de Cirujanos Torácicos (STS, del inglés *Society of Thoracic Surgeons*), o a través de la escala EuroScore. (Ambas se detallan en el Anexo III).^{7,8} Desde el año 1960 y hasta el año 2002 en que se realizó el primer procedimiento de implante percutáneo de válvula aórtica, la cirugía abierta (SAVR) era el único tratamiento quirúrgico definitivo disponible. La SAVR se realiza mediante una esternotomía, bajo anestesia general y con el requerimiento de un sistema de circulación extracorpórea intraoperatorio.⁹ Es considerado el estándar de tratamiento y se asocia con buenos resultados a largo plazo y bajo riesgo perioperatorio, sin embargo, al menos un tercio de los pacientes considerados para cirugía, clasifican como pacientes de muy alto riesgo por lo que no tolerarían el procedimiento y otro 10% se niega por temor a la morbilidad operatoria.^{2,10}

El implante valvular aórtico por cateterismo (TAVI) se diseñó como una técnica alternativa de reparación valvular, menos invasiva, y pensada para aquellos pacientes con estenosis aórtica severa e indicación de tratamiento definitivo en quienes la opción de una cirugía abierta implicara un alto riesgo de muerte intra o perioperatoria.⁴

2. Tecnología

2.1 Procedimiento

El implante valvular aórtico por cateterismo es un procedimiento percutáneo usualmente realizado bajo anestesia general, pero, que puede realizarse bajo sedación (en caso de la vía de acceso transfemoral). Mediante la inserción de un catéter arterial, y guiado por visión radioscópica (utilizando un medio de contraste endovenoso) se coloca un stent con tejido valvular bioprotésico que es expandido al llegar al área de la válvula aórtica estenótica nativa. Al colocarse dentro de ella aumenta el diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo y conserva la función valvular. El corazón no detiene su latido durante el procedimiento. El TAVI puede realizarse a través diferentes vías de acceso, la arteria femoral (vía transfemoral; TF) o mediante la inserción del catéter a través de una mini-toracotomía izquierda (vía transapical; TA). Hay descritas otras vías de acceso, pero son menos habituales. La elección de la vía depende de las características del paciente, por ejemplo: el estado del árbol vascular y su calibre, entre otras, siendo la vía TF la más utilizada (más del 80% de los casos) seguida por la TA que se reserva en casos de calibre pequeño, arterias tortuosas o enfermedad vascular extendida (más del 15% de los casos).⁵ El procedimiento dura 1 hora aproximadamente y el paciente debe quedar internado por un promedio de tres a cinco días.⁶

Las complicaciones relacionadas al procedimiento pueden diferir en algunos casos según la vía de acceso seleccionada y son las siguientes: complicaciones vasculares (lesiones del árbol arterial), complicaciones en el sitio de acceso (diseción, obstrucción, estenosis, perforación o rotura, fístulas AV, pseudoaneurisma, hematoma y síndrome compartimental) isquemia visceral, daño neurológico permanente, insuficiencia aórtica residual por fugas para valvulares, trastornos de la conducción (con posterior necesidad de implantación de un marcapasos permanente) y accidente cerebrovascular. En menos del 1% de los procedimientos se describe la ocurrencia de la rotura del anillo o de la raíz aórtica, oclusión coronaria y perforación cardíaca. Es por esto que se recomienda realizar este procedimiento en las denominadas “salas híbridas” equipadas con todos los elementos necesarios para poder realizar intervenciones angiográficas y procedimientos quirúrgicos en forma conjunta en caso de que ocurran complicaciones durante la colocación del implante. También se recomienda, contar con áreas de recuperación cardíaca de alta complejidad y que los equipos médicos estén integrados por hemodinamistas, cirujanos cardiovasculares y cardio-intensivistas entrenados, tanto en el procedimiento como en la recuperación de estos pacientes.⁷⁸

2.2 Dispositivo

Para el procedimiento se requiere de la válvula que, difiere de las que se utilizan por vía abierta, y un set de colocación que, será diferente según la vía de acceso seleccionada. Existen varios modelos de prótesis biológicas aórticas para implantación transcatéter. Los diseños de estos implantes fueron evolucionando según características protésicas tales como la posibilidad de reposicionar la válvula una vez expandida, el material que la compone y un menor calibre que favorece su colocación en vasos más pequeños y por lo tanto a través de la vía TF.⁷

Las más utilizadas (únicas con autorización por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) son la CoreValve® y su versión más reciente, Evolut R® (Medtronic) y la Edwards SAPIEN 3® (Edwards Lifesciences).⁹ Fueron autorizadas por la FDA para el tratamiento de la estenosis aórtica sintomática severa de riesgo intermedio o mayor o falla de una válvula aórtica bioprotésica quirúrgica en pacientes considerados de alto riesgo quirúrgico. Los dispositivos con diseños específicos para usarse a través de la vía TA son el Engager®, JenaValve®, Acurate® y Portico®.⁹

En la Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) autorizó la comercialización de los dispositivos CoreValve®, CoreValve Evolut R®, Edwards SAPIEN XT® (Edwards Lifesciences), LOTUS® (Sadra Medical), JENA VALVE® (Jena), ACURATE Neo® (Boston Scientific).¹⁰⁻¹³

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso del implante transcatéter de válvula aórtica para el tratamiento de la estenosis aórtica severa.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

Se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología en *International HTA Database* (<https://database.inahta.org/>), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías de la Salud en las Américas (BRISA, <https://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/>), *Tripdatabase* y en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO	
Población	Pacientes con estenosis aórtica sintomática severa con: <ul style="list-style-type: none"> • Riesgo quirúrgico extremo (inoperables; STS-PROM \geq 15% a los 30 días, o según lo estimado por un cirujano o equipo cardíaco) • Alto riesgo quirúrgico (STS-PROM $>$ 8% a los 30 días, o según lo estimado por un cirujano o equipo cardíaco) • Riesgo quirúrgico intermedio (STS-PROM \geq 4%, o según lo estimado por un cirujano o equipo cardíaco) • Bajo riesgo (STS-PROM $<$4%, o según lo estimado por un cirujano o equipo cardíaco)
Intervención	Implante valvular aórtico transcatóter (TAVI)
Comparador	Reemplazo valvular aórtico quirúrgico (SAVR) Tratamientos de sostén: -Valvuloplastia -Tratamiento médico farmacológico
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: supervivencia, parámetros hemodinámicos post procedimiento, función cardíaca, escalas de calidad de vida, días de hospitalización. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves intraoperatorios, incidencia de complicaciones operatorias (fuga paravalvular, arritmias, accidente cerebro vascular, falla renal, hemorragia mayor)
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron catorce ECAs, dos RS, dos evaluaciones económicas, tres GCP y 13 informes de políticas de cobertura del uso del implante transcatóter de válvula aórtica para el tratamiento de la estenosis aórtica severa.

Las definiciones de los desenlaces y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo II.

5.1 Eficacia y seguridad

Pacientes con EAo severa sintomática y riesgo quirúrgico extremo (inoperables)

Liu y cols., en 2018 realizaron una RS con meta-análisis de estudios controlados sobre la efectividad y la seguridad del TAVI para el tratamiento de la estenosis aórtica severa en pacientes inoperables y con riesgo alto.²⁹ Identificaron tres ECAs (n=1852) y el resultado principal relevado fue la mortalidad por todas las causas a lo largo del seguimiento. El rango de edad fue de 83,1 a 84,5 años. En el análisis de subgrupo, los pacientes con contraindicación quirúrgica (un ECA, estudio PARTNER 1B, con un

total de 358 pacientes), el TAVI se comparó al tratamiento de sostén. No hubo diferencias en la mortalidad a 30 días entre ambos tratamientos (2.6% TAVI versus 5.9% SAVR; $p = .09$). Hasta el final del seguimiento (cinco años), el TAVI se asoció con un riesgo de muerte por todas las causas significativamente más bajo, HR 0,50 (IC 95%: 0,39 - 0,65; $p < 0,01$), de causa cardíaca HR 0,41 (IC 95%: 0,31 - 0,55; $p < 0,01$). La calidad de vida al año fue mejor en el grupo TAVI según la escala Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) y el cuestionario SF-12, en forma estadísticamente significativa ($p = 0,01$). El TAVI presentó un riesgo mayor de accidente cerebrovascular a los dos años, HR 2,79 (IC 95%: 1,25 - 6,22; $p = 0,01$); a los tres años HR: 2,81 (IC 95%: 1,26 - 6,26; $p = 0,012$). Esta diferencia se volvió no significativa a los cinco años. El TAVI se asoció con un mayor riesgo de hemorragia hasta el año de seguimiento (24,2% frente a 14,9%: $p = 0,04$), y se volvió no significativo a los dos y tres años. El riesgo de complicaciones vasculares mayores, se informó solo durante tres años de seguimiento y fue mayor en el grupo de TAVI, HR 8,27 (IC 95%: 2,92 - 23,44; $p = 0,01$). Por el contrario, los pacientes en el grupo TAVI mostraron un menor riesgo de re hospitalización a causa de la enfermedad a lo largo del seguimiento (27.0% versus 53.9%; $p < .001$), a los dos años HR 0.41 (IC 95%: 0.30 - 0.58; $p < .001$), a los tres años (43.5% versus 75.5%; $p < .0001$) y 5 años (47.6% versus 87.3%; $p < .0001$) así como una mayor proporción de pacientes con mejor función cardíaca según la escala NYHA.¹⁴

Pacientes con EAo severa sintomática y riesgo quirúrgico alto

En el estudio de Liu y cols. mencionado anteriormente, en el subgrupo de pacientes con riesgo quirúrgico alto, el TAVI se comparó versus SAVR.²⁹ Analizaron dos ECAs ($n=1494$, Partner 1A y US CoreValve trial) que compararon los resultados obtenidos entre el grupo que recibió TAVI versus el control (SAVR). El análisis del tiempo transcurrido hasta el evento indicó que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por todas las causas hasta los cinco años de seguimiento, HR 0,97 (IC 95%: 0,83 - 1,12). La vía de acceso utilizada no se asoció a una diferencia en mortalidad. Los pacientes del grupo TAVI presentaron una clasificación NYHA significativamente mejor hasta los seis meses, luego fueron similares entre ambos grupos al final del seguimiento. Las escalas de calidad de vida fueron mejores para los pacientes que recibieron TAVI por vía transfemoral (TF) en el período de un mes post tratamiento y a lo largo del seguimiento se equipararon en ambos grupos. El riesgo de presentar un accidente cerebrovascular fue similar entre ambos grupos, lo mismo que el riesgo de presentar complicaciones vasculares mayores e infarto de miocardio. Se observó un menor riesgo de presentar insuficiencia renal aguda, RR 0,43 (IC 95%: 0,27 - 0,69) en el grupo que se realizó TAVI. Sin embargo, el uso de TAVI determinó un mayor riesgo a los tres años de seguimiento de requerir la implantación de un marcapasos, fundamentalmente en aquellos casos que se emplearon prótesis auto expansibles, RR 2,26 (IC 95%: 1,64 - 3,11) y regurgitación parivalvular moderada a severa.¹⁴

Pacientes con EAo severa sintomática y riesgo quirúrgico intermedio o bajo

Kolkailah y col, publicaron una revisión Cochrane en el 2019, en la que incluyeron cuatro ECA (n= 2818), en la que comparaban el uso de TAVI versus SAVR en adultos de más 18 años de edad con EAO grave y bajo riesgo quirúrgico.¹⁵ Con evidencia moderada, en este grupo de pacientes en los estudios no se encontraron diferencias entre ambas técnicas en la evaluación de la mortalidad por todas las causas, RR 0,69 (IC 95%: 0,33 - 1,44); SAVR 11 muertes por 1000, TAVI 8 muertes por 1000 (IC95%: 4 - 16); en las tasas de accidente cerebrovascular, RR 0,73 (IC 95%: 0,42 - 1,25); SAVR 21 accidentes cerebrovasculares por 1000, TAVI 16 accidentes cerebrovasculares por 1000; infarto de miocardio RR 0,82 (IC 95%: 0,42 - 1,58); SAVR 14 IM por 1000, TAVI 11 IM por 1000 y muerte cardíaca RR 0,71 (IC95%: 0,32 - 1,56); SAVR 10 muertes cardíacas por 1000, TAVI 7 cardíacas muertes por 1000 . En estudios de baja evidencia TAVI podría reducir el riesgo de re hospitalización a corto plazo, RR 0,64 (IC95%: 0,39 - 1,06); SAVR 30 casos por 1000, TAVI 19 casos por 1000 y en comparación con SAVR, probablemente aumenta el riesgo de implantación de marcapaso, RR 3,65 (IC 95%: 1,50 - 8,87); SAVR 47 por 1000, TAVI 170 casos por 1000 Evidencia de alta calidad TAVI, en comparación con SAVR, reduce el riesgo de fibrilación auricular, RR 0,21 (IC95%: 0,15 - 0,30), días de hospitalización RR 0,30 (IC 95%: 0,16 - 0,58); y hemorragia RR 0,31 (IC 95%: 0,16 - 0,62).¹⁵

Rawasia y col publicaron en el 2019 un meta análisis de un meta análisis de ensayos aleatorios (ECA) y estudios emparejados por propensión comparando TAVI (n= 9068) versus SAVR (n=17388) en pacientes EAO de bajo riesgo quirúrgico. Los resultados de interés fueron la mortalidad a corto plazo (30 días) y a medio plazo (1 año) y las complicaciones mayores. La mortalidad a corto plazo fue menor con TAVI que con SAVR (1,8% vs 2,8% respectivamente), RR 0,67 (IC95%: 0,56 - 0,80). El uso de TAVI se asoció con un menor riesgo de fibrilación auricular con respecto al uso de SAVR (7,4% vs. 36,5% respectivamente), RR 0,21 (IC95%: 0,14 - 0,31) y con menor lesión renal (5,3% para TAVI versus 9% para SAVR), RR 0,45 (IC95%: 0,26 - 0,80). Sin embargo, se describió una mayor incidencia de complicaciones vasculares (5,5% para TAVI versus 1,4% para SAVR), RR 4,88 (IC95%: 1,47 – 16,18) así como también, una mayor colocación de implante de marcapasos permanente (14,9% para TAVI versus 3,4% para SAVR), RR 4,94 (IC: 95%: 3,03 – 8,08). Las tasas de accidente cerebrovascular fueron similares entre ambas intervenciones (1,7% frente a 2,2%), RR 0,80 (IC95%: 0,54-1,18). La mortalidad por todas las causas , accidente cerebro vascular y tasa de re intervenciones valvulares al año fueron similares entre ambos grupos .¹⁶

Makkar y col publicaron en el 2020 un ECA que comparaba el uso de TAVI vs SAVR en paciente con estenosis aortica severa y riesgo quirúrgico intermedio. Los pacientes se estratificaron según se utilizó vía de colocación transfemoral o transtorácicas (76,3% y 23,7%, respectivamente) y fueron asignados aleatoriamente para someterse ya sea, TAVR o reemplazo quirúrgico. El tiempo de seguimiento fue de 5 años. No hubo diferencia significativa en la incidencia de muerte por cualquier causa o accidente cerebrovascular incapacitante entre el grupo TAVR vs el grupo de cirugía (47,9% y 43,4%, respectivamente); RR 1,09 (IC95%: 0,95 - 1,25). Los resultados fueron similares para la cohorte de acceso transfemoral (44,5% y 42,0%, respectivamente); RR 1,02 (IC 95%: 0,87 - 1,20). La incidencia de muerte o accidente cerebrovascular incapacitante fue mayor después de TAVR en comparación con la cirugía en el acceso transtorácico (59,3% vs 48,3%; respectivamente) RR 1,32 (IC 95%: 1,02 -

1,71). A los 5 años, más pacientes en el grupo TAVI que en el grupo de cirugía tenían insuficiencia aórtica para valvular leve (33,3% vs 6,3%, respectivamente). Las hospitalizaciones repetidas fueron más frecuentes después de TAVI que después de la cirugía (33,3% vs a 25,2%), al igual que las reintervenciones de la válvula aórtica (3,2% vs 0,8%). La mejora en el estado de salud a los 5 años fue similar para TAVR y cirugía.¹⁷

Garg y cols. realizaron en 2017 una RS con meta-análisis de los resultados obtenidos en pacientes con EAO grave y riesgo quirúrgico intermedio y bajo sometidos a TAVI o a SAVR.³⁰ Incluyeron estudios hasta marzo de 2017 relevando cinco ECAs y cinco estudios observacionales controlados abarcando un total de 6891 pacientes (3489 tratados con TAVI y 3402 con SAVR). La edad promedio de los pacientes fue de 79,8 años, y el 48% fueron hombres. Evaluaron la mortalidad por todas las causas al corto plazo (30 días) y en un plazo intermedio (uno a dos años). La duración media del seguimiento fue de 18,3 meses (rango, 1-36 meses). La mortalidad global por todas las causas a lo largo del seguimiento fue de 14,3% (978/6891 casos). Según los datos de los cinco ECAs la mortalidad entre ambos grupos de tratamiento fue similar tanto en el corto como en el mediano plazo, RR 1.04 (IC 95%: 0.73 - 1.47) y RR 0.86 (IC 95%: 0.67 - 1.10, I2 = 54%) respectivamente. Lo mismo ocurrió con los resultados de los cinco estudios observacionales. La aparición de accidente cerebro vascular (ACV) e infarto de miocardio fue similar entre ambos grupos, tanto en el análisis de los ECAs como en los estudios observacionales. El grupo TAVI se asoció con menor riesgo de lesión renal aguda, RR 0.38 (IC 95%: 0.26 - 0.54), fibrilación auricular RR 0.41 (IC 95%: 0.30 - 0.56; I2 = 84%) y hemorragia grave o potencialmente mortal RR:0,64 (IC 95%: 0.34 - 1.20; I2 = 94%), aunque el análisis de estos dos últimos resultados reflejó una alta heterogeneidad entre los estudios. En cuanto a los eventos adversos, el TAVI se asoció a un riesgo aumentado de complicaciones vasculares mayores, RR 3.09 (IC 95%: 1.51 - 6.35), regurgitación paravalvular moderada a severa RR 3.09 (IC 95%: 1.51 - 6.35) y necesidad de implante de marcapasos permanente (solo en el subgrupo de pacientes que usaron válvulas auto expandibles) comparado con la técnica abierta. En el análisis de subgrupo, no encontraron una diferencia en la mortalidad según la vía de acceso para la colocación del implante o el tipo de implante empleado.¹⁸

Seguridad según la válvula empleada

Lanz y col publicaron en el 2019 un ECA de no inferioridad, ciego que comparaba los modelos de prótesis valvular Acurate (n=372) vs Sapien 3 (n=364) en pacientes mayores de 75 años con estenosis aortica severa para evaluar efectividad y seguridad a los 30 días de realizado el procedimiento. En la evaluación del punto final primario compuesto fue, mortalidad por todas las causas, cualquier accidente cerebrovascular, hemorragia incapacitante, complicaciones vasculares, obstrucción de la arteria coronaria que requiere intervención y lesión renal aguda. Los pacientes aleatorizados al grupo Acurate fue menor (24%, n = 87) vs Sapien 3 (16%, n= 60). En el modelo Sapien 3 con una diferencia de riesgo absoluto 7.1% (IC95%: 2 – 0; p = 0.42). En el análisis de puntos finales secundarios (la comparación de cada evento del primario compuesto) no se encontraron diferencias en la mortalidad

por todas las causas y accidente cerebrovascular; mientras que la lesión renal aguda (11 [3%] y la insuficiencia aórtica protésica moderada o grave fueron más frecuentes en el grupo ACURATE neo.¹⁹

Ando y cols. en 2018 publicaron los resultados de un meta-análisis de estudios observacionales que tuvo como objetivo evaluar los resultados obtenidos con los primeros modelos de prótesis valvular Sapien, Salpien XT y CoreValve, los que llamaron de “generación temprana” (GT) versus los modelos Direct Flow Medical, Evolut R, Lotus, Acurate Neo y Sapien 3 que denominaron “nueva generación” (NG). Los resultados de un total de seis estudios observacionales con 585 y 647 pacientes incluidos (generación temprana y nueva generación respectivamente) se incluyeron para el análisis. Las válvulas NG se asociaron con una menor incidencia de hemorragia grave o potencialmente mortal por lesión vascular (5,7% frente a 15,7%, $p < 0,00001$), regurgitación paravalvular significativa (5,3% frente a 14,4%, $p = 0,001$) e insuficiencia renal significativa (4,4% vs. 7,5, $p = 0,03$). La mortalidad por cualquier causa, eventos cerebrovasculares y necesidad de marcapaso fueron similares entre los dos grupos.²⁰

Eficacia y seguridad según la vía de acceso empleada

Ando y cols. en 2017 realizaron un meta-análisis destinado a evaluar los resultados obtenidos en términos de mortalidad y complicaciones ocurridas entre los pacientes con EAo severa cuya vía de acceso haya sido TF o TA respecto a la vía abierta en cualquier grupo de riesgo quirúrgico.¹⁸ Se evaluaron las tasas de mortalidad por todas las causas tempranas (intrahospitalarias o de 30 días) y de mediano plazo (≥ 1 año). Analizaron cuatro ECAs ($n=2319$) y 14 estudios observacionales controlados ($n=7217$) con un total de 9536 pacientes de los cuales 3471, 1769 y 4296 recibieron TF, TA y SAVR, respectivamente. Las características clínicas y demográficas de los pacientes se encontraban balanceadas entre los grupos. La mortalidad temprana ($n=6028$) y a mediano plazo ($n=3564$) entre el grupo TAVI-TF y SAVR en el MA no tuvo diferencias significativas, al igual que el mismo análisis entre TAVI-TF y TAVI-TA y entre TAVI-TA y SAVR.²¹

Eficacia y seguridad según edad y otros subgrupos

Lui y col publicaron una RS con meta-análisis para comparar la incidencia de mortalidad y complicaciones entre nonagenarios (mayores de 90 años) y pacientes más jóvenes (menores a 80 años) sometidos a TAVI. El objetivo primario fue evaluar la mortalidad por todas las causas a los 30 días y al año. Los objetivos secundarios fueron las tasas de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, cualquier sangrado, cualquier lesión renal, complicaciones vasculares, implantación de un nuevo marcapasos y conversión a reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica. Se incluyeron 5 estudios no aleatorizados ($n= 25371$). La diferencia de puntuación de Evaluación del Riesgo quirúrgico Cardíaco (EuroSCORE logístico) fue mayor en el grupo pacientes nonagenarios (edad media 91,6; DS 1,9) versus los menores de 80 (edad media 82; DS 7) con una diferencia de media de 2,72 puntos (IC95%: 1,01 - 4,43) asociada a riesgo de mortalidad medio severo. Los nonagenarios se asociaron con una mortalidad a 30 días significativamente mayor (6,2% vs 3,7%; OR 1,73; IC 95%: 1,49 - 2,00) y

mortalidad a 1 año (15,5% vs 11,8%; OR 1,39; IC 95%: 1,26 - 1,53) y presentaron tasas significativamente mayores de hemorragias graves o potencialmente mortales, complicaciones vasculares e ictus de 20%, 35% y 32%, respectivamente. No hubo diferencias significativas en la tasa de infarto de miocardio, y progresión de la lesión renal aguda, implante de un nuevo marcapasos o conversión a reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica.²²

Wang y col publicaron un meta análisis de estudios de cinco ECAs en pacientes (n=5421, edad media de 85; DS 6,6) vs 33 estudios no aleatorizados de vida real (n= 20839, edad media 77,5; DS 8,8) cuyo objetivo fue comparar los tratamientos con TAVI vs SAVR en pacientes con estenosis aortica severa con riesgo quirúrgico bajo y alto. No se encontraron diferencias en el meta-análisis de ECA (HR 0,97; IC 95%: 0,88-1,07; I2 = 0%), mientras que el meta análisis de estudios no aleatorizados mostró que la mortalidad por todas las causas fue significativamente mayor en pacientes tratados con TAVI en comparación con SAVR (HR 1,46; IC 95%: 1,26-1,69; I2 = 48,9%). En los análisis de subgrupo los meta análisis de ECA mostraron mejor sobrevida cuando se utilizaba la vía transfemoral vs SAVR (HR 0,88; IC 95%: 0,78 - 1,00), mientras en los estudios no aleatorizados la vía más efectiva fue la Trans apical (HR 1,47; IC 95%: 1,03 - 2,09). Análisis de subgrupos del riesgo quirúrgico (de alto riesgo frente a no alto riesgo), así como distintos sistemas TAVI (globo expandible o auto expandible) no mostró estadísticamente diferencia significativa en los ECA vs SAVR; mientras que en los estudios no aleatorizados la SAVR fue mejor que TAVI cuando se utilizó en pacientes de alto riesgo quirúrgico (HR 1,43; IC 95%: 1,13 - 1,80; p = 0,003), y cuando se utiliza un sistema TAVI expandible con balón (HR 1,67; IC del 95%: 1,16 - 2,40). No se encontraron diferencias en el sexo. Las discordancias en el análisis de estos dos grupos de pacientes están dadas porque los pacientes que se incluyeron en los ECAs eran de mayor edad y más comorbilidad y asignados a uso de vía transfemoral.²³

Kuno y col realizaron en el 2020 un meta-análisis sobre el tratamiento con TAVI vs SAVR en pacientes con estenosis aortica severa en paciente en diálisis. Se incluyeron diez cohortes (n= 5399). Las tasas de mortalidad fueron más alta en los en los pacientes dializados vs los no dializados con enfermedad renal que fueron sometidos a TAVI (OR 2,18; IC95%: 1,64 - 2,89) Además, los pacientes en diálisis tenían tasas significativamente más altas de riesgo de vida a corto plazo y / o mayor sangrado, implantación de marcapasos permanente y falla del dispositivo en comparación con los pacientes no sometidos a diálisis (OR 1,90; IC95%: 1,24 - 2,90-, OR 1,33; IC95%: 1,15 - 1,53 y OR 2,08; IC95%: 1,05 - 4,10, respectivamente), pero no tienen tasas significativamente más altas de complicaciones vasculares y accidentes cerebrovasculares.²⁴

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

La Agencia de tecnologías de Escocia (2020) en su informe sobre el tratamiento de pacientes con EAO con riesgo quirúrgico severo o intermedio concluyó que, en cuanto a la mortalidad por todas las causas a los 30 días el uso de TAVI no es inferior a la SAVR y es igual a los cinco años. El análisis de costo efectividad sugiere que TAVI es más costoso y más efectivo que la SAVR (ICER £20,000 / QALY).²⁵

La agencia de tecnología de Oslo (Noruega) en su informe de tecnología sobre TAVI del 2021 concluye que el uso de TAVI en comparación con SAVR en pacientes con estenosis aórtica grave en todos los grupos de riesgo quirúrgico, probablemente mejora la mortalidad por todas las causas o el accidente cerebrovascular incapacitante hasta dos años. Además, sugiere que puede reducir levemente el sangrado mayor, la fibrilación auricular aguda y la lesión renal aguda. Probablemente aumenta los ataques isquémicos transitorios, las complicaciones vasculares importantes, la implantación de marcapasos permanente, la reintervención y la fuga para valvular. A los 5 años, el comité, no encontró diferencia en la mortalidad cardiovascular y por todas las causas, en riesgo de infarto de miocardio y del accidente cerebrovascular en el seguimiento a largo plazo.²⁶ El uso de TAVI en pacientes con menor riesgo quirúrgico mostró ser costo efectivo a corto plazo, teniendo la misma efectividad a los 5 años que las SAVR, pero implicaría duplicar el número de procedimientos TAVI realizados en los próximos cinco años. La decisión clínica para cualquiera de las opciones puede beneficiarse de una evaluación más amplia del estado médico del paciente y su esperanza de vida debido a la incertidumbre con respecto a los efectos a largo plazo. El análisis de impacto presupuestario indicó que la extensión del uso de TAVI a pacientes con bajo riesgo quirúrgico probablemente sea rentable a corto plazo.²⁶

El Comité Nacional de Tecnologías en Salud de la Argentina (CONETEC) en su informe publicado 2019 concluyen que en pacientes con EAo severa inoperables, evidencia de moderada calidad, sugiere que el tratamiento con TAVI versus tratamiento de sostén, presenta mejor eficacia en la reducción de la mortalidad por todas las causas y mortalidad cardíaca a los cinco años. 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. En el grupo de pacientes de quirúrgico intermedio o bajo no se logró demostrar diferencias a los dos años. También concluyen que el uso de esta tecnología tendría un alto impacto presupuestario.²⁷

La Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) en marzo de 2019 publicó los resultados del informe de respuesta rápida acerca del uso de TAVI en el tratamiento de la EAo severa en todos los grupos de riesgo. Concluyeron que los resultados en cuanto a mortalidad y riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) eran similares en pacientes con alto riesgo en el largo plazo, en el plazo intermedio con riesgo intermedio y en el plazo inmediato en los pacientes de riesgo bajo. El TAVI se asociaba con un riesgo mayor de regurgitación paravalvular, necesidad de implante de marcapaso permanente y de complicaciones vasculares al compararlo con el tratamiento abierto para todos los niveles de riesgo. Los pacientes con riesgo extremadamente alto se ven beneficiados con esta tecnología al presentar mejores resultados que con el tratamiento de sostén mientras que en el grupo de bajo riesgo quirúrgico, que presentan una mayor expectativa de vida, se necesitarían resultados a largo plazo.²⁸

En marzo de 2017 a pedido del Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) se realizó una ETS acerca

del uso de TAVI en pacientes con EAo severa sintomática y alto riesgo quirúrgico. Recomendaron su incorporación para esta indicación en el Reino Unido aunque advirtieron acerca de la poca generalizabilidad de los resultados de los estudios controlados debido a las características de los pacientes incluidos en los mismos.⁶

5.3 Costos de la tecnología

El costo del TAVI se compone del costo del procedimiento, que según el nomenclador de la seguridad social de la Argentina es de, ARS 299.799 (pesos argentinos agosto/2021), equivalentes a aproximadamente USD 3000 (dólares estadounidenses agosto/2021) y el costo de la prótesis que oscilan entre ARS 2.770.947 y ARS 3.344.247 (pesos argentinos agosto/2021), equivalentes a aproximadamente USD 29.000 y 35.0000 (dólares estadounidenses agosto 2021). El comparador quirúrgico, SAVR, tiene un costo de procedimiento de ARS 632.612 (pesos argentinos agosto/2021), equivalentes a aproximadamente USD 6.620 (dólares estadounidenses agosto/2021) y el valor de la prótesis que oscila entre ARS 229.319 y ARS 286.650 (pesos argentinos agosto/2021), equivalentes a aproximadamente USD 2.400 y 3.000 (dólares estadounidenses agosto/2021).²⁹

El Comité Nacional de Tecnologías en Salud de la Argentina (CONETEC) en su informe publicado 2019 realizó una estimación del impacto presupuestario asociado al uso del TAVI, concluyendo que el mismo sería alto.²⁷

Gialama y col en enero de 2018 publicaron los resultados de una RS de estudios de costo efectividad del uso del TAVI para el tratamiento de la EAo severa sintomática.³⁴ Identificaron 18 estudios, la mayoría provenientes del Reino Unido, los Estados Unidos y el resto de otros países de altos ingresos. Independientemente de la perspectiva empleada, el umbral de aceptabilidad de pago y el horizonte temporal, el uso de TAVI resulto ser costo efectivo en comparación al tratamiento médico en pacientes inoperables. En el caso del TAVI en comparación a SAVR, los resultados fueron menos robustos, además, la vía de acceso, la definición de los eventos adversos, el horizonte temporal y el riesgo quirúrgico del paciente fueron factores que influyeron en el resultado de costo efectividad del procedimiento.³⁰

En el año 2015, Maluenda y col publicaron en Chile, según la perspectiva del Fondo Nacional de Salud (FONASA, seguridad social), el análisis de costos asociados al tratamiento de un grupo de 39 pacientes con EAo severa de riesgo alto.³⁵ Observaron que el costo promedio asociado a un año de tratamiento con TAVI fue de USD 33.500 y de USD 7.027 con el tratamiento conservador para los pacientes que alcanzaron el año de seguimiento (94,1% de los pacientes TAVI estaba vivo al año y 45,6% de los pacientes con tratamiento conservador).³¹

No se encontraron estudios realizados en Argentina acerca del costo efectividad de este tratamiento.

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

Las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología y el Colegio Americano de Cardiología, así como el Consenso de Valvulopatías de la Sociedad Argentina de Cardiología recomiendan el uso de TAVI en pacientes sintomáticos severos inoperables, independiente de la edad como opción al tratamiento médico. Esta indicación puede estar condicionada a pacientes con una expectativa de vida estimada superior al año. En pacientes con riesgo quirúrgico alto e intermedio algunas guías sugieren el TAVI como una alternativa razonable de tratamiento, aunque la recomendación de uso estará centrada en la valoración de los riesgos y beneficios del procedimiento. En todos los casos recomiendan que esta valoración previa sea realizada por un equipo médico especializado y que la práctica se lleve a cabo en centros que cuenten con los recursos profesionales y edificios necesarios. Los pacientes menores de 65 años que requieran reemplazo valvular aórtica y estén asintomáticos recomiendan SAVR. En pacientes entre 65 años y 80 años con EAO sintomática sin contraindicación quirúrgica o contraindicación de vías de acceso de TAVI, la decisión está basada en sus comorbilidad y expectativa de vida. En pacientes mayores de 80 años con expectativa de vida menor a 10 años recomiendan el uso de TAVI.³²

El uso de TAVI en pacientes inoperables es cubierto por los financiadores estatales y privados relevados provenientes de países de altos ingresos. En la mayoría de los casos requieren la evaluación previa de un grupo de médicos expertos en el área y que el paciente ingrese a un registro de TAVI nacional o regional. En el caso de los pacientes con riesgo alto, Canadá, Estados Unidos y el Reino Unido a través de sus financiadores estatales y la aseguradora privada estadounidense Cigna³⁴ brindan cobertura para el uso del TAVI como alternativa de tratamiento, previa evaluación del paciente. En Estados Unidos, el sistema de cobertura estatal de salud, CMS (del inglés *Centers for Medicare and Medicaid Services*), presta cobertura para TAVI en forma condicional a la generación de evidencia, solamente en aquellos pacientes que formen parte de un ensayo clínico en curso.⁴¹ La aseguradora privada norteamericana Anthem, además cubre este procedimiento en pacientes con riesgo intermedio, previa valoración de dos profesionales realizada en forma independiente.^{33,34,35} Aetna cubre el implante de válvula aórtica transcatóter (TAVI) para las personas con estenosis valvular aórtica nativa calcificada severa sintomática, sin insuficiencia aórtica severa y con una fracción de eyección mayor del 20% que son inoperables para reemplazo valvular aórtico abierto y en quienes las comorbilidades existentes no excluirían el beneficio esperado de la corrección de la estenosis aórtica. que tienen una puntuación de riesgo quirúrgico de la Society of Thoracic Surgeons mayor o igual a 8% o se considera que tienen un 15% o más de riesgo de mortalidad para el reemplazo

quirúrgico de la válvula aórtica; y personas con estenosis de la válvula aórtica que se determina que tienen un riesgo bajo de muerte y complicaciones con la cirugía a corazón abierto.³⁶

En el caso de los financiadores estatales de Latinoamérica, Brasil a través de la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías del Ministerio de Salud (CONITEC, del portugués *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS*)³⁷ no recomendó su incorporación en el sistema público de salud hasta tener resultados con mayor tiempo de seguimiento y por el alto costo del dispositivo.⁴⁴ Chile, Colombia y Uruguay no brindan cobertura a esta tecnología. En Argentina el uso de TAVI está comprendida en el Sistema Único de Reintegro (SUR). Se considera necesaria para pacientes con estenosis aórtica severa sintomática con elevado riesgo quirúrgico (STS>10% o EuroSCORE>20%) o en condiciones de inoperabilidad.³⁷³⁸

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas.

		Financiador o Institución	País	Año	EAo severa inoperable	EAo severa y alto riesgo quirúrgico	EAo severa y riesgo quirúrgico intermedio y bajo
Políticas de Cobertura	ARGENTINA						
		Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR)	Argentina	2016	Sí	No	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA						
		Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ³⁹	Brasil	2021	Sí	SI	NM
		Agência Nacional de Saúde Suplementar ⁴⁰	Brasil	2021	Sí	SI	NM
		Garantías Explícitas en Salud (#) ⁴¹	Chile	2016	NM	NM	NM
		POS (#) ⁴²	Colombia	2021	NM	NM	NM
		Fondo Nacional de Recursos (#) ⁴³	Uruguay	2021	NM	NM	NM
	OTROS PAÍSES						
		Department of Health	Australia	2019	Sí	No	No
		Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ²⁸	Canadá	2019	Sí	SI	No
		Haute Autorité de Santé (HAS) ⁴⁴	Francia	2019	Sí	No	No
		Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ³³	EE.UU.	2019	Sí	SI	Sí
		Aetna ³⁶	EE.UU.	2020	Sí	Sí	Sí
		Anthem ³⁵	EE.UU.	2020	Sí	Sí	Sí
	Cigna ³⁴	EE.UU.	2020	Sí	si	No	
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ⁶	Reino Unido	20XX	Sí	si	No	
Guías de práctica		2017AHA/ACC Guidelines ³²	EE UU	2020	Sí	SI	No
		Sociedad Europea de Cardiología y Sociedad Europea Cirugía Cardioráica ⁴⁵	País	2017	Sí	No	No
		Sociedad Argentina Cardiología ⁴⁶	País	2015	Sí	Si	No

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención de la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a las circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: Sociedad Argentina de Cardiología – SAC, Abbott-St. Jude, Siprotec S.A., Medtronic Argentina. Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

Informe de Respuesta Rápida N° 844

Implante valvular aórtico por cateterismo en estenosis aórtica severa

Actualización del documento Rápido N° 686

Fecha de realización: Septiembre del 2021

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

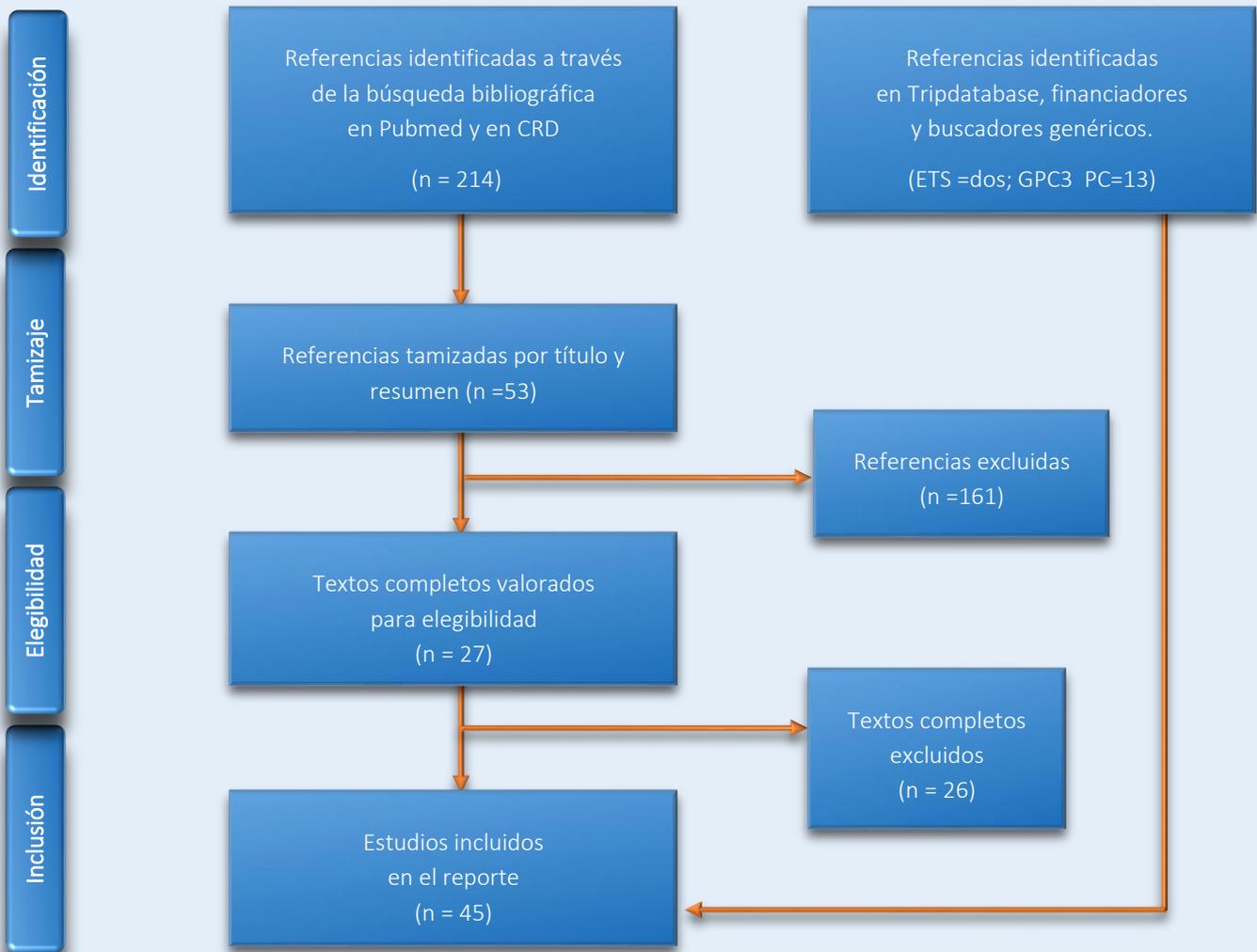
IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 2 de agosto 2021. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(Transcatheter Aortic Valve Replacement[Mesh] OR Transcatheter Aortic[tiab] OT TAVI[tiab] OR TAVR[tiab] OR Aortic-Valve Implant*[tiab] OR Aortic-Valve Replace*[tiab]) AND (Aortic Valve Stenosis[Mesh] OR Valve Stenos*[tiab] OR Aortic Stenos*[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR Sysrev_Methods[sb] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.



ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso que puede consultarse en <https://www.iecs.org.ar/metodosets2>. La interpretación de cada color se presenta en la siguiente figura:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

En el caso de enfermedades poco frecuentes (prevalencia menor o igual a 1 persona cada 2000) o enfermedades huérfanas (aquellas para las que no existe ningún tratamiento disponible) se incluye para el análisis evidencia observacional -principalmente registros- así como evidencia indirecta. El dominio económico en estos casos considera umbrales de costo-efectividad más elevados.

El color final de la recomendación puede variar un nivel hacia arriba o hacia abajo por consenso del equipo ampliado de investigadores, teniendo en cuenta todos los factores anteriormente mencionados.

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG *Methods Resources*. IQWiG *General Methods*. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] ó ▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó ▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC (2 PIB en caso de enfermedades poco frecuentes)

[§]**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es 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%).

[¥]**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

[£]**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 07/2021. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: *Implante valvular aórtico por cateterismo en estenosis aórtica severa*

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Se brindará cobertura de implante transcatóter percutáneo de válvula aórtica (TAVI) a:

Pacientes con estenosis valvular aortica nativa sintomática mayor de 65 años

Comorbilidades severas, contraindicación quirúrgica.

Mayores de 80 años según expectativa de vida, estado general.

Mayores 90 años si la expectativa de vida es mayor a un año.

Pacientes con estenosis valvular aórtica nativa sintomática grave con riesgo quirúrgico extremadamente alto (inoperables) que presenten simultáneamente:

Fracción de eyección > 20%

Puntaje de riesgo operatorio STS-PROM \geq 15% a los 30 días, o según lo estimado por un cirujano o equipo cardíaco o un valor de EuroScore > 20%

Expectativa de vida igual o mayor a un año

Las comorbilidades existentes no excluirían el beneficio esperado con la corrección de la estenosis aórtica

Pacientes con estenosis valvular aórtica nativa sintomática grave con riesgo quirúrgico alto que presenten simultáneamente:

Fracción de eyección > 20%

Alto riesgo quirúrgico STS-PROM > 8% a los 30 días, o según lo estimado por un cirujano o equipo cardíaco o un valor de EuroScore 10% a 20%

Expectativa de vida igual o mayor a un año

Las comorbilidades existentes no excluirían el beneficio esperado con la corrección de la estenosis aórtica

Consideraciones de cobertura:

Se priorizará la cobertura para el grupo de pacientes inoperables dado que no presentarían otra alternativa de tratamiento con similar eficacia.

El procedimiento que se cubrirá por defecto será el implante transcatóter percutáneo de la válvula aórtica por vía transfemoral. En caso de que el paciente presente características anatómicas que contraindiquen el uso de la vía transfemoral se contemplará la colocación por vía transapical. Las contraindicaciones deben ser constatadas por un método de diagnóstico por imágenes adecuado.

Ejemplos:

Arterias ilíacas: calcificación significativa, tortuosidad de las arterias ilíacas, arterias femorales de reducido calibre, bypass aorto-femoral previo.

Aorta: severa angulación o aterosclerosis importante en aorta ascendente y arco aórtico detectada por endoscopia transesofágica, coartación, aneurisma de aorta abdominal con trombo mural.

Aorta ascendente transversa para los dispositivos expandibles por balón.

Aorta en porcelana.



REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

El paciente deberá presentar un pedido debidamente justificado acompañado por los estudios por imágenes y funcionales correspondientes realizado por un equipo médico integrado por profesionales con experiencia en colocación de TAVI entre los cuales se encuentren especialistas en cardiología intervencionista, anestesia cardíaca, cirugía cardiovascular e imágenes cardíacas.

Anexo III. CLASIFICACION DE RIESGO OPERATORIO Y FUNCION CARDIACA

Sistema Europeo para Evaluación del Riesgo Quirúrgico en intervenciones cardíacas. EuroScore

GRADO	EuroScore
Bajo riesgo	Puntos 0-2 Mortalidad esperada < 2 % 3-5 < 5 % Alto riesgo ≥ 6 > 10 %
Riesgo intermedio	Puntos 3-5 Mortalidad esperada < 5 % Alto riesgo ≥ 6 %
Alto riesgo	Puntos ≥ 6 Mortalidad esperada > 10 %

El valor de EuroScore se calcula a través del estimador de riesgo disponible en <http://www.euroscore.org/calc.html> en base a determinadas características clínicas, de laboratorio y antecedentes del paciente.⁵³

GRADO	CLASIFICACION NYHA (New York Heart Association)
I	Paciente con enfermedad cardíaca, sin limitaciones de actividad física.
II	Paciente con enfermedad, con leve limitación de actividad física ordinaria, fatiga, palpitaciones, disnea o dolor angina.
III	Paciente con enfermedad cardíaca, con marcada limitación de actividad física, menos de la actividad física ordinaria, causa fatiga, palpitaciones, disnea o dolor angina.
IV	Paciente con enfermedad cardíaca, con inhabilidad para caminar y actividad física. Síntomas de insuficiencia cardíaca, angina.

BIBLIOGRAFÍA

1. lung B. 1. Epidemiology of Acquired Valvular Heart Disease. *Can J Cardiol.* 2014;9:962-970. doi:10.116/J.CJCA.2014.03.022
2. UpToDate. 4. Natural history, epidemiology, and prognosis of aortic stenosis -. <https://www.uptodate.com/contents/natural-history-epidemiology-and-prognosis-of-aortic->. Accessed August 22, 2021.
3. American College of Cardiology. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Circulation.* 2020. doi:doi: 10.1161/CIR.0000000000000923
4. Jiang T. Evolution of Transcatheter Aortic Valve Replacement j Review of Literature. *Curr Probl Cardiol.* 2020. doi:https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100600
5. European ES of C (ESC) and the, (EACTS) A for C-TS. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017; 38(2739).
6. National Institute for Health and Care Excellence. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis Interventional procedures guidance Your responsibility Your responsibility. www.nice.org.uk/guidance/ipg586. Published 2017. Accessed August 24, 2021.
7. Jiang. Evolution of Transcatheter Aortic Valve Replacement j Review of Literature. *Curr Probl Cardiol.* 2020. doi:https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100600
8. Norwegian Institute of Public Health. HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT: Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) versus surgical aortic valve replacement (SAVR) for patients with severe aortic stenosis and low surgical risk and across surgical risk groups. <https://www.fhi.no/en/publ/2021/TAVI-vs-SAVR-for-patients-with-severe-aortic-stenosis-and-low-surgical-risk-and-across-surgical-risk-groups/>. Published 2021. Accessed August 22, 2021.
9. FDA. CoreValve™ System Transcatheter Aortic Valve Delivery Catheter System Compression Loading System. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf13/P130021c.pdf. Published 2018. Accessed August 22, 2021.
10. ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT). Disposición 2898. Abril 2015. Acurate Neo. <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/servytram.asp>. Published 2015. Accessed August 22, 2021.
11. ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT). Disposición 2898. Abril 2015. JenaValve TAVI System. <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/servytram.asp>. Published 2015. Accessed August 22, 2021.
12. ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT). Disposición 6026. Junio 2016. Edwards SAPIEN XT. <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/servytram.asp>. Published 2016. Accessed August 22, 2021.
13. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición Número Febrero . Vol 0836 SRC.; 2017.
14. Liu Z. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in high surgical risk patients:

- A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13:1-14.
doi:10.1371/journal.pone.0196877
15. Kolkailah. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis in people with low surgical risk (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(12). doi:10.1002/14651858.CD013319.pub2.
 16. Rawasia. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low surgical risk patients: A meta-analysis of randomized-controlled trials and propensity-matched studies. *Cardiovasc Revascularization Med*. 2019. doi:https://doi.org/10.1016/j.carrev.2019.09.016
 17. Makkar. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement | Enhanced Reader. *N Eng J*. 2020;382. doi:10.1056/NEJMoa1910555
 18. Aakash. 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(6):209-216. 2017:Volume 29-Issue 6-June, 2017. 2018., 31. Transcatheter. *J INVASIVE CARDIOL*. 2017;29-.
 19. Lanz. Safety and efficacy of a self-expanding versus a balloon-expandable bioprosthesis for transcatheter aortic valve replacement in patients with symptomatic severe aortic stenosis: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2019. doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32220-2
 20. Webb. Transcatheter aortic valve implantation: The evolution of prostheses, delivery systems and approaches. *Arch Cardiovasc Dis* 2012. 2012;105:153-159.
 21. Ando. Comparison of outcomes in new-generation versus early- generation heart valve in transcatheter aortic valve implantation: A systematic review and meta- analysis. *Cardiovasc Revasc Med*. 2018;19. doi:10.1016/j.carrev.2017.07.006.
 22. Lui. Clinical Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement in Nonagenarians: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hindawi J Interv Cardiol*. 2019;2019. doi:https://doi.org/10.1155/2019/5819232
 23. Wang. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: comparison of results from randomized controlled trials and real-world data. *Braz J Cardiovasc Surg* 2020;35(3)346-67. 2020;35(3):346.367.
 24. Kuno. Short- and Long-term Outcomes in Dialysis Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2020;36. doi:https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.01.015
 25. TechnologyHealthWales. Transcatheter Aortic Valve implantation to treat people with severe symptomatic aortic stenosis, who are at intermediate surgical risk. <https://www.healthtechnology.wales/wp-content/uploads/2020/07/EAR024-Transcatheter-Aortic-Valve-implantation-1.pdf>. Published 2020. Accessed August 22, 2021.
 26. Himmels. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) versus surgical aortic valve replacement (SAVR) for patients with severe aortic stenosis and low surgical risk and across surgical risk groups: a health technology as-sessment. Norwegian Institute of Public Health, 2021. <https://www.fhi.no/en/publ/2021/TAVI-vs-SAVR-for-patients-with-severe-aortic-stenosis-and-low-surgical-risk-and-across-surgical-risk-groups/>. Published 2021. Accessed August 22, 2021.

27. CONETEC. CN de E de T de S-. Implante Transcatéter de válvula aórtica en la estenosis aórtica severa. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°07, Buenos Aires, Argentina. www.argentina.gob.ar/salud/conetec. Published 2019. Accessed August 22, 2021.
28. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Transcatheter Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis: A Rapid Qualitative Review. <https://www.cadth.ca/transcatheter-aortic-valve-implantation-aortic-stenosis-rapid-qualitative-review>. Published 2019.
29. Ministerio de Economía. Banco de la Nacion Argentina. <https://www.bna.com.ar/>. Published 2021. Accessed May 11, 2021.
30. Gialama. Apostolopoulos V MN. Systematic review of the cost-effectiveness of transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur Hear J Qual Care Clin Outcomes*. 2018. doi:10.1093/ehjqcco/qcx049.
31. Maluenda. 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;34:11-17. *Rev Chil Cardiol* . 2015;34.
32. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, 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(5):72-227. doi:10.1161/cir.0000000000000923
33. Medicare. Decision Memo for Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR) (CAG-00430R). <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx?NCAId=293&bc=ACAAAAAAQAAA&>. Published 2019. Accessed August 22, 2021.
34. Cigna. Policy coverage. 2019. <https://www.cigna.com/search.page?query=Embolization+Ovarian+and+Iliac+Veins&btn-submit=Search>.
35. Anthem. Policy Coverage. 2019. https://www.anthem.com/search/?q=Embolization_Ovarian%2520and%2520Iliac%2520Veins.
36. Aetna. Transcatheter Aortic Valve Implantation. https://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0826.html. Published 2020. Accessed August 22, 2021.
37. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). <http://conitec.gov.br/>. Published 2021. Accessed May 10, 2021.
38. Programa M. *Dico Obligatorio (PMO). Argentina: Ministerio de Salud de La Nacion*. Vol 2004 SRC.; 2020.
39. Brasil. Conitec acompanha resultados de consultas públicas e delibera recomendações finais na avaliação de tecnologias em saúde. <http://conitec.gov.br/ultimas-noticias-3/conitec-acompanha-resultados-de-consultas-publicas-e-delibera-recomendacoes-finais-na-avaliacao-de-tecnologias-em-saude>. Published 2021. Accessed August 24, 2021.
40. Agência Nacional de Saúde. PARECER TÉCNICO N° 36/GEAS/GGRAS/DIPRO/2021 COBERTURA: TROCA VALVAR POR VIA PERCUTÂNEA (TAVI).

file:///C:/Users/cecilia.mengarelli/AppData/Local/Temp/PARECER_TÉCNICO_Nº_36_2021_TR OCA_VALVAR_POR_VIA_PERCUTÂNEA__TAVI_.pdf. Published 2021. Accessed August 22, 2021.

41. AUGÉ. Superintendencia de Servicios en Salud CHILE.
<http://www.supersalud.gob.cl/consultas/667/w3-article-4605.html>. Published 2021.
 Accessed May 10, 2021.
42. Ministerio de Salud Colombia. No Title.
<http://pospopuli.minsalud.gov.co/paginas/HomeMedicamentos.aspx>.
43. Fondo Nacional de Recursos - Uruguay. Normativa de Cobertura. Formulario Terapéutico de Medicamentos. http://www.fnr.gub.uy/quienes_son_beneficiarios. Published 2021.
 Accessed May 10, 2021.
44. Haute Autorité de Santé (HAS). Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) devices. 2019.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/transcatheter_aortic_valve_implantation_tavi_devices_clinical_data_requirements.pdf.
45. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Document Reviewers: Marco Roffi (CPG Review Coordinator) (Switzerland), Ottavio Alfieri 1 (EACTS Review Coordinator) (Italy. *Thierry Folliguet*. 1.
 doi:10.1093/eurheartj/ehx391
46. De C, Secretarios R, Beck -Francisco M, et al. CONSENSO DE VALVULOPATÍAS COORDINADORES Jorge Lax MTSAC-Pablo Stutzbach MTSAC. 2015; 83.