



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 011-DETS-IETSI-2020 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL REEMPLAZO VALVULAR AÓRTICO MEDIANTE CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA CON LA PRÓTESIS VALVULAR AÓRTICA SIN SUTURA EN PACIENTES CON INDICACIÓN DE REEMPLAZO VALVULAR AÓRTICO



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Noviembre, 2020



EQUIPO REDACTOR

1. Beatriz Paulina Ayala Quintanilla – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos - IETSI - EsSalud.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
4. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Ex Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
5. Laura Larrea Mantilla – Ex Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
6. Paola Andrea Rivera Ramirez – Equipo Técnico Evaluador. Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI - EsSalud.
7. Luis Emmanuel Wong Espejo – Equipo Técnico Evaluador. Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI - EsSalud.



REVISORES CLÍNICOS

- Héctor Bedoya Copello – Cirujano Torácico y Cardiovascular. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

El revisor clínico y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los dispositivos médicos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI – EsSalud. Eficacia y seguridad del reemplazo valvular aórtico mediante cirugía mínimamente invasiva con la prótesis valvular aórtica sin sutura en pacientes con indicación de reemplazo valvular aórtico. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 011-DETS-IETSI-2020. Lima, Perú.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ACV	Accidente cerebrovascular
AGENAS	Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionale
AS	Aortic stenosis (estenosis valvular aórtica)
AVAD	Años de vida ajustados por discapacidad
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drug Administration (EEUU)
GPC	Guía de práctica clínica
HR	Hazard ratio
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación
IHME	Institute for Health Metrics and Evaluation
LILACS	Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud
NHC	National Health Committee
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds ratio
PICO	Población, Intervención, Comparador, Outcome (desenlace)
PSM	Propensity score matching
RS	Revisión sistemática
SAVI/R	Surgical Aortic Valve Implantation/Replacement
SU-AVR	Sutureless aortic valve replacement
TAVI/R	Transcatheter aortic valve implantation/replacement



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	8
A. ANTECEDENTES.....	8
B. ASPECTOS GENERALES.....	10
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PRÓTESIS VALVULAR AÓRTICA SIN SUTURAS.....	13
III. METODOLOGÍA.....	15
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	15
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	15
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	16
IV. RESULTADOS.....	17
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	18
B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	20
i. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS.....	20
ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS.....	22
V. DISCUSIÓN.....	28
VI. CONCLUSIONES.....	31
IV. RECOMENDACIONES.....	33
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
VII. ANEXOS.....	38
ANEXO N°1. Condiciones de uso de la prótesis valvular aórtica sin sutura... 38	
VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	39



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El presente dictamen preliminar expone la evaluación de tecnología sanitaria (ETS) del reemplazo valvular aórtico (SU-AVR, por sus siglas en inglés) mediante cirugía mínimamente invasiva con la prótesis valvular aórtica sin suturas, en comparación con el reemplazo valvular aórtico transcatóter (TAVI/R, en adelante TAVI, por sus siglas en inglés), para el tratamiento de pacientes con indicación de reemplazo valvular aórtico. Los desenlaces de eficacia de relevancia para el paciente fueron: tiempo operatorio, reoperación, sobrevida a los cinco años, mortalidad y calidad de vida; mientras que los desenlaces de seguridad relevantes para el paciente fueron accidente cerebrovascular (ACV), eventos cardíacos mayores y endocarditis, como desenlaces de seguridad.
- Las valvulopatías más frecuentes son la estenosis aórtica (AS, por sus siglas en inglés), la esteno-insuficiencia aórtica y la insuficiencia aórtica. Dentro de ellas la más frecuente es la estenosis aórtica, que puede ser definida como una estrechez en la luz valvular. Consiste en una enfermedad inflamatoria valvular con daño endotelial causado por un estrés mecánico que se origina por una sobrecarga de volumen, un proceso degenerativo o el depósito de lipoproteínas que conlleva a la fibrosis y engrosamiento valvular, limitando progresivamente la salida de sangre del ventrículo izquierdo.
- El tratamiento de las valvulopatías¹ depende del estado en que se encuentren las válvulas cardíacas nativas². En caso de presentar una valvulopatía avanzada, donde las válvulas presentan un daño severo en su estructura y este origine manifestaciones clínicas por la alteración de la circulación cardiopulmonar, se realiza el reemplazo valvular. En los pacientes con riesgo quirúrgico³ moderado a alto se les realiza el reemplazo valvular mediante el TAVI por ser un procedimiento poco invasivo (TAVI es una intervención percutánea, administrada a través de una pequeña incisión en la piel). Con todo esto, el área usuaria refiere que el TAVI tiene un costo elevado para la Institución, y puede implicar un mayor riesgo de tromboembolismo, por lo que considera que el SU-AVR mediante cirugía mínimamente invasiva con la prótesis valvular aórtica sin sutura podría ser una alternativa debido a que reduce el tiempo operatorio, permite realizar procedimientos adicionales de manera simultánea en pacientes con AS y riesgo quirúrgico moderado a alto, sin exponerlos a un riesgo incrementado de tromboembolismo, accidente cerebrovascular (ACV), además de ser una tecnología de menor costo.



¹ Valvulopatía: enfermedad que afecta la estructura y/o función valvular.

² Válvula nativa: se refiere a las válvulas con las que una persona nace, a diferencias de las válvulas protésicas, que pueden ser biológicas o mecánicas.

³ Riesgo quirúrgico: riesgo de presentar una comorbilidad mayor o la muerte durante el periodo perioperatorio.

- Se llevó a cabo una revisión de la literatura publicada hasta abril 2020 y un análisis de la evidencia con respecto a la eficacia y seguridad del SU-AVR mediante cirugía mínimamente invasiva con la prótesis valvular aórtica sin sutura, en comparación con el TAVI en pacientes con indicación de reemplazo valvular aórtico. Se identificaron tres ETS, elaboradas por el Consejo Nacional de Salud de Nueva Zelanda (NHC, por sus siglas en inglés), la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, por sus siglas en inglés) y la Agencia Nacional Italiana para el Servicio Sanitario Regional (AGENAS, por sus siglas en italiano) y dos revisiones sistemáticas (RS) con meta-análisis de estudios observacionales (Qureshi et al., 2018 y Powell et al., 2017). No se identificaron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que ayuden a responder directamente a la pregunta PICO (acrónimo de P=población, I=intervención, C=comparador y O=outcome o desenlace) planteada en el presente dictamen.
- Todas las ETS concluyeron que la evidencia disponible sugiere que no habrían diferencias estadísticamente significativas en desenlaces de relevancia para pacientes con AS y riesgo quirúrgico moderado entre el SU-AVR y el TAVI, por lo que concluyen que ambos procedimientos tendrían resultados clínicos similares. Estas ETS basaron sus conclusiones en estudios observacionales (Santarpino et al. 2014; D'Onofrio et al. 2012; 2013; Muneretto 2014; Biancari et al. 2016a; Muneretto, Alfieri, et al. 2015; Shrestha et al. 2013), al no encontrar ECA de fase III que permitan analizar la eficacia y seguridad del SU-AVR versus el TAVI en la población de interés.
- Los resultados de la RS de Qureshi et al., 2018 mostraron que el SU-AVR en comparación con el TAVI redujo de manera estadísticamente significativa la mortalidad a los 30 días en pacientes con AS (odds ratio [OR] 0.40, IC 95 % 0.25 – 0.62, $p < 0.001$). Con respecto a los resultados de seguridad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la ocurrencia de ACV o infarto de miocardio. Por otro lado, la RS de Powell, 2017 reportó una disminución estadísticamente significativa en la mortalidad a los 30 días (OR 0.48, IC 95 % 0.28 – 0.82, $p = 0.007$) que favoreció al SU-AVR en comparación con el TAVI. Esta RS también reportó una disminución estadísticamente significativa en la mortalidad a los 29 meses (hazard ratio [HR] 0.21, IC 95 % 0.09 – 0.48, $p = 0.0002$) que favoreció al SU-AVR. Con respecto a los resultados de seguridad, no se observaron diferencias en las tasas de ACV. Dentro de los estudios observacionales para ambas RS, el que tuvo mayor peso en el meta-análisis (por ser el estudio más grande) (Muneretto, Alfieri, et al. 2015) llevó a cabo un emparejamiento por puntaje de propensión debido a la gran heterogeneidad de las características basales en los sujetos de estudio. Con todo esto, los hallazgos del estudio se encuentran afectados por diversos factores de confusión y, en especial, por el mayor riesgo de severidad observado en los pacientes que



recibieron el TAVI. Además el estudio utilizó procedimientos combinados para realizar el SU-AVR y no específicamente la cirugía mínimamente invasiva.

- En ese sentido, a pesar que la evidencia publicada a la fecha sugiere a través de RS de estudios observacionales comparativos que el SU-AVR con la prótesis valvular aórtica sin sutura en pacientes con AS con riesgo quirúrgico moderado estaría asociado a una reducción en la mortalidad a los 30 días en comparación con el TAVI, esta evidencia se limita a estudios con un alto riesgo de sesgo de selección inherentes a su diseño, por lo que se requerirían de ECA para estimar el beneficio clínico adicional atribuible causalmente al SU-AVR mediante cirugía mínimamente invasiva frente al TAVI. No obstante, en términos generales, los hallazgos aquí reportados sugieren que, a pesar de la necesidad de utilizar circulación extracorpórea y pinzamiento aórtico, se observaron resultados favorables a la SU-AVR en un desenlace duro como mortalidad, y permitirían inferir en el peor escenario, que ambas tecnologías sanitarias tendrían resultados clínicos y perfiles de seguridad similares en pacientes con AS y riesgo quirúrgico moderado. De hecho, esto último es consistente con lo reportado en las ETS incluidas en el presente documento.



- Así, teniendo en cuenta la evidencia recopilada, se llega a la conclusión que el SU-AVR mediante cirugía mínimamente invasiva con la prótesis valvular aórtica sin sutura puede ser considerada una alternativa al TAVI debido a que ambas tecnologías sanitarias tendrían efectos clínicos y perfiles de seguridad similares en pacientes con AS y riesgo quirúrgico moderado.



- Adicionalmente, de la información proporcionada por el área usuaria en el expediente de solicitud, se observa que existiría una importante diferencia en los costos de los dispositivos a favor de la prótesis valvular aórtica sin sutura (costo de prótesis valvular aórtica sin suturas estimado en 50 mil soles, costo del sistema TAVI estimado en 94 mil soles), lo cual favorecería el acceso a una cirugía de reemplazo valvular aórtico en pacientes que son atendidos en redes prestacionales donde no se cuenta con la logística necesaria para hacer un TAVI pero que son de muy alto riesgo como para ser sometidos a una cirugía abierta (convencional de reemplazo aórtico).



- Por todo lo expuesto, y teniendo en cuenta la evidencia científica aquí presentada, el IETSI aprueba el uso de la prótesis valvular aórtica sin sutura para realizar el reemplazo valvular aórtico mediante cirugía mínimamente invasiva en pacientes con indicación de reemplazo valvular aórtico.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen preliminar expone la evaluación de tecnología sanitaria del SU-AVR mediante cirugía mínimamente invasiva con la prótesis valvular aórtica sin sutura, en comparación con el TAVI, para el tratamiento de pacientes con indicación de reemplazo valvular.

Así, el Dr. Héctor Bedoya Copello de la Red Prestacional Rebagliati siguiendo la Directiva N° 01-IETSI-ESSALUD-2018, envía al IETSI mediante la Carta N° 3148-GRPR-EsSalud-2019, la solicitud de incorporación del dispositivo médico denominado "Prótesis Valvular Aórtica Biológica sin sutura" en el Petitorio de dispositivos médicos de EsSalud. Además, en atención a la Carta N° 4467-GPRP-EsSalud-2019, proveniente de la Gerencia de la Red Prestacional Rebagliati y donde se adjunta la solicitud de priorización por parte del Departamento de Cirugía de Tórax y Cardiovascular del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), se dispone la evaluación priorizada del dispositivo médico.

En ambas cartas se propone la indicación del SU-AVR con la prótesis valvular aórtica sin sutura en pacientes con AS argumentando que requiere de un menor tiempo de procedimiento, y que representa un menor costo hospitalario, en comparación con el TAVI, y de este modo ser empleado en pacientes con un riesgo quirúrgico moderado a alto, con una disminución en el riesgo de presentar eventos adversos como ACV o tromboembolismo. Por lo tanto, se considera necesario la realización de este dictamen preliminar para evaluar la eficacia y seguridad del SU-AVR mediante cirugía mínimamente invasiva con la prótesis valvular aórtica sin sutura, en comparación con el TAVI, para el tratamiento de pacientes con estenosis aórtica e indicación de reemplazo valvular.

Luego de la revisión del expediente y con el objetivo de formular la pregunta PICO (acrónimo de P=población, I=intervención, C=comparador y O=outcome o desenlace) que guiará la conducción de este documento, se realizó una reunión técnica entre el Dr. Héctor Bedoya Copello, representante del HNERM, y representantes del equipo evaluador del IETSI el día 11 de febrero de 2020, quedando la pregunta PICO formulada de la siguiente manera:



Pregunta PICO elaborada por el equipo evaluador del IETSI y el médico especialista

Población	Pacientes con estenosis valvular aórtica u otra elegible para reemplazo valvular aórtico
Intervención	Prótesis valvular aórtica biológica sin sutura
Comparador	Prótesis valvular aórtica percutánea
Outcome o desenlaces	Eficacia: <ul style="list-style-type: none"> - Tiempo operatorio - Recambio valvular - Sobrevida a los 5 años - Calidad de vida Seguridad <ul style="list-style-type: none"> - ACV y eventos cardiacos mayores - Endocarditis

Posteriormente a la reunión con el especialista se consideró realizar ajustes a la pregunta PICO debido a la evidencia revisada, estableciéndose como nueva pregunta PICO la siguiente:

Pregunta PICO elaborada por el equipo evaluador del IETSI y el médico especialista

Población	Pacientes con indicación de reemplazo valvular aórtico*†
Intervención	Reemplazo valvular aórtico mediante cirugía mínimamente invasiva con la prótesis valvular aórtica sin sutura
Comparador	Reemplazo valvular aórtico transcatóter
Outcome o desenlaces	Eficacia: <ul style="list-style-type: none"> - Tiempo operatorio - Reemplazo valvular (Reoperación) - Sobrevida a los 5 años - Mortalidad - Calidad de vida Seguridad <ul style="list-style-type: none"> - ACV y eventos cardiacos mayores - Endocarditis

* Indicaciones AHA/ACC⁴ de reemplazo valvular aórtico:

- AS severa sintomática
- AS moderada o severa y asintomática, con indicación de cirugía coronaria, aórtica o valvular
- AS severa asintomática con disfunción ventricular izquierda, respuesta anormal al ejercicio, taquicardia ventricular o un área valvular <0.6cm²

† con un riesgo quirúrgico moderado a alto

⁴ AHA: American Heart Association, ACC: American College of Cardiology



B. ASPECTOS GENERALES

Las valvulopatías⁵ con daño severo en su estructura y que generan síntomas propios de la alteración de la función cardíaca y pulmonar tienen indicación de reemplazo valvular, siendo la causa más frecuente la estenosis aórtica, seguida de la insuficiencia aórtica, la insuficiencia mitral, y la estenosis mitral (Vasquez et al. 2013).

A nivel mundial, alrededor de 100 millones de personas presentan una enfermedad valvular cardíaca (Sondergaard, Saraste, y Christersson 2018). En los países occidentales afecta principalmente a los mayores de 65 años, mientras que, en los países en desarrollo, afecta principalmente a menores de 30 años, por la alta incidencia de enfermedad reumática y baja esperanza de vida (Baumgartner, Falk, y Bax 2017). El 44.3 % de las enfermedades valvulares cardíacas afectan a las válvulas aórticas, generando AS en alrededor del 50 % de estas (Lung, Butchart, y Delahaye 2003). En Europa se reporta una prevalencia de AS de entre 3 % y 8 % en los mayores de 70 años, y en los casos de AS severa no tratada, se reporta una esperanza de vida menor a 10 años y una mortalidad del 50 % a los 2 a 3 años del inicio de las manifestaciones clínicas (Otto y Prendergast 2014).

Por otro lado, la principal causa de indicación de reemplazo valvular en pacientes con AS es la valvulopatía aórtica calcificada no reumática, conocida como AS degenerativa, senil o calcificada (CAS, por sus siglas en inglés), que consiste en la formación de nódulos fibro-cálcicos y la transición de células intersticiales valvulares a osteoblastos (Hulin y Hego 2018). A medida que se estrecha la luz entre las válvulas aórticas, se incrementa la presión en el ventrículo izquierdo causando una hipertrofia ventricular izquierda, lo que genera la sintomatología clásica: falla cardíaca, arritmias, síncope, angina, y hasta la muerte (Otto y Prendergast 2014; Dweck, Boon, y Newby 2012). De acuerdo a GBD Compare –herramienta de visualización de información del Instituto para la Métrica y Evaluación de la Salud (IHME, por sus siglas en inglés)- la enfermedad valvular aórtica calcificada no reumática (50 mil intervenciones por año en Europa y Estados Unidos), genera un impacto de 8.02 por 100 mil años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), y causando más de 38 mil muertes al año, mientras que, en el Perú, genera un impacto de 2.22 por 100 mil AVAD y más de 30 muertes al año (IHME 2020; Lung, Butchart, y Delahaye 2003).

La AS es una enfermedad valvular progresiva producida por el daño endotelial causado por el estrés mecánico, ya sea por una sobrecarga de volumen, un proceso degenerativo y el depósito de lipoproteínas que conlleva a la fibrosis y engrosamiento valvular, limitando progresivamente el flujo sanguíneo del ventrículo izquierdo. Inicialmente, en la fase subclínica, se presenta una limitación de la capacidad funcional del paciente, definida como esclerosis aórtica, donde no hay gradiente transvalvular, a pesar de la

⁵ Valvulopatía: enfermedad que afecta la estructura y/o función valvular.

calcificación valvular (Eveborn et al. 2013; Stewart et al. 1997). Luego, en la fase clínica, la AS se manifiesta con fatiga, mareos, angina de pecho, dificultad respiratoria, pudiendo presentarse hasta insuficiencia cardiaca (Mayo Clinic 2020).

Teniendo en cuenta que las valvulopatías son enfermedades progresivas, y que su manejo depende no sólo del estadio, sino también de la condición de salud del paciente, los especialistas emplean escalas y clasificaciones para determinar el manejo adecuado de estos pacientes. De este modo, la Asociación Americana del Corazón (AHA/ACC, por sus siglas en inglés), clasifica la AS en los siguientes estadios clínicos: a) En riesgo de AS (pacientes con factores de riesgo para desarrollar enfermedad valvular cardiaca); b) AS progresivo (pacientes con enfermedad valvular cardiaca leve a moderado, y asintomáticos); c) AS severo asintomático (pacientes asintomáticos con criterios de enfermedad valvular cardiaca severa – c1: con función ventricular compensada, c2: con función ventricular descompensada); y d) AS severo sintomático (pacientes con sintomatología de enfermedad valvular cardiaca) (Nishimura 2014). Por otro lado, la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA, por sus siglas en inglés) clasifica la insuficiencia cardiaca de acuerdo a la severidad de la disnea que presente el paciente al realizar una actividad física, desde clase I (el paciente no tiene limitación para realizar sus actividades diarias), hasta clase IV (el paciente presenta disnea en reposo) (Dolgin y Committee 1994).

Asimismo, es importante valorar el riesgo quirúrgico cardiaco de un paciente que requiere de una cirugía cardiaca, ya sea por su estado de salud delicado, y porque la propia intervención cardiaca puede representar un riesgo importante para el paciente. Por un lado, el Sistema Europeo de Riesgo Quirúrgico Cardiaco (EuroSCORE, por sus siglas en inglés) permite determinar el riesgo quirúrgico en una escala de 0 a 100 %, indicando un riesgo quirúrgico bajo (puntajes <10 %), moderado (10 – 20 %) o alto riesgo quirúrgico (>20 %) (Roques et al. 1999). Por otro lado, la Sociedad de Cirujanos Torácicos (STS, por sus siglas en inglés) ha propuesto un puntaje de riesgo basado en parámetros clínicos para determinar la mortalidad del paciente, clasificando al paciente de bajo a moderado riesgo (< 8 puntos), alto riesgo (8 a 15 puntos), y riesgo prohibitivo de una intervención quirúrgica (> 15 puntos) (O'Brien et al. 2009).

En líneas generales, el manejo de las valvulopatías depende del estado en que se encuentren las válvulas cardiacas y la sintomatología que genera en el paciente. Inicialmente se espera evitar el deterioro de las válvulas mediante tratamiento farmacológico, siendo este manejo poco efectivo, la siguiente opción terapéutica es la valvuloplastia⁶ para recuperar las válvulas afectadas, sin embargo, en un estadio avanzado de la valvulopatía y ante la presencia de una marcada sintomatología, la única opción es el reemplazo valvular (Butcher, Mahler, y Chetcuti 2011).

⁶ Valvuloplastia: reparación quirúrgica de la válvula cardiaca nativa.

El tratamiento estándar hasta el año 2007 era el implante quirúrgico de la válvula aórtica a corazón abierto (SAVI/R, por sus siglas en inglés). Posterior a esa fecha, se introdujo el TAVI que permitió intervenir a pacientes con moderado a alto riesgo quirúrgico al ser menos invasivo (TAVI es una intervención percutánea, administrada a través de una pequeña incisión en la piel) (Deeb, Reardon, y Chetcuti 2016). Sin embargo, debido a que el TAVI se ha visto asociado a un incremento de tromboembolismo y ACV, se ha propuesto el manejo mínimamente invasivo del reemplazo valvular aórtico, el cual consiste en realizar un corte pequeño en la pared torácica (4 - 6 cm), en vez de la esternotomía convencional (13 – 15 cm) permitiendo realizar intervenciones quirúrgicas en pacientes con riesgo quirúrgico moderado a alto. Por otro lado, al realizar el SU-AVR con la prótesis valvular aórtica sin sutura, se requieren sólo de tres suturas de manera temporal para permitir la fijación de la prótesis previo a que el mecanismo de auto-expansión de la prótesis mantenga las válvulas en su lugar, en vez de los aproximadamente 24 puntos de sutura que se deben realizar con el TAVI (Langer y Argenziano 2016; Rodriguez-Caulo 2018).

Así, la indicación del SU-AVR con la prótesis valvular aórtica sin sutura podría representar un beneficio para estos pacientes debido a que permitiría reducir el tiempo de clampaje aórtico y del bypass cardiopulmonar, y reducir el riesgo de daño al anillo aórtico, y de embolismo, este último por el retiro de las calcificaciones (CADTH 2013). Además, el SU-AVR con la prótesis valvular aórtica sin sutura permite realizar otros procedimientos de forma conjunta, como bypass coronario, por lo que sería un alternativa al TAVI en pacientes con AS con riesgo quirúrgico moderado a alto (Eichstaedt 2014; Shrestha et al. 2016; Schlömicher et al. 2015; Carrel, Englberger, y Stalder 2013).

El médico especialista en cirugía cardiovascular consultado menciona que en EsSalud la opción terapéutica disponible en la institución para el manejo de las valvulopatías aórticas es el TAVI. Sin embargo, con base en la literatura refiere que el TAVI puede implicar riesgos (trombosis, ACV, desprendimiento de fragmentos cálcicos del arco aórtico), así como un tiempo operatorio y de circulación extracorpórea prolongada (Musumeci, Jacques, y Hego 2018). Con todo esto, el médico especialista postula que el SU-AVR con la prótesis valvular aórtica sin sutura mediante cirugía mínimamente invasiva, podría constituirse en una alternativa del TAVI para pacientes con AS con riesgo quirúrgico moderado a alto. Así, los médicos solicitantes manifiestan que la inclusión del SU-AVR con la prótesis valvular aórtica sin sutura al catálogo de bienes de EsSalud constituiría una opción terapéutica adicional con un menor costo.

En ese sentido, el presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del SU-AVR mediante cirugía mínimamente invasiva con la prótesis valvular aórtica sin sutura, en comparación con el TAVI, para el tratamiento de pacientes con indicación de reemplazo valvular aórtico.



C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PRÓTESIS VALVULAR AÓRTICA SIN SUTURAS

Principio activo o mecanismo de acción

El reemplazo valvular aórtico sin sutura emplea la prótesis valvular aórtica biológica sin sutura, la cual pertenece a la familia de válvulas Carpentier – Edwards PERIMOUNT®, e incorpora una estructura de acero inoxidable expandible por balón cubierta con tejido en la entrada de la válvula (EDWARDS 2020). Este sistema de colocación de la válvula reduce el número de suturas requeridas para fijar la válvula, convirtiéndose en un sello entre el anillo aórtico y la estructura de la prótesis. La válvula es insertada mediante un dispositivo y es sostenido mediante una a cuatro suturas, una vez estabilizada, se retiran las suturas y se permite la expansión del anillo que aplica una fuerza centrífuga, sosteniendo a la prótesis.

Clasificación de riesgo e indicaciones de uso

En la base de datos de clasificación de productos de la Food and Drug Administration (FDA), la prótesis valvular aórtica sin suturas tiene el código de clasificación de producto LWR⁷. Asimismo, se encuentra aprobado por la FDA para comercialización en los Estados Unidos desde el año 2016, encontrándose catalogada como un dispositivo médico clase III⁸, con indicación de uso para el reemplazo de válvulas aórticas enfermas, dañadas o disfuncionales.

A nivel internacional, los principales nombres comerciales de la prótesis valvular aórtica sin sutura son: 3F Enable (Medtronic™), aprobado en el 2009; Perceval S® (LivaNova®), aprobado en el 2011; y Intuity (Edwards Lifesciences®), aprobado en el 2012. En el Perú, esta tecnología se encuentra registrada en la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) con los siguientes registros sanitarios:

Tabla N° 1. Cuadro descriptivo de las prótesis valvulares aórticas sin suturas y convencionales

Tipo de procedimiento	Nombres comerciales	Fabricante	Fecha de vencimiento	R.S.
SU-AVR*	Edwards Intuity Elite valve system®	Edwards Lifesciences llc	5/4/2023	DM14371E
	Perceval S®	SORIN Group Italia Srl.	6/9/2023	DM2820E
TAVI**	Corevalve™ Evolut™ R	Medtronic Corevalve LLC	31/1/2023	DM14013E

Fuente: Registro Sanitario de Dispositivos Médicos - DIGEMID - Fecha de consulta: 15.4.2020

* SU-AVR: reemplazo valvular aórtico sin suturas

** TAVI: implantación de válvula aórtica transcatóter

⁷ LWR: productos relacionados con válvulas cardíacas con tejido no aloinjerto.

⁸ Clase III: dispositivos médicos con un riesgo alto.

Reportes de seguridad

Hasta 15/4/2020, se han registrado 369 reportes de eventos adversos, principalmente fuga de sangre a través de la prótesis, asociadas con el uso de *Edwards Lifesciences Edwards Intuity Elite valve system*®. Asimismo, se han registrado 500 reportes de eventos adversos, principalmente incompatibilidad del dispositivo y fuga de sangre a través de la prótesis, asociadas con el uso de Perceval®.

Costos

Según la información proporcionada en la Carta N° 3148-GRPR-ESSALUD-2019 (solicitud de incorporación del dispositivo médico denominado “Prótesis Valvular Aórtica Biológica sin sutura” en el Petitorio de dispositivos médicos de EsSalud) y el sistema SAP/EsSalud se elaboró la siguiente tabla de costos:

Tabla N° 2: Estimación de costos de adquisición

Presentación	Cantidad promedio por paciente	Precio unitario (S/)	Número promedio anual de pacientes	Costo total anual (S/)
Prótesis valvular aórtica sin suturas	1	50 000.00*	60	3 000 000.00
Prótesis valvular aórtica percutánea	1	94 221.33**	60	5 653 279.80

Fuente: Carta N° 3148-GRPR-ESSALUD-2019 y Sistema SAP/EsSalud

* Precio referido en solicitud de especialistas

** Precio obtenido en el sistema SAP/EsSalud (precio referido por especialistas: 120 000)



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad del SU-AVR versus el TAVI en pacientes con indicación de reemplazo valvular aórtico. Se utilizaron las bases de datos bibliográficas PubMed, Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), y Cochrane Library.

Asimismo, la búsqueda sistemática fue suplementada con una búsqueda manual de páginas de las diferentes sociedades médicas, y en las bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), la *Haute Autorité de Santé* (HAS), el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), además de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y la lista de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados, a fin de identificar otras publicaciones de relevancia que pudiesen haber sido omitidos por la estrategia de búsqueda. Se hizo una búsqueda adicional en la página web de www.clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados para, de este modo, disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población de interés. Se emplearon término MeSH⁹, términos controlados y términos generales de lenguaje libre con operadores booleanos, de acuerdo a las bases de datos empleados en la búsqueda.

Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos se encuentran en las Tablas 5 - 7 del Material Suplementario.

⁹ Término MeSH (acrónimo de Medical Subject Heading): nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

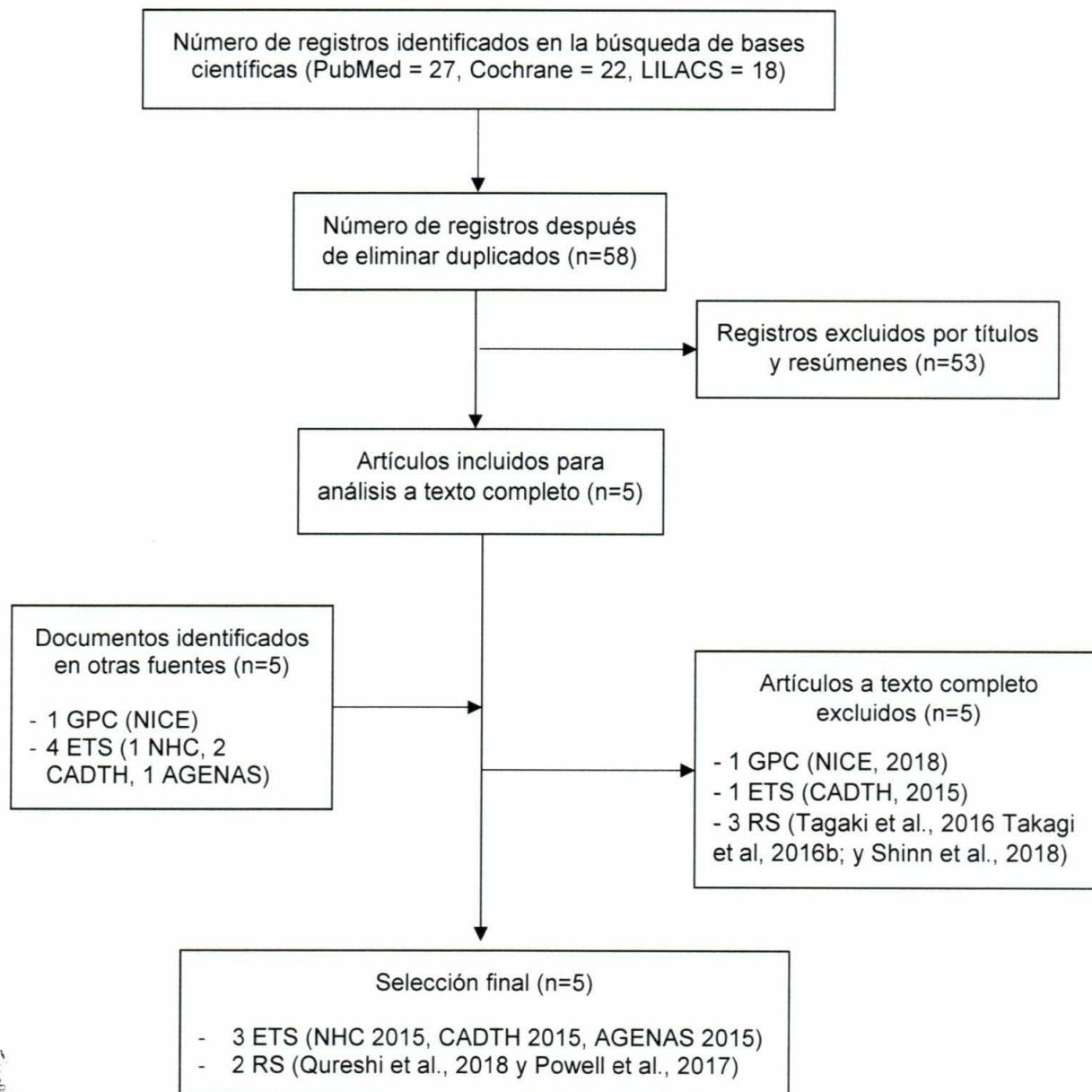
La búsqueda bibliográfica se limitó a guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis, y/o ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que hayan evaluado la pregunta PICO de interés del presente dictamen. No se fijaron restricciones de idioma ni localización geográfica. La selección de los estudios fue llevada a cabo por dos evaluadores de manera cegada en dos fases. Para ello se empleó el aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para hacer la evaluación de los registros en base a títulos y resúmenes que guarden relación con la pregunta PICO validada y seleccionar aquellos que serán evaluados a texto completo. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes, lo que permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o a los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicaron de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron pre-seleccionados (Figura 1).

Se han excluido las GPC con más de dos años de antigüedad, las ETS con más de cinco años de antigüedad, así como las revisiones y ensayos clínicos que tengan diez años de antigüedad, a menos que se considere, de manera excepcional, que el estudio aporte a la elaboración del dictamen preliminar.



IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujo de selección de bibliografía encontrada



LILACS = Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; NHC = National Health Committee; CADTH = Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; AGENAS = Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionale

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Como producto de la búsqueda bibliográfica, se identificaron tres ETS y dos RS que responden a la pregunta PICO (Tabla N° 2). A continuación, se describe la evidencia disponible según el orden jerárquico del nivel de evidencia o pirámide de Haynes 6S¹⁰, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica

Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia

- NICE 2019. “*Sutureless aortic valve replacement for aortic stenosis*”. Esta guía de procedimientos de intervención no fue incluida por no cumplir con los criterios de inclusión, específicamente por no contar con un sistema de gradación de las recomendaciones.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- NHC. “*Sutureless aortic valve replacement*” Tier 3 Assessment 2015.
- CADTH. “*Perceval S Sutureless Valve for Aortic Valve Replacement: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety, and Cost-Effectiveness*” – 2015.
- AGENAS. “*Sutureless aortic valve replacement for aortic valve stenosis*” – 2015.

Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia

- CADTH. “*Sutureless valves for the treatment of aortic stenosis*” Issues in emerging health technologies. Issue 137, Mayo 2015. Esta ETS no fue incluida porque las recomendaciones que responden a la pregunta PICO se basan en el reporte de respuesta rápida de CADTH sobre Perceval® (“*Perceval S Sutureless Valve for Aortic Valve Replacement: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety, and Cost-Effectiveness*”) incluido en el presente dictamen.



¹⁰ El modelo de Haynes 6S contiene 6 niveles de información: 1) **S**istemas, 2) **S**umarios como guías de práctica clínica, 3) **S**inopsis de síntesis como evaluaciones de tecnologías sanitarias, 4) **S**íntesis como revisiones sistemáticas y meta-análisis, 5) **S**inopsis de estudios, y 6) Estudios individuales (*Studies* en inglés).

Revisiones sistemáticas y meta-análisis

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se incluyeron dos RS con meta-análisis de estudios observacionales (Qureshi et al., 2018 y Powell et al., 2017). Si bien ambas RS analizan estudios observacionales similares, la RS de Qureshi et al., 2018 evaluó la mortalidad a los 30 días y la incidencia de ACV, mientras que la RS de Powell, 2017 evaluó la mortalidad a los 30 días y a los 29 meses, incidencia de eventos cardíacos mayores, incidencia de ACV y la sobrevivida al año y dos años, por lo que se decidió incluir ambas RS.

- Qureshi, S. Boulemden, A. et al., 2018. “*Meta-analysis of sutureless technology versus standard aortic valve replacement and transcatheter aortic valve replacement*”. Eur J Cardiothorac Surg 53: 463-471.
- Powell, R. Pelletier, M. Chu, M. et al., 2017. “*The Perceval Sutureless Aortic Valve: Review of Outcomes, Complications, and Future Direction.*” Innovations (Phila). 2017 May/Jun; 12(3):155-173.

Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia

- Shinn, S. Altarabsheh, S. Deo, S. et al., 2018. “*A Systemic Review and Meta-Analysis of Sutureless Aortic Valve Replacement versus Transcatheter Aortic Valve Implantation*” The Annals of Thoracic Surgery (2018) Sep. 2016(3):924-929. Esta publicación incluyó los mismos estudios que la RS de Qureshi et al., 2018, sin aportar ninguna evidencia directa nueva, por lo que no se incluyó al presente dictamen debido a que el estudio de Qureshi et al., 2018 evaluó, además, la calidad metodológica de la evidencia mediante las herramientas GRADE, STROBE y ROB.
- Takagi, H. Ando, T. Umemoto, T. et al., 2016. “*Direct and adjusted indirect comparisons of perioperative mortality after sutureless or rapid-deployment aortic valve replacement versus transcatheter aortic valve implantation.*” Int J Cardiol. 2017 feb 1; 228:327-334. Esta RS no fue incluida porque emplea datos de comparación indirecta proveniente del estudio Takagi, 2016.
- Takagi, H. Umemoto, T. & ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group – 2016. “*Sutureless aortic valve replacement may improve early mortality compared with transcatheter aortic valve implantation: A meta-analysis of comparative studies*” J Cardiol. 2016 jun; 67(6):504-12. No fue incluido por basarse en los mismos estudios que las RS incluidas en el presente dictamen preliminar.



B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Health Committee, 2015. “*Sutureless Aortic Valve Replacement – Tier 3 Assessment*” (NHC 2015)

El propósito de esta revisión realizada por el Comité Nacional de Salud (NHC, por sus siglas en inglés) de Nueva Zelanda fue evaluar la eficacia clínica, la seguridad, el aspecto ético y social, así como la factibilidad de adopción del SU-AVR con la prótesis valvular aórtica sin suturas en pacientes con AS, en comparación con el SAVI y el TAVI.

Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica durante setiembre 2014 en las bases de datos MEDLINE, Embase, CENTRAL (*Cochrane central database of controlled trials*), *Cochrane Database of Systematic Reviews* y DARE (*database of abstracts of review of effect*). Los siguientes estudios observacionales responden de manera directa la pregunta PICO: (Santarpino et al. 2014; D’Onofrio et al. 2012; 2013; Muneretto 2014; Biancari et al. 2016¹¹). Teniendo en cuenta que estos estudios fueron incluidos en las RS desarrolladas en el presente dictamen (Qureshi et al. 2018; Powell et al. 2017), no serán evaluados de manera individual.

El comité evaluador de la NHC refiere que el SU-AVR mediante cirugía mínimamente invasiva con la prótesis valvular aórtica sin sutura presenta resultados comparables en desenlaces clínicos al TAVI en pacientes con riesgo quirúrgico moderado a alto, y que se encuentra relacionada a un menor derrame paravalvular (Adams et al. 2014; Smith et al. 2011).

Sólo se han reportado estudios observacionales (Biancari et al. 2016a; D’Onofrio et al. 2013; Santarpino et al. 2014; D’Onofrio et al. 2012; Muneretto, Bisleri, et al. 2015) que comparan el SU-AVR con la prótesis valvular aórtica sin sutura y el TAVI. Se debe tener en cuenta que sólo un porcentaje de los sujetos que recibieron el SU-AVR con la prótesis valvular aórtica sin sutura fue mediante cirugía mínimamente invasiva (18.9 a 62.3 %), mientras que el resto de pacientes recibió la prótesis valvular aórtica sin sutura a través de una cirugía a corazón abierto. Estos estudios también han sido incluidos en las RS analizadas en el presente dictamen preliminar por lo que serán desarrolladas más adelante. Esta ETS no realizó un análisis de costo-efectividad para el SU-AVR versus el TAVI.

Con respecto a la información relevante para responder a la pregunta PICO, los autores de la ETS concluyen que el SU-AVR con la prótesis valvular aórtica sin sutura presenta resultados clínicos similares al TAVI en pacientes con AS con un riesgo quirúrgico moderado a alto.

¹¹ Reportado en la guía con de año de publicación: 2015

Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health – “Perceval S Sutureless Valve for Aortic Valve Replacement: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety, and Cost-Effectiveness” – 2015 (CADTH 2015)

Este reporte de respuesta rápida y elaborada por CADTH en enero 2015, evaluó la eficacia, la seguridad y la costo-efectividad del SU-AVR con la prótesis valvular aórtica sin sutura en el tratamiento de AS. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos *PubMed*, *Cochrane Library*, *University of York Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), y se revisó la literatura gris mediante el checklist de CADTH.

El comité evaluador de CADTH refiere que no hay evidencia procedente de ECA que permita discernir el tratamiento óptimo entre el SU-AVR y el TAVI en pacientes con AS con riesgo quirúrgico moderado. La evidencia que compara el SU-AVR versus el TAVI es limitada, y consiste en estudios comparativos con un número reducido de sujetos no aleatorizados. Así, sólo tres estudios responden directamente a la pregunta PICO, llevados a cabo en pacientes con un riesgo quirúrgico promedio moderado (D’Onofrio et al. 2013; Biancari et al. 2016a; Muneretto, Bisleri, et al. 2015). Estos estudios se encuentran incluidos en las RS descritos más adelante. Además, los autores refieren no haber encontrado un estudio de costo-efectividad sobre el SU-AVR mediante cirugía mínimamente invasiva con la prótesis valvular aórtica sin sutura y el TAVI.

Si bien los estudios que realizaron la comparación entre el SU-AVR con la prótesis valvular aórtica sin sutura y el TAVI (Biancari et al. 2016a; Muneretto, Bisleri, et al. 2015; D’Onofrio et al. 2013) reportaron una menor mortalidad intrahospitalaria en los que recibieron el SU-AVR, los autores de la ETS refieren que el TAVI fue indicado con mayor frecuencia en los pacientes con un riesgo quirúrgico mayor, lo que podría representar un sesgo de selección. Asimismo, con respecto a los eventos adversos, no hubo resultados consistentes entre los estudios.

De este modo, esta ETS concluye que la evidencia disponible no permite discernir entre el SU-AVR con la prótesis valvular aórtica sin sutura y el TAVI como la terapia de elección en pacientes con AS y riesgo quirúrgico moderado.

Agencia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionale. “Sutureless aortic valve replacement for aortic valve stenosis” – 2015 (AGENAS 2015)

Esta ETS, de tipo respuesta rápida, elaborado en octubre 2015 por la Agencia Nacional Italiana para el Servicio Sanitario Regional (AGENAS, por sus siglas en italiano) tuvo el objetivo de evaluar el uso, los aspectos técnicos, la efectividad, la seguridad y el costo del SU-AVR con la prótesis valvular aórtica sin sutura, en pacientes con puntaje EuroSCORE >15, con lo que incluye parcialmente a los sujetos con riesgo quirúrgico moderado (equivalente a puntaje EuroSCORE 10 a 20) y a los de riesgo quirúrgico alto



(puntaje EuroSCORE >20). Para ello realizaron una RS de la literatura publicada en Embase y Medline, limitando la búsqueda a RS, ECA y estudios comparativos. Si bien contó con la revisión externa del Colegio Real de Cirujanos de Australasia y la industria, los autores refieren no presentar conflictos de interés, ni haber recibido beneficios ni perjuicios por la publicación de este reporte.

Esta revisión rápida refiere que el SU-AVR con la prótesis valvular aórtica sin sutura puede ser considerado como una terapia alternativa al TAVI al ofrecer resultados comparables en desenlaces clínicos y de seguridad en pacientes con riesgo quirúrgico moderado. Esto a pesar que los autores refieren no haber encontrado ensayos clínicos que realicen la comparación directa entre el SU-AVR y el TAVI, y que los potenciales beneficios encontrados en los estudios son a corto plazo.

De los estudios incluidos en la revisión, solo uno responde a la pregunta PICO de interés, el estudio de Muneretto, Bisleri, et al. 2015. Se debe tener en cuenta que este estudio presenta varias limitaciones, dentro de las cuales está el sesgo de selección, ya que la selección de la intervención fue por parte de un comité de especialistas, así mismo, algunos sujetos fueron intervenidos mediante una mini-esternotomía y otros mediante una esternotomía convencional, además de haber más sujetos con hipertensión pulmonar en el grupo que recibió el TAVI. Los autores no encontraron evidencia que permita llevar a cabo un análisis de costo-efectividad entre el SU-AVR y el TAVI, sin embargo, refieren que el costo del dispositivo médico es considerado determinante en el costo total de la intervención.

De este modo, esta revisión rápida concluye que los datos disponibles sugieren que la eficacia y la seguridad en los resultados a corto plazo entre el SU-AVR y el TAVI en pacientes con AS y riesgo quirúrgico moderado son sustancialmente similares. Sin embargo, se necesitan ECA que evalúen los beneficios comparativos, sobre todo a largo plazo, ya que los datos procedentes de estudios observacionales no son concluyentes.

ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

Qureshi, S. Boulemden, A. et al., 2018. ***“Meta-analysis of sutureless technology versus standard aortic valve replacement and transcatheter aortic valve replacement”***. Eur J Cardiothorac Surg 53: 463-471 (Qureshi et al. 2018)

Esta RS con meta-análisis se llevó a cabo empleando las bases de datos Medline y Embase incluyendo ECA y estudios observacionales publicados en inglés hasta 2016. Los autores refieren haber seguido un protocolo de acuerdo a los lineamientos PRISMA¹², mas no lo describen. Los autores refieren no presentar conflictos de interés.

¹² PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses.

El objetivo de esta RS con meta-análisis fue evaluar la eficacia del SU-AVR con la prótesis valvular aórtica sin sutura, en comparación con el TAVI y el AVR convencional, en pacientes con AS. Se emplearon los lineamientos de GRADE¹³, ROB¹⁴ y STROBE¹⁵ para evaluar la calidad de la evidencia recopilada y los riesgos de sesgo de los estudios. El desenlace primario fue mortalidad a los 30 días, y los desenlaces secundarios fueron injuria renal agudo, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, tiempo en cuidados intensivos, tiempo de hospitalización, uso de marcapasos, tiempo en circulación extracorpórea y tiempo de clampaje aórtico. Este estudio realizó, además, un análisis secuencial experimental¹⁶ (TSA, por sus siglas en inglés) para mejorar la validez de los resultados por los tamaños reducidos de las muestras, y empleando información de estudios con PSM¹⁷.

Resultados

Este estudio incluyó a 11 estudios observacionales y un ECA. Los autores de la RS con meta-análisis consideran el nivel de evidencia bajo, dado que los estudios observacionales presentaron un cumplimiento promedio de las recomendaciones STROBE de 48 % (42 % - 57 %), mientras que el único ECA, el estudio de Borger et al. 2015, realiza la comparación entre la cirugía mínimamente invasiva y la esternotomía convencional por lo que no responde a la pregunta PICO.

Los siguientes estudios observacionales compararon el SU-AVR con el TAVI: D'Onofrio, 2013 (n=174), Biancari, 2015 (n=288), Kamperidis, 2015 (n=80), Micelli, 2015 (n=74), Muneretto, 2015 (n=408) y Santarpino, 2015 (n=204).

El estudio de Biancari et al. 2016b se enfocó en pacientes con riesgo quirúrgico bajo, de acuerdo al EuroSCORE, mientras que los otros cinco estudios, analizaron pacientes con riesgo quirúrgico moderado.

Mortalidad a los 30 días

Se analizaron 1228 sujetos con riesgo quirúrgico bajo y moderado de seis estudios (Muneretto, Alfieri, et al. 2015; D'Onofrio et al. 2013; Biancari et al. 2016b; Miceli et al. 2016; Kamperidis et al. 2015; Santarpino, Giuseppe 2015). Los resultados mostraron una menor tasa de mortalidad a los 30 días en el grupo tratado con el SU-AVR comparado con el grupo tratado con el TAVI (OR 0.40, IC 95 % 0.25 – 0.62, p<0.001). Según los autores, los resultados mostraron "evidencia firme" a favor del SU-AVR con al menos un 30% de reducción de mortalidad relativa contra el TAVI.

¹³ GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation.

¹⁴ ROB: Risk of Bias.

¹⁵ STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology.

¹⁶ Análisis secuencial experimental: análisis interno de la información de un meta-análisis que permite controlar los resultados falsos positivos o negativos en caso se cuenta con escasos datos.

¹⁷ Pareamiento por puntaje de propensión (PSM): técnica estadística que intenta estimar el efecto de un tratamiento de acuerdo a las co-variables que predicen que reciba el tratamiento.

Al valorar la reducción de la mortalidad a los 30 días sólo en pacientes con riesgo quirúrgico moderado (análisis de subgrupo obtenido del material suplementario), se observaron resultados consistentes (OR 0.43, IC 95 % 0.26 – 0.71, $p=0.0008$).

ACV

Se analizaron 1228 sujetos de seis estudios (Muneretto, Alfieri, et al. 2015; D'Onofrio et al. 2013; Biancari et al. 2016b; Miceli et al. 2016; Kamperidis et al. 2015; Santarpino, Giuseppe 2015) que realizaron la comparación entre el SU-AVR con la prótesis valvular aórtica sin sutura (11/558) y el TAVI (24/670) sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (OR 0.53, IC 95 % 0.26 – 1.05, $p=0.07$).

Infarto de miocardio

Se analizaron 582 sujetos de dos estudios (Muneretto, Alfieri, et al. 2015; D'Onofrio et al. 2013) que realizaron la comparación entre el SU-AVR con la prótesis valvular aórtica sin sutura (1/235) y el TAVI (9/347) sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (OR 0.29, IC 0.07 – 1.20, $p=0.09$).

Conclusiones

Esta RS con meta-análisis concluye que el SU-AVR con la prótesis valvular aórtica sin sutura, en comparación con el TAVI, genera una reducción en la mortalidad a los 30 días de al menos un 30 % en pacientes con AS con riesgo quirúrgico bajo o moderado. Por otro lado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de ACV o infarto de miocardio entre el SU-AVR y el TAVI.

Análisis crítico

Al evaluar las limitaciones de esta RS con meta-análisis se hace notar que la RS incluyó a un porcentaje de pacientes que fueron intervenidos mediante cirugía a corazón abierto o esternotomía media (es decir, no todos los pacientes recibieron una cirugía mínimamente invasiva, técnica de interés del presente dictamen), además de no diferenciar a los pacientes a los que se les realizó un procedimiento en paralelo, por lo que no hubo un control adecuado del riesgo de confusión. Además, si bien los estudios observacionales llevaron a cabo un análisis de emparejamiento por puntaje de propensión para disminuir el riesgo de sesgo de selección, esto no impide que los hallazgos sigan estando influenciados por diversos factores de confusión debido, principalmente debido al mayor riesgo de severidad observado en los pacientes que recibieron el TAVI. Asimismo, se debe tener en cuenta que el análisis también incluyó un porcentaje de pacientes con riesgo quirúrgico bajo, quienes no son el objetivo del presente dictamen preliminar.

Así, esta RS con meta-análisis reporta una reducción en la mortalidad a los 30 días en los que se realizó el SU-VR con la prótesis valvular aórtica sin sutura, en comparación con el TAVI, basado en estudios observacionales con limitaciones metodológicas.



Debido a ello, se requieren de ECA para poder confirmar esta diferencia dado el riesgo de confusión presente en los hallazgos de esta RS.

Powell, R. Pelletier, M. Chu, M. et al., 2017. "The Perceval Sutureless Aortic Valve: Review of Outcomes, Complications, and Future Direction" Innovations (Phila). 2017 May/Jun; 12(3):155-173 (Powell et al. 2017)

Se decidió incluir esta RS con meta-análisis en el presente dictamen preliminar debido a que aporta resultados sobre la mortalidad a largo plazo (29 meses), así como sobre la supervivencia al año y dos años. Esta RS con meta-análisis llevó a cabo la revisión de la literatura publicada hasta 11 de octubre del 2016 en las bases de datos PubMed, Embase y la librería Cochrane con el objetivo de evaluar la experiencia clínica del SU-AVR con la prótesis Perceval®, y realizar la comparación con el TAVI y el AVR, analizando las complicaciones, usos fuera de etiqueta y un análisis de costos. Se realizó un meta-análisis de los desenlaces primarios de los estudios incluidos.

Resultados

Esta RS con meta-análisis no incluyó ECA que permitan valorar la eficacia y seguridad del dispositivo evaluado. Se incluyeron ocho estudios observacionales que compararon el SU-AVR con el dispositivo Perceval® y el TAVI (Muneretto et al., 2015a; Muneretto et al., 2015b; D'Onofrio et al., 2013; D'Onofrio et al., 2016; Biancari et al., 2016; D'Onofrio et al., 2012; Santarpino et al., 2014; Miceli et al., 2016) en pacientes con AS y riesgo quirúrgico bajo a moderado. En esta RS, los estudios con mayor peso (el peso de los estudios fue valorado por la inversa de la varianza de sus resultados) fueron los estudios de Muneretto, Alfieri, et al. 2015 y de D'Onofrio et al. 2016 realizados en pacientes con riesgo quirúrgico moderado.

Mortalidad a los 30 días

La mortalidad a los 30 días fue evaluada en 1272 sujetos, 636 sujetos en cada grupo, provenientes de cinco estudios observacionales (Muneretto et al., 2015a; D'Onofrio et al., 2016; Biancari et al., 2016; Santarpino et al., 2014; y Miceli et al., 2016), reportándose una menor mortalidad con el SU-AVR con Perceval® (2.98 %), que en el TAVI (6.91 %) (OR 0.48, IC 95 % 0.28 – 0.82, p=0.007, sin heterogeneidad [$i^2=0$ %]), siendo el estudio Muneretto et al., 2015a el de mayor peso (58.4 %) en la meta-análisis.

Mortalidad a los 29 meses

La mortalidad a los 29 meses fue evaluada en tres estudios, sin referir el número de sujetos de estudio para este desenlace (Miceli et al., 2016; Muneretto et al., 2015a; y Santarpino et al., 2014) y reportándose una menor mortalidad en el SU-AVR con Perceval®, que en el TAVI (HR 0.21, IC 95 % 0.09 – 0.48, p=0.0002, sin heterogeneidad [$i^2=0$ %]), siendo el estudio Muneretto et al., 2015a el de mayor peso (40.3 %) en la meta-análisis.



Supervivencia al año

Se reportó con datos de dos estudios (D'Onofrio et al., 2016 & Miceli et al., 2016) que la supervivencia al año no fue estadísticamente diferente entre el SU-AVR con Perceval® y el TAVI (94.2 % vs 90.6 %, p=0.16; y 91.6 % vs 78.6 %, p=0.1, respectivamente).

Supervivencia a los dos años

Con respecto a la supervivencia a los dos años, dos de cuatro estudios (Muneretto et al., 2015a, D'Onofrio et al., 2013, Miceli et al., 2016) mostraron que los pacientes tratados con el SU-AVR con Perceval® tuvieron una mayor supervivencia que los pacientes tratados con el TAVI (91.6 % vs 66.2 %, p=0.1; 90.6 % vs 87.3 %, p=0.46; 97.3 % vs 86.5 %, p= 0.015; 94.9 % vs 79.5 %, p=0.028, respectivamente).

ACV

Al realizar el análisis global de los estudios, los que recibieron el SU-AVR con Perceval® no presentaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de ACV, con respecto a los que recibieron el TAVI.

Conclusiones

La información proporcionada por este meta-análisis reportó una menor mortalidad -a los 30 días y a los 29 meses-, en pacientes con un riesgo quirúrgico bajo a moderado que recibieron el el SU-AVR con Perceval®, en comparación con los que recibieron el TAVI. Por otro lado, no hubo diferencias en la incidencia de ACV ni en la supervivencia al año de la intervención, entre el SU-AVR con Perceval® y el TAVI. Los resultados para la supervivencia a los dos años de la intervención no fueron consistentes.

Análisis crítico

Al evaluar las limitaciones metodológicas de esta RS con meta-análisis, observamos que no se ha incluido un ECA que permita determinar la existencia de una relación causa efecto sobre la eficacia y seguridad del dispositivo evaluado. Además, los autores de la RS no realizaron una evaluación del riesgo de sesgo de los estudios observacionales incluidos. Por otro lado, se han incluido un porcentaje de pacientes con un riesgo quirúrgico bajo, por lo que los resultados no son completamente extrapolables a la pregunta PICO debido a que esta se enfoca a pacientes con riesgo quirúrgico moderado a alto.

Se debe tener en cuenta que los dos estudios principales de la RS con meta-análisis (Muneretto, Alfieri, et al. 2015 y D'Onofrio et al. 2016) presentaron poblaciones con características basales heterogéneas (mayor edad y porcentaje de sujetos con riesgo quirúrgico alto y comorbilidades en los que recibieron el TAVI), por lo que los autores de estos estudios llevaron a cabo un emparejamiento por puntaje de propensión para disminuir el riesgo de confusión. Sin embargo, esto no evita que aún sigan existiendo factores de confusión que podrían estar llevando a resultados erróneos, debido al mayor riesgo de severidad observado en los pacientes que recibieron el TAVI. Además los



estudios utilizaron procedimientos combinados para realizar el SU-AVR y no específicamente la cirugía mínimamente invasiva. De este modo, se requiere ECA que permitan determinar la superioridad del SU-AVR mediante cirugía mínimamente invasiva con la prótesis valvular aórtica sin suturas, en comparación con el TAVI, en desenlaces clínicamente relevantes para la población de interés.



V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar expone la mejor evidencia disponible a la fecha sobre la eficacia y seguridad del SU-AVR mediante cirugía mínimamente invasiva con la prótesis valvular aórtica sin sutura, en comparación con el TAVI, para el tratamiento de pacientes con indicación de reemplazo valvular aórtico. Los desenlaces de interés establecidos en la pregunta PICO fueron: tiempo operatorio, reoperación, sobrevida a los cinco años y calidad de vida como desenlaces de eficacia, y ACV, eventos cardíacos mayores y endocarditis como desenlaces de seguridad. Para este fin, se realizó una búsqueda bibliográfica y una selección sistematizada de la evidencia. Como resultado, no se identificaron ECA que permitieran responder a la pregunta PICO, sin embargo, se revisó la evidencia procedente de tres ETS y dos RS con meta-análisis de estudios observacionales, de acuerdo a lo establecido en la pregunta PICO.

Las ETS de NHC, CADTH y AGENAS basaron sus conclusiones en estudios observacionales ante la falta de ECA que permitan responder a la pregunta PICO. De este modo concluyeron de manera uniforme que el SU-AVR y el TAVI tendrían resultados clínicos similares en pacientes con AS y riesgo quirúrgico moderado. Si bien se reporta que algunos estudios observacionales mostraron una reducción en la mortalidad a los 30 días, y una menor fuga paravalvular con el SU-AVR, en comparación con el TAVI, todas las agencias de ETS coinciden además en que se requieren ECA para estimar el beneficio clínico adicional atribuible causalmente al SU-AVR en comparación con el TAVI en pacientes con AS.

Específicamente, la ETS de NHC refiere que el SU-AVR mediante cirugía mínimamente invasiva con la prótesis valvular aórtica sin sutura presenta resultados comparables en desenlaces clínicos al TAVI en pacientes con AS, y que se encuentra relacionada a un menor derrame paravalvular. En ese sentido, menciona que podría considerarse una alternativa terapéutica del TAVI en pacientes con AS con riesgo quirúrgico moderado a alto. Por otro lado, la ETS de CADTH refiere que, si bien los estudios reportaron una menor mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con AS que fueron intervenidos con el SU-AVR, debe tenerse en cuenta el TAVI fue indicado con mayor frecuencia en los pacientes con un riesgo quirúrgico mayor, lo que podría representar un sesgo de selección. Por ello, expone que con la evidencia disponible no es posible discernir entre el SU-AVR y el TAVI como la terapia de elección en pacientes con AS y riesgo quirúrgico moderado. Del mismo modo, la ETS de AGENAS indica que el SU-AVR puede ser considerado como una terapia alternativa al TAVI al ofrecer resultados comparables en desenlaces clínicos y de seguridad en pacientes con AS y riesgo quirúrgico moderado.

Las RS con meta-análisis de estudios observacionales incluidas en el dictamen (Qureshi et al., 2018 y Powell et al., 2015) incluyeron en su mayoría estudios realizados en pacientes con AS y riesgo quirúrgico moderado. No se identificaron estudios en



pacientes con AS y riesgo quirúrgico alto. Por un lado, la RS de Qureshi, 2018 reportó una reducción significativa del riesgo de muerte a los 30 días en pacientes que recibieron el SU-AVR en comparación con el TAVI (OR 0.40; IC 95 %: 0.25 – 0.62, $p < 0.001$). Además, no observaron diferencias estadísticamente significativas en la ocurrencia de ACV ni de infarto agudo de miocardio. Por otro lado, la RS de Powell, 2015 reportó una reducción en el riesgo de muerte a los 30 días y 29 meses en los pacientes que fueron tratados con el SU-AVR, en comparación con el TAVI (RR 0.48; IC 95 %: 0.28 – 2.67, $p = 0.007$ y HR 0.21; IC 95 %: 0.09 – 0.48, $p = 0.0002$, respectivamente). Adicionalmente, no se reportaron diferencias significativas en la sobrevida al año de la intervención y no se reportaron resultados consistentes para la sobrevida a los dos años de la intervención. Asimismo, no existieron diferencias estadísticamente significativas para la ocurrencia de ACV.

Cabe resaltar que el estudio con mayor influencia en los resultados reportados por ambas RS (por ser el de mayor tamaño) fue el estudio de Muneretto, 2015. En este estudio se realizó un emparejamiento por puntaje de propensión debido a las diferencias encontradas en las características basales de los sujetos sometidos al SU-AVR y el TAVI (mayor edad y porcentaje de sujetos con riesgo quirúrgico alto y comorbilidades en los pacientes que recibieron el TAVI). Sin embargo, el uso de esta técnica estadística no exhime totalmente a un estudio observacional de las limitaciones inherentes a su diseño, entre ellos, la falta de control por las variables confusoras conocidas y desconocidas, y el sesgo de selección debido al mayor riesgo de severidad observado en los pacientes que recibieron el TAVI. Además el estudio utilizó procedimientos combinados para realizar el SU-AVR y no específicamente la cirugía mínimamente invasiva. De este modo, se requiere de ECA que permitan estimar el beneficio clínico agregado atribuible causalmente al SU-AVR mediante la cirugía mínimamente invasiva con la prótesis valvular aórtica sin sutura, frente al TAVI, en desenlaces clínicamente relevantes para la población de interés.

De este modo, se puede afirmar que la evidencia comparativa del SU-AVR mediante cirugía mínimamente invasiva con la prótesis valvular aórtica sin sutura frente al TAVI en pacientes con indicación de reemplazo valvular aórtico se limita a estudios observacionales que sugieren que el SU-AVR se encuentra asociado a un menor riesgo en la mortalidad a los 30 días, e incluso a los 29 meses. No obstante, el tamaño del efecto observado para un desenlace duro como lo es mortalidad en ambos meta-análisis es grande, ello a pesar que el SU-AVR requiere de procedimientos de alto riesgo como la circulación extracorpórea y el clampaje aórtico. Ello permite inferir que en el peor escenario, ambos procedimientos podrían tener una eficacia clínica comparable.

Así, teniendo en cuenta la evidencia recopilada, se llega a la conclusión que el SU-AVR mediante cirugía mínimamente invasiva con la prótesis valvular aórtica sin sutura puede ser considerada una alternativa al TAVI debido a ambas tecnologías sanitarias tendrían efectos clínicos y perfiles de seguridad similares en pacientes con AS con riesgo



quirúrgico moderado. Adicionalmente, de la información proporcionada por el área usuaria en el expediente de solicitud, se observa que existiría una importante diferencia en los costos de los dispositivos a favor de la prótesis valvular aórtica sin sutura (costo de prótesis valvular aórtica sin suturas estimado en 50 mil soles, costo del sistema TAVI estimado en 94 mil soles), lo cual favorecería el acceso a una cirugía de reemplazo valvular aórtico en pacientes que son atendidos en redes prestacionales donde no se cuenta con la logística necesaria para hacer un TAVI pero que son de muy alto riesgo como para ser sometidos a una cirugía abierta (convencional de reemplazo aórtico).



VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen expone la evaluación de la mejor evidencia disponible hasta abril, 2020 respecto a la eficacia y seguridad del SU-AVR mediante cirugía mínimamente invasiva con la prótesis valvular aórtica sin sutura, en comparación con el TAVI, para el tratamiento de pacientes con indicación de reemplazo valvular aórtico.
 - Como producto de una búsqueda bibliográfica y un proceso de selección de la evidencia, ante la falta de ECA que respondan a la pregunta PICO, se han incluido en el presente dictamen preliminar tres ETS (NHC, 2015; CADTH, 2015; & AGENAS, 2015) y dos revisiones sistemáticas con meta-análisis (Qureshi, 2018 & Powell, 2017) basados en estudios observacionales que respondieron a la pregunta PICO.
 - Las tres ETS incluidas en el presente documento (NHC, CADTH & AGENAS) concluyen que el SU-AVR y el TAVI tendrían resultados clínicos similares en pacientes con AS y riesgo quirúrgico moderado. Estas basaron sus conclusiones en estudios observacionales con alto riesgo de sesgo. Todas las ETS sugieren que se realicen ECA a largo plazo para estimar el beneficio clínico adicional atribuible causalmente al SU-AVR frente al TAVI en la población de interés.
 - Los resultados de la RS de Qureshi et al., 2018 mostraron que el SU-AVR en comparación con el TAVI redujo de manera estadísticamente significativa la mortalidad a los 30 días en pacientes con AS (OR 0.40, IC 95 % 0.25 – 0.62, $p < 0.001$). Con respecto a los resultados de seguridad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la ocurrencia de ACV o infarto de miocardio. Por otro lado, la RS de Powell, 2017 reportó una disminución estadísticamente significativa con el SU-AVR en comparación con el TAVI en la mortalidad a los 30 días (OR 0.48, IC 95 % 0.28 – 0.82, $p = 0.007$) y la mortalidad a los 29 meses (HR 0.21, IC 95 % 0.09 – 0.48, $p = 0.0002$). Con respecto a los resultados de seguridad, no se reportaron diferencias en las tasas de ACV.
- Teniendo en cuenta la evidencia recopilada, se llega a la conclusión que el SU-AVR mediante cirugía mínimamente invasiva con la prótesis valvular aórtica sin sutura puede ser considerada una alternativa al TAVI debido a que se observa un gran tamaño de efecto en un desenlace duro como lo es mortalidad y en el peor escenario puede inferirse, de manera consistente con las ETS incluidas en el presente documento, que ambas tecnologías sanitarias tendrían efectos clínicos y perfiles de seguridad similares en pacientes con AS con riesgo quirúrgico moderado.
- Por otro lado, de la información enviada por el área usuaria, se observa que existiría una importante diferencia en los costos de los dispositivos a favor de la prótesis valvular aórtica sin sutura. Ello es importante de tener en cuenta debido a que la



inclusión de esta tecnología podría aumentar el acceso a cirugías de de reemplazo valvular aórtico en pacientes que son atendidos en redes prestacionales donde no se cuenta con la logística necesaria para hacer un TAVI pero que son de muy alto riesgo como para ser sometidos a una cirugía abierta (convencional de reemplazo aórtico).

- Por todo lo expuesto, y teniendo en cuenta la evidencia científica aquí presentada, el IETSI aprueba el uso de prótesis valvular aórtica sin sutura para realizar el reemplazo valvular aórtico mediante cirugía mínimamente invasiva en pacientes con indicación de reemplazo valvular aórtico.



IV. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda la inclusión de la prótesis valvular aórtica sin sutura al catálogo de bienes de EsSalud.
2. Luego de utilizar la prótesis valvular aórtica sin suturas en el reemplazo valvular aórtico mediante cirugía mínimamente invasiva en pacientes con indicación de reemplazo valvular aórtico, los médicos tratantes deben de llevar un registro sistemático de los resultados clínicos y reportar estos resultados al Comité de Tecnovigilancia correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016. Cada informe debe incorporar la siguiente información.

Desenlaces clínicos a reportar por pacientes (según Anexo N° 1)

- Mortalidad a los 30 días
- Ocurrencia de fuga para valvular
- Ocurrencia de re-operación
- Reporte de seguimiento clínico mensual
- Reporte de sospecha de incidentes adversos al dispositivo médico* (accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio, fuga paravalvular, reoperación, endocarditis, entre otros)

3. Adicionalmente, siendo que TAVI es una alternativa terapéutica actualmente disponible en la Institución, se recomienda que aquellos centros hospitalarios con capacidad de realizar ambos procedimientos (TAVI y reemplazo valvular aórtico mediante cirugía mínimamente invasiva con SU-AVR) establezcan protocolos de decisión definiendo las condiciones de uso y las características de los pacientes elegibles para cada tipo de procedimiento. Ello teniendo en cuenta el estado de salud de cada paciente y el uso eficiente de los recursos disponibles.



V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adams, David H., Jeffrey J. Popma, Michael J. Reardon, Steven J. Yakubov, Joseph S. Coselli, G. Michael Deeb, Thomas G. Gleason, et al. 2014. «Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis». *The New England Journal of Medicine* 370 (19): 1790-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400590>.

AGENAS. 2015. «Sutureless aortic valve replacement for aortic valve stenosis».

Baumgartner, H, V Falk, y J Bax. 2017. «2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease». 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28886619>.

Biancari, Fausto, Marco Barbanti, Giuseppe Santarpino, Wanda Deste, Corrado Tamburino, Simona Gulino, Sebastiano Immè, et al. 2016a. «Immediate Outcome after Sutureless versus Transcatheter Aortic Valve Replacement». *Heart and Vessels* 31 (3): 427-33. <https://doi.org/10.1007/s00380-014-0623-3>.

Biancari, Fausto, Marco Barbanti, Giuseppe Santarpino, Wanda Deste, Corrado Tamburino, Simona Gulino, Sebastiano Immè, et al. 2016b. «Immediate Outcome after Sutureless versus Transcatheter Aortic Valve Replacement». *Heart and Vessels* 31 (3): 427-33. <https://doi.org/10.1007/s00380-014-0623-3>.

Borger, Michael A., Vadim Moustafine, Lenard Conradi, Christoph Knosalla, Markus Richter, Denis R. Merk, Torsten Doenst, et al. 2015. «A Randomized Multicenter Trial of Minimally Invasive Rapid Deployment Versus Conventional Full Sternotomy Aortic Valve Replacement». *The Annals of Thoracic Surgery* 99 (1): 17-25. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.09.022>.

Butcher, JT, GJ Mahler, y S Chetcuti. 2011. «Aortic valve disease and treatment: the need for naturally engineered solutions». 2011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21281685>.

CADTH. 2013. «Transcatheter Aortic Valve Replacement in Severe Aortic Stenosis: A Review of Comparative Durability and Clinical Effectiveness Beyond 12 Months». CADTH.Ca. 2013. <https://www.cadth.ca/transcatheter-aortic-valve-replacement-in-severe-aortic-stenosis>.

CADTH. 2015. «CADTH Perceval».

Carrel, Thierry, Lars Englberger, y Mario Stalder. 2013. «Recent developments for surgical aortic valve replacement: the concept of sutureless valve technology», 2013. <https://boris.unibe.ch/6739/>.

Deeb, GM, MJ Reardon, y S Chetcuti. 2016. «3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement. - PubMed - NCBI». 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27050187>.

DIGEMID. 2017. «Consulta de Registros de Dispositivos Médicos». 2017. http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Dis_Med.asp?rs=DM12677E.

Dolgin, Martin, y New York Heart Association Criteria Committee. 1994. *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. 9th ed. / editor, Martin Dolgin. Boston : Little, Brown. <https://trove.nla.gov.au/version/13288061>.

D'Onofrio, Augusto, Antonio Messina, Roberto Lorusso, Ottavio R. Alfieri, Melissa Fusari, Paolo Rubino, Mauro Rinaldi, et al. 2012. «Sutureless Aortic Valve Replacement as an Alternative Treatment for Patients Belonging to the "Gray Zone" between Transcatheter



Aortic Valve Implantation and Conventional Surgery: A Propensity-Matched, Multicenter Analysis». *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 144 (5): 1010-16. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.07.040>.

D'Onofrio, Augusto, Giulio Rizzoli, Antonio Messina, Ottavio Alfieri, Roberto Lorusso, Stefano Salizzoni, Mattia Glauber, et al. 2013. «Conventional Surgery, Sutureless Valves, and Transapical Aortic Valve Replacement: What Is the Best Option for Patients with Aortic Valve Stenosis? A Multicenter, Propensity-Matched Analysis». *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 146 (5): 1065-70; discussion 1070-1071. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.06.047>.

D'Onofrio, Augusto, Stefano Salizzoni, Antonino S. Rubino, Laura Besola, Claudia Filippini, Ottavio Alfieri, Antonio Colombo, et al. 2016. «The Rise of New Technologies for Aortic Valve Stenosis: A Comparison of Sutureless and Transcatheter Aortic Valve Implantation». *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 152 (1): 99-109.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.11.041>.

Dweck, MR, NA Boon, y DE Newby. 2012. «Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium». 2012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23062541>.

EDWARDS. 2020. «EDWARDS INTUITY Elite valve system | Edwards Lifesciences». 2020. <https://www.edwards.com/devices/heart-valves/intuity>.

Eichstaedt, HC. 2014. «Early single-center experience in sutureless aortic valve implantation in 120 patients. - PubMed - NCBI». 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23473011>.

Eveborn, Gry Wisthus, Henrik Schirmer, Geir Heggelund, Per Lunde, y Knut Rasmussen. 2013. «The Evolving Epidemiology of Valvular Aortic Stenosis. the Tromsø Study». *Heart (British Cardiac Society)* 99 (6): 396-400. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302265>.

Hulin, A, y A Hego. 2018. «Advances in Pathophysiology of Calcific Aortic Valve Disease Propose Novel Molecular Therapeutic Targets». 2018. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2018.00021/full>.

IHME. 2020. «GBD Compare | IHME Viz Hub». 2020. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.

Kamperidis, Vasileios, Philippe J. van Rosendael, Arend de Weger, Spyridon Katsanos, Madelien Regeer, Frank van der Kley, Bart Mertens, et al. 2015. «Surgical Sutureless and Transcatheter Aortic Valves: Hemodynamic Performance and Clinical Outcomes in Propensity Score-Matched High-Risk Populations With Severe Aortic Stenosis». *JACC: Cardiovascular Interventions* 8 (5): 670-77. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.10.029>.

Langer, NB, y M Argenziano. 2016. «Minimally Invasive Cardiovascular Surgery: Incisions and Approaches. - PubMed - NCBI». 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27127555>.

Lung, B, EG Butchart, y F Delahaye. 2003. «A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease». 2003. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12831818>.

Mayo Clinic. 2020. «Estenosis de la válvula aórtica - Síntomas y causas». 2020. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/aortic-stenosis/symptoms-causes/syc-20353139>.

Miceli, Antonio, Daniyar Gilmanov, Michele Murzi, Federica Marchi, Matteo Ferrarini, Alfredo G. Cerillo, Eugenio Quaini, Marco Solinas, Sergio Berti, y Mattia Glauber. 2016. «Minimally Invasive Aortic Valve Replacement with a Sutureless Valve through a Right Anterior Mini-



Thoracotomy versus Transcatheter Aortic Valve Implantation in High-Risk Patients». *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 49 (3): 960-65. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv210>.

Muneretto, Claudio. 2014. «Treating the patients in the “grey-zone” with aortic valve disease: A comparison among conventional surgery, sutureless valves and transcatheter aortic valve replacement». 2014. https://www.researchgate.net/publication/266974705_Treating_the_patients_in_the_'grey-zone'_with_aortic_valve_disease_A_comparison_among_conventional_surgery_sutureless_valves_and_transcatheter_aortic_valve_replacement.

Muneretto, Claudio, Ottavio Alfieri, Bruno Mario Cesana, Gianluigi Bisleri, Michele De Bonis, Roberto Di Bartolomeo, Carlo Savini, et al. 2015. «A Comparison of Conventional Surgery, Transcatheter Aortic Valve Replacement, and Sutureless Valves in “Real-World” Patients with Aortic Stenosis and Intermediate- to High-Risk Profile». *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 150 (6): 1570-77; discussion 1577-1579. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.08.052>.

Muneretto, Claudio, Gianluigi Bisleri, Annalisa Moggi, Lorenzo Di Bacco, Maurizio Tespili, Alberto Repossini, y Manfredo Rambaldini. 2015. «Treating the Patients in the “grey-Zone” with Aortic Valve Disease: A Comparison among Conventional Surgery, Sutureless Valves and Transcatheter Aortic Valve Replacement». *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 20 (1): 90-95. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivu340>.

Musumeci, L, N Jacques, y A HEgo. 2018. «Prosthetic Aortic Valves: Challenges and Solutions». 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5961329/>.

NHC. 2015. «Sutureless Aortic Valve Replacement».

O'Brien, Sean M., David M. Shahian, Giovanni Filardo, Victor A. Ferraris, Constance K. Haan, Jeffrey B. Rich, Sharon-Lise T. Normand, et al. 2009. «The Society of Thoracic Surgeons 2008 Cardiac Surgery Risk Models: Part 2--Isolated Valve Surgery». *The Annals of Thoracic Surgery* 88 (1 Suppl): S23-42. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.05.056>.

Otto, C, y B Prendergast. 2014. «Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction». 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25140960>.

Powell, Ramsey, Marc P. Pelletier, Michael W. A. Chu, Denis Bouchard, Kevin N. Melvin, y Corey Adams. 2017. «The Perceval Sutureless Aortic Valve: Review of Outcomes, Complications, and Future Direction». *Innovations (Philadelphia, Pa.)* 12 (3): 155-73. <https://doi.org/10.1097/IMI.0000000000000372>.

Qureshi, Saqib H., Anas Boulemden, Adam Szafrank, y Hunaid Vohra. 2018. «Meta-Analysis of Sutureless Technology versus Standard Aortic Valve Replacement and Transcatheter Aortic Valve Replacement». *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 53 (2): 463-71. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx307>.

Rodriguez-Caulo. 2018. «Quality of life, satisfaction and outcomes after ministernotomy versus full sternotomy isolated aortic valve replacement (QUALITY-AVR): study protocol for a randomised controlled trial | Trials | Full Text». 2018. <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-018-2486-x>.

Roques, F., S. A. Nashef, P. Michel, E. Gauducheau, C. de Vincentiis, E. Baudet, J. Cortina, et al. 1999. «Risk Factors and Outcome in European Cardiac Surgery: Analysis of the EuroSCORE Multinational Database of 19030 Patients». *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 15 (6): 816-22; discussion 822-823. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(99\)00106-2](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(99)00106-2).



Santarpino, Giuseppe. 2015. «Clinical Outcome and Cost Analysis of Sutureless Versus Transcatheter Aortic Valve Implantation With Propensity Score Matching Analysis». 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26433277>.

Santarpino, Giuseppe, Steffen Pfeiffer, Jürgen Jessl, Angelo Maria Dell'Aquila, Francesco Pollari, Matthias Pauschinger, y Theodor Fischlein. 2014. «Sutureless Replacement versus Transcatheter Valve Implantation in Aortic Valve Stenosis: A Propensity-Matched Analysis of 2 Strategies in High-Risk Patients». *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 147 (2): 561-67. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.10.025>.

Santiago Hasdeu, Gabriela Carrasco, y Guadalupe Montero. 2018. «Prontosan - Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS)».

Schlömicher, Markus, Peter Lukas Haldenwang, Vadim Moustafine, Matthias Bechtel, y Justus Thomas Strauch. 2015. «Minimal Access Rapid Deployment Aortic Valve Replacement: Initial Single-Center Experience and 12-Month Outcomes». *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 149 (2): 434-40. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.09.118>.

Shrestha, Malakh, Theodore Fischlein, Bart Meuris, Willem Flameng, Thierry Carrel, Francesco Madonna, Martin Misfeld, Thierry Folliguet, Axel Haverich, y Francois Laborde. 2016. «European Multicentre Experience with the Sutureless Perceval Valve: Clinical and Haemodynamic Outcomes up to 5 Years in over 700 Patients». *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 49 (1): 234-41. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv040>.

Shrestha, Malakh, Ilona Maeding, Klaus Höffler, Nurbol Koigeldiyev, Georg Marsch, Thierry Siemni, Felix Fleissner, y Axel Haverich. 2013. «Aortic Valve Replacement in Geriatric Patients with Small Aortic Roots: Are Sutureless Valves the Future?» *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 17 (5): 778-82; discussion 782. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivt291>.

Smith, Craig R., Martin B. Leon, Michael J. Mack, D. Craig Miller, Jeffrey W. Moses, Lars G. Svensson, E. Murat Tuzcu, et al. 2011. «Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients». *The New England Journal of Medicine* 364 (23): 2187-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103510>.

Sondergaard, L, A Saraste, y C Christersson. 2018. «The year in cardiology 2017: valvular heart disease». 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29300877>.

Stewart, B. F., D. Siscovick, B. K. Lind, J. M. Gardin, J. S. Gottdiener, V. E. Smith, D. W. Kitzman, y C. M. Otto. 1997. «Clinical Factors Associated with Calcific Aortic Valve Disease. Cardiovascular Health Study». *Journal of the American College of Cardiology* 29 (3): 630-34. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(96\)00563-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(96)00563-3).

Vasquez, Julio C., Ciro A. Barrantes, Julio E. Peralta, y Luis E. Rojas. 2013. «Tratamiento quirúrgico de la enfermedad valvular cardiaca de predominio izquierdo, en un hospital de referencia nacional de Lima, Perú». *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica* 30 (3): 415-22.



VI. ANEXOS

ANEXO N° 1. Condiciones de uso de la prótesis valvular aórtica sin sutura

Los pacientes con indicación de reemplazo valvular aórtico mediante cirugía mínimamente invasiva deben cumplir con los criterios descritos a continuación, los cuales deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la autorización de uso del dispositivo al jefe de su Servicio o Departamento.

Diagnóstico/condición de salud	Pacientes con indicación de reemplazo valvular aórtico (válvula tricúspide) por estenosis aórtica y que requieran reemplazo con prótesis biológica.
Grupo etario	Adultos mayores (> 65 años)
Condición clínica del paciente para ser apto† para recibir el dispositivo	<ul style="list-style-type: none"> • Score de riesgo mortalidad 5-10% • Pacientes con indicación de otra cirugía cardíaca concomitante, con el fin de reducir tiempo quirúrgico (por ejemplo: estenosis aortica severa y bypass coronario). • Pacientes sometidos a cirugía de cambio valvular aórtico por mini incisiones con criterios de alto riesgo para cirugía convencional.
Presentar la siguiente información de seguimiento con el Anexo N° 07	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad al mes • Disfunción valvular (control ecocardiográfico): inmediato, al mes, anual • Bloqueos cardíacos: primera semana (electrocardiograma) • Accidente Cerebrovascular (embolia)

† El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la Historia clínica digital o física.

*Según lo descrito en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01, "Directiva que regula el sistema de farmacovigilancia y tecnovigilancia en EsSalud".

** El Anexo N°1 fue elaborado con los médicos expertos del INCOR, de la Red Prestacional Sabogal, de la Red Prestacional Almenara y de la Red Prestacional Rebagliati y con el equipo técnico del IETSI; en una reunión de trabajo virtual realizada el día 09.10.2020.

VII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 5. Estrategia de búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed

Base de Datos: PubMed			
Fecha de búsqueda: 15 abril del 2020			
	Descripción	Términos de búsqueda	Resultados
#1	Población e Intervención	(Suturless*[tiab] OR Rapid Deploy*[tiab] OR Without Suture[tiab] OR No Suture[tiab] OR Cadence[tiab] OR Cavalier[tiab] OR SU-AVR[tiab] OR Perceval[tiab] OR Intuity[tiab]) AND (Aortic Valve Stenosis[Mesh] OR Aortic Stenos*[tiab] OR Valve Stenos*[tiab] OR Subaortic Stenos*[tiab] OR Aortic Valve[tiab] OR Transcatheter Aortic[tiab])	940
#2	Filtro para ECA	randomized controlled trial[pt] OR (randomized[tiab] AND controlled[tiab] AND trial[tiab])	553 842
#3	Filtro para RS	(systematic[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab])	280 887
#4	Filtro para GPC	practice guideline[pt] OR guideline[pt] OR guideline[ti]	44 852
#5	Filtro para GPC	Technology Assessment, Biomedical [Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA [tiab]	16 453
#6		#1 AND #2	8
#7		#1 AND #3	18
#8		#1 AND #4	0
#9		#1 AND #5	1

Tabla 6. Estrategia de búsqueda bibliográfica en las bases de datos LILACS

Buscador: LILACS			
Fecha de búsqueda: 15 abril del 2020			
	Descripción	Términos de búsqueda	Resultados
#1	Intervención	(Suturless OR Sutura OR Rapid OR Cadence OR Cavalier OR SU-AVR OR Perceval OR Intuity) AND (MH Aortic Valve Stenosis OR (Stenos\$ OR Estenos\$) AND (Aortic\$ OR Aorta)) [Words]	18

Tabla 7. Estrategia de búsqueda bibliográfica en las bases de datos Cochrane Database

Base de Datos: Cochrane Library		
Fecha de búsqueda: 15 abril del 2020		
ID	Términos de búsqueda	Resultados
#1	Suturless*:ti,ab,kw	2
#2	(Rapid NEAR/1 Deploy*):ti,ab,kw	24
#3	"Without Suture":ti,ab,kw	82
#4	"No Suture":ti,ab,kw	62
#5	Cadence:ti,ab,kw	826
#6	Cavalier:ti,ab,kw	2
#7	SU-AVR:ti,ab,kw	2
#8	Perceval:ti,ab,kw	10
#9	Intuity:ti,ab,kw	7
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	996
#11	MeSH descriptor: [Aortic Valve Stenosis] explode all trees	826
#12	(Aortic NEAR/1 Stenos*):ti,ab,kw	943
#13	(Valve NEAR/1 Stenos*):ti,ab,kw	1092
#14	(Subaortic NEAR/1 Stenos*):ti,ab,kw	9
#15	"Aortic Valve":ti,ab,kw	2217
#16	"Transcatheter Aortic":ti,ab,kw	740
#17	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	2655
#18	#10 AND #17	22

