Rev Bras Cardiol Invasiva.
2013;21(3):207-10

Editorial

Implante Percutáneo de Bioprótesis Valvular Aórtica: Conciliando los Valores Clínicos y Económicos de un Tratamiento Establecido

Dimytri Alexandre Siqueira[1], Alexandre A. C. Abizaid[2], Susheel Kodali[3], Martin B. Leon[4]

A lo largo de las últimas décadas, se han logrado avances significativos en el tratamiento percutáneo de las cardiopatías estructurales. Entre los procedimientos utilizados para este fin, el implante de válvula aórtica transcatéter (TAVR, abreviatura en inglés de *Transcatheter Aortic Valve Replacement*), ocupa un papel importante debido a su comprobada eficacia en la promoción de un beneficio sintomático y por reducir la mortalidad de los pacientes ancianos con estenosis aórtica severa e imposibilitados para cirugía,[1] que son encontrados con frecuencia en la práctica clínica y que en otra época no tenían alternativa terapéutica para una enfermedad de alta letalidad, con tasas de mortalidad de hasta 75 % después de 3 años o de 2% por mes.[2] Impulsado por la continua acumulación de evidencias (provenientes de grandes registros[3,4] y de estudios aleatorizados[1,5]), por el rápido desarrollo del instrumental y por la gran experiencia técnica adquirida, el TAVR fue adoptado en todo el mundo y su indicación ya está establecida en directrices nacionales y internacionais.[6,7] Actualmente, se recomienda que éste sea el tratamiento de elección para los pacientes con estenosis aórtica severa considerados inoperables (clase I, nivel de evidencia B) y que represente una estrategia alternativa para la cirugía de reemplazo valvular (SAVR sigla del inglés S*urgical Aortic Valve Replacement*) en aquellos individuos con alto riesgo quirúrgico (Clase IIa, nivel de evidencia B).

Ver página 213

Desde el primer implante en 2002,[8] las estadísticas indican que más de 90 mil pacientes han sido sometidos a TAVR en todo el mundo. Actualmente, dos tipos de prótesis implantadas a través del acceso femoral están disponibles y son comercializadas en Brasil (Sapien XT®, Edwards Lifesciences y CoreValve®, Medtronic Inc.) y se estima que alrededor de 700 pacientes hayan sido tratados con esta técnica en el país. Por supuesto, esta cifra está muy por debajo del universo potencial de los pacientes con indicación para TAVR , si consideramos que: (1) actualmente Brasil cuenta con más de 9 millones de personas mayores de 70 años de edad;[9] (2) un estudio publicado recientemente muestra que la prevalencia de la estenosis aórtica severa es de 3,4% en este grupo etario, y alrededor del 40% de estos pacientes no son candidatos para cirugía; de ese universo de personas sin posibilidad quirúrgica, aproximadamente 40% tendrían indicación para TAVR[10]. En este escenario, habría más de 45.000 pacientes que potencialmente se beneficiarían de la técnica de TAVR en Brasil. La falta de reembolso de TAVR por los sistemas de salud pública y suplementarios constituye una de las principales razones para no adoptar más ampliamente este procedimiento en nuestro país.

Debido al aumento de los crecientes gastos en salud observados a nivel global, es indispensable evaluar cuidadosamente la eficacia y los costos de las nuevas tecnologías, dirigidas a una adecuada asignación de recursos limitados y finitos. En el contexto de la cardiología intervencionista, pocas de las innovaciones diagnósticas y terapéuticas eficaces introducidas en la práctica diaria son inicialmente de bajo costo. El escenario no podía ser diferente con el TAVR, haciendo relevante la discusión del costo-efectividad de este nuevo procedimiento, ya que como se ha dicho, para muchos pacientes no hay otra opción de tratamiento capaz de alterar el curso inexorable de la enfermedad.

[1] Cardiólogo intervencionista del Centro de Intervención en enfermedades estructurales del corazón del Instituto Dante Pazzanese de Cardiología. São Paulo, SP, Brasil.

[2] Director del Servicio de Cardiología Invasiva del Instituto Dante Pazzanese de Cardiología. São Paulo, SP, Brasil. São Paulo, SP, Brasil.

[3] Columbia University Medical Center / Nueva York-Presbyterian Hospital y la Fundación de Investigación Cardiovascular. Nueva York, EE.UU..

[4] Columbia University Medical Center / Nueva York-Presbyterian Hospital y la Fundación de Investigación Cardiovascular. Nueva York, EE.UU.

Correspondencia: Dimytri Alexandre Siqueira. Departamento de Cardiología Invasiva - Av Dr. Dante Pazzanese, 500, Edificio III, 1 ª planta - Ibirapuera - São Paulo, SP, Brasil - CEP 04012909

Email: dimytrisiqueira@dantepazzanese.org.br

Recibido: 09/01/2013 • Aceptado el: 09/02/2013

Rev Bras Cardiol Invasiva.
2013;21(3):207-10

El TAVR es un tratamiento de gran valor clínico

Varios estudios han demostrado la eficacia del TAVR, con altas tasas de éxito, la mortalidad observada ha sido significativamente menor que la mortalidad quirúrgica predicha por los *scores* de riesgo (EuroSCORE y STS-PROM).[1,3,5] El procedimiento es eficaz en el alivio de la estenosis con reducción importante del gradiente transvalvular y obtención de áreas valvulares comparables o mayores a las observadas después de la SAVR. El seguimiento de más largo plazo, sugiere que este resultado agudo persiste durante al menos 5 años.[11] Uno de los aspectos más gratificantes del TAVR es la dramática mejoría de los síntomas y de la calidad de vida después del tratamiento, que ha sido demostrada en todos los estudios. Las complicaciones asociadas con el procedimiento, tales como ictus, eventos vasculares y hemorragias son preocupantes, pero la frecuencia de estos eventos ha disminuido con los nuevos dispositivos y el aumento de la experiencia.[12]

En el primer ensayo clínico aleatorio sobre este tratamiento – El PARTNER (*The Placement of AoRTic TraNscathetER Valves*) cohorte B1 - 358 pacientes ancianos (edad media de 83 años) con estenosis aórtica severa sintomática (93 % de los pacientes en clase funcional NYHA III ó IV) y con un riesgo quirúrgico prohibitivo, fueron asignados al azar para TAVR con una prótesis Edwards SAPIEN® o para tratamiento médico óptimo, que a menudo incluyó la valvuloplastia aórtica con balón. De hecho, los pacientes incluidos se asemejan a los que encontramos en nuestro día a día, con múltiples comorbilidades y pronóstico adverso. Después de 12 meses, se observó una reducción significativa de la mortalidad con el TAVR, en comparación con el tratamiento clínico individual (30,7% vs 50,7%. P<0,001), y este beneficio fue consistente en todos los subgrupos analizados, con un número necesario para tratar (NNT) de 5 para la mortalidad en 1 año. La esperanza de vida de los pacientes sometidos al procedimiento se elevó de 1,2 a 3,1 años, menor tasa de nuevas hospitalizaciones y una mejoría significativa en la disfunción del ventrículo izquierdo constituyeron otros beneficios derivados del implante de la prótesis. Al combinar los resultados de calidad de vida (QOL, sigla del inglés para *Quality Of Life*) con datos de supervivencia - definiéndose como una evolución favorable seguir con vida y con un aumento de 10 puntos en el cuestionario específico para portradores de insuficiencia cardíaca (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) – que mostraron que 48% de los pacientes tratados con TAVR y 14% de los pacientes tratados con tratamiento médico óptimo experimentaron una evolución satisfatória[13] Cabe destacar que alrededor del 25% de los pacientes sometidos a TAVR tuvieron una excelente evolución entrando en clase funcional NYHA I a los 12 meses. En un análisis posteiror, se demostró que los beneficios observados en términos de supervivencia, hospitalizaciones y síntomas, se mantuvieron después de 2 años de evolución.[14]

Otros registros, como el SOURCE XT (compuesto por 1694 pacientes tratados con la prótesis Sapien XT® por vía femoral) y ADVANCE (1015 pacientes sometidos a implante de la prótesis CoreValve®), indicadores de resultados en el "mundo real", confirman los excelentes resultados de los ensayos aleatorizados, con tasas de éxito del implante de hasta 95% y tasas de supervivencia a los 30 días entre 87% y 95,7%.

¿Sería el TAVR un tratamiento de valor económico adecuado?

Los análisis económicos en la asistencia sanitaria se basan en comparaciones entre una nueva terapia y otras ya practicadas, evaluándose no sólo sus costos, sino también sus diferencias en la eficacia clínica. Aunque hay otras posibilidades, tales análisis son necesarios cuando el tratamiento nuevo en cuestión es más eficaz pero de más alto costo. Los principales tipos de evaluación económica son: costo-efectividad y costo-utilidad.[15]

Los análisis de costo-efectividad son la forma más común de análisis económico en la salud y ponen de manifiesto el equilibrio entre los beneficios y costos de un nuevo tratamiento o un nuevo enfoque. En general, el análisis de costo-efectividad se mide en aumento del costo por unidad de efectividad (por ejemplo, los años de vida salvada), o por la razón del incremento del costo-efectividad (ICER, siglas del inglés *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*). Además, el análisis de costo-efectividad tiene en cuenta no sólo el extremo objetivo del tratamiento (supervivencia), sino también su influencia en la calidad de vida del paciente (por ejemplo, síntomas) y se expresa en años de vida ajustado por la calidad (QALY, siglas del inglés *Quality Adjusted Life Years*).[16]

Están disponibles varios estudios de costo-efectividad del TAVR versus tratamiento médico en los pacientes considerados inoperables. El mayor de ellos se basó en datos individuales de cada uno de los pacientes incluidos en la cohorte B del estudio PARTNER. Estimándose el costo total del procedimiento en US$ 79.000 (incluyendo hospitalización, honorarios médicos y el costo de la prótesis de US$ 35.000), el TAVR resultó en ICER de US$ 50.212, con QALY de US$ 62.000.[13]

El estudio económico presentado recientemente por Brecker utilizó los datos de 12 meses de supervivencia de los pacientes tratados con el sistema CoreValve® e incluidos en el registro ADVANCE, comparándolos con el grupo de tratamiento clínico del estudio PARTNER B.[17] Tomando los valores de salud practicados en el Reino Unido, el costo por QALY con la prótesis CoreValve® fue de £11.265. Otros análisis utilizaron modelos estadísticos de Markov, basados también en los resultados generales del estudio de la cohorte B del PARTNER. En el análisis canadiense Doble et al., encontraron un ICER de $36.458 dólares canadienses por año adicional de vida y de $51.324 canadienses por QALY.[18] Watt et al., desde la perspectiva del Reino Unido, estimaron en £16.100 por QALY en tiempo-horizonte de 10 años.[19] A pesar de algunas diferencias metodológicas y en los costos económicos estimados del procedimiento, los resultados de estos estudios sugieren que el TAVR es un tratamiento económicamente aceptable para los pacientes inoperables, determinando un costo de incremento que se asemeja al de otros tratamientos médicos que ya se han aplicado, tales como el implante de cardioversores-desfibriladores eléctricos, el trasplante de pulmón y la hemodiálisis

Sin embargo, se podría argumentar que tales resultados en escenarios internacionales no son aplicables a nuestra realidad, -

sobre todo debido a las diferencias que existen en relación en el gasto del sector salud, entre los diferentes países. En este número de la Revista Brasileña de Cardiología Invasiva, Queiroga et al [20] evaluaron en un estudio detallado y desde la perspectiva del sistema de salud privado, el ICER del TAVR en Brasil. Utilizando las estimaciones de los costos médicos directos del procedimiento (hospitalización, el procedimiento en sí y los medicamentos utilizados) y un modelo estadístico predictivo basado en los resultados del estudio PARTNER B, los autores realizaron un análisis económico del TAVR en la escena nacional. Tomando como referencia un valor de 65 mil reales por la prótesis, los autores informan que el costo total del tratamiento con TAVR después de 5 años fue de R$ 123.019,76, siendo de R$ 35.815,12 con la estrategia conservadora. Estimando una mejoría de la supervivencia con TAVR en comparación con el tratamiento clínico, el ICER fue de R$ 90.161,29 en 5 años y de R$ 55.130,84 en un tiempo horizonte de 10 años.

¿A partir de estos valores de costo-efectividad, hay condiciones para financiarlos? Desde la perspectiva de la salud pública, algunos países (Estados Unidos, Canadá e Inglaterra por ejemplo) establecieron límites aceptables para las razones de costo-efectividad, considerando nuevos tratamientos o dispositivos. Por ejemplo, estudios realizados en los Estados Unidos definen como límite favorable US$ 50.000 por QALY, dicho valor en Canadá está entre US$ 20.000 y 40.000$ canadienses. En Inglaterra, el límite se estima en £40.000. En Brasil, la Organización Mundial de la Salud sugiere como límite atractivo del valor límite de hasta tres veces el Producto Interno Bruto (PIB) per cápita, o aproximadamente R$ 78.239,00 en 2012. Sin embargo, y como se ha puesto de manifiesto también en este artículo, el Ministerio de Salud estableció un valor límite aún mayor para el ICER de US$ 50.000. En este estudio, el ICER para TAVR está por debajo de ese límite. Por desgracia, la extrapolación de esas relaciones para el área de la salud complementaria es controversial.

Algunas limitaciones de este artículo deberían ser recordadas. En primer lugar, los beneficios clínicos obtenidos mediante TAVR fueron considerados constantes durante un tiempo-horizonte de 5-10 años, aunque los datos publicados de ensayos clínicos tienen periodos de seguimiento de sólo 2 años. En estos y otros estudios, las tasas de mortalidad a largo plazo son consistentes con el grupo de edad y las comorbilidades asociadas (enfermedades pulmonares, renales, neurológicas, y cáncer), aproximadamente la mitad de las muertes durante el seguimiento tuvo, en muchos estudios, etiología no cardiaca. Por lo tanto, teniendo en cuenta una población de ancianos con enfermedades graves asociadas, se llegó a la conclusión de que los beneficios clínicos de la intervención disminuyen conforme pasa el tiempo. En el estudio PARTNER B, la prótesis utilizada fue de una generación anterior (Edwards SAPIEN®) a la que se utiliza en Brasil y se asoció con una mayor incidencia de hemorragia y complicaciones vasculares - que puede aumentar la mortalidad y aumentar los costos de la hospitalización. Otro aspecto a ser discutido es el uso estimado de la valvuloplastia aórtica, realizada en pacientes que recibieron tratamiento clínico; en los últimos años hemos observado un aumento en la indicación de este procedimiento, con el fin de promover mejoría de los síntomas en individuos - para los que el implante de prótesis no es posible por diversos motivos, entre ellos la falta de reembolso. La inclusión de los costos de la valvuloplastia aórtica en pacientes mantenidos bajo tratamiento médico riguroso podría dar lugar a valores aún más bajos de ICER en el modelo económico. Por último, hay que señalar que las conclusiones del artículo de Queiroga et al.,[20] se basan en los resultados de los pacientes inoperables sometidos a TAVR y no deben extrapolarse a los pacientes con alto riesgo quirúrgico (evaluados en el estudio PARTNER A, con análisis específico de costo-efectividad),[21]

En el último análisis, nuestro desafío persiste: ¿cómo asegurar a nuestros pacientes los altos valores de eficacia clínica de TAVR conciliándolos a su alto costo económico en nuestro país? En este sentido, hay que seguir buscando estrategias para mejorar el ICER del TAVR, que implica no sólo la reducción del costo de la prótesis. Cumplir con los aspectos técnicos del proceso, para prevenir la aparición de complicaciones, la movilización de los pacientes precozmente - reduciendo el tiempo de hospitalización - y evitar pedir pruebas adicionales innecesarias para monitorear estos individuos, también son medidas recomendadas. Fundamentalmente, se deben seleccionar adecuadamente los pacientes que serán sometidos al TAVR: aquellos que no sólo puedan superar sus riesgos, sino que realmente disfruten de los beneficios a largo plazo de este tratamiento nuevo, eficaz y ya establecido.

CONFLICTO DE INTERESES

S. Kodali y M. Leon son consultores de Edwards Lifesciences. Los otros autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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(17):1597-607.
2. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. Circulation. 1968; 38(1 Suppl):61-7.
3. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefevre T, Treede H, et al. One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. Circulation. 2011;124(4):425-33.
4. ADVANCE: TAVI Mortality with Corevalve Still Falling. In: Medscape [Internet]. [cited 2013 Oct 07]. Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/773203
5. 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(23):2187-98.
6. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2012;33(19):2451-96.
7. Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Barbosa MR, Piñeiro DJ, Sánchez CEM, et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011, Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. Arq Bras Cardiol. 2011;97(5 Supl. 1):1-67.
8. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. Circulation. 2002;106(24):3006-8.
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Perfil dos Idosos Responsáveis pelos Domicílios no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro; 2000 [citado 2013 out. 07]. Disponí- vel em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/perfilidoso/
10. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. J Am Coll Cardiol. 2013; 62(11):1002-12.
11. Toggweiler S, Humphries KH, Lee M, Binder RK, Moss RR, Freeman M, et al. 5-year outcome after transcatheter aortic valve implantation. J Am Coll Cardiol. 2013;61(4):413-9.
12. SOURCE XT One-Year Numbers May Be Best TAVR Survival Data So Far. In: Medscape [Internet] [cited 2013 Oct 07]. Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/804576
13. Reynolds MR, Magnuson EA, Wang K, Lei Y, Vilain K, Walczak J, et al.; PARTNER Investigators. Cost-effectiveness of transca- theter aortic valve replacement compared with standard care among inoperable patients with severe aortic stenosis results from the placement of aortic transcatheter valves (PARTNER) trial (Cohort B). Circulation. 2012;125(9):1102-9.
14. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. N Engl J Med. 2012;366(18): 1686-95.
15. Hlatky MA, Mark DB. Economics and cardiovascular disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. Heart disease. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 19-26.
16. Mark DB, Hlatky MA. Medical economics and the assessment of value in cardiovascular medicine: Part I. Circulation. 2002; 106(4):516-20.
17. Brecker SJD. Long-term results and cost-effectiveness analysis of ADVANCE trial. In: Presented at EuroPCR 2013 [Internet]. [cited 2013 Sept 22]. Available from: europcr.com
18. Doble B, Blackhouse G, Goeree R, Xie F. Cost-effectiveness of the Edwards SAPIEN transcatheter heart valve compared with standard management and surgical aortic valve replacement in patients with severe symptomatic aortic stenosis: A Cana- dian perspective Thorac Cardiovasc Surg. 2013;146(1):52-60.
19. Watt M, Mealing S, Eaton J, Piazza N, Moat N, Brasseur P, et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement in patients ineligible for conventional aortic valve replacement. Heart. 2012;98(5):370-6.
20. Queiroga MAC, Nishikawa AM, Paladini L, Lemos PA, Brito F, Sarmento-Leite R, et al. Implante por cateter de bioprótese valvar aórtica para o tratamento da estenose valvar aórtica grave em pacientes inoperáveis sob perspectiva da saúde suplementar: análise de custo-efetividade do TAVI. Rev Bras Cardiol Invasiva. 2013;21(3):213-20.
21. Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, Wang K, Vilain K, Li H, et al.; PARTNER Investigators. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared with surgical aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis results of the PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves) trial (Cohort A). J Am Coll Cardiol. 2012;60(25):2683-92.