

# Resultados tempranos y alejados de la cirugía de reemplazo valvular aórtico en pacientes de riesgo intermedio y bajo

## *Early and Long-term Outcomes of Aortic Valve Replacement Surgery in Low- and Intermediate-risk Patients*

DANIEL NAVIA\*, FERNANDO PICCININI\*, MARIANO VRANCIC\*, MARIANO CAMPORROTONDO\*, JUAN ESPINOZA\*, BRUNO SIMONETTO\*, ALBERTO DORSA<sup>^</sup>, MARIANO BENZADON<sup>+</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** Debido a la introducción de técnicas percutáneas para el tratamiento de la estenosis aórtica severa, es importante poder definir qué grupo de pacientes se beneficiarían con esta nueva opción terapéutica.

**Objetivo:** Analizar los resultados de RVA en pacientes (pac) de riesgo intermedio/bajo en nuestro medio y de esta forma establecer un punto de referencia para la aplicación de esta nueva tecnología terapéutica.

**Material y métodos:** se analizaron los resultados postoperatorios (po) tempranos y alejados de 520 pacientes mayores de 70 años, operados con diagnóstico de estenosis aórtica severa con o sin enfermedad coronaria intervenidos en el periodo comprendido entre enero 2010 y enero 2017. Se identificaron 445 pac con riesgo bajo (STS < 4) y 75 pac con riesgo intermedio (STS = 4-8), el PROM STS para el grupo total de pac fue de 2,5.

**Resultados:** La edad promedio del grupo total de pacientes fue de 76,8 (4.7) años con mayoría de sexo masculino. La mortalidad hospitalaria para el grupo total fue de 3,1%, siendo del 2,7% (n:445) para el grupo de pac con riesgo bajo y del 5,3%(n:75) para los pac con riesgo intermedio. La incidencia de ACV fue 0,6% y la necesidad de marcapasos definitivo del 3,5%. A 5 años la sobrevida de pac con bajo riesgo fue del 88,5% vs. 67,8% para pacientes con riesgo intermedio (Log Rank < 0.001). El periodo libre de re-internación fue de 91,1% para bajo riesgo y de 91,0% para pac de riesgo intermedio (p=ns) y el período libre de re-intervención fue de 98,7% en bajo riesgo y de 97,7% en riesgo intermedio (p = ns).

**Conclusión:** la RVA en pacientes de riesgo intermedio/bajo presento baja incidencia de morbi-mortalidad hospitalaria, baja incidencia de ACV po y necesidad de marcapasos definitivo, con baja incidencia de eventos a 5 años de seguimiento.

**Palabras claves:** Estenosis de la Válvula Aórtica - Implantación de Prótesis de Válvulas Cardíacas - Medición de Riesgo - Periodo Perioperatorio

### ABSTRACT

**Background:** With the introduction of new percutaneous techniques for the treatment of severe aortic stenosis, it is important to define which group of patients will benefit more with this new therapeutic option.

**Objective:** The aim of this study was to analyze the outcomes of aortic valve replacement in low/intermediate risk patients in our setting to establish a reference point for the application of this new therapeutic technology.

**Methods:** Early and long-term postoperative outcomes were analyzed in 520 patients over 70 years of age, with severe aortic stenosis with or without associated coronary heart disease who were operated on between January 2010 and January 2017. Four hundred and forty-five patients were identified as low risk (STS <4) and 75 as intermediate risk (STS=4-8) patients; PROM STS for the overall group of patients was 2.5.

**Results:** Mean population age was 76.8 ±4.7 years, and most patients were men. Total in-hospital mortality was 3.1%: 2.7% for low-risk patients and 5.3% for intermediate-risk patients. The incidence of stroke was 0.6% and the need for definitive pacemaker 3.5%. Five-year survival for low-risk patients was 88.5% vs. 67.8% for intermediate-risk patients (logrank test <0.001). At 5 years, freedom from readmission for low-risk patients and intermediate-risk patients was 91.1% and 91.9%, respectively (p=ns) and freedom from reintervention was 98.7 and 97.7%, respectively (p=ns).

**Conclusion:** Aortic valve replacement in low/intermediate risk patients has low incidence of in-hospital morbidity and mortality, low rate of stroke and need for definitive pacemaker, and low frequency of events at a 5-year follow-up.

**Key words:** Aortic Valve Stenosis - Heart Valve Prosthesis Implantation - Risk Assessment - Perioperative Period

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad valvular aórtica es la enfermedad valvular adquirida más frecuente en pacientes ancianos. (1)

Es razonable esperar un crecimiento en el número de pacientes con esta enfermedad debido a un aumento en la expectativa de vida en los últimos años. (2) La cirugía de reemplazo valvular aórtico (RVA) es conside-

REV ARGENT CARDIOL 2018;86:199-204. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v86.i3.12898>

Recibido: 31/01/2018 - Aceptado: 15/04/2018

Dirección para separatas: Dr. Daniel Navia - Blanco Encalada 1543, (1428) CABA - donavia@icba.com.ar

\*: Servicio de Cirugía Cardíaca ICBA.

<sup>^</sup>: Servicio de Anestesiología ICBA.

<sup>+</sup>: Servicio de Recuperación Cardiovascular ICBA.

rado el tratamiento más eficaz para esta enfermedad, indicado luego del comienzo de los síntomas clínicos (clase IA, AHA). (3)

Desde la introducción del reemplazo valvular aórtico transcater (TAVI) en 2002, su indicación ha sido extensamente estudiada y sus indicaciones se han ampliado en la práctica diaria. (4) En los comienzos este tipo de tratamiento fue restrictivo para pacientes no quirúrgicos con riesgo muy elevado (STS > 8). El resultado de distintos estudios mostro que la TAVI fue superior al tratamiento médico en este grupo de pacientes en cuanto a sobrevida a dos años. (5-7)

Estos resultados, además de ser un tratamiento mini-invasivo con demostrada seguridad del procedimiento, dieron como consecuencia, que tanto cardiólogos intervencionistas como cirujanos expandieran su indicación en pacientes considerados quirúrgicos, pero de riesgo elevado.

Estudios ulteriores en pacientes de alto riesgo tratados con TAVI han permitido observar que este tipo de tratamiento percutáneo puede ser una alternativa aceptable con resultados en morbi-mortalidad comparables a RVA. (8-9)

A pesar de que se han usado varios scores de riesgo quirúrgico para definir pacientes con bajo, intermedio y alto riesgo, es claro que el más utilizado es el Predictor de riesgo de Mortalidad Operatoria (PROM) de la Sociedad de Cirujanos Torácicos (STS). Sin embargo, estudios recientes han demostrado una disminución en las cifras de mortalidad previamente calculada a pesar de ser una población definida como de alto riesgo por STS PROM. (10-11)

El motivo de este estudio es el de evaluar los resultados tempranos y alejados de la RVA en nuestro medio en pacientes con riesgo bajo e intermedio según PROM STS, con el propósito de describir un punto de referencia con el cual comparar los resultados de la aplicación de nuevas alternativas terapéuticas en pacientes con estenosis aortica severa.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Entre enero 2010 y enero 2017 fueron intervenidos en nuestra institución 1115 pacientes con diagnóstico de estenosis aortica severa, ingresados consecutivamente en forma prospectiva a una base de datos general. De ellos, 520 fueron sometidos a cirugía de reemplazo valvular aórtico aislado o bien combinado con revascularización miocárdica, se analizaron los resultados po tempranos y alejados. Se incluyeron solo pacientes operados en forma electiva y con una edad igual o mayor a 70 años. Fueron excluidos pacientes con: insuficiencia aortica pura, con diagnóstico de infección valvular y con compromiso de válvula mitral y con cirugía de aorta torácica. En los pacientes sin enfermedad coronaria (n:136) se efectuó RVA por técnica mini-invasiva a través de una hemi-esternotomía superior en el tercero o cuarto espacio intercostal con drenaje venoso femoral por punción con técnica de Seldinger, guiada por ETE intraoperatorio. (12).

El punto final primario fue analizar la mortalidad hospitalaria, la incidencia po de ACV, la necesidad de marcapasos definitivos, el tiempo de estadía total. El punto final secunda-

rio fue analizar la evolución a 5 años con respeto a sobrevida y período libre de re internación y/o de re intervención.

Se definió mortalidad hospitalaria a la ocurrida durante el periodo de internación o dentro de los 30 días de la cirugía. Se evaluaron mortalidad hospitalaria, infección esternal profunda (mediastinitis), infarto agudo de miocardio (IAM) posoperatorio, accidente cerebrovascular (ACV) posoperatorio, se consideró ACV y/o con la confirmación por tomografía computada a la presencia de déficit neurológico central con una duración superior a 72 horas, re operación por sangrado e insuficiencia renal con requerimiento de diálisis. Se realizó un seguimiento alejado para analizar la supervivencia y presencia de eventos a través de comunicación directa con el paciente, su familia y el médico de cabecera y se revisaron también las historias clínicas. Se consideró la presencia de nuevo ACV y signos de ICC debido a disfunción protésica como motivos de re internación y la necesidad de recambio valvular para evaluar el periodo libre de re intervención.

Las características preoperatorias de los pacientes estudiados se expresaron en media  $\pm$  desviación estándar, mediana y rango intercuartil (RIC) o prevalencia (en porcentaje), según correspondiera. Las curvas de sobrevida libre de eventos se construyeron con el método de Kaplan-Meier. Las diferencias en las curvas tiempo-evento entre ambos grupos se analizaron mediante log Rank test.

La media de seguimiento fue de 2,6 años ( $\pm$  1,8 años) y la mediana 2,4 años (RIQ 1,1-3,8 años).

## Consideraciones éticas

El comité de ética del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires autorizo la realización de este estudio.

## RESULTADOS

Del total de 520 pac se identificaron 445 pac con riesgo bajo (STS < 4) y 75 pac con riesgo intermedio (STS = 4-8), el PROM STS para el grupo total de pacientes fue de 2,5 (1.2). En la Tabla 1 de destacan las características basales de la población en estudio. La edad promedio del grupo total de pacientes fue de 76,8 (4,7) años con mayoría de sexo masculino. El 39,8% de los pacientes presento enfermedad coronaria y requirió CRM. Disnea fue el síntoma de presentación más frecuente (47,3%) seguido por angina de pecho (12,9%), el 8,7% de los pac fue considerado asintomáticos. La gran mayoría de los pacientes recibieron prótesis biológicas (96,5%) siendo el tamaño de 23-25 mm el más utilizado (48,5%). (Tabla 2)

La mortalidad hospitalaria para el grupo total fue de 3,1%, siendo del 2,7%(n:445) para el grupo de pac con riesgo bajo y del 5,3%(n:75) para los pac con riesgo intermedio. En cuanto morbilidad postoperatoria la incidencia de ACV fue de 0.6% y la necesidad de marcapasos definitivo del 3,5%. La mediana de estadía hospitalaria fue de 5 días (RIQ 4-8). (Tabla 3) En 136 (26%) pacientes se realizó RVA por técnica mini-invasiva lo que permitió una mayor posibilidad de extubación en quirófano (p = 0,01), no se encontraron diferencias significativas en otras variables po.

Se efectuó un seguimiento alejado a 5 años en el 96,7% del grupo total de pacientes, el promedio de seguimiento fue de 2.6% ( $\pm$  1.8 años). La sobrevida a 5 años para el grupo de pac con bajo riesgo fue del

	Bajo (n = 445)	Intermedio (n = 75)	Total (n = 520)
Edad (años)	76,1 (4,2)	81,2 (4,8)	76,8 (4,7)
Hombre	62,2%	49,3%	60,4%
Peso (Kg)	78,6 (14,7)	70,1 (14,7)	77,4 (14,9)
Talla_2 (cm)	167 (9)	164 (11)	166 (10)
STS score	2,1 (0,8)	4,9 (0,8)	2,5 (1,2)
Disnea	47,0%	49,3%	47,3%
Asintomático	9,4%	4,0%	8,7%
Enf, coronaria asociada	36,9%	57,3%	39,8%
IAM Previo	9,9%	17,3%	11,0%
CRM Previo	3,1%	9,3%	4,0%
ATC Previo	11,9%	8,0%	11,3%
ACV Previo	2,2%	8,0%	3,1%
Vasculopatía periférica	1,3%	6,7%	2,1%
DBT	18,2%	18,7%	18,3%
EPOC	6,7%	9,3%	7,1%
Disfunción renal previa	4,7%	16,0%	6,3%
Disfunción VI (mod/sev)	7,4%	13,3%	8,3%
HTA	80,4%	85,3%	81,2%
TBQ o ExtTBQ	46,5%	34,7%	44,8%
AHF	7,2%	5,3%	6,9%

STS: Society of Thoracic Surgeons. IAM: Infarto agudo de miocardio. CRM: Cirugía de revascularización miocárdica. ATC: Angioplastia transluminal coronaria. ACV: Accidente cerebrovascular. DBT: Diabetes. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. HTA: Hipertensión arterial. TBQ: Tabaquista. AHF: Antecedentes heredo-familiares.

**Tabla 1.** Características basales

		Bajo (n = 445)	Intermedio (n = 75)
Tipo de prótesis	Mecánica	3,1%	9,3%
	Biológica	96,9%	90,7%
Tamaño de prótesis	< 19 mm	1,3%	5,3%
	19-20 mm	6,7%	13,3%
	21-22 mm	26,7%	25,3%
	23-24 mm	43,6%	42,7%
	25-26 mm	17,8%	10,7%
	> = 27 mm	3,8%	2,7%
Tiempo de CEC (minutos)		96 (30)	100 (33)
Extubado en quirófano		10,8%	10,2%
IMC (kg/m <sup>2</sup> )		28 (7)	26 (4)

CEC: Circulación extracorpórea. IMC: Índice de masa corporal.

**Tabla 2.** Características operatorias

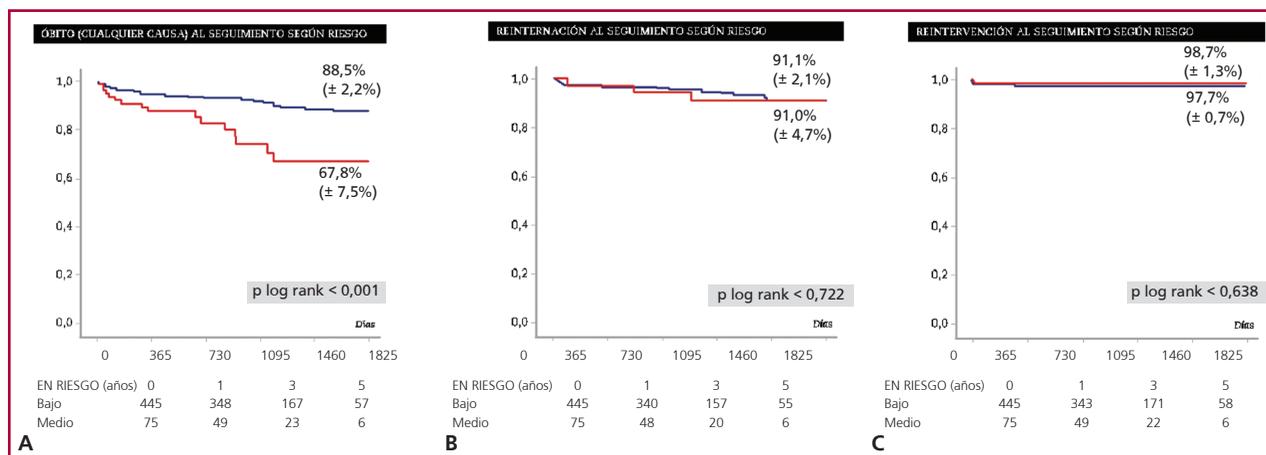
88,5% vs. 67,8% para el grupo de pacientes con riesgo intermedio (Log Rank < 0,001). (Fig. 1A) El período libre de re-intervención al seguimiento fue de 91,1% para el grupo de bajo riesgo y de 91,0% para el grupo de riesgo intermedio (p = ns) (Fig. 1B) Por último el período libre de re-intervención a 5 años fue de 98,7% para el grupo de bajo riesgo y de 97,7% para los pac con riesgo intermedio (p = ns). (Fig. 1C)

## DISCUSIÓN

La incidencia de estenosis aortica severa se encuentra en marcado aumento y en directa relación con el aumento de la expectativa de vida de la población. Se estima que para el año 2050 la población de pacientes mayores a 85 años será mayor a 5 millones y que la población mayor a 65 años será de 88,5 millones. (2) Si

**Tabla 3.** Resultados hospitalarios

	Bajo (n = 445)	Intermedio (n = 75)	Total (n = 520)
Óbito	2,7%	5,3%	3,1%
ACV	0,7%	0,0%	0,6%
Diálisis	0,9%	8,0%	1,9%
Re operación por sangrado	3,4%	4,0%	3,5%
Mediastinitis	0,9%	2,7%	1,2%
Isquemia o IAM	0,2%	0,0%	0,2%
Bajo Gasto Cardíaco	5,6%	10,7%	6,3%
FA	32,4%	41,3%	33,7%
Marcapasos definitivo	3,8%	1,3%	3,5%
Estadía POP (días, mediana, RIQ)	5 (4-8)	7 (4-13)	5 (4-8)



**Fig. 1 A.** Supervivencia alejada a 5 años de RVA según riesgo bajo e intermedio. **B.** Período de libertad de re-internación de los pacientes con RVA según riesgo bajo e intermedio. **C.** Período de libertad de re-intervención a 5 años de pacientes con RVA según riesgo bajo e intermedio

esto último se combina con el aumento en la incidencia de estenosis aortica sintomática entre los pacientes añosos, dará como resultado un aumento en el número de pac que requerirán algún tipo de tratamiento de esta enfermedad. La cirugía de RVA sigue siendo el pilar más consolidado para el tratamiento de esta enfermedad con un marcado beneficio terapéutico, debido a que la mortalidad del paciente sintomático es cercana al 25% por año. (13) En nuestra serie de cirugías por estenosis aortica severa sintomática en los últimos 7 años, la mayoría de los pac (85%) son de bajo riesgo coincidiendo con otras experiencias publicadas (14) y la incidencia de pac mayores a 80 años con estenosis aortica severa sintomática es cercana al 20%. A pesar de este escenario, la mortalidad hospitalaria en pacientes mayores con riesgo bajo e intermedio ha disminuido, debido a múltiples factores y coincide con los resultados de otros centros. (15) En nuestro estudio se incluyeron pacientes operados en forma electiva con o sin necesidad de CRM, con edad mayor a 70 años y con PROM STS

menor al 4%. Las características basales de nuestro pac son similares a la de estudios que comparan RVA con TAVI. (16) En nuestra serie se destaca la correlación en cuanto a mortalidad hospitalaria en bajo e intermedio riesgo según score STS. Dewey demostró que los cálculos de riesgo de STS suelen subestimar la mortalidad temprana en pacientes de bajo riesgo sin embargo es de gran precisión en predecir mortalidad en pacientes de alto riesgo. (17) El tiempo de estada post operatorio es más bajo comparado a estudios de RVA en bajo/intermedio riesgo; el grupo de pacientes con RVA en el estudio PARTNER 2 presento una media de internación de 9 días.

En esta serie de pac, de más de 70 años, se destaca el mayoritario uso de prótesis biológicas coincidiendo con la experiencia de la mayoría de los grupos. Esto último está avalado por un mejoramiento en la durabilidad de las nuevas prótesis y el riesgo de la anticoagulación en estos pacientes de edad avanzada. (19,20) Llama la atención la elevada incidencia de ACV po.

en estudios multicéntricos randomizados en pacientes de riesgo bajo/intermedio. Esto último ocurre no solo en la rama quirúrgica sino también en los pacientes con TAVI. (5,21,22) En nuestra serie de pacientes la incidencia de ACV po fue menor al 1% sin un marcado incremento durante el seguimiento alejado. La necesidad de implante de MCP definitivo en nuestra serie fue del 3,5% similar a las reportadas y muy inferiores a las registradas en los pac con TAVI (25%) con impacto negativo en la evolución alejada. (23) La sobrevida a 5 años en nuestra serie fue del 88,5%, esto contrasta con los resultados del registro OBSERVANT para pac EuroSCORE II < 4, en donde los pac con RVA tuvieron una sobrevida alejada a 3 años del 83,4% y de 72% para los pac tratados con TAVI ( $p=0,001$ ). (24)

### TAVI vs RVA son tratamientos "equivalentes" en pacientes de riesgo intermedio?

En los estudios randomizados multicéntricos sobre pacientes de riesgo intermedio se introduce el concepto de no-inferioridad al comparar los resultados de RVA vs TAVI. Estadísticamente este concepto no se refiere a terapias equivalentes, sino que TAVI "no es inferior" a RVA, todo análisis de equivalencia necesitaría otra metodología estadística y un mayor número de pacientes en estudio. Sin embargo, la elección de TAVI en pacientes de riesgo intermedio se ha generalizado. Estos estudios presentan ciertos sesgos de selección al definir los criterios de inclusión y/o en la definición de puntos finales combinados. Esto último es una particular limitación con la utilización del método estadístico de no-inferioridad en donde el análisis de puntos finales combinados suele debilitar la potencia estadística de los resultados obtenidos. (25) Al indicar TAVI en pacientes de menor riesgo y con mayor expectativa de vida, los eventos al seguimiento adquieren mucha importancia. Del análisis del estudio SURTAVI se destaca que el 25% de los pacientes fue seguido por menos de un año y menos del 50% fue seguido por dos años, esto puede ser crítico en el análisis del beneficio alejado con este tipo de tratamiento. (26) Una metodología utilizada en forma frecuente para realizar estudios retrospectivos es el de agrupar pacientes comparables de acuerdo a un score de propensión de riesgo. Recientes estudios con esta metodología, han dado mejores resultados con TAVI en pacientes de riesgo intermedio. (27) Sin embargo, la metodología utilizada ha sido incorrecta invalidando los resultados. (28) Sin dudas los resultados recientes del estudio PARTNER 2 en pacientes de riesgo intermedio han dado como resultado una mayor competencia entre la indicación de TAVI vs RVA. (29) Como se mencionó anteriormente este estudio no solo tiene las limitaciones metodológicas de todo estudio de no-inferioridad, sino que además su diseño refleja cierto sesgo de selección: a) se incluyeron solo los pacientes candidatos a TAVI por vía tras-femoral (TF) dejando fuera los pacientes más complejos candidatos a TAVI por vía tras-apical (TA), b) los pacientes de la rama RVA tuvieron mayor

número de procedimientos asociados (23,4%) que los pacientes con TAVI (3,9%), en el grupo RVA solo el 14% fue CRM, un 9% fueron otros procedimientos, esto último se refleja en la mortalidad hospitalaria del grupo quirúrgico, c) El estudio fue diseñado y monitorizado por el sponsor económico, quien también participo en la selección de los sitios participantes, en la recolección de los datos y el monitoreo del estudio. (30) Para finalizar podemos decir que: 1) el tratamiento percutáneo de la estenosis aortica es hoy una realidad sin estar muy definido todavía que grupo de pacientes serían los candidatos más beneficiados, 2) tanto los estudios retrospectivos realizados a través de scores de riesgo como los estudios multicéntricos randomizados con metodología de no-inferioridad tienen sus limitaciones y sesgos de selección que influyen en los resultados finales. 3) la presencia económica de la industria es fuerte y contribuye, de alguna manera, con la generalización de los resultados en la comunidad médica y en la elección por parte de los pacientes. 4) como todo, las nuevas terapéuticas en desarrollo deberán ser evaluadas de acuerdo a la realidad de los resultados y la factibilidad de cada centro en particular considerando los pros y contra de cada alternativa terapéutica.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones, entre ellas la de ser un estudio retrospectivo de un solo centro médico. El seguimiento alejado de los pacientes fue solo de 5 años lo que impide analizar la durabilidad de las prótesis biológicas utilizadas. Esto último ha sido previamente reportado por nuestro grupo en un estudio a 7 años de seguimiento en donde la necesidad de nueva RVA por disfunción protésica fue del 8%. (31)

En conclusión, la RVA en pacientes de riesgo intermedio/bajo presenta baja incidencia de morbimortalidad hospitalaria, destacándose la baja incidencia de ACV po y la necesidad de marcapasos definitivo, con baja incidencia de eventos a 5 años de seguimiento. Estos resultados sirven de referencia en nuestro medio para el empleo de nuevas opciones terapéuticas.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:e18-209. <http://doi.org/dmkg2t>
2. Ortman JMO, Guarneri CE. United States Population Projections: 2000 to 2050. Available at: <http://www.census.gov/population/projections/files>. [Accessed May 14, 2012]
3. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e1-142. <http://doi.org/bw957v>

4. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous trans-catheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002;106:3006-8. <http://doi.org/cv6smx>
5. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-607. <http://doi.org/dvzg9k>
6. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med* 2012;366:1696-704. <http://doi.org/2nd>
7. Osten MD, Feindel C, Greutmann M, Chamberlain K, Meineri M, Rubin B, et al. Transcatheter aortic valve implantation for high risk patients with severe aortic stenosis using the Edwards Sapien balloon-expandable bioprosthesis: a single centre study with immediate and medium-term outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:475-85. <http://doi.org/few274>
8. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-98. <http://doi.org/c54zng>
9. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al; PARTNER Trial Investigators. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2012;366:1686-95. <http://doi.org/bff8>
10. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al; Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task Force. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88:S23-42. <http://doi.org/dxqtnq>
11. Dunning J, Gao H, Chambers J, Moat N, Murphy G, Pagano D, et al. Aortic valve surgery: marked increases in volume, and significant decreases in mechanical valve use: an analysis of 41,227 patients over 5 years from the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:776-782.e3. <http://doi.org/b4w39f>
12. Shekar PS. Minimal access aortic valve surgery through an upper hemisternotomy approach. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery: A Comparative Atlas* 2010; 15:321-35. <http://doi.org/b669zf>
13. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet* 2009;373:956-66. <http://doi.org/ctdcm6>
14. Gaudino M, Anselmi A, Glieda F, Tsiopoulos V, Pragliola C, Morelli M, et al. Contemporary results for isolated aortic valve surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2011;59:229-32. <http://doi.org/c9s9pr>
15. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JA, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:82-90. <http://doi.org/bv4gj8>
16. Thyregod HG, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, et al. Trans-catheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: one-year results from the All-comers Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) randomized clinical trial *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2184-94. <http://doi.org/f3jd34>
17. Dewey TM, Brown D, Ryan WH, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:180-7. <http://doi.org/ddxcf8>
18. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Trans-catheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609-20. <http://doi.org/bff4>
19. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the SCA, SCAI, and STS. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: e1-142. <http://doi.org/bw957v>
20. Banbury MK, Cosgrove DM 3rd, 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;72:753-7. <http://doi.org/c2c2mf>
21. Thyregod HG, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Trans-catheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients with Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results from the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2184-94. <http://doi.org/f3jd34>
22. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;371:967-8. <http://doi.org/cqdp>
23. Dizon JM, Nazif TM, Hess PL, Biviano A, Garan H, Douglas PS, et al; PARTNER Publications Office. Chronic pacing and adverse outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. 2015;101:1665-71. <http://doi.org/f7sstn>
24. Rosato S, Santini F, Barbanti M, Biancari F, D'Errigo P, Onorati F, et al; OBSERVANT Research Group. Trans-catheter aortic valve implantation compared with surgical aortic valve replacement in low-risk patients. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003326. <http://doi.org/cqdq>
25. Mauri L, D'Agostino RB Sr. Challenges in the Design and Interpretation of Noninferiority Trials *N Engl J Med* 2017;377:1357-67. <http://doi.org/gcrnqn>
26. Spencer FA, Guyatt GH. In severe aortic stenosis with intermediate surgical risk, TAVR was noninferior to SAVR for death or disabling stroke. *Ann Intern Med*. 2017;166:JC68. <http://doi.org/cqdr>
27. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, et al. Trans-catheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet* 2016;387:2218-25. <http://doi.org/bqq9>
28. Barili F, Freemantle N, Folliguet T, Muneretto C, De Bonis M, Czerny M, et al. The flaws in the detail of an observational study on transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in intermediate-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;51:1031-5. <http://doi.org/cqds>
29. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Trans-catheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609-20. <http://doi.org/bff4>
30. Böning A. Partner 2 Trial: comparing apples and oranges? 30th EACTS Annual Meeting Barcelona, Spain 1-5 October 2016.
31. Piccinini F, Vrancic M, Vaccarino G, Raich H, Thierer J, Navia D. Reemplazo valvular aórtico biológico. Seguimiento a largo plazo y predictores de mortalidad, reinternación y reintervención *Rev Argent Cardiol* 2008;76:266-71.