



Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA
SALUD

TESIS DOCTORAL:

**ENFERMEDAD MULTI-VALVULAR Y EJE
RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA
EN LA ERA DE LAS TERAPIAS
VALVULARES A TRAVÉS DE CATÉTER.**

Presentada por Pablo Catalá Ruiz para optar al
grado de
Doctor/a por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:
Dr. Ignacio J. Amat-Santos
Dr. J. Alberto San Román

Agradecimientos

A mi abuela Sagrario por su cariño infinito.

A mis padres Ana María y Miguel Ángel por guiarme y apoyarme de manera incondicional.

A mi hermano Alejandro por estar siempre ahí.

A mi pareja Irune por convertirse en mi compañera de vida y hacerme mejor cada día.

A todos los residentes de Cardiología del Clínico de Valladolid por haberme hecho crecer y disfrutar juntos. En especial a Silvio, Álvaro, Williams, Carlos, Marta y Gonzalo por convertirse en parte de mi familia.

A todos los profesionales del Cardiología del Hospital Clínico, enfermeras, administrativas, estadísticos, auxiliares, celadores y médicos por permitirme aprender de cada uno de ellos.

Al Dr. San Román y Dr. Amat por enseñarme a no separar la investigación de la práctica asistencial y por haber dirigido la presente tesis doctoral.

Financiación

Parte de la investigación recogida en este proyecto de tesis fue financiada por el Instituto de Salud Carlos III (Madrid, España) (PI17/02237).

Abreviaturas

AIT: accidente isquémico transitorio.

EAP: enfermedad arterial periférica.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FA: fibrilación auricular

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

HR: hazard ratio.

IC: intervalo de confianza.

IPTW: inverse probability treatment weighting, ponderación por el inverso de la probabilidad de tratamiento.

NYHA: New York heart association.

PSAP: presión sistólica de la arterial pulmonary.

ROC: receiver operating characteristic, característica operativa del receptor.

SRAA: sistema renina-angiotensina.

STS: society of thoracic surgeons, sociedad de cirujanos torácicos.

TAC: tomografía axial computarizada.

TAVI: transcatheter aortic valve replacement, recambio valvular aórtico por catéter.

Resumen

La estenosis aórtica es la valvulopatía más frecuente en nuestro medio. En los últimos años, se han desarrollado técnicas de recambio valvular a través de catéter. Esto ha permitido inicialmente tratar a pacientes con riesgo quirúrgico inasumible, y posteriormente, tratar sin necesidad de someter a una cirugía a pacientes de riesgo quirúrgico alto o intermedio. Al ser una técnica novedosa, quedan muchos campos por investigar, entre los que destaca, el tratamiento de pacientes con más de una válvula enferma y el tratamiento farmacológico tras el recambio valvular percutáneo.

En el presente proyecto de tesis doctoral, se describe el trabajo de investigación realizado por el doctorando en este ámbito explorando distintos aspectos de la mejoría pronóstica en pacientes que reciben un recambio valvular aórtico a través de catéter. En primer lugar se expone el análisis de un grupo de pacientes que presentan una insuficiencia mitral de manera concomitante a la estenosis aórtica. Esta asociación no es infrecuente, ya que el aumento de presión intraventricular generado por la estenosis, junto con la afectación degenerativa de ambas válvulas, favorece la aparición de insuficiencia mitral en estos pacientes. En muchas ocasiones, la reducción de dicha presión tras el tratamiento de la estenosis aórtica, genera una disminución de la insuficiencia mitral. En el trabajo se validó de manera prospectiva una calculadora, realizada previamente por el mismo equipo, que estima el riesgo de persistencia de insuficiencia mitral tras el recambio valvular aórtico, lo que permite una mejor planificación y selección de pacientes.

En segundo lugar, se recoge un estudio retrospectivo del efecto de los inhibidores del sistema renina-angiotensina en pacientes sometidos a un recambio valvular aórtico a través de catéter. Este grupo farmacológico es especialmente prometedor por sus efectos sobre la fibrosis miocárdica que frecuentemente aparece en estos pacientes. En el trabajo se observa un beneficio pronóstico asociado a dicho tratamiento, lo que abre la puerta a estudios prospectivos aleatorizados que confirmen esta hipótesis.

Por último, se expone el estudio de los pacientes de la misma población que presentan una insuficiencia mitral o una insuficiencia tricuspídea asociada a la estenosis aórtica. Este grupo es de peor pronóstico, ya que la enfermedad de varias válvulas en muchas

ocasiones refleja una enfermedad valvular más avanzada, asociada a mayor fibrosis miocárdica y mayor afectación extravalvular. El trabajo busca analizar de manera retrospectiva el efecto de los inhibidores del sistema renina-angiotensina en este grupo de pacientes. En este caso, no se observó un beneficio pronóstico asociado al tratamiento, a diferencia de lo observado en la población global con estenosis aórtica. Posiblemente, al tratarse de pacientes con mayor progresión de la enfermedad, el tratamiento no sea capaz de reducir la fibrosis miocárdica en un grado tal que modifique el pronóstico.

El proyecto de tesis, por lo tanto, suma evidencia importante al campo del tratamiento de la estenosis aórtica a través de catéter: aporta una herramienta para predecir la persistencia o no de la insuficiencia mitral tras el tratamiento de la estenosis aórtica y sugiere un beneficio pronóstico asociado al tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina en la población global con estenosis aórtica, pero no en los pacientes con enfermedad de varias válvulas.

Índice

1. Introducción.....	5
1.1 Comentario inicial.....	5
1.2 Contenido.....	6
1.3 Descripción del problema y relevancia	6
1.3.1 La estenosis aórtica: incidencia, pronóstico y riesgo	6
1.3.2 El recambio valvular aórtico percutáneo: evidencias y uso	8
1.3.3 Afectación extra-valvular: fibrosis y remodelado cardíaco en la estenosis aórtica severa	9
1.3.4 La enfermedad multivalvular en pacientes con estenosis aórtica severa: prevalencia y pronóstico.....	10
1.4 Relevancia de la tesis.....	12
1.5 Justificación de la homogeneidad del trabajo	13
2. Hipótesis.....	15
3. Objetivos generales	17
4. Métodos	19
4.1 Marco del estudio.....	19
4.2 Protocolo de actuación.....	19
4.3 Variables analizadas	20
4.4 Métodos estadísticos y aspectos metodológicos específicos	23
4.4.1 El <i>Multivalvular Score</i> para predecir la evolución de la insuficiencia mitral en pacientes con estenosis aórtica tratados con TAVI: validación prospectiva.....	23
4.4.2 Inhibición del sistema renina-angiotensina tras el recambio valvular aórtico trans-catéter... 24	
4.4.3 Inhibición del sistema renina-angiotensina tras el recambio valvular aórtico trans-catéter en pacientes multivalvulares	25
5. Resultados	27
5.1 Validación prospectiva del <i>Multivalvular Score</i>	27
5.2 Inhibición del sistema renina-angiotensina tras el recambio valvular aórtico trans-catéter	34
5.3 Inhibición del sistema renina-angiotensina tras el recambio valvular aórtico trans-catéter en pacientes con enfermedad multivalvular.....	44

6. <i>Discusión</i>	55
6.1 Validación prospectiva del <i>Multivalvular Score</i> para predecir la evolución de la insuficiencia mitral en pacientes con estenosis aórtica tratados con TAVI.	56
6.2 Inhibición del sistema renina-angiotensina tras el recambio valvular aórtico trans-catéter	57
6.3 Impacto de los inhibidores del sistema renina angiotensina en los pacientes con enfermedad multivalvular	60
7. <i>Limitaciones</i>	63
8. <i>Conclusiones</i>	65
9. <i>Referencias</i>	67
10. <i>Anexos</i>	75
10.1 ANEXO I: Versión preprint del artículo publicado: “El <i>Multivalvular Score</i> para predecir la evolución de la insuficiencia mitral en pacientes con estenosis aórtica tratados con TAVI: validación prospectiva”	75
10.2 ANEXO 2: Versión preprint del artículo publicado: “Inhibición del sistema renina-angiotensina tras el recambio válvula aórtica a través de catéter”	87

1. Introducción

1.1 Comentario inicial

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad global, con un número estimado de fallecimientos anuales de 17.9 millones. Se incluye dentro del espectro de enfermedad cardiovascular la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad reumática cardíaca y otras condiciones. Aproximadamente un 80% de las muertes de causa cardiovascular son debidas a infartos agudos de miocardio y a ictus, y un tercio de las muertes totales ocurren de manera prematura en pacientes menores de 70 años (1).

Dentro del amplio espectro de la enfermedad cardiovascular, en el presente trabajo buscamos centrarnos en la cardiopatía valvular. En nuestro medio, la enfermedad valvular de etiología reumática ha disminuido debido a la prevención primaria de la fiebre reumática, dando paso a un aumento de la etiología degenerativa (2-3). Del total de las cirugías realizadas sobre enfermedad valvular, alrededor de dos tercios son sustituciones de la válvula aórtica, principalmente por estenosis aórtica (2-4). Dado que la valvulopatía está directamente relacionada con la edad (4-5), el aumento progresivo de la esperanza de vida en nuestro medio hace esperar un aumento de los pacientes con estenosis aórtica. Además, la edad avanzada se relaciona con un peor pronóstico quirúrgico, lo que dificulta en muchas ocasiones la toma de decisiones terapéuticas en estos pacientes (6). En este sentido, en los últimos años se ha implementado la sustitución valvular aórtica por vía percutánea (TAVI por sus siglas en inglés, *transcatheter valvular implantation*), obteniéndose resultados iguales o superiores a la cirugía en pacientes de todos los perfiles de riesgo quirúrgico (7-9).

1.2 Contenido

Dentro de los pacientes que reciben implante de TAVI, hay varios aspectos del tratamiento que no han sido estudiados y que podrían modificar el pronóstico de este creciente grupo de pacientes. Esta tesis es el resultado del estudio detallado de varios de estos aspectos.

En primer lugar, se presenta el trabajo, ya publicado en la Revista Española de Cardiología (índice de impacto (2019): 4.642, primer cuartil, posición 30/138), en el que se realiza una validación prospectiva de un sistema de puntuación creado para predecir la evolución de la insuficiencia mitral en pacientes con estenosis aórtica severa. Esto ayudaría a decidir la mejor estrategia terapéutica.

Posteriormente, se presenta un estudio retrospectivo realizado en una población multicéntrica en el que se estudia la influencia pronóstica beneficiosa del uso de fármacos inhibidores del sistema renina angiotensina en pacientes a los que se les ha implantado una TAVI. Es un estudio pionero en este campo y fue precursor de un estudio prospectivo actualmente en marcha. Este trabajo también ha sido ya publicado en el Journal of American College of Cardiology (índice de impacto (2019) 20.859, cuartil 1, posición 3/138).

Por último, se desarrolló un subanálisis dentro del grupo de pacientes recogido en el estudio anterior, evaluando la influencia del uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona en aquellos pacientes con insuficiencia mitral e insuficiencia tricuspídea.

1.3 Descripción del problema y relevancia

1.3.1 La estenosis aórtica: incidencia, pronóstico y riesgo

La válvula aórtica es una de las cuatro válvulas cardiacas, junto con la válvula mitral, la válvula tricúspide y la válvula pulmonar. Su función es permitir el flujo anterógrado de

la sangre desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta, evitando el flujo retrógrado. Está compuesto por tres velos fibrosos que se unen al anillo aórtico.

La estenosis aórtica afecta aproximadamente al 5% de los adultos por encima de los 65 años (10) y es una de las valvulopatías más frecuentes en los países desarrollados, esperándose un aumento de su prevalencia en los próximos años (11).

La estenosis aórtica que precisa tratamiento es la considerada severa. No obstante, la definición de la severidad es compleja. Hay unos criterios comunes a las guías de valvulopatías de la Sociedad Europea de Cardiología (12) y de la American Heart Association (13). Lo más frecuente es encontrar una estenosis aórtica severa de alto gradiente (área $<1 \text{ cm}^2$, gradiente medio $>40 \text{ mmHg}$). Hay otros tipos de estenosis aórtica severa más complejos como sería el tipo de bajo flujo - bajo gradiente con función conservada (área $<1 \text{ cm}^2$, gradiente medio $<40 \text{ mmHg}$, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $<50\%$ y volumen latido indexado $<35 \text{ ml/m}^2$), bajo flujo - bajo gradiente con función deprimida (área $<1 \text{ cm}^2$, gradiente medio $<40 \text{ mmHg}$, FEVI $>50\%$ y volumen latido indexado $<35 \text{ ml/m}^2$) y por último, la de flujo normal - bajo gradiente (área $<1 \text{ cm}^2$, gradiente medio $<40 \text{ mmHg}$, FEVI $>50\%$ y volumen latido indexado $> 35 \text{ ml/m}^2$).

El pronóstico de los pacientes con estenosis aórtica severa depende de varios factores, siendo el principal la presencia de síntomas. En su ausencia el pronóstico es favorable, y salvo algunas excepciones, el recambio valvular no está indicado (12). En el registro con más pacientes hasta la fecha, se vio que en pacientes con estenosis aórtica severa asintomática la mortalidad al año y a los 5 años era, respectivamente, del 92.8 y 73.6% (16). No obstante, en los pacientes con estenosis aórtica severa asintomática es frecuente observar una progresión de la enfermedad con aparición de síntomas en los siguientes 5 años en más de la mitad de los pacientes (15).

Hasta hace unos años, el único tratamiento posible era el recambio valvular aórtico quirúrgico. Por ello, la estimación del riesgo quirúrgico era necesaria para decidir entre tratamiento con cirugía o tratamiento médico. A día de hoy, con la aparición de técnicas de recambio valvular aórtico trans-catéter, la decisión terapéutica es más compleja e incluye cirugía, tratamiento percutáneo o tratamiento médico. Por ello, la estimación del riesgo es vital.

En los últimos años, con el avance de la cirugía, el riesgo quirúrgico se ha reducido, con una mortalidad entre 2 y 5% en los pacientes sometidos a recambio valvular aórtico con menos de 70 años, y entre 5 y 15% en los mayores (16). Para predecir el riesgo quirúrgico, hay una serie de *scores* multivariantes. El más usado y posiblemente más fiable es el de la Society of Thoracic Surgeon (STS). Es común también el uso del EuroSCORE, pero tiende a infraestimar el riesgo (17). En la práctica diaria el riesgo quirúrgico se estima con ayuda de estos *scores*, pero fundamentalmente según el juicio clínico de los médicos tratantes.

A la hora de estimar el riesgo de un implante de TAVI, no disponemos de herramientas que se apoyen en evidencia sólida. En ocasiones se usan herramientas desarrolladas para estimar el riesgo quirúrgico como apoyo al criterio clínico. Hay varios factores que se han relacionado con aumento de mortalidad como son la disfunción ventricular, la necesidad de valvuloplastia previa, la diabetes mellitus, el antecedente de ictus, la presencia de dehiscencia paravalvular o la enfermedad renal (18).

Finalmente, la decisión terapéutica debe ser tomada por un grupo de cardiólogos y cirujanos, en base a toda la información clínica y de pruebas complementarias, así como al riesgo estimado.

1.3.2 El recambio valvular aórtico percutáneo: evidencias y

uso

En el año 2002, el equipo del doctor Cribier realizó el primer implante de válvula aórtica percutánea en humanos (19). Desde entonces, la técnica se ha desarrollado y se ha implementado rápidamente. A través de un acceso mínimamente invasivo, en la mayoría de las ocasiones percutáneo, se introduce con un catéter una válvula plegada que, tras atravesar el anillo aórtico, se expande. Hay fundamentalmente dos tipos de válvulas: las balón-expandibles (la más representativa es SAPIEN,) y la auto-expandible (la más representativa es CoreValve).

El primero de los grandes estudios aleatorizados que compararon la TAVI con la cirugía fue el PARTNER (The Placement of AoRTic TraNscathetER Valve Trial) con la prótesis SAPIEN. Este estudio contaba con dos cohortes. En la A, se observó una ausencia de diferencias significativas en cuanto a supervivencia entre pacientes de alto riesgo aleatorizados a TAVI o a cirugía (20). En la cohorte B, se observó una mejoría en cuanto

a supervivencia y clase funcional en pacientes no operables por alto riesgo quirúrgico aleatorizados a TAVI (21).

El segundo estudio aleatorizado es el PIVOTAL (50), en el que se demostró en pacientes de alto riesgo quirúrgico, una disminución en la mortalidad en el grupo de pacientes aleatorizado a recibir TAVI respecto al grupo que se aleatorizó a cirugía.

Ya más recientemente, tenemos otro gran estudio aleatorizado, el PARTNER II (23). En este caso, el objetivo era comparar el implante de TAVI con la cirugía en pacientes de riesgo intermedio. El resultado fue el hallazgo de no inferioridad de TAVI respecto a cirugía. No obstante, este estudio fue criticado ya que el perfil de los pacientes era bastante parecido al de los dos anteriores, y por tanto de alto riesgo.

Por último, en el año 2019 se publicó el PARTNER III (24), en el que se demostró una reducción de la mortalidad, ictus y reingreso por causa cardiovascular en pacientes con estenosis aórtica severa y riesgo quirúrgico bajo aleatorizados a TAVI, respecto a los aleatorizados a cirugía.

1.3.3 Afectación extra-valvular: fibrosis y remodelado cardiaco en la estenosis aórtica severa

La estenosis aórtica no es una enfermedad que afecta de manera aislada a la válvula aórtica. Se asocia a afectación de todo el corazón, con hipertrofia y fibrosis del miocardio. Cada día, el estudio de la afectación extravalvular cobra más trascendencia y muestra nuevas evidencias de su utilidad. A este respecto, recientemente el grupo de Philippe Genereux ha propuesto una nueva clasificación de la estenosis aórtica basándose en la afectación extracardiaca (25). De este modo, habría 5 estadios: el 0, sin afectación cardiaca extravalvular; estadio 1, con afectación del ventrículo izquierdo (aumento de masa, disfunción sistólica o diastólica); estadio 2, con afectación de la aurícula izquierda o de la válvula mitral (dilatación auricular, fibrilación auricular (FA) o insuficiencia mitral moderada-severa); estadio 3, con afectación de la vasculatura pulmonar o válvula tricúspide (PSAP >60 mmHg o insuficiencia tricuspídea moderada-severa) y por último,

estadio 4, con afectación del ventrículo derecho (disfunción moderada severa del ventrículo derecho).

La afectación de los grupos 2-4 se explica por el aumento de presiones en el ventrículo izquierdo, que afectan de manera retrógrada y progresivamente a la válvula mitral, a la aurícula, a la vasculatura pulmonar y finalmente a las cavidades derechas.

Respecto al ventrículo izquierdo, se sabe que la hipertrofia y la fibrosis miocárdica son procesos fundamentales en la evolución de la estenosis aórtica. De hecho, se ha visto que la hipertrofia celular y la fibrosis miocárdica aumenta rápidamente a medida que la severidad de la estenosis aórtica progresa (26). Una vez tratada la estenosis, sabemos que parte de la hipertrofia desaparece como consecuencia de la reducción de poscarga del ventrículo izquierdo (27). De igual modo, recientemente se ha visto que además de la hipertrofia, la fibrosis difusa también se reduce, y esto se acompaña de una mejoría estructural, funcional y medida por biomarcadores. No obstante, la pérdida de miocitos parece ser irreversible, ya que se ha visto persistencia de la fibrosis focal (28).

Este concepto de desaparición de la fibrosis y de la hipertrofia se conoce como remodelado inverso. Hasta el momento, no se conoce qué medidas terapéuticas pueden favorecer dicho remodelado.

1.3.4 La enfermedad multivalvular en pacientes con estenosis aórtica severa: prevalencia y pronóstico

No hay una definición universalmente aceptada de enfermedad multivalvular, pero generalmente se entiende como la coexistencia de la afectación en grado, al menos moderado, de dos válvulas cardíacas diferentes. En el tema que nos ocupa, sería la presencia una valvulopatía mitral o tricuspídea moderada o severa, añadida a la estenosis aórtica. Según los registros, del total de cirugías valvulares, entre un 8 y un 15% son sobre enfermedad multivalvular (29, 30). Apenas hay evidencia respecto al manejo de la enfermedad multivalvular, sin embargo, las guías de práctica clínica recomiendan intervención sobre todas las válvulas enfermas (12, 13). Es importante destacar que la cirugía sobre más de una válvula se relaciona con un aumento de la morbilidad (31, 32)

En el caso de la estenosis aórtica severa, la insuficiencia mitral moderada o severa aparece asociada aproximadamente en el 15% de los pacientes (33). La relación entre ambas valvulopatías es compleja por varios motivos. En primer lugar, la propia estenosis aórtica favorece el desarrollo de insuficiencia mitral al aumentar la presión intraventricular. Por ello, la corrección de la estenosis aórtica disminuye el gradiente intraventricular y disminuye de este modo el grado de insuficiencia mitral. Por esto mismo, es vital estudiar adecuadamente la válvula mitral ya que en caso de que haya alta probabilidad de disminuir la severidad de la insuficiencia mitral a menos de moderada, es planteable no realizar tratamiento sobre la misma. Otro punto que hace compleja esta interacción, es el hecho de que una insuficiencia mitral significativa, al generar la descarga de una parte del volumen latido en la aurícula izquierda, puede disminuir el flujo transaórtico disminuyendo de este modo el gradiente a su través. Esto, por lo tanto, dificultaría el diagnóstico de la severidad de dicha estenosis aórtica.

La coexistencia de insuficiencia mitral se ha relacionado en varios trabajos con aumento de la mortalidad tanto en pacientes quirúrgicos (32) como en pacientes a los que se les implanta una TAVI (34, 35). Aunque no es objeto del presente trabajo, cabe mencionar que el campo del tratamiento percutáneo de la insuficiencia mitral también ha experimentado un tremendo desarrollo en los últimos años, lo que facilitaría el tratamiento en algunos pacientes de ambas valvulopatías de manera no quirúrgica.

Otra valvulopatía que aparece con frecuencia asociada a la estenosis aórtica severa es la insuficiencia tricuspídea. Como ya hemos visto en apartados previos, esto ocurre por aumento retrógrado de presión desde el ventrículo izquierdo al lecho vascular pulmonar y, posteriormente, a cavidades derechas. En pacientes quirúrgicos sometidos a intervención de válvulas izquierdas, se ha visto una prevalencia de insuficiencia tricuspídea moderada o severa entre el 5 y el 30% (36-38). En los pacientes que precisan implante de TAVI es del 15-20% (39, 40). Debido a que esta valvulopatía es consecuencia de una enfermedad más avanzada, su presencia se relaciona con un peor pronóstico (40, 41). En pacientes que reciben implante de TAVI, la mejoría en el grado de insuficiencia tricuspídea se relaciona con una mejoría pronóstica (42). Al igual que se ha destacado con la insuficiencia mitral, en los últimos años se ha desarrollado una serie de tratamientos percutáneos para la insuficiencia tricuspídea que se podrían asociar al implante de TAVI, haciendo posible un tratamiento percutáneo completo.

La aparición concomitante de estenosis aórtica y estenosis mitral está poco estudiada. Cabe destacar que en muchos casos la estenosis mitral también se podría tratar con valvuloplastia, con la que se tiene mucha experiencia, o incluso en los últimos años con implante de una válvula protésica de manera percutánea.

1.4 Relevancia de la tesis

El primer componente de la presente tesis (validación prospectiva del *Multivalvular Score*) valida una herramienta que permite predecir la evolución de la insuficiencia mitral en pacientes que reciben un implante de TAVI. Hasta la fecha, no existe una herramienta que permita estimar de una forma objetiva y basada en observaciones clínicas la probabilidad de que la insuficiencia mitral se reduzca tras el recambio valvular. Dicha herramienta sería de gran utilidad de cara a decidir el mejor tratamiento de pacientes con enfermedad multivalvular.

El segundo apartado de esta tesis (inhibición del sistema renina-angiotensina tras el recambio valvular aórtico trans-catéter), es un trabajo pionero en la búsqueda de tratamiento médico óptimo en pacientes a los que se implanta una TAVI. El estudio evalúa el posible beneficio de inhibidores del sistema renina angiotensina, para favorecer el remodelado inverso, del mismo modo que se ha demostrado en otras cardiopatías. Se trata de un estudio observacional retrospectivo multicéntrico que incluyó 2785 pacientes a los que se les había implantado una TAVI y en él se estudió la influencia pronóstica de la toma de inhibidores del sistema renina angiotensina, demostrándose un beneficio de los mismos. Es el primer trabajo de tal magnitud que describe dicho beneficio. Prueba de su importancia es la publicación en una de las revistas de más relevancia a nivel mundial dentro de la cardiología. Además, dio pie al desarrollo de un estudio prospectivo que actualmente está en marcha.

Por último, el análisis del grupo de pacientes con insuficiencia mitral y tricúspide, es el primero en estudiar la influencia de los inhibidores del sistema renina angiotensina (SRAA) en la población de pacientes con enfermedad multivalvular que reciben implante de una TAVI. Supone el siguiente paso en la investigación de dicho grupo farmacológico para evaluar el beneficio pronóstico en los pacientes tratados con TAVI. Además, apenas existen trabajos que analicen de manera específica la incidencia de enfermedad multivalvular en esta población y de su implicación pronóstica.

1.5 Justificación de la homogeneidad del trabajo

Los tres trabajos incluidos en el presente Proyecto de Tesis Doctoral siguen una misma línea de investigación: se basan en el estudio del tratamiento percutáneo de la estenosis aórtica severa. Todos buscan evaluar de manera adecuada factores que empeoran el pronóstico en este grupo de pacientes:

- Presencia de enfermedad valvular concomitante.
- Presencia de fibrosis y remodelado cardiaco adverso

Todos los trabajos plantean una solución a dichos problemas, con el objetivo de mejorar el pronóstico de los pacientes que reciben implante de TAVI:

- En el caso de la enfermedad multivalvular, se ofrece una herramienta que permite predecir la evolución de la insuficiencia mitral y de este modo decidir y planificar el tratamiento global del paciente.
- En el caso de la fibrosis y el remodelado cardiaco, se plantea el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina para favorecer el remodelado inverso y de este modo ofrecer un beneficio pronóstico.
- Se estudia específicamente el uso de inhibidores del sistema renina angiotensina en pacientes con implante de TAVI y enfermedad multivalvular, entiendo ésta como un estadio más avanzado de la valvulopatía aórtica.

Cabe destacar que los tres trabajos se han realizado por un mismo grupo de investigación del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, con una población de pacientes similar y bajo la dirección del Dr. I. Amat-Santos como Responsable de la Unidad de Hemodinámica y del Dr. J. A. San Román como Jefe de Servicio. Al encontrarse estos trabajos dentro de una misma línea de investigación, todos han sido precedidos de diferentes publicaciones en revistas de impacto (43, 44) y de comunicaciones en congresos nacionales e internacionales.

2. Hipótesis

La hipótesis general del presente Proyecto de Tesis Doctoral es que hay una serie de factores que se relacionan con un peor pronóstico en pacientes que precisan implante de TAVI y el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona puede mejorar el pronóstico.

Cada uno de los tres estudios que componen esta tesis se desarrollaron siguiendo una hipótesis específica:

- Hay una serie de factores que se relacionan con la persistencia de la insuficiencia mitral en pacientes con estenosis aórtica severa y que precisan implante de TAVI. El desarrollo de un *score* con los factores más relevantes permitiría predecir la evolución de la insuficiencia mitral.
- La estenosis aórtica severa se relaciona con la aparición de hipertrofia ventricular y de fibrosis miocárdica, y esto a su vez con un peor pronóstico. El uso de fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina podría favorecer el remodelado adverso y de este modo mejorar el pronóstico de los pacientes a los que se les implanta una válvula aórtica trans-catéter.
- Los pacientes con enfermedad multivalvular presentan un peor pronóstico, con mayor afectación cardíaca y mayor comorbilidad. El uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina para favorecer el remodelado adverso tras implante de TAVI podría aportar un mayor beneficio en este subgrupo específico de pacientes.

-

3. Objetivos generales

El objetivo general del presente Proyecto de Tesis Doctoral es generar conocimiento que permita mejorar el pronóstico de pacientes con estenosis aórtica severa tratados con implante de TAVI. De manera específica se busca:

- Validar una herramienta, como es el Multivalvular Score, que ayude a predecir la evolución de la insuficiencia mitral moderada o severa en pacientes con estenosis aórtica severa a los que se les implanta una TAVI. Con ello se buscaría mejorar la planificación de la estrategia terapéutica y conseguir una mejoría pronóstica.
- Determinar el posible papel beneficioso de los fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina en los pacientes a los que se les implanta una TAVI. Se busca valorar si aportan beneficio pronóstico y si favorecen el remodelado inverso.
- Determinar el posible papel beneficioso de los fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina en pacientes con estenosis aórtica severa y al menos otra válvula con enfermedad moderada o severa a los que se les implanta una TAVI. Se busca con ello mejorar los resultados en este subgrupo de pacientes con un pronóstico especialmente adverso.

4. Métodos

4.1 Marco del estudio

El proyecto de investigación que ha dado como fruto la presente tesis se ha llevado a cabo en el Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España, con la participación de diferentes centros nacionales e internacionales. Dicho centro es un centro de asistencia terciaria, perteneciente al sistema público de salud, con servicio de cirugía cardíaca, con posibilidad de tratamiento percutáneo de todas las válvulas cardíacas y de aplicar técnicas de soporte circulatorio mecánico. La Unidad de Hemodinámica del centro asume todos los pacientes provenientes de las provincias de Valladolid, Palencia y Segovia, y en cuestiones de Hemodinámica Estructural, suma los pacientes de la provincia de Burgos. A su vez, es centro de referencia de toda la comunidad de Castilla y León para procedimientos complejos cuando sus centros de referencia así lo soliciten. Por ello, se atiende una población muy amplia.

Se realiza una recogida exhaustiva de toda la información clínica y una recogida de datos prospectiva durante el seguimiento de todos los pacientes tratados con implante de TAVI.

El grupo de trabajo en el que se enmarcan estas investigaciones colabora de manera frecuente para la producción científica con centros de reconocido prestigio internacional.

4.2 Protocolo de actuación

Distintos centros han recogido de manera independiente información de todos los casos de implante de TAVI entre las fechas determinadas para cada estudio, de manera prospectiva. Las variables recogidas incluyen datos clínicos, analíticos, ecocardiográficos y de tomografía, en distintos puntos del proceso asistencial, antes, durante y tras la hospitalización. Posteriormente se detallará de manera individualizada los datos recogidos para cada una de las bases empleadas.

Todos los pacientes fueron sometidos inicialmente a una entrevista y revisión clínica junto con un estudio analítico. Se les realizó un estudio ecocardiográfico en dos

dimensiones y doppler color, basal, antes del alta y durante los seguimientos. En los casos en los que el clínico lo considerase indicado, se realizó también un estudio transesofágico. La severidad de las valvulopatías se estimó en base a las recomendaciones de la Asociación Europea de Cardiología (45). Además, se realizó un estudio de la anatomía coronaria previo a la decisión de la estrategia terapéutica, generalmente mediante una coronariografía invasiva. A su vez, se realizó a todos los pacientes sin contraindicación, una tomografía axial computarizada (TAC) de 64 detectores sin sincronización, para evaluar la anatomía cardíaca y cuantificar la luz del eje aorto-iliaco-femoral.

Los criterios para el diagnóstico y manejo de todos los pacientes incluidos en el presente trabajo fueron los más actualizados en cada momento según la evidencia científica disponible. Todos los pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico o percutáneo para una o varias valvulopatías, fueron valorados por un equipo multidisciplinar formado por cardiólogos y cirujanos cardíacos. En todos los casos se siguieron las recomendaciones de las guías de práctica clínica, aunque es necesario puntualizar que el manejo terapéutico de un amplio porcentaje de pacientes no se puede guiar únicamente en base a éstas, fundamentalmente por la dificultad de estimar el riesgo de pacientes que presentan factores de riesgo no contemplados en las escalas de riesgo más usadas.

4.3 Variables analizadas

En este punto, tenemos que separar por un lado la validación prospectiva del Multivalvular Score para predecir la evolución de la insuficiencia mitral en pacientes con estenosis aórtica tratados con TAVI, y por otro lado los otros dos trabajos, que se realizaron analizando distintos aspectos de la misma base de datos.

En el caso del proyecto sobre el Multivalvular Score, hay que destacar que el trabajo que se presenta se corresponde con la validación del *score* en un grupo de pacientes diferente al grupo de pacientes con el que se creó. De este modo, las variables analizadas para la validación son las necesarias para el cálculo del *score*:

- Calcificación del anillo mitral cuantificada con TAC: se estudia como una variable categórica tipo sí/no, tras analizar las imágenes de la TAC realizada en todos los pacientes para estudiar los accesos vasculares. Se considera *sí*, si es

grado 3 o 4 sobre 4, según un score semicuantitativo descrito en una publicación previa de nuestro grupo (46).

- Calcificación de los velos mitrales cuantificada por TAC: también se analiza como variable categórica del mismo modo que la calcificación del anillo mitral.
- Caracterización de la insuficiencia mitral como de origen orgánico: la categorización como etiología orgánica o funcional quedaba a juicio del ecocardiografista, siendo en ocasiones necesaria la realización de un ecocardiograma transesofágico.
- La presencia de FA.
- La presencia de bloqueo de rama izquierda.
- La presión sistólica de arteria pulmonar estimada por ecocardiograma: se estima a partir de la velocidad máxima de la insuficiencia tricuspídea.
- Dilatación del anillo mitral por encima de los 35.5 mm.

El *score* que hemos validado fue realizado dentro de un proyecto de investigación de nuestro grupo que analizaba la evolución de la insuficiencia mitral en pacientes con estenosis aórtica tratados con TAVI (44).

La base de datos a partir de la cual se realizó el resto del proyecto de tesis, incluye pacientes de varios centros y recoge las siguientes variables:

- Características basales y factores de riesgo: peso, altura, edad, diabetes mellitus, hipertensión, dislipemia y tabaquismo.
- Comorbilidades y antecedentes médicos: endocarditis activa, insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria, enfermedad renal, filtrado renal, diálisis previa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cirugía cardiaca previa, valvuloplastia previa, enfermedad vascular periférica (EAP), ictus o accidente isquémico transitorio (AIT), FA, implante de marcapasos, fragilidad, aorta en porcelana, cáncer e inmunodeficiencia.
- Estimación del riesgo quirúrgico: valor del score STS (Society of Thoracic Surgeons), valor de LogEUROSCORE, valor del euroscore II y, en caso de rechazo de la cirugía, la causa.
- Síntomas cardiológicos: angina y su grado (según la escala CCS), disnea y su grado (según la escala de la *New York Heart Association*, NYHA), síncope o presentación asintomática.

- Ecocardiograma previo al implante de TAVI: estudio de la válvula aórtica (área, gradiente máximo y medio, grado de insuficiencia), estudio del ventrículo izquierdo (función ventricular, volúmenes y diámetros telediastólicos y telesistólicos), estudio de la aorta (diámetro del anillo y de la aorta ascendente), presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) estimada, función diastólica (onda E, onda A, relación E/A, tiempo de desaceleración de la onda E, E'), estudio de la válvula mitral (área mitral, gradiente medio y pico, *score* de Wilkins y grado de insuficiencia) y grado de insuficiencia tricuspídea.
- Datos de coronariografía: enfermedad coronaria y, en caso de realizarse, intervención coronaria percutánea, fecha, número de arterias coronarias tratadas y tratamiento del tronco coronario izquierdo.
- Datos del TAC cardiaco y aórtico: diámetros máximo, mínimo, área y perímetro del anillo aórtico, escala de Agatston de calcificación y grado de calcificación anular mitral.
- Datos analíticos basales: hemograma (hemoglobina, hematocrito, leucocitos y plaquetas), creatinina, glucosa, hemoglobina glicada, colesterol, triglicéridos y proBNP.
- Datos en el electrocardiograma basal: ritmo cardiaco y presencia de bloqueo de rama izquierda o derecha.
- Tratamiento farmacológico basal: ácido acetilsalicílico, clopidogrel, inhibidores de la vitamina K, anticoagulantes de acción directa, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina / antagonistas del receptor de angiotensina 2, diuréticos, betabloqueantes, nitratos, estatinas o antagonistas del calcio.
- Datos del procedimiento de implante de TAVI: acceso, realización de valvuloplastia previa, número de prótesis implantadas, tipo de válvula, tamaño de la prótesis, insuficiencia aórtica tras el implante visualizada por angiografía, necesidad de post-dilatación, volumen de contraste usado, duración del procedimiento, duración de la escopia, dispositivo de cierre de acceso femoral, fallo del mismo, necesidad de balón o *stent* femoral, cierre quirúrgico femoral, embolización de la válvula, oclusión coronaria, ruptura anular, taponamiento, conversión a cirugía abierta, arritmias durante el procedimiento, hipotensión severa mantenida durante el procedimiento, uso de soporte hemodinámico, muerte relacionada con el procedimiento y en su caso, causa de la misma, y éxito del procedimiento.

- Duración del ingreso y eventos durante el mismo: días de ingreso, días en unidad de cuidados intensivos, tiempo que se mantuvo marcapasos transitorio, necesidad de marcapasos definitivo, presencia de infección respiratoria, sepsis, muerte intrahospitalaria y su causa, complicaciones vasculares menores y mayores, sangrado menor y mayor, hemorragia que comprometa la vida, infarto peri-procedimiento, elevación de marcadores de daño miocárdico, evento cerebrovascular, FA de nueva aparición.
- Datos en el electrocardiograma y el ecocardiograma durante el ingreso: mismas variables recogidas en el electrocardiograma y ecocardiograma basal.
- Tratamiento al alta: mismos fármacos que los recogidos en el apartado de tratamiento basal.
- Último seguimiento: fecha y duración del seguimiento, ecocardiograma (mismas variables que las recogidas en el ecocardiograma basal y durante el ingreso), muerte durante el seguimiento y su causa, muerte en el primer año y su causa, reingreso y su causa, clase funcional de la NYHA, datos analíticos (mismos datos que los recogidos en la analítica basal).

4.4 Métodos estadísticos y aspectos metodológicos específicos

Hay que especificar por separado los métodos estadísticos empleados en la validación del Multivalvular score y en el resto del proyecto.

4.4.1 El Multivalvular Score para predecir la evolución de la insuficiencia mitral en pacientes con estenosis aórtica tratados con TAVI: validación prospectiva

Se realizó una validación prospectiva del Multivalvular Score, desarrollado en un trabajo previo de la misma línea de investigación (44). Dicha herramienta busca predecir la persistencia de la insuficiencia mitral tras el implante de TAVI, en pacientes con insuficiencia mitral en grado mayor a moderado y estenosis aórtica severa. Para su desarrollo, se estudió un grupo de pacientes con dichas características y se analizaron las

variables que se relacionaron de manera independiente con la persistencia de la insuficiencia mitral. Con estas variables y según su mayor o menor relación con la persistencia de IM, se diseñó el Multivalvular Score. En la validación, se aplicó el Multivalvular Score a un grupo de 144 pacientes con estenosis aórtica severa e insuficiencia mitral mayor que moderada, que fueron sometidos a TAVI en cuatro centros distintos entre abril de 2009 y junio de 2016. Se comparó la capacidad de esta herramienta para predecir la insuficiencia mitral objetivada en el seguimiento al año del procedimiento. Los resultados, se presentaron en base a la sensibilidad y especificidad del Score en una curva ROC.

4.4.2 Inhibición del sistema renina-angiotensina tras el recambio valvular aórtico trans-catéter

El registro usado para este trabajo incluye un grupo de 2866 pacientes consecutivos, de 10 instituciones diferentes que, entre agosto de 2007 y agosto de 2017, recibieron un implante de TAVI. Las variables recogidas ya se han comentado previamente. Se les dividió en dos grupos: aquellos pacientes a los que tras el procedimiento se les prescribió inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II, o inhibidores del receptor de mineralocorticoides), y aquellos que no.

Las variables continuas fueron presentadas como la media \pm desviación estándar o como la media y su rango intercuartílico, dependiendo de su distribución. La normalidad de las distribuciones fue analizada con el test de Kolmogorov-Smirnov y gráficamente usando el Q-Q plot. Para comparar variables continuas, se usó el test de la T de Student y el test de la U de Mann-Whitney. Las variables categóricas se presentaron como valores numéricos y porcentajes, y fueron comparadas con el test de Chi-cuadrado, test exacto de Fisher y el test de McNemar.

Para evaluar la influencia de las medicaciones inhibitoras del SRAA en primer lugar se realizó un ajuste para las variables basales confusoras. Posteriormente se realizó un análisis de propensidad usando un modelo de regresión logístico. La variable binaria dependiente fue el uso o no de medicación inhibitora del SRAA tras el implante de TAVI, y las variables independientes las siguientes características basales: edad, enfermedad

renal crónica, EPOC, cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, dislipemia, hipertensión, FEVI, clase funcional de la NYHA. Las parejas de pacientes fueron emparejadas en un ratio 1:1, permitiendo una variabilidad de 0.25 desviaciones estándar del logit del índice de propensidad.

4.4.3 Inhibición del sistema renina-angiotensina tras el recambio valvular aórtico trans-catéter en pacientes multivalvulares

Partiendo de la misma base que en el análisis previo, en este caso se recogieron únicamente los pacientes que presentaban insuficiencia mitral al menos moderada, o insuficiencia tricuspídea al menos moderada. Se excluyeron pacientes con estenosis mitral por ser muy poco frecuentes en la muestra. Para comparar diferentes grupos se usó el método IPTW (*inverse probability treatment weighting*) que está basado en un análisis de propensidad para construir una cohorte balanceada de pacientes con enfermedad multivalvular que diferían en el uso de inhibidores del SRAA, pero que era igual en el resto de características. Para ello, se estimó la probabilidad de recibir inhibidores del SRAA tras el implante de TAVI usando un modelo de regresión logística que incluía variables predictoras que se seleccionaron en base a la probabilidad de alterar la relación entre el uso de dichos fármacos y la supervivencia (edad, género, índice de masa corporal, enfermedad coronaria previa, EPOC, cirugía cardíaca previa, EAP, FA, FEVI y score de riesgo quirúrgico LogEuroScore). Se asignó a los pacientes que recibían inhibidores del SRAA un peso de $1 \div (\text{índice de propensidad})$, y a los que no un peso de $1 \div (1 - \text{índice de propensidad})$. También se realizó el análisis IPTW para la insuficiencia mitral, pero no para la insuficiencia tricuspídea por número de pacientes bajo en la muestra.

5. Resultados

A continuación, se exponen por separado los resultados obtenidos en los trabajos que componen la presente tesis.

5.1 Validación prospectiva del Multivalvular Score

Hasta un 45% de los pacientes con estenosis aórtica severa sufren también una insuficiencia mitral moderada o severa (46). Esto es así debido a las altas presiones de llenado del ventrículo izquierdo consecuencia del aumento de poscarga que supone la estenosis aórtica, además del deterioro conjunto de ambas válvulas ocasionado por la edad. Las guías de práctica clínica recomiendan en este caso la reparación o sustitución de ambas válvulas. Esto es controvertido, ya que se asocia a un aumento muy importante de la mortalidad quirúrgica y apenas hay evidencia al respecto (30). Además, actualmente muchos pacientes se someten a un tratamiento percutáneo, sin existir una indicación clara sobre el tratamiento del resto de valvulopatías. Con el implante de TAVI, se ha visto que más del 50% de los pacientes reducen su grado de insuficiencia mitral y que esto se asocia con una mejoría pronóstica (44). Por ello, debemos identificar los pacientes cuyo grado de insuficiencia mitral concomitante podría mejorar después de la TAVI. Esto es importante de cara a evitar estrategias terapéuticas que impliquen el tratamiento de la insuficiencia mitral cuando se estime que disminuirá, y en los casos adecuados, planificar el tratamiento teniendo en cuenta la necesidad de tratar la válvula mitral.

Factores predictores de persistencia de insuficiencia mitral tras el implante de TAVI.

En un trabajo previo de nuestro grupo, se estudió la evolución de la insuficiencia mitral tras el implante de TAVI (44). Ya se han comentado previamente los datos analizados. Se obtuvieron una serie de factores predictores independientes de la persistencia de insuficiencia mitral tras el implante de TAVI (tabla 1.1).

Tabla 1.1 - Predictores independientes de persistencia de la insuficiencia mitral tras el implante de TAVI			
	OR	IC 95%	Valor p
Calcificación de velos mitral por TAC (2 ó 3)	3.942	1.208-12.864	0.023
Calcificación del anillo mitral por TAC (2 ó 3)	11.233	4.032-31.297	<0.001
Insuficiencia mitral orgánica	2.594	0.858-7.845	0.091
Fibrilación auricular de novo	9.258	2.103-40.769	0.003
Presión sistólica de la arteria pulmonar estimada	2.535	0.882-7.729	0.84
Diámetro del anillo mitral > 35.5	9.000	3.205-25.285	<0.001

Posteriormente, se creó un modelo predictivo de la persistencia de la insuficiencia mitral teniendo en cuenta estos factores independientes, y dando un peso específico a cada uno de ellos proporcional a su odds ratio. Este modelo predictivo se llamó el Multivalvular Score.

El Multivalvular Score

Una vez desarrollado Multivalvular Score, se desarrolló un software para su uso. Este software se preparó para poder acceder a él de manera gratuita a través de un ordenador y se creó una aplicación para smartphones, que también se podía descargar de manera gratuita. El valor de calibración fue de 3.960 ($p=0.776$) y la discriminación fue de 0.781 (intervalo de confianza del 95%, IC 95% 0.671-0.892).

De este modo, se buscaba facilitar y acercar la herramienta a cualquier clínico que lo deseara. Para su uso se tenían que rellenar una serie de ítems, y la aplicación nos daría la probabilidad de persistencia de la insuficiencia mitral. A continuación, se puede ver una imagen de la aplicación (Figura 1.1).

Estimation of MR Persistence following TAVR

MITRAL ANNULUS CALCIFICATIO	Yes	NO	i
MITRAL LEAFLETS CALCIFICATIO	Yes	NO	i
FUNCTIONAL MR	Yes	NO	i
ATRIAL FIBRILLATION	Yes	NO	i
PERSISTENT LBBB	Yes	NO	i
SPPA	Yes	NO	i
MITRAL ANNULUS DIAM>35.5	Yes	NO	i

Figura 1.1

El resultado aparece como probabilidad de persistencia de la insuficiencia mitral (figura 1.2). Además, el resultado aparece ubicado dentro de una curva que representa el total de la población. Vemos que la mayoría de los casos se encuentran en los extremos (baja o alta probabilidad), lo que aumenta la funcionalidad del Score, que sería menos útil si la mayoría de pacientes se ubicasen en probabilidad intermedias, siendo menor la información que aporta al clínico.

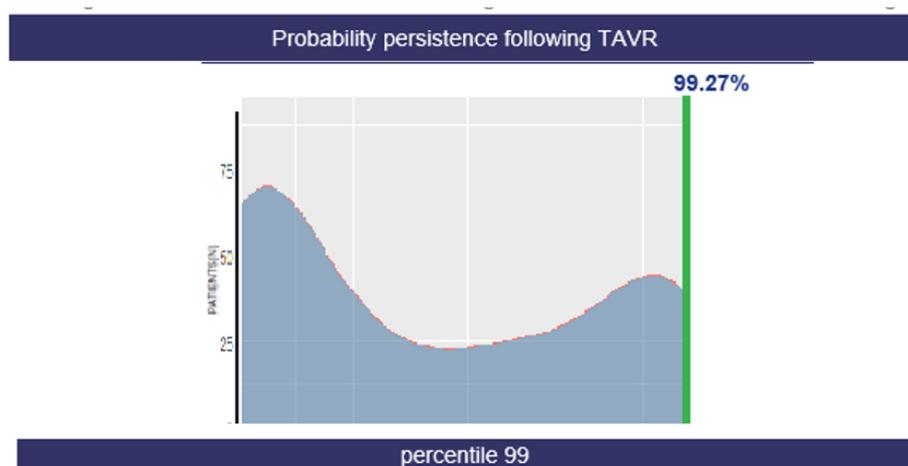


Figura 1.2

De igual modo, se realizó una presentación del Multivalvular Score analógica, que no precisase de un ordenador o un teléfono móvil. Para ello, según el odds ratio de cada uno de los predictores de insuficiencia mitral, se estimó una puntuación. Sumando la puntuación del total de factores en un determinado paciente, tendríamos una estimación, evidentemente menos exacta que con la aplicación (figura 1.3-1.4).

VARIABLES	Odds ratio ajustada	PUNTUACIÓN DE CADA VARIABLE
Calcificación del anillo mitral	3.942	4
Calcificación de los velos mitrales	11.233	11
Etiología orgánica	2.594	3
Fibrilación auricular de novo	9.258	9
Bloqueo de rama izquierda	2.503	3
PSAP > 55 mmHg	2.535	3
Anillo mitral > 35.5 mm	0.002	9
PUNTUACIÓN MÁXIMA	-	42

Figura 1.3

RANGO DE PUNTUACIÓN	Probabilidad media
[0-6]	0.02
(6-12]	0.09
(12-18]	0.29
(18-24]	0.61
(24-30]	0.85
(30-36]	0.97
(36-42]	0.99

Figura 1.4

Validación prospectiva

El resultado final que buscamos en el presente trabajo es la validación prospectiva del Multivalvular Score. Para ello, se aplicó el Score a un grupo de 144 pacientes con insuficiencia mitral moderada o severa a los que se les implantó una TAVI en 4 centros distintos. Se comparó la predicción del software con la insuficiencia mitral al cabo de un año.

Las principales características clínicas y de pruebas complementarias fueron similares en la muestra de validación respecto a la muestra inicial con la que se desarrolló el score (tabla 1.2).

Tabla 1.2 Comparación de las principales características clínicas y ecocardiográficas de las muestras inicial y de validación.			
Características	IM ≥ 3 muestra inicial (n=177)	IM ≥ 3 muestra validación (n=177)	p
<i>Características clínicas</i>			
Edad (años)	81.3 ± 6.3	80.9 ± 5.2	0.713
Varones	102 (57.6)	96 (66.7)	0.098
STS score (%)	5.1 (3.7-7.8)	4.7 (3.7-7.1)	0.342
Euroscore logístico (%)	12 (9-18)	11.2 (6.9-16.9)	0.441
Hipertensión arterial	129 (73.3)	101 (70.1)	0.588
Diabetes mellitus	61 (34.7)	52 (36.1)	0.758
Enfermedad renal crónica	44 (25)	35 (24.3)	0.910
Cirugía cardíaca previa	23 (13.1)	17 (11.8)	0.748
Fibrilación auricular previa	58 (33.1)	41 (28.1)	0.407
NYHA III-IV	77 (44)	58 (40.3)	0.110
<i>Características ecocardiográficas</i>			
Área de la válvula aórtica (mm ²)	0.63 (0.5-0.78)	0.7 (0.4-0.7)	0.899
Gradiente máximo (mmHg)	80.9 ± 23.1	83.2 ± 21.3	0.789
Gradiente medio (mmHg)	51.4 ± 15.6	52.4 ± 12.3	0.882
FEVI (%)	60 (49.5-66)	62 (48-68)	0.210
PSAP (mmHg)	50 (35-60)	47 (33-56)	0.103

En la muestra de validación, la insuficiencia mitral había mejorado al menos un grado en el 50.7% de los pacientes y se mantuvo al año en el 47.9%. En estos pacientes se detectó una reducción de la mortalidad no significativa, del 31.9% al 35%.

En la muestra inicial, la sensibilidad y especificidad del score fueron respectivamente 0.882 y 0.863, con un área bajo la curva de 0.930. En la muestra de validación la sensibilidad fue del 0.821 y la especificidad del 0.652, con un área bajo la curva de 0.772.

En la figura 1.5 se muestra la comparativa de ambas curvas ROC.

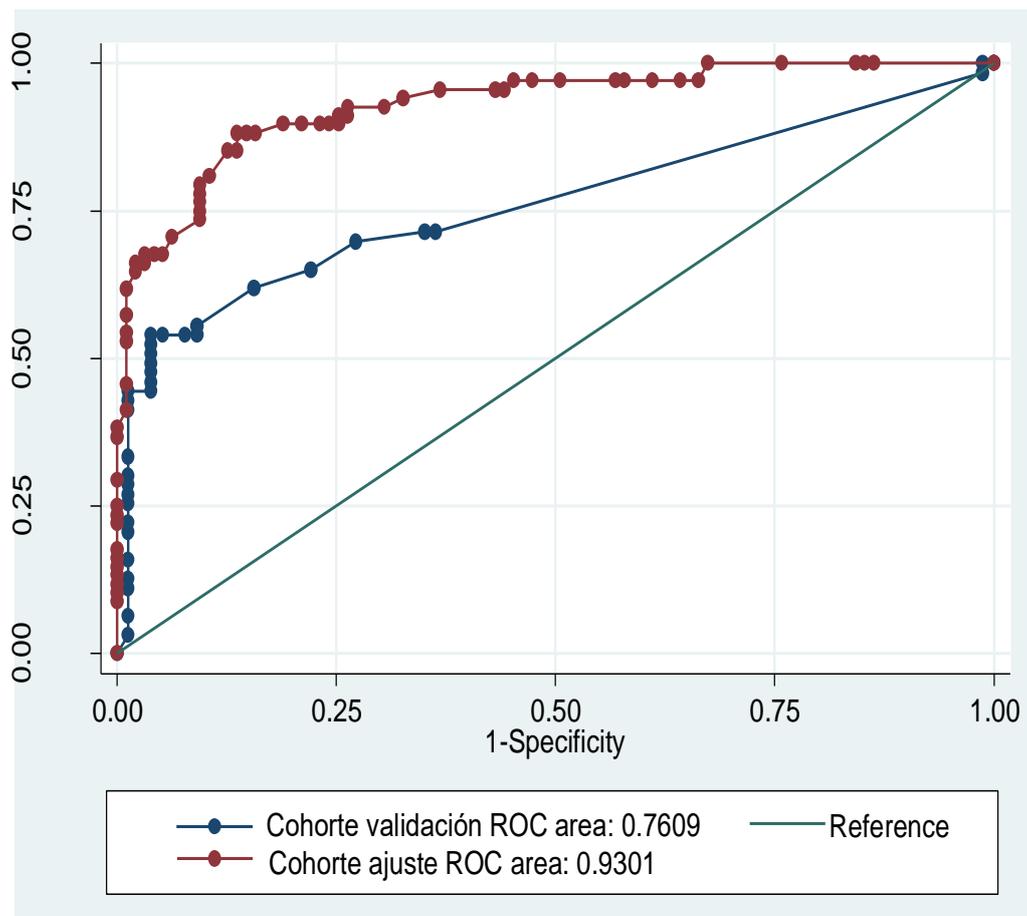


Figura 1.5

5.2 Inhibición del sistema renina-angiotensina tras el recambio valvular aórtico trans-catéter

En los últimos años, el tratamiento de la estenosis aórtica severa ha sufrido un cambio muy importante con el implante de válvulas en posición aórtica de manera percutánea (TAVI). Aunque en un inicio, únicamente había evidencia para pacientes de alto riesgo o riesgo prohibitivo, con el paso de los años se ha generado evidencia para pacientes de riesgo intermedio e incluso bajo (8, 20, 21, 50, 51). A pesar de este rápido avance, no existe a día de hoy ningún tratamiento médico con beneficio pronóstico en estos pacientes.

La estenosis aórtica se relaciona con una hipertrofia celular, fibrosis intersticial difusa y fibrosis focal que aumenta de manera proporcional a la severidad de la estenosis. Es lo que conocemos como remodelado adverso y no siempre es reversible tras el implante de una TAVI (26). De hecho, la persistencia de hipertrofia ventricular izquierda y fibrosis miocárdica tras el recambio valvular se relaciona con peor pronóstico en pacientes quirúrgicos (52-54). Sabemos que los inhibidores del SRAA tienen cierto efecto protector contra la hipertrofia y la fibrosis (55). Por ello, se plantea la posibilidad de que estos fármacos pudieran mejorar los resultados a largo plazo en pacientes con estenosis aórtica severa a los que se implanta una TAVI.

El objetivo del presente trabajo es evaluar el efecto clínico de los inhibidores del SRAA en una cohorte de pacientes tras el implante exitoso de TAVI, a través de la comparación de la evolución clínica y ecocardiográfica a corto y medio plazo.

Características basales, de procedimiento y del ingreso

Se recogió información de un total de 2785 pacientes que recibieron una TAVI procedentes de 10 instituciones, de los cuales 1622 estaban bajo tratamiento con inhibidores del SRAA tras el alta y 1163 no. Las características basales y ecocardiográficas principales en la población global y en la matcheada se encuentra en la tabla 2.1

Tabla 2.1 - Características basales de la población de acuerdo al uso de inhibidores del SRAA

	Población global			Población matcheada			
	Población global total (n=2785)	Inhibidores SRAA (n=1622)	No inhibidores del SRAA (n=1163)	Valor p	Inhibidores SRAA (n=695)	No inhibidores del SRAA (n=695)	Valor p
Características clínicas.							
Edad, años	80.8 ± 7.1	80.8 ± 7.01	80.7 ± 7.18	0.963	80.8 ± 6.9	80.6 ± 7.4	0.644
Mujeres	1507 (54.1)	890 (54.9)	617 (53.1)	0.342	373 (53.7)	374 (53.8)	0.957
Área superficie corporal, m ²	1.76 ± 0.2	1.78 ± 0.19	1.76 ± 0.2	0.041	1.8 ± 0.20	1.8 ± 0.20	0.197
Índice de masa corporal, kg/m ²	27.9 ± 5.1	27.9 ± 5.0	27.7 ± 5.1	0.107	27.9 ± 5.0	27.5 ± 4.7	0.153
Hipertensión arterial	2257 (81.1)	1388 (85.6)	869 (74.8)	<0.001	545 (78.4)	542 (78.0)	0.845
Dislipemia	1530 (55.0)	924 (57.0)	606 (52.2)	0.012	381 (54.8)	372 (53.5)	0.628
Diabetes mellitus	959 (34.4)	591 (36.4)	368 (31.7)	0.009	232 (33.4)	246 (35.4)	0.429
NYHA III o IV	1546 (62.9)	898 (59.5)	648 (68.0)	<0.001	464 (66.8)	472 (67.9)	0.647
Fibrilación auricular	855 (30.7)	485 (29.9)	370 (31.8)	0.280	225 (32.4)	222 (31.9)	0.863
Marcapasos previo	232 (8.3)	147 (91.1)	85 (7.3)	0.102	61 (8.8)	57 (8.2)	0.706
Cardiopatía isquémica	921 (36.6)	588 (39.1)	333 (32.9)	0.002	282 (40.6)	286 (41.2)	0.827
Infarto miocardio previo	389 (15.5)	255 (16.6)	134 (13.8)	0.060	110 (15.8)	108 (15.5)	0.883
Angioplastia coronaria previa	514 (24.7)	325 (24.6)	189 (24.8)	0.890	150 (22.9)	163 (25.2)	0.341
Cirugía de revascularización coronaria previa	222 (8.9)	140 (9.1)	82 (8.5)	0.600	58 (8.4)	63 (9.2)	0.605
Cirugía valvular previa	153 (7.5)	85 (6.9)	68 (8.5)	0.193	30 (5.5)	33 (6.0)	0.742
Ictus/ AIT previo	282 (11.2)	171 (1.1)	111 (11.4)	0.806	79 (11.4)	94 (13.5)	0.223
Enfermedad arterial periférica	298 (11.9)	168 (10.9)	130 (13.4)	0.061	79 (11.4)	107 (15.4)	0.027
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	644 (23.1)	333 (20.5)	311 (26.8)	<0.001	161 (23.2)	171 (24.6)	0.529
Enfermedad renal crónica	1080 (39.4)	599 (37.3)	481 (42.5)	0.007	291 (41.9)	298 (42.9)	0.704
Fragilidad	752 (28.3)	429 (27.6)	323 (29.0)	0.560	191 (27.5)	201 (28.9)	0.655
STS score, %	5.1 (3.1-7.8)	5.1 (3.4-7.5)	5.0 (3.5-8.0)	0.440	5.3 (3.4-8.1)	5.3 (3.6-8.5)	0.592
EuroSCORE II, %	4.0 (2.7-6.8)	4.0 (2.7-6.5)	4.1 (2.8-7.1)	0.135	4.1 (2.9-6.9)	4.1 (2.9-6.8)	0.887
Características ecocardiográficas							
Fración de eyección ventrículo izquierdo, %	58.0 ± 13.8	57.4 ± 13.9	58.9 ± 13.4	0.005	58.5 ± 13.9	58.1 ± 13.7	0.544
Área valvular aórtica, cm ²	0.67 ± 0.19	0.68 ± 0.19	0.65 ± 0.18	<0.001	0.67 ± 0.18	0.65 ± 0.17	0.060
Gradiente transvalvular medio, mmHg	47.9 ± 16.1	47.3 ± 15.7	48.9 ± 16.6	.029	47.9 ± 15.3	48.9 ± 17.6	0.255
Volumen tele-diastólico, ml	99 (79-112)	99 (80-113)	98 (78.-111)	0.048	99 (80-113)	99 (79-113)	0.359
Volumen tele-sistólico, ml	41 (30-56)	41 (30-57)	41 (30-56)	0.227	42 (30-57)	41.5 (30-57)	0.450
Hipertrofia septal, mm	15.2 ± 5.5	15.1 ± 5.5	15.4 ± 5.5	0.059	14.7 ± 4.8	15.2 ± 5.4	0.140
Insuficiencia aórtica III o IV.	337 (12.7)	194 (12.7)	143 (12.8)	0.922	71 (10.8)	80 (11.9)	0.541
Insuficiencia mitral III o IV.	269 (9.9)	163 (10.3)	106 (9.4)	0.422	53 (7.8)	53 (7.8)	0.999
Insuficiencia tricuspídea III-IV	154 (16.8)	69 (13.7)	85 (20.6)	0.005	21 (11.0)	40 (14.5)	0.264

Hubo algunas diferencias basales entre los pacientes con inhibidores del SRAA y los que no los usaban. El grupo con toma de inhibidores del SRAA tenía mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, incluyendo diabetes mellitus (36.4% vs 31.7%; $p = 0.009$), hipertensión (85.6% vs 74.8%; $p = <0.001$), y dislipemia (57.0% vs 52.2%; $p = 0.012$), así como mayor prevalencia de comorbilidades como cardiopatía isquémica previa (39.1% vs 32.9%; $p = 0.002$). Por el contrario, presentaban menos EPOC (20.5% vs 26.8%; $p < 0.001$) y enfermedad renal crónica (37.3% vs 42.5%; $p = 0.007$). Ambos grupos tenían similar riesgo quirúrgico estimado por el STS score (5.0 [rango intercuartil: 3.5 - 8.0] vs 5.1 [rango intercuartil: 3.4 - 7.5]; $p = 0.440$) y por el euroSCORE II (4.1 [rango intercuartil: 2.8 - 7.1] vs 4.0 [rango intercuartil: 2.7 - 6.5]; $p = 0.135$).

Las características del procedimiento y del ingreso están recogidas en la tabla 2.2. La TAVI se implantó por vía trans-femoral en la mayoría de pacientes (91.9%). Las complicaciones relacionadas con el procedimiento fueron similares entre ambos grupos, excepto una tasa mayor de embolización de la válvula en el grupo con inhibidores del SRAA (2.4% vs 1.2%; $p = 0.031$) y una mayor tasa de taponamiento en el otro grupo (1.0% vs 2.3%; $p = 0.013$). La mortalidad intrahospitalaria fue del 3.1%.

Tabla 2.2- Características del procedimiento y eventos durante el ingreso según toma o no de inhibidores del SRAA en la población global y en la matcheada.

Población global	POBLACIÓN GLOBAL (N=2785)	POBLACIÓN GLOBAL			POBLACIÓN MATCHEADA		
		InhSRAA (n=1622)	No InhSRA (n=1163)	Valor p	InhSRAA (n=695)	No InhSRA (n=695)	Valor p
<i>Características del procedimiento</i>							
Acceso trans-femoral	2558(91.9)	1518(93.6)	1040(89.5)	<0.001	659(94.8)	634(91.2)	0.008
Prótesis balón-expandibles	747 (26.9)	413(25.5)	334 (28.8)	0.051	158 (22.8)	226 (32.7)	<0.001
Alteraciones de la conducción/arritmias	36(3.4)	18(3.1)	18(3.6)	0.686	8(3.9)	15(5.1)	0.561
Obstrucción coronaria	13(0.5)	5(0.3)	8(0.8)	0.088	2(0.3)	8(1.2)	0.063
Embolización de la válvula	44(1.9)	32(2.4)	12(1.2)	0.031	11(2.0)	6(1.1)	0.206
Taponamiento cardiaco	31(1.5)	12(1)	19(2.3)	0.013	6(1.1)	14(2.5)	0.078
Ruptura del anillo	8(0.3)	5(0.3)	3(0.3)	0.999	3(0.4)	3(0.4)	0.999
Conversión a cirugía abierta	15(0.6)	10(0.7)	5(0.5)	0.669	4(0.6)	3(0.4)	0.999
Procedimiento exitoso	2617(94.0)	1550(95.6)	1067(91.7)	<0.001	676(97.3)	667(96)	0.182
<i>Eventos durante el ingreso</i>							
Ictus	64(2.3)	44(2.8)	20(1.8)	0.087	23(3.3)	14(2.0)	0.135
BRIHH de novo	141(6.7)	90(7.4)	51(5.7)	0.142	47(9.5)	38(8.0)	0.394
Implante de marcapasos	531(21)	334(22.7)	197(18.7)	0.016	162(25.4)	124(20.1)	0.025
Complicación vascular mayor	161(5.8)	102(6.4)	59(5.1)	0.177	48(7.0)	44(6.4)	0.655
Sangrado mayor	156(5.7)	94(5.9)	62(5.4)	0.588	47(6.9)	43(6.3)	0.652
Mortilidad intra-hospitalaria	85(3.1)	42(2.6)	43(3.7)	0.093	15(2.2)	22(3.2)	0.243

Después de matchear según el *propensity score*, se obtuvo una población matcheada de 1390, formada por 695 parejas comparables, de las cuales una tomaba inhibidores del SRAA y otra no. Como ya hemos visto, las características basales estaban equilibradas entre ambos grupos, excepto por una mayor prevalencia de EAP en los pacientes sin inhibidores del SRAA (15.4% vs 11.4%; $p = 0.0027$). Las características del procedimiento y eventos durante el ingreso también fueron similares en ambos grupos tras el matcheado, excepto el uso de válvulas balón-expandible que fue más frecuente en los que no tomaban inhibidores del SRAA (22.8% vs 32.7%; $p < 0.001$) y el implante de marcapasos, que fue más frecuente en el grupo que sí los tomaba (25.4% vs 20.1%; $p = 0.025$).

Resultados a corto y medio plazo

El tiempo de seguimiento medio fue de 479 días. Al año, la mortalidad global fue del 8.8 % (n= 245). No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad global entre ambos grupos, con una incidencia de 8.6 en los pacientes que tomaban inhibidores del SRAA y de 9.1% en los que no ($p= 0.562$). Sin embargo, estos últimos tuvieron una mortalidad por causa cardiovascular mayor (5.8% vs 3.5%; $p = 0.003$). En el seguimiento a los tres años, se encontraron hallazgos similares: no había diferencias en mortalidad global entre el grupo que tomaba inhibidores del SRAA y el grupo que no (14.5% vs 15.3%; $p = 0.577$), pero se volvió a encontrar mayor mortalidad cardiovascular en este último (9.3 vs 5.6; $p < 0.001$). Podemos ver las curvas no ajustadas de Kaplan-Meier para mortalidad y mortalidad cardiovascular en la población global (figura 2.1) y en la población matcheada (figura 2.2).

Estimación Kaplan-Meier de mortalidad en la población global a los tres años de seguimiento

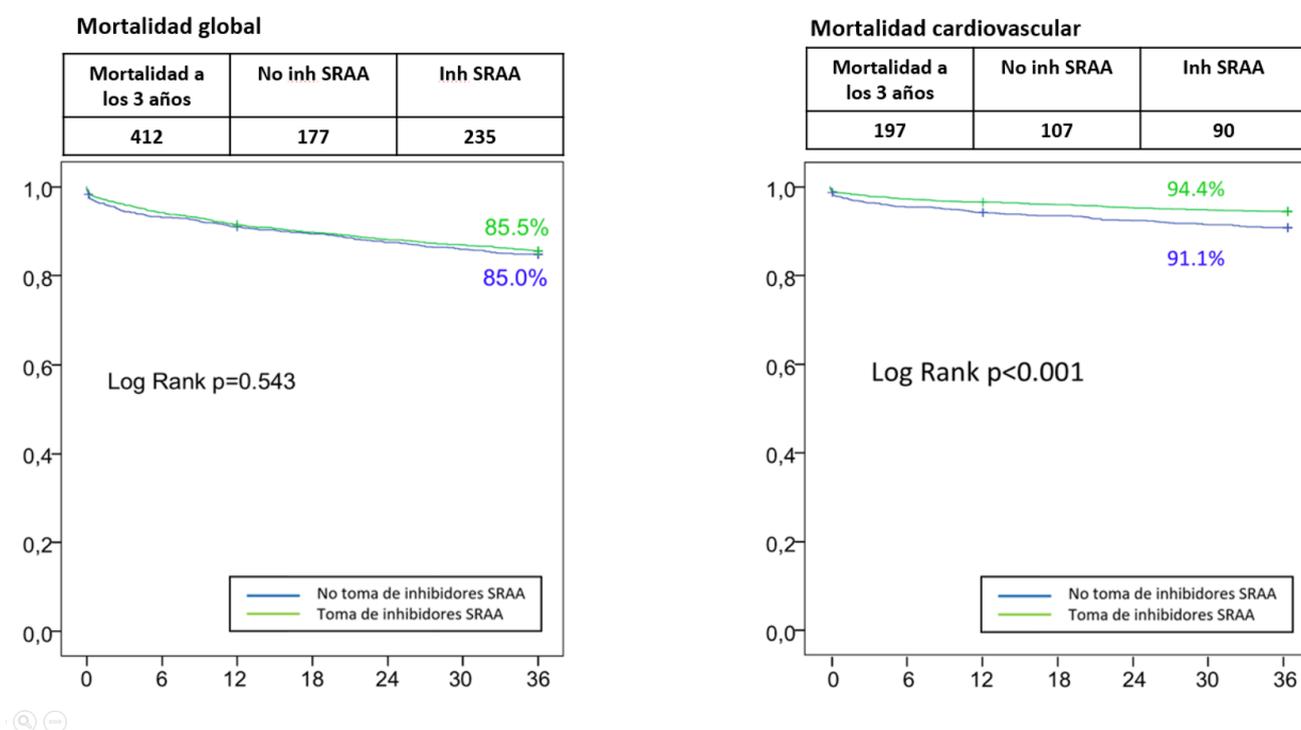


Figura 2.1

Estimación Kaplan-Meier de mortalidad en la población matcheada a los tres años de seguimiento

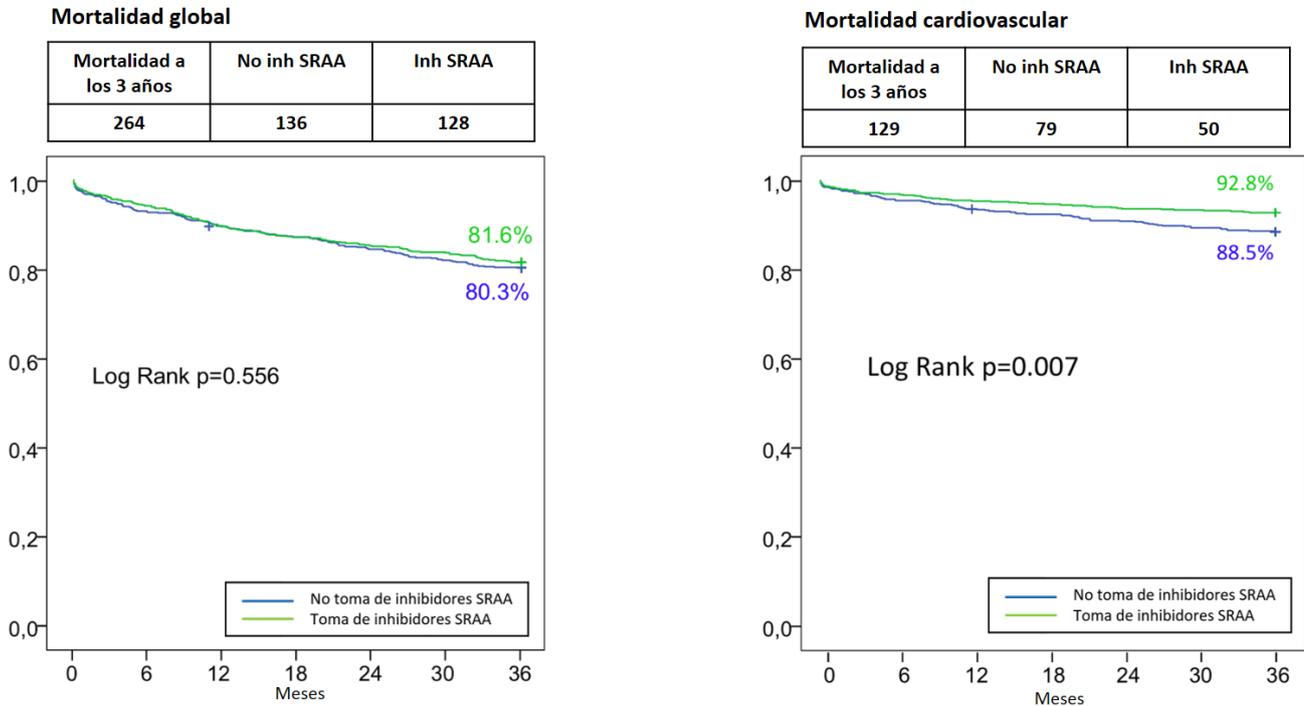


Figura 2.2

Como vemos, los hallazgos en mortalidad global y cardiovascular en la población matcheada eran comparables con los hallados en la población global. Además, la incidencia en el seguimiento de complicaciones como eventos cerebrovasculares y reingresos era mayor entre los pacientes que no tomaban inhibidores del SRAA, tanto en la población global como en la matcheada **tabla 2.3.**

EVENTOS	Población global			Población matcheada		
	Inh SRAA (n=1622)	No- Inh SRAA (n=1163)	Valor p	Inh SRAA (n=695)	No-Inh SRAA (n=695)	Valor p
Fibrilación auricular de novo	352/1129 (31.2)	177/803 (22)	<0.001	113/485 (23.2)	156/487 (32)	0.002
Eventos cerebrovasculares	28/1624 (1.7)	75/1164 (6.4)	<0.001	10/695 (1.4)	41/695 (5.9)	<0.001
Reingreso	317/792 (40)	182/339 (53.7)	<0.001	163/381 (42.8)	160/308 (51.9)	0.017
Reingreso de causa cardiaca	186/315 (59)	95/180 (52.8)	0.176	84/159 (52.8)	102/162 (63)	0.066
NYHA III-IV	96/748 (12.8)	53/596 (8.9)	0.022	50/363 (13.8)	40/398 (10.1)	0.112
Mortalidad global	235/1622 (14.5)	177/1161 (15.2)	0.541	128/695 (18.4)	136/695 (19.6)	0.567
Mortalidad cardiaca	90/1622 (5.5)	107/1158 (9.2)	<0.001	50/695 (7.2)	79/695 (11.3)	0.006

Predictores de mortalidad

Los factores relacionados con la mortalidad cardiovascular y global están en las tablas 2.4 y 2.5, respectivamente. En un análisis multivariado, el uso de inhibidores del SRAA al alta tras un implante exitoso de TAVI era el único factor independiente protector frente a muerte cardiovascular (hazard ratio [HR]: 0.59; 95% intervalo de confianza [IC]: 0.41 a 0.87; p = 0.007), mientras que la angioplastia coronaria previa (HR: 1.98; 95% IC: 1.35 a 2.91; p <0.001), el EPOC (HR: 1.49; 95% IC: 1.01 a 2.21; p = 0.049), la clase funcional avanzada de la NYHA (HR: 1.82; 95% IC: 1.13 a 2.91; p = 0.013), los eventos cerebrovasculares (HR: 5.29; 95% IC: 2.87 a 9.72; p <0.001) y la insuficiencia aórtica moderada o severa (HR: 3.77; 95% IC: 1.73 a 8.21; p = 0.001) se asociaban con un aumento de la mortalidad cardiovascular en la población matcheada.

Tabla 2.4 - Predictores de mortalidad cardiovascular a los tres años de seguimiento en la población matcheada.

Variables	Univariado		Multivariado	
	HR (IC 95%)	P value	HR (IC 95%)	Valor p
Hipertensión	1.78 (1.08-2.93)	0.023		
Cardiopatía isquémica	1.49 (1.06-2.12)	0.022		
Angioplastia coronaria previa	1.85 (1.29-2.65)	0.001	1.98 (1.35-2.91)	<0.001
Enfermedad renal crónica	1.69 (1.20-2.40)	0.003		
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1.63 (1.13-2.35)	0.009	1.49 (1.01-2.21)	0.049
Cirugía revascularización coronaria	1.67 (1.00-2.79)	0.048		
Enfermedad arterial periférica	1.63 (1.05-2.51)	0.029		
Antecedente ictus o AIT.	1.65 (1.06-2.58)	0.026		
NYHA III-IV	2.19 (1.41-3.41)	0.001	1.82 (1.13-2.91)	0.013
Sangrado mayor	1.87 (1.07-3.26)	0.027		
Eventos cerebrovasculares post-TAVI	5.28 (2.97-9.38)	<0.001	5.29 (2.87-9.72)	<0.001
Fibrilación auricular de novo	2.31 (1.42-4.31)	0.008		
Insuficiencia Ao post-TAVI \geq Moderada	3.18 (1.49-6.83)	0.003	3.77 (1.73-8.21)	0.001
Uso de inh SRAA al alta	0.62 (0.43-0.89)	0.008	0.59 (0.41-0.87)	0.007

Tabla 2.5 - Predictores de mortalidad global a los tres años de seguimiento en la población matcheada				
Variables	Univariado		Multivariado	
	HR (95%CI)	Valor p	HR (95%CI)	Valor p
Tabaquismo	1.422 (1.081-1.872)	0.012		
Angioplastia coronaria previa	1.393 (1.066-1.821)	0.015	1.385 (1.056-1.818)	0.019
Enfermedad renal crónica	1.425 (1.119-1.813)	0.004		
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1.736 (1.346-2.239)	<0.001	1.635 (1.635-1.258)	<0.001
Fibrilación auricular previa	1.339 (1.045-1.716)	0.021		
Fragilidad	1.482 (1.084-2.026)	0.014		
STS score (%)	1.037 (1.018-1.057)	<0.001		
Euroscore II (%)	1.020 (1.010-1.030)	<0.001		
NYHA basal III-IV	1.996 (1.480-2.692)	<0.001	1.821 (1.339-2.476)	<0.001
Sangrado mayor	1.860 (1.249-2.770)	0.002	1.823 (1.205-2.758)	0.004
Eventos cerebrovasculares post-TAVI	3.754 (2.326-6.059)	<0.001	3.456 (2.133-5.598)	<0.001
	1.767 (1.103-2.829)	0.018		
Insuficiencia Ao post-TAVI III-IV	1.695 (1.029-2.792)	0.038		
Uso de inh SRAA al alta	0.930 (0.731-1.184)	0.556		

Cambios ecocardiográficos en el seguimiento

A los tres años de seguimiento, se realizó un ecocardiograma de control al 85.5% de los pacientes. Los principales cambios recogidos se muestran en la tabla 2.6. En ambos grupos, tanto en la población global como matcheada, los pacientes bajo tratamiento con inhibidores del SRAA mostraron una mayor reducción en los volúmenes tele-diastólicos y tele-sistólicos y en la hipertrofia septal ($p < 0.001$). Las diferencias entre los pacientes con tratamiento con inhibidores del SRAA y el resto se representan en la figura 2.3.

Variables	Población global			Población matcheada		
	Inh SRAA	No- Inh SRAA	Valor p	Inh SRAA	No- Inh SRAA	Valor p
	(n=1622)	(n=1163)		(n=695)	(n=695)	
Δ Función sistólica del ventrículo izquierdo, %	0 [-5, 8.8]	0 [-5.8, 9]	0.782	0 [-5, 9]	2 [-5, 10]	0.076
Δ Área valvular aórtica, cm ²	0.91 [0.6, 1.26]	1.0 [0.73, 1.3]	0.005	0.90 [0.6, 1.2]	1.0 [0.73, 1.3]	0.008
Δ Gradiente medio transaórtico, mm Hg	-36 [-46, -28]	-37 [-48, -29]	0.026	-36.8 [-47, -28]	-37 [-48, -29]	0.264
Δ Volumen telediastólico, cc	-10 [-10, 6]	4 [4, 11]	<0.001	-10 [-10, 6]	4 [4, 11]	<0.001
Δ Volumen telesistólico, cc	1 [1, 4]	3 [3, 8]	<0.001	1 [1, 4]	4 [3, 8]	<0.001
Δ Hipertrofia septal, mm	-3 [-3, -1]	0 [0, 0]	<0.001	-3 [-3, 0]	0 [0, 1]	<0.001

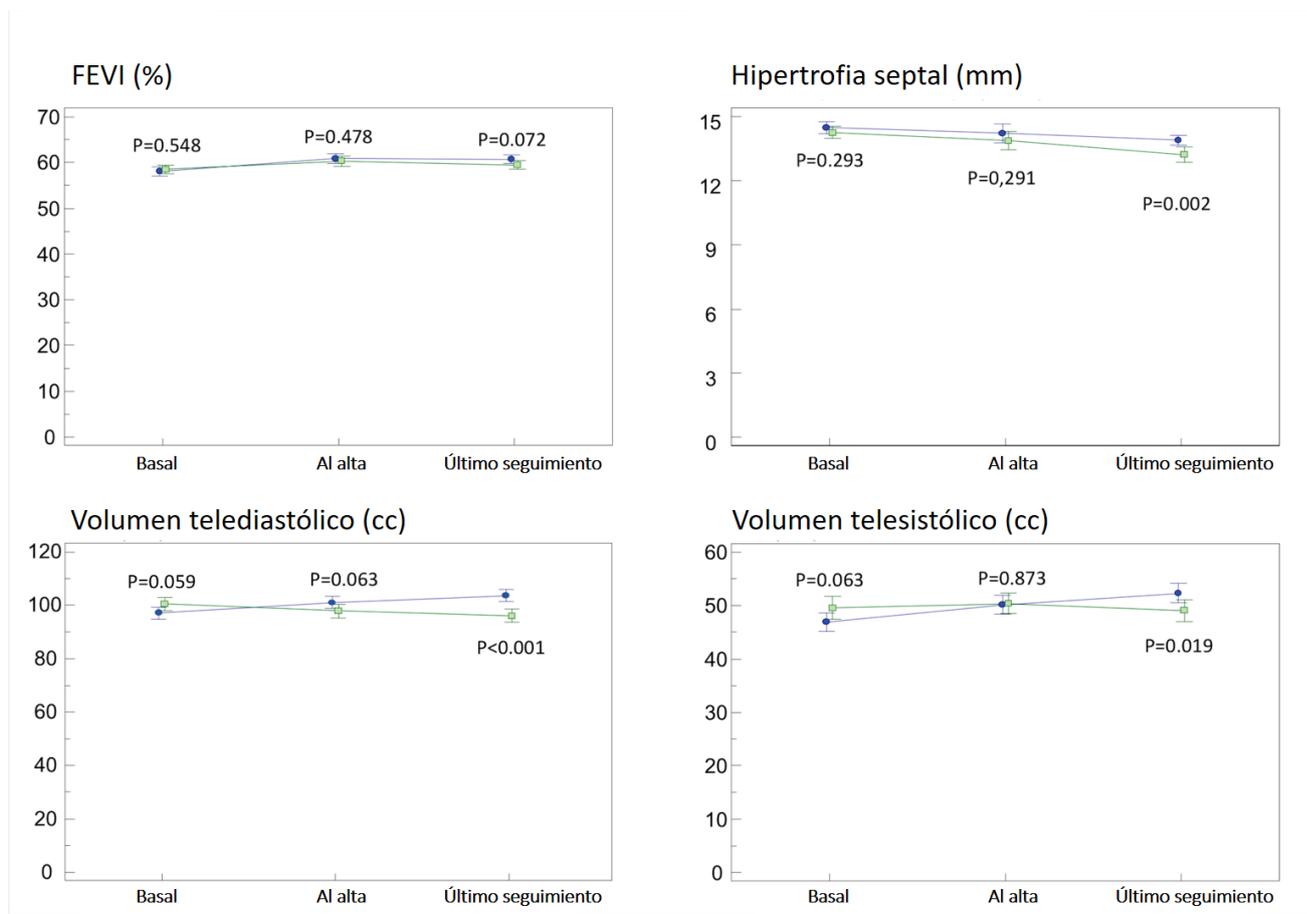


Figura 2.3

5.3 Inhibición del sistema renina-angiotensina tras el recambio valvular aórtico trans-catéter en pacientes con enfermedad multivalvular

La definición de enfermedad multivalvular no está clara y varía en la literatura. La más extendida es la presencia de enfermedad valvular moderada o severa que afecta al menos a dos válvulas cardíacas. Esta entidad no es infrecuente, y su prevalencia varía según registros entre el 8.6 (29) y el 15 % (30), y se relaciona con un peor pronóstico (31, 32). Apenas se dispone de evidencia acerca el mejor tratamiento para la enfermedad multivalvular, pero en general, se recomienda el tratamiento de todas las valvulopatías moderadas o severas (12, 13). Teniendo en cuenta la mayor mortalidad quirúrgica, y que la enfermedad multivalvular aparece con más frecuencia en pacientes añosos, las terapias percutáneas son especialmente prometedoras.

La estenosis aórtica es la valvulopatía más frecuentemente tratada y cada vez con más frecuencia con implante de TAVI. Se asocia, en un porcentaje importante cercano al 60%, con algún grado de insuficiencia mitral o tricuspídea (44, 79) y la persistencia de éstas, con un peor pronóstico (42, 44, 79). En éste ámbito, nunca se ha estudiado el papel de un tratamiento farmacológico. Recientemente, en el estudio retrospectivo RASTAVI (el cual forma parte del presente trabajo de Tesis Doctoral), se relacionó la toma de inhibidores del SRAA con mejor remodelado y un menor número de eventos cardiovasculares, incluyendo la muerte cardíaca, en pacientes que recibían implante de TAVI por una estenosis aórtica severa (59, 80). Tras este estudio, nace la idea de estudiar la influencia de dicho grupo farmacológico en pacientes que reciben TAVI y que además, presentan enfermedad moderada o severa en alguna otra válvula.

Población con enfermedad multivalvular.

Se observó enfermedad multivalvular en un 14.3% de los pacientes de nuestro registro, cuyas características se presentan en la tabla 3.1. La valvulopatía asociada a la estenosis aórtica con más frecuencia fue la insuficiencia mitral (9.9%), seguida de la insuficiencia tricuspídea (2.0%). Se trata de una población añosa, con una edad media de 80.8 ± 7.1 años, y con un género balanceado con un 54.3% de mujeres.

TABLA 3.1- Características basales, intrahospitalaria y de seguimiento de la población global y según la presencia o no de enfermedad multivalvular.				
	Población global n=2747	Multivalvular n=393 (14.3%)	No multivalvular n=2354 (85.7%)	p-value*
Características basales:				
Sexo (hombres %)	1255 (45.7)	168 (42.7)	1087 (46.2)	0.207
Edad (años)	80.8±7.1	80.69±8.13	80.76±6.83	0.850
Diabetes (n, (%))	946(34.4)	119 (30.3)	827 (35.1)	0.061
Hipertensión (n, (%))	2228 (81.1)	305 (77.6)	1923 (81.7)	0.056
Enfermedad coronaria (n, (%))	908 (36.6)	111 (31.7)	797 (37.4)	0.040
Enfermedad renal crónica (n, (%))	1068 (39.5)	156 (40.9)	912 (39.3)	0.541
EPOC (n, (%))	632 (23)	75 (19.1)	557 (23.7)	0.046
Cirugía valvular previa (n, (%))	152 (7.6)	42 (13.4)	110 (6.5)	<0.001
Enfermedad arterial periférica (n, (%))	297 (12.0)	31 (8.8)	266 (12.5)	0.046
Ictus previo /AIT (n, (%))	281 (11.4)	41 (11.6)	240 (11.3)	0.851
Fibrilación auricular previa (n, (%))	833 (30.3)	153 (38.9)	680 (28.9)	<0.001
STS score (%)	6.66±5.48	8.64±7.33	6.41±5.15	<0.001
Euroscore II	5.84±5.48	8.4±7.55	5.57±5.14	<0.001
LogEuroscore	17.29±12.11	20.14±14.11	16.80±11.68	<0.001
NYHA 3-4 (n, (%))	1526 (62.7)	229 (65.6)	1297 (62.3)	0.231
Parámetros ecocardiográficos basales:				
Fracción eyección del ventrículo izquierdo (%)	58±13.8	53.24±15.06	58.7±13.35	<0.001
Volumen telediastólico (ml)	98.65±30.43	106.38±37.11	97.36±28.97	<0.001
Hipertrofia septal (mm)	14.45 ± 3.11	13.92±3.19	14.56±3.08	0.002
Insuficiencia aórtica III-IV (n, (%))	336 (12.7)	63 (16.3)	273 (12.1)	0.024
Área valvular aórtica (cm ²)	0.67 ± 0.19	0.66±0.20	0.67±0.19	0.524
Gradiente transaórtico medio (mmHg)	47.9 ± 15.6	48.22±17.67	47.77±15.18	0.644
Resultados intrahospitalarios:				
Muerte en el procedimiento (n, (%))	20 (0.9)	3 (0.8)	17 (0.9)	0.999
Muerte hospitalaria (n, (%))	82 (3.0)	20 (5.1)	62 (2.6)	0.008
Días en UCI (días)	2[1-3]	2[1-4]	2[1-3]	0.032
Estancia hospitalaria (días)	6[5-9]	7[5-11]	6[5-9]	0.036
Medicación al alta:				
Ácido acetilsalicílico (n, (%))	1710 (72.5)	236 (71.3)	1474 (72.7)	0.592
Clopidogrel (n, (%))	1503 (63.7)	184 (55.3)	1319 (65.0)	0.001
Inhibidores de la vitamina K (n, (%))	594 (25.2)	75 (22.5)	519 (25.6)	0.224
NACOs (n, (%))	242 (14.7)	57 (24.3)	185 (13.1)	0.001
Inhibidores del SRAA (n, (%))	1603(58.4)	255 (64.9)	(1348 (57.3)	0.005
Betabloqueantes (n, (%))	865 (36.9)	124 (38.4)	741 (36.6)	0.547
Eventos clínicos en 1 año:				
Mortalidad al año (n, (%))	242 (8.8)	45 (11.5)	198 (8.4)	0.046
Fibrilación auricular de novo (n, (%))	518 (27.2)	108 (34.8)	410 (25.7)	0.001

Reingreso por insuficiencia cardiaca (n, (%))	279 (56.9)	49 (69.0)	230 (54.9)	0.026
NYHA 3-4 (n, (%))	147 (11.1)	28 (15.8)	119 (10.3)	0.030
Eventos cerebrovasculares (n, (%))	102 (3.7)	12 (3.1%)	90 (3.8)	0.455
Parámetros ecocardiográficos al año:				
Fracción eyección del ventrículo izquierdo (%)	59.60±11.14	57.76±12.40	59.91±10.88	0.009
Volumen telediastólico (ml)	98.33±29.96	103.31±34.88	97.54±29.04	0.005
Hipertrofia septal (mm)	13.55±3.23	14.42±3.98	13.39±3.04	0.001
Insuficiencia aórtica III-IV (n, (%))	142 (7.7)	27 (9.5)	115 (7.4)	0.220
Insuficiencia mitral III-IV (n, (%))	208 (14.4)	68 (27.6)	140 (11.7)	<0.001
Insuficiencia tricuspídea III-IV (n, (%))	125 (21.6)	23 (37.7)	102 (19.7)	0.001
Área valvular aórtica (cm ²)	1.66±0.77	1.61±0.48	1.68±0.83	0.297
Gradiente transaórtico medio (mmHg)	9.68±5.43	9.59±5.00	9.69±5.49	0.767

Se comparó la población con enfermedad multivalvular con el resto del registro, como se muestra en la tabla **3.1**. Los pacientes con enfermedad multivalvular presentaban con más frecuencia insuficiencia cardiaca (93.1% vs 87.9%, p=0.002), cirugía cardiaca previa (18.1% vs 12.7%, p=0.006) y FA (38.9% vs 28.9%, p<0.001). Presentaban, además, peor FEVI y mayores volúmenes telediastólicos. Este grupo recibía inhibidores del SRAA con más frecuencia (64.9% vs 57.3%, p=0.005). La mortalidad intrahospitalaria y al año fueron mayores en pacientes con enfermedad multivalvular (5.1% vs 2.6%, p=0.008 y 11.5% vs 8.4%, p=0.046, respectivamente); **Figura 3.1**.

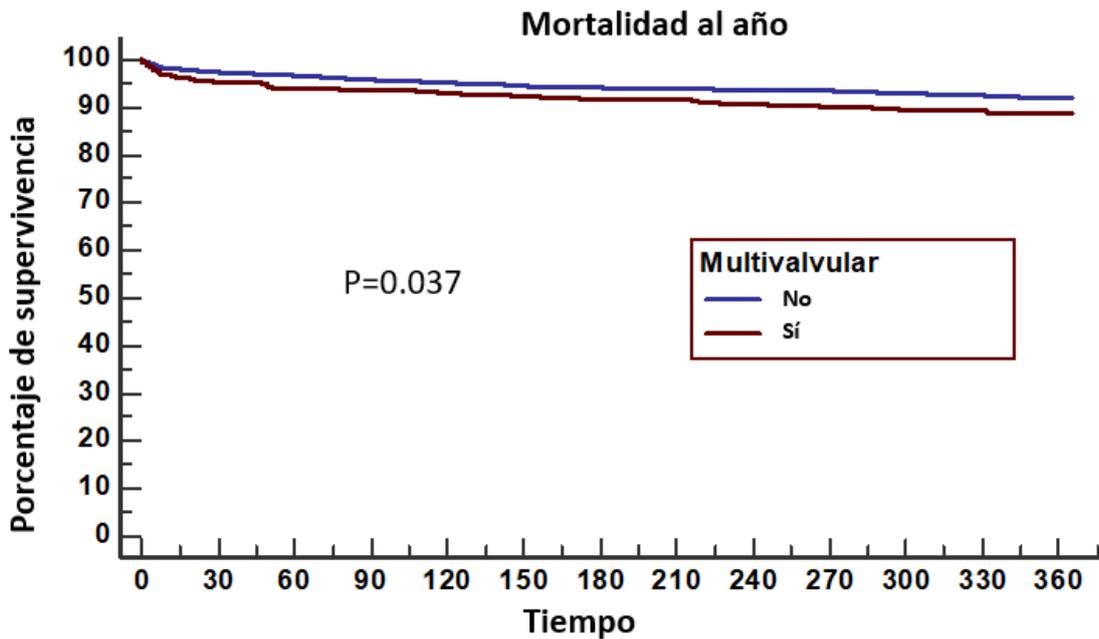


Figura 3.1

El grupo de pacientes con estenosis aórtica e insuficiencia mitral tenían unas características basales similares al resto de pacientes, diferenciándose en una tasa mayor de insuficiencia cardíaca, una menor FEVI y unos mayores volúmenes ventriculares. Aunque sí presentaban scores de riesgo quirúrgico más altos, los eventos tras el procedimiento fueron similares. El grupo de pacientes con estenosis aórtica e insuficiencia tricuspídea se diferenciaban del resto de pacientes por una tasa mayor de FA y de cirugía cardíaca previa. Precisarón ingresos hospitalarios y en UCI más prolongados y presentaron mayor mortalidad intrahospitalaria (9.1% vs 2.9%; $p = 0.023$).

Efecto de los inhibidores del SRAA en enfermedad multivalvular

Las diferencias entre los pacientes con enfermedad multivalvular que recibían inhibidores del SRAA y lo que no, se muestran en la tabla [3.2](#). En el grupo que sí los recibían era más frecuente la insuficiencia cardíaca (95.7% vs 88.4%, $p=0.006$) y la hipertensión (81.2% vs 71.0%, $p=0.021$), sin hallarse otras diferencias en cuanto a comorbilidades o riesgo quirúrgico estimado. Presentaban menor FEVI (51.9 ± 15.6 vs 55.7 ± 13.8 $p=0.013$) y mayores volúmenes telediastólicos. En cuanto a los eventos en el seguimiento, previo al ajuste, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos y la mortalidad fue similar (11.8% vs 10.9%, $p=0.790$).

Tabla 3.2 - Características basales, intrahospitalaria y de seguimiento de la población con enfermedad multivalvular según el uso de inhibidores del SRAA al alta			
	Enf Multivalvular con Inhibidores del SRAA n=255 (64.9%)	Enf Multivalvular sin Inhibidores del SRAA n=138 (35.1%)	p-value
Características basales:			
Sexo (hombres %)	114 (44.7)	54 (39.1)	0.286
Edad (años)	80.83±7.70	80.44±8.89	0.654
Diabetes (n, (%))	80 (31.4)	39 (28.3)	0.522
Hipertensión (n, (%))	207 (81.2)	98 (71.0)	0.021
Enfermedad coronaria (n, (%))	75 (31.8)	36 (31.6)	0.970
Enfermedad renal crónica (n, (%))	101 (40.6)	55 (41.7)	0.835
EPOC (n, (%))	43 (16.9)	32 (23.2)	0.128
Cirugía cardíac previa (n, (%))	39 (17)	24 (20.2)	0.471
Cirugía valvular previa (n, (%))	30 (14.4)	12 (11.4)	0.472
Enfermedad arterial periférica (n, (%))	23 (9.8)	8 (6.8)	0.341
Ictus previo /AIT (n, (%))	24 (10.3)	17 (14.4)	0.252
Fibrilación auricular previa (n, (%))	96 (37.6)	57 (41.3)	0.478
STS score (%)	8.66±7.35	8.63±7.36	0.981
Euroscore II	9.01±8.09	7.59±6.73	0.248
LogEuroscore	20.61±14.58	19.29±13.22	0.377
NYHA 3-4 (n, (%))	148 (63.5)	81 (69.8)	0.243
Parámetros ecocardiográficos basales:			
Fracción eyección del ventrículo izquierdo (%)	51.90±15.58	55.72±13.77	0.013
Volumen telediastólico (ml)	110.83±39.87	97.69±29.26	<0.001
Hipertrofia septal (mm)	13.61±3.32	14.59±2.80	0.017
Insuficiencia aórtica III-IV (n, (%))	39 (15.4)	24 (17.9)	0.527
Área valvular aórtica (cm ²)	0.67±0.20	0.65±0.20	0.240
Gradiente transaórtico medio (mmHg)	46.94±15.90	50.64±20.447	0.052
Resultados intrahospitalarios:			
Muerte en el procedimiento (n, (%))	1 (0.4)	2 (1.6)	0.283
Muerte hospitalaria (n, (%))	11 (4.3)	9 (6.5)	0.342
Días en UCI (días)	2[1-3]	3[1-5]	0.157
Estancia hospitalaria (días)	7[4.6-11]	7[5-12]	0.405
Medicación al alta:			
Ácido acetilsalicílico (n, (%))	164 (72.6)	72 (68.6)	0.440
Clopidogrel (n, (%))	115 (50.4)	69 (65.7)	0.009
Inhibidores de la vitamina K (n, (%))	41 (18.1)	34 (32.1)	0.004
NACOs (n, (%))	53 (32.3)	4 (5.6)	<0.001
Betabloqueantes (n, (%))	90 (41.1)	34 (32.7)	0.147
Eventos clínicos en 1 año:			
Mortalidad al año. (n, (%))	30 (11.8)	15 (10.9)	0.790

Fibrilación auricular de novo (n, (%))	76 (38.6)	32 (28.3)	0.068
Reingreso por insuficiencia cardiaca (n, (%))	39 (72.2)	10 (58.8)	0.297
NYHA 3-4 (n, (%))	20 (16.1)	8 (15.1)	0.863
Eventos cerebrovasculares (n, (%))	4 (1.6)	8 (5.8)	0.029
Parámetros ecocardiográficos al año:			
Fracción eyección del ventrículo izquierdo (%)	56.74±13.17	60.41±9.71	0.014
Volumen telediastólico (ml)	103.88±37.62	102.12±28.43	0.672
Hipertrofia septal (mm)	14.50±4.41	14.21±2.66	0.513
Insuficiencia aórtica III-IV (n, (%))	20 (10.1)	7 (8.1)	0.605
Insuficiencia mitral III-IV (n, (%))	48 (27.0)	20 (29.4)	0.701
Insuficiencia tricuspídea III-IV (n, (%))	16 (39.0)	7 (35.0)	0.761
Área valvular aórtica (cm ²)	1.55±0.49	1.82±0.38	0.002
Gradiente transaórtico medio (mmHg)	9.69±5.07	9.33±4.84	0.596

Tras el ajuste hecho mediante el método IPTW, se analizaron diferencias en dos grupos de pacientes comparables entre sí, cuya diferencia era la toma de inhibidores del SRAA, como se muestra en la **tabla 3.3**. En el grupo que no recibía inhibidores del SRAA se vio mayor hipertrofia septal y peor clase funcional, pero no se encontraron diferencias en eventos cardiovasculares, ni en mortalidad, aunque sí una diferencia absoluta (13.3 vs 17.9%, $p=0.354$).

Tabla 3.3 – Comparación ajustada por IPTW de características basales, intrahospitalaria y de seguimiento de la población con enfermedad multivalvular según el uso de inhibidores del SRAA al alta			
	Enf Multivalvular sin Inhibidores del SRAA N=130.8	Enf Multivalvular con Inhibidores del SRAA N=133.2	p-value
Características basales:			
Sexo (hombres %)	35.2%	44.4%	0.152
Edad (años)	81.28±8.18	80.92±7.85	0.428
Diabetes (n, (%))	29.3%	34.8%	0.373
Hipertensión (n, (%))	77.0%	80.2%	0.554
Enfermedad coronaria (n, (%))	43.6%	42.0%	0.549
Enfermedad renal crónica (n, (%))	50.5%	43.2%	0.372
EPOC (n, (%))	21.1%	20.58%	0.688
Cirugía cardiac previa (n, (%))	16.9%	18.0%	0.292
Cirugía valvular previa (n, (%))	10.1%	13.3%	0.483
Enfermedad arterial periférica (n, (%))	9.8%	9.7%	0.920
Ictus previo /AIT (n, (%))	20.0%	9.7%	0.026
Fibrilación auricular previa (n, (%))	44.0%	41.5%	0.297
STS score (%)	9.83±7.58	8.25±6.17	0.275
Euroscore II	8.37±7.37	8.95±7.90	0.549
LogEuroscore	20.47±12.52	23.47±14.92	0.204
NYHA 3-4 (n, (%))	72.2%	58.7%	0.010
Parámetros ecocardiográficos basales:			
Fracción eyección del ventrículo izquierdo (%)	54.11±14.15	53.64±14.93	0.614
Volumen telediastólico (ml)	99.42±27.87	110.38±39.86	0.006
Hipertrofia septal (mm)	14.19±2.82	13.15±3.21	0.011
Insuficiencia aórtica III-IV (n, (%))	20.0%	12.2%	0.160
Insuficiencia mitral III-IV (n, (%))	67.6%	53.4%	0.036
Insuficiencia tricuspídea III-IV (n, (%))	12.2%	10.4%	0.680
Área valvular aórtica (cm ²)	0.65±0.19	0.67±0.19	0.402
Gradiente transaórtico medio (mmHg)	47.33±15.64	46.14±15.18	0.640
Resultados intrahospitalarios:			
Muerte en el procedimiento (n, (%))	3.6%	0.4%	0.192
Muerte hospitalaria (n, (%))	9.3%	4.0%	0.147
Días en UCI (días)	4.10±4.3	2.99±3.21	0.036
Estancia hospitalaria (días)	7.48±7.40	8.92±7.84	0.153
Medicación al alta:			
Ácido acetilsalicílico (n, (%))	70.0%	71.5%	0.868
Clopidogrel (n, (%))	71.8%	52.7%	0.009
Inhibidores de la vitamina K (n, (%))	29.7%	13.2%	0.009
NACOs (n, (%))	5.1%	35.5%	<0.001

Betabloqueantes (n, (%))	34.0%	43.2%	0.285
Eventos clínicos en 1 año:			
Mortalidad al año. (n, (%))	17.9%	13.3%	0.354
Fibrilación auricular de novo (n, (%))	12.1%	11.1%	0.901
Reingreso por insuficiencia cardiaca (n, (%))	37.5%	40.5%	0.736
NYHA 3-4 (n, (%))	16.5%	16.9%	0.638
Eventos cerebrovasculares (n, (%))	2.5%	1.6%	0.646
Parámetros ecocardiográficos al año:			
Fracción eyección del ventrículo izquierdo (%)	61.06±8.54	57.25±13.01	0.040
Volumen telediastólico (ml)	105.80±25.89	104.19±36.28	0.925
Hipertrofia septal (mm)	13.45±2.59	14.91±4.64	0.011
Insuficiencia aórtica III-IV (n, (%))	6.1%	9.0%	0.552
Insuficiencia mitral III-IV (n, (%))	14.0%	20.9%	0.294
Insuficiencia tricuspídea III-IV (n, (%))	34.3%	39.3%	0.843
Área valvular aórtica (cm ²)	1.70±0.43	1.47±0.50	0.013
Gradiente transaórtico medio (mmHg)	8.13±4.70	9.19±4.85	0.076

Cuando se analizó el efecto de los inhibidores del SRAA en el grupo específico de pacientes con insuficiencia mitral, tampoco se objetivó un mejor pronóstico o una disminución de eventos. En el grupo de insuficiencia tricuspídea, sí parece haber un beneficio pronóstico.

Predictores de mortalidad en pacientes con enfermedad multivalvular

Los principales factores de mortalidad en la población con enfermedad multivalvular se muestran en la tabla 3.4. De entre las características basales destacan la edad (83.4±6.3 vs 80.3±8.3 años; p=0.032), la existencia de FA previa (60 vs 36.2%; p=0.002) y la fragilidad (24.4 vs 8.6%; p=0.003). Respecto a los predictores de mortalidad quirúrgica, sólo el LogEuroSCORE demostró predecir adecuadamente la mortalidad (26.2±19.6 vs 19.4±13.1, p=0.026). Tras el procedimiento, se relacionaron con mayor mortalidad la sepsis (34.6 vs 5.8%, p<0.001), las complicaciones vasculares mayores (15.6 vs 6.3%, p=0.036), los eventos cerebrovasculares (8.9 vs 1.2%, p=0.008), y la FA de nueva aparición (17.6 vs 5.7%, p=0.021). Se realizó un análisis de la influencia de la toma de inhibidores del SRAA según la enfermedad valvular presente (**figura 3.2**).

Tabla 3.4 – Predictores de mortalidad al año en pacientes con enfermedad multivalvular			
	Mortalidad al año n=45 (11.4%)	Supervivencia al año n=348 (88.5%)	p-value
Características basales:			
Sexo (hombres %)	23 (51.1)	145 (41.7)	0.228
Edad (años)	83.4±6.33	80.34±8.28	0.019
Diabetes (n, (%))	14 (31.1)	105 (30.2)	0.897
Hipertensión (n, (%))	36 (80.0)	269 (77.3)	0.683
Enfermedad coronaria (n, (%))	11 (27.5)	100 (32.3)	0.543
Enfermedad renal crónica (n, (%))	19 (42.2)	137 (40.8)	0.853
EPOC (n, (%))	9 (20.0)	66 (19.0)	0.868
Cirugía cardíac previa (n, (%))	7 (16.3)	56 (18.4)	0.740
Enfermedad arterial periférica (n, (%))	6 (13.3)	25 (8.1)	0.259
Ictus previo /AIT (n, (%))	8 (17.8)	33 (10.7)	0.170
Fibrilación auricular previa (n, (%))	27 (60.0)	126 (36.2)	0.002
STS score (%)	11.13±8.77	8.30±7.07	0.090
Euroscore II	12.16±11.13	7.71±6.51	0.068
LogEuroscore	26.24±19.56	19.36±13.08	0.026
NYHA 3-4 (n, (%))	28 (62.2)	201 (66.1)	0.608
Parámetros ecocardiográficos basales:			
FEVI (%)	53.40 ±15.49	53.22±15.03	0.941
Volumen telediastólico (ml)	108.12±47.74	106.15±35.56	0.795
Hipertrofia septal (mm)	13.48±2.93	13.98±3.23	0.386
Insuficiencia aórtica III-IV (n, (%))	10 (22.2)	53 (15.5)	0.251
Insuficiencia mitral III-IV (n, (%))	27 (60.0)	236 (68.2)	0.270
Insuficiencia tricuspídea III-IV (n, (%))	9 (20.0)	43 (12.4)	0.154
Área valvular aórtica (cm ²)	0.61±0.22	0.67±0.20	0.049
Gradiente transaórtico medio (mmHg)	46.59±16.38	48.41±17.83	0.533
Resultados intrahospitalarios:			
Muerte en el procedimiento (n, (%))	3 (7.5)	0 (0.0)	0.001
Muerte hospitalaria (n, (%))	20 (44.4)	0 (0.0)	<0.001
Sepsis	9 (34.6)	9 (5.8)	<0.001
Eventos cerebrovasculares (n, (%))	4 (8.9)	4 (1.2)	0.008
Medicación al alta:			
Ácido acetilsalicílico (n, (%))	20 (64.5)	216 (72.0)	0.381
Clopidogrel (n, (%))	18 (58.1)	166 (55.0)	0.741
Inhibidores de la vitamina K (n, (%))	6 (19.4)	69 (22.8)	0.658
NACOs (n, (%))	3 (13.6)	54 (25.4)	0.222
Betabloqueantes (n, (%))	11 (45.8)	113 (37.8)	0.436

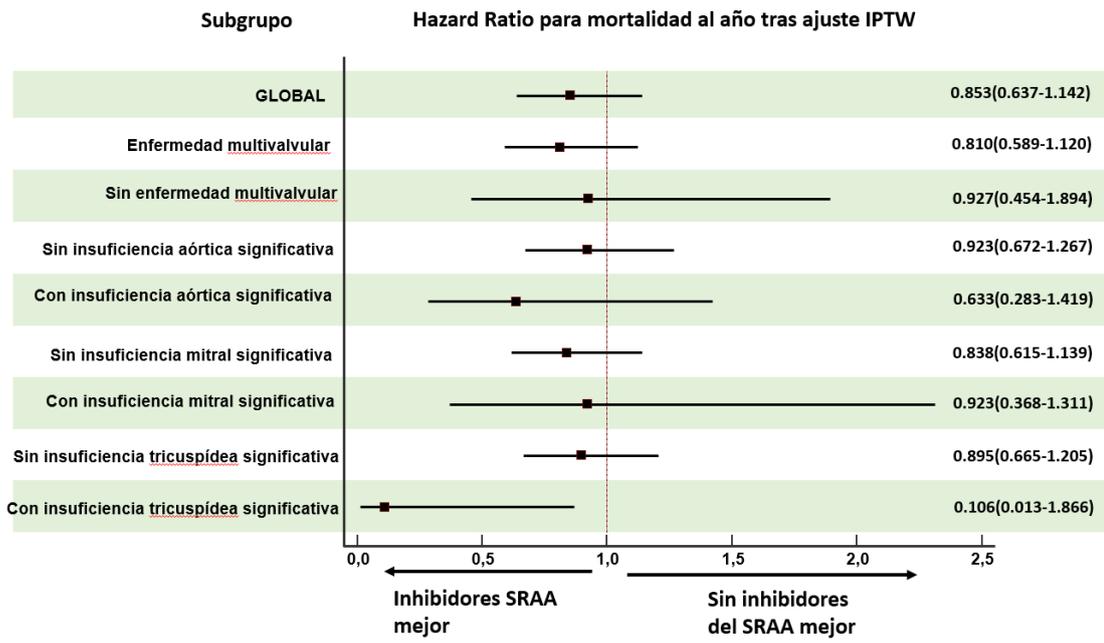


Figura 3.2

6. *Discusión*

La estenosis aórtica supone la principal valvulopatía en nuestro medio (2-4), con una incidencia en aumento debido al envejecimiento de la población y a una mayor esperanza de vida (4-5). El desarrollo de técnicas de sustitución valvular aórtica a través de catéter permitió, en un inicio, tratar a pacientes con riesgo quirúrgico inasumible. Además, los beneficios derivados de esta técnica sumados a estudios aleatorizados posteriores, han permitido su uso en pacientes con riesgo quirúrgico alto e intermedio y, actualmente, se está empezando a generar evidencia en riesgo quirúrgico bajo (20, 21, 23, 24, 50). La novedad de estas técnicas ha hecho que en los últimos años haya sido necesario un enorme esfuerzo en el ámbito de la investigación para optimizar indicaciones, seleccionar adecuadamente los pacientes y estudiar tratamientos.

En el momento actual, dos de los puntos más importantes en el campo del tratamiento de la estenosis aórtica con recambio valvular a través de catéter y para los cuales no disponemos de evidencia firme son: el tratamiento más adecuado de la enfermedad multivalvular y el tratamiento farmacológico tras el implante de TAVI.

Como veremos a continuación en los diferentes apartados, el presente Proyecto de Tesis Doctoral suma evidencia para una mejor selección de los pacientes con enfermedad multivalvular, para conocer el tratamiento farmacológico más adecuado tras el recambio valvular en todos los pacientes y, además, específicamente en aquellos con enfermedad multivalvular.

6.1 Validación prospectiva del Multivalvular Score para predecir la evolución de la insuficiencia mitral en pacientes con estenosis aórtica tratados con TAVI.

Por trabajos previos, ya sabemos que los pacientes candidatos a TAVI por estenosis aórtica severa tienen con frecuencia una insuficiencia mitral asociada, en muchos casos en grado mayor a moderado. Esto es debido fundamentalmente al aumento de presión intraventricular consecuencia del enorme aumento de poscarga que supone la estenosis aórtica y a una afectación degenerativa de la válvula mitral debido a la edad. Conociendo la etiología, es fácil comprender que al disminuir dicha poscarga con el tratamiento de la estenosis aórtica, y con ello reducir la presión intraventricular, disminuye en algún grado la insuficiencia mitral.

Ser capaces de predecir en qué pacientes la insuficiencia mitral se reducirá es fundamental, por varios aspectos. En primer lugar, teóricamente en un paciente con una valvulopatía moderada o severa, sumada a la estenosis aórtica severa, estaría indicado el tratamiento de ambas válvulas. Esto, como ya hemos visto, se relaciona con un aumento muy importante de la mortalidad. Siendo capaces de predecir en qué pacientes la insuficiencia mitral se reducirá, podremos evitar un tratamiento innecesario sobre dicha válvula. Por el contrario, en pacientes con alta probabilidad de persistencia, debemos buscar una estrategia terapéutica que consiga un tratamiento más completo de la enfermedad multivalvular.

Sumado a todo ello, sabemos que la persistencia de la insuficiencia mitral se relaciona con un peor pronóstico, y nos permitiría identificar pacientes con mayor riesgo de morbimortalidad tras el implante de la TAVI.

Hasta el momento de publicación por parte de nuestro grupo del trabajo en el que se desarrollaba el *Multivalvular Score*, no existía una herramienta que permitiese predecir la evolución de la insuficiencia mitral. Se conocían varios predictores de la misma, pero nunca se habían unido para conformar una única herramienta. El *Multivalvular Score* es, por lo tanto, el primer *score* con capacidad predictiva en este aspecto. Hasta este momento, sólo se disponían de *scores* de riesgo quirúrgico que permitían estimar el riesgo

de sustitución de las dos válvulas, pero no eran útiles para seleccionar pacientes que se podrían beneficiar de enfoques más conservadores.

Además de ser una herramienta innovadora, es accesible a cualquier clínico que lo desee, de manera gratuita, lo que facilita la expansión de su uso. No obstante, al haberse realizado con un grupo de pacientes concretos, su validez externa era limitada. Por este motivo se realizó la presente validación prospectiva.

Los resultados muestran una aceptable capacidad de predicción en la muestra de validación, sobre todo en lo que a sensibilidad se refiere, aunque es cierto que la especificidad ha sido notablemente menor a la muestra inicial. No obstante, esta validación abre la puerta a un uso más extenso que servirá para mejorar su exactitud, y a su desarrollo para su futuro uso en la afectación de otras válvulas (48, 49).

En resumen, podemos concluir que el *Multivalvular Score* es la primer herramienta disponible, de acceso gratuito, que tiene capacidad de predecir la evolución de la insuficiencia mitral moderada o severa concomitante, en pacientes con estenosis aórtica severa a los que se les implantará una TAVI. Esto permite mejorar la estrategia terapéutica y aporta información pronóstica.

6.2 Inhibición del sistema renina-angiotensina tras el recambio valvular aórtico trans-catéter

La hipertrofia y la fibrosis en la estenosis aórtica severa son parte de su fisiopatología y condicionan el pronóstico. Aunque el implante de TAVI es la estrategia preferida en los pacientes con más edad, más comorbilidad, o disfunción ventricular, actualmente no está recomendado el uso de ningún tratamiento farmacológico que busque prevenir o revertir dicha hipertrofia o fibrosis, como podrían ser los inhibidores del SRAA. Es más, su uso, en muchos casos, se evita ante el potencial riesgo de hipotensión o empeoramiento de la función renal. Este trabajo busca aclarar si hay un papel para los inhibidores del SRAA y el mecanismo que pueda justificar su potencial efecto beneficioso. Los principales hallazgos de este estudio son:

1.- La inhibición del SRAA tras el implante de TAVI no afectó a corto ni medio plazo la mortalidad global, pero sí se asoció de manera independiente con menor incidencia de mortalidad cardiovascular.

2.- El uso de inhibidores del SRAA se asoció con una mayor reducción de los volúmenes ventriculares y de la hipertrofia en los estudios ecocardiográficos de los seguimientos a medio plazo.

3.- Aunque no se pudo estudiar una mejoría en la fibrosis, hay datos que apuntan a la existencia de un remodelado adverso, como son la reducción en la tasa de FA y de reingresos.

Trabajos previos muestran que la hipertrofia celular y la fibrosis miocárdica aumentan a medida que lo hace la severidad de la estenosis aórtica, incluso en pacientes asintomáticos (26). Después del tratamiento de la estenosis, una parte de la hipertrofia celular y de la fibrosis intersticial difusa revierte, mientras que la fibrosis focal medida mediante el realce tardío de gadolinio no sufre ningún cambio al año del tratamiento (26, 28, 56). Estos estudios muestran que la estenosis aórtica no es una enfermedad limitada a la válvula, sino que afecta también al miocardio, por lo que es necesario plantear tratamiento sobre éste. La angiotensina II es uno de los estímulos de la fibrosis (55, 57) mediante la inducción de la activación de los fibroblastos, la proliferación y el exceso de la producción de colágeno que se acumula en la matriz extracelular (55, 66). Por ello, se plantea la posibilidad del uso de inhibidores del SRAA para prevenir y tratar la fibrosis miocárdica en pacientes con estenosis aórtica severa.

Analizando las características de la población incluida en el estudio, vemos que los pacientes que son tratados con inhibidores del SRAA tras el implante de TAVI son pacientes de mayor riesgo cardiovascular. Tras ajustar por las diferencias basales, la inhibición del SRAA muestra un beneficio claro en la mortalidad cardiovascular, en los eventos cerebrovasculares, en la clase funcional y en el número de reingresos. Estos beneficios se ven en el seguimiento, tanto a corto plazo (1 año), como a medio plazo (3 años). Esto va a favor de asumir que los efectos positivos de los inhibidores del SRAA se mantienen a largo plazo.

Nuestro trabajo va en la misma línea que otro reciente, en el que se ha visto que el uso de inhibidores del SRAA reduce la mortalidad y disminuye el riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes tras el alta hospitalaria a corto plazo (58) y que disminuye la

mortalidad a largo plazo (59). Además, nuestro trabajo sugiere un efecto positivo en el remodelado del ventrículo izquierdo, con disminución de los volúmenes y grosores, que podría ser consecuencia de una alteración fenotípica de los fibroblastos, de una mayor apoptosis de los fibroblastos cardiacos y de una reducción de la presión arterial, entre otros mecanismos (55)

Existen modelos experimentales previos (60-63) que confirman la reducción de la fibrosis miocárdica (64, 65) con la inhibición del SRAA, pero se sigue investigando aún en pacientes tras implante de TAVI (43). Además, a día de hoy, no tenemos conocimiento si existen diferencias entre los distintos fármacos que inhiben el SRAA y que actúan sobre sus distintos niveles. En nuestro análisis por subgrupos no encontramos ninguna diferencia.

Apenas existen datos de la influencia de los inhibidores del SRAA sobre los parámetros ecocardiográficos. En nuestro estudio, observamos una mejoría en varios parámetros como son la reducción de los volúmenes del ventrículo izquierdo y reducción del grosor septal. Esto podría traducir un remodelado inverso tras la eliminación del exceso de poscarga tras el tratamiento de la estenosis.

Aunque hay trabajos previos que sugieren un beneficio de la inhibición del SRAA tras el implante de TAVI (58, 59) en el primer año, no aportan datos del seguimiento a más largo plazo, ni del mecanismo que podría justificar este beneficio. Este trabajo sugiere un doble mecanismo positivo: en primer lugar, un efecto beneficioso global, con estabilización o reducción del riesgo cardiovascular por una disminución de la aparición de FA (que recientemente se ha demostrado que afecta a la mortalidad (67)), eventos cerebrovasculares y reingresos. En segundo lugar, un efecto beneficioso sobre el remodelado del ventrículo izquierdo, demostrado por una reducción de los volúmenes ventriculares, ya que no se pudo estudiar la fibrosis por ausencia de estudios de resonancia magnética cardiaca.

6.3 Impacto de los inhibidores del sistema renina angiotensina en los pacientes con enfermedad multivalvular

Los principales hallazgos en este análisis son cuatro:

- 1.- Más del 14% de los pacientes tratados con implante de TAVI presentan enfermedad multivalvular, siendo la insuficiencia mitral moderada o severa la valvulopatía más frecuente.
- 2.- La enfermedad multivalvular se asocia a una mayor tasa de insuficiencia cardiaca, peor remodelado ventricular izquierdo y mayor mortalidad.
- 3.- El uso de inhibidores del SRAA no se asoció a una reducción de la severidad de las valvulopatías concomitantes.
- 4.- La insuficiencia tricuspídea, a diferencia de la mitral, se relacionó con mayor mortalidad en pacientes con enfermedad multivalvular. En este contexto, el uso de inhibidores del SRAA se asocia con una menor mortalidad a largo plazo.

Es conocido que en los pacientes con estenosis aórtica existe una hipertrofia celular progresiva, fibrosis intersticial y fibrosis focal, y que todo ello se relaciona con peor pronóstico (56). Aunque parte de dicha hipertrofia y de la fibrosis intersticial son reversibles tras tratar la estenosis aórtica, la fibrosis focal parece ser irreversible (26, 28, 56). En este sentido, se están investigando fármacos que favorezcan su disminución, como los inhibidores del SRAA (62, 63). Recientemente, se ha sugerido que el uso de estos fármacos puede reducir la mortalidad cardiaca y tener un efecto protector global a través de un remodelado ventricular adecuado (80).

Se ha sugerido una nueva clasificación de la estenosis aórtica (25) en base al grado de afectación cardiaca global, en 5 estadios: estadio 0, con afectación únicamente valvular; estadio 1, con hipertrofia del ventrículo izquierdo, con disfunción diastólica o sistólica; estadio 2, con dilatación auricular, FA o insuficiencia mitral moderada o severa; estadio 3, con hipertensión pulmonar o insuficiencia tricuspídea moderada o severa y estadio 4, con afectación del ventrículo derecho. De acuerdo con esta clasificación, la enfermedad multivalvular corresponde con un estadio más avanzado de la cardiopatía. Por ello, el

potencial efecto beneficioso de los inhibidores del SRAA puede estar condicionado por el grado de fibrosis indirectamente reflejado en la progresión de la enfermedad.

Respecto a la presencia de enfermedad multivalvular es posiblemente mayor de lo que sabemos por los registros quirúrgicos. La decisión de la estrategia terapéutica en estos pacientes es tomada por comités médico-quirúrgicos locales, sin una evidencia clara. Según nuestros hallazgos, sólo la edad y la fragilidad fueron las condiciones basales que se relacionaron con mortalidad, pero la mayor tasa de muerte en estos pacientes sugiere que precisan un tratamiento más completo de las válvulas enfermas, para poder beneficiarse del efecto potencial de los fármacos que buscan revertir el remodelado adverso. La aparición de nuevas técnicas para tratar de manera percutánea la válvula mitral y tricúspide, sugieren que en un futuro cercano se podrá ofertar un tratamiento integral a estos pacientes, y en ese momento, se podrá evaluar de manera adecuada el beneficio de los inhibidores del SRAA, como ya hemos hecho en los pacientes con estenosis aórtica aislada.

Existen diferencias entre la afectación mitral y tricuspídea. En primer lugar, existen datos contradictorios respecto a si la insuficiencia mitral se relaciona con una mortalidad mayor o no tras el implante de TAVI (34, 35, 81). Se ha asociado a un remodelado adverso en varios escenarios como la insuficiencia mitral primaria (82), la secundaria (83), o en el contexto de miocardiopatía isquémica (84). Aunque el uso de inhibidores del SRAA se ha asociado a un efecto beneficioso en pacientes con insuficiencia mitral isquémica (85, 86), no hay evidencia de dicho efecto en insuficiencia mitral de diferente etiología. Por otro lado, la insuficiencia tricuspídea es secundaria a enfermedad valvular izquierda en la mayoría de los casos y muchas veces se considera una fase muy avanzada de la enfermedad valvular aórtica. El aumento de la poscarga ventricular puede provocar un aumento de las presiones intraventriculares, y por ello, de la insuficiencia mitral. La hipertensión pulmonar secundaria a esto provoca una sobrecarga del ventrículo derecho, con dilatación y disfunción (87), dilatación anular y finalmente insuficiencia tricuspídea. Esto se ha relacionado con mayor mortalidad en pacientes tratados con TAVI (39-41, 42, 88). No obstante, existe controversia acerca de que la insuficiencia tricuspídea esté relacionada con mayor mortalidad de manera independiente, o sea un marcador pronóstico más. Probablemente exista un amplio rango de afectación, que no se comprende aún, y que influye de manera importante en el pronóstico.

7. *Limitaciones*

Todos los pacientes incluidos en los estudios que componen la presente tesis son procedentes de centros de referencia en sus áreas, de tercer nivel y alta complejidad y que, en general, tienen elevada experiencia en el implante de TAVI. Esto podría suponer una disminución de la validez externa de los hallazgos encontrados. Además, la inclusión de datos desde distintos centros por distintos investigadores, la realización e interpretación de las pruebas diagnósticas por distintos exploradores y la toma de decisiones terapéuticas por distintos equipos compromete la homogeneidad del estudio, principalmente en los aspectos más subjetivos.

Por otro lado, los tres estudios son observacionales con las limitaciones que ello conlleva.

Cada uno de los tres análisis presenta unas limitaciones específicas que adelante se detallan:

- En la validación prospectiva del *Multivalvular Score* hay varias limitaciones. En primer lugar, el número de pacientes incluido es únicamente de 144. Como limitaciones del propio diseño, el *score* usa una clasificación de la calcificación que no está validada ni aceptada universalmente, sino que fue propuesta por nuestro grupo en un trabajo previo, tal y como se especifica en el artículo. Además, otra de las variables es la categorización de la valvulopatía mitral como orgánica o funcional, lo que, al ser en gran parte subjetivo sin claros criterios objetivos, puede limitar la validez del *score*. Dentro de los propios resultados, aunque los hallazgos son similares a los descritos en trabajos anteriores, no se confirma el aumento de la mortalidad en el grupo con persistencia de la insuficiencia mitral, y éste hecho, confirmado en dichos trabajos, es un factor fundamental para la justificación de la importancia del estudio. Por otro lado, aunque la sensibilidad obtenida es comparable a la de la muestra original, la especificidad es menor y resta utilidad al *score* propuesto.
- Respecto al estudio del efecto de la inhibición del SRAA tras el implante de TAVI, aunque la recogida de información fue prospectiva, el estudio es retrospectivo. Para la selección de la población matcheada se realizó un ajuste por una serie de

factores que, no obstante, no permiten descartar sesgo de selección en su totalidad. Además, en la elaboración del propensity score, se tomaron en cuenta todas las variables que según los autores podrían influir en la toma de inhibidores del SRAA y en el pronóstico, aunque esto, evidentemente, resta validez externa en comparación con un estudio aleatorizado. En cuanto a la categorización de los pacientes en frágiles o no, ésta quedaba a criterio del propio centro de inclusión, ya que no hay unos criterios estandarizados para definir la fragilidad. Por ello, el impacto de la fragilidad en ambos grupos es desconocido, y su efecto confusor podría explicar porqué la edad no fue un factor predictor de mortalidad. Otra limitación fue que no se obtuvieron datos completos de la adherencia terapéutica al tratamiento en el seguimiento anual, ya que esto no estaba en el propio registro. Por último, el trabajo toma en cuenta el uso de inhibidores del SRAA tras el alta, no obstante, estos eran parte del tratamiento domiciliario previo en una proporción importante de los pacientes que no lo recibían al alta. Por lo tanto, el efecto del uso de inhibidores del SRAA previo al ingreso, y la influencia de su retirada o mantenimiento, no puede ser evaluada con este estudio.

- Respecto al estudio de inhibidores del SRAA en pacientes con reciben TAVI con enfermedad multivalvular, además de las limitaciones expuestas previamente para el artículo anterior (ya que el registro es el mismo), debemos añadir que existen unas diferencias basales entre grupos que se han intentado controlar con el uso del análisis IPTW. Aunque el registro del que se extraen los datos es amplio, la necesidad de generar subgrupos ha limitado el número de pacientes analizados, lo que podría haber limitado la capacidad de ver diferencias entre ellos. Otra limitación ha sido la ausencia estudios con resonancia magnética, que hubiese permitido estudiar el grado de fibrosis directamente.

8. Conclusiones

La presencia de insuficiencia mitral es frecuente en los pacientes con estenosis aórtica severa candidatos a implante de TAVI y se relaciona con un peor pronóstico. Según las guías de práctica clínica, la presencia de una insuficiencia mitral moderada indicaría necesidad de recambio o reparación de ambas válvulas. No obstante, sabemos que en una proporción importante de pacientes la severidad de la insuficiencia mitral disminuye tras el implante de TAVI, como consecuencia de la disminución de presión intraventricular al eliminar el exceso de poscarga que la estenosis aórtica suponía. El *Multivalvular Score* es la primera herramienta existente con capacidad de predecir la evolución de la insuficiencia mitral en estos pacientes. Por ello, es útil en la toma de decisiones para decidir la mejor estrategia terapéutica.

La estenosis aórtica no es una enfermedad que afecte únicamente a la válvula, se asocia a remodelado adverso consistente en hipertrofia ventricular y fibrosis. Favorecer el remodelado inverso tras el implante de TAVI, podría ser un objetivo del tratamiento farmacológico. Conociendo el papel de la angiotensina II en la fibrosis miocárdica, los fármacos inhibidores del SRAA podrían ser una buena arma terapéutica. En nuestro estudio, el uso de inhibidores del SRAA se asoció con una disminución en la mortalidad de causa cardíaca a corto y medio plazo, con un efecto protector cardiovascular global, disminuyendo la tasa de eventos cerebrovasculares y aparición de FA de manera independiente a las características basales. Este beneficio observado en los pacientes bajo tratamiento con inhibidores del SRAA puede ser explicado, al menos en parte, por remodelado inverso, o positivo, del ventrículo izquierdo. El estudio prospectivo aleatorizado RASTAVI (NCT0.201185), ayudará a corroborar esta hipótesis.

La enfermedad multivalvular en pacientes con estenosis aórtica no es infrecuente y, probablemente, refleje un estadio más avanzado de la enfermedad con un consecuente mayor riesgo de mortalidad, sobre todo en pacientes con insuficiencia tricuspídea

concomitante. El uso de inhibidores del SRAA en estos pacientes, al contrario del efecto beneficioso observado en la estenosis aórtica aislada, es variable y pudo ser sólo demostrado en pacientes con insuficiencia tricuspídea y no mitral. Se requiere en este campo nuevos estudios.

En resumen, todo el trabajo realizado para el presente Proyecto de Tesis Doctoral consigue dar una herramienta para identificar aquellos pacientes con estenosis aórtica e insuficiencia mitral en los que la insuficiencia mitral persistirá tras el implante de TAVI, muestra el beneficio del uso de inhibidores del SRAA para todos los pacientes con TAVI y, específicamente, en aquellos que presenten un grado avanzado de afectación cardíaca con persistencia de insuficiencia mitral e insuficiencia tricuspídea. Todo ello, ayudará a planificar una mejor estrategia terapéutica en cada paciente y ajustar el tratamiento farmacológico para mejorar los resultados tras el implante de TAVI.

9. Referencias

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION, et al. World Health Statistics 2009. Geneva: World Health Organization; 2009.
2. MANN, Douglas L., et al. (ed. 10). Braunwald. Tratado de cardiología+ ExpertConsult: Texto de medicina cardiovascular. Elsevier España, 2015.
3. IUNG, Bernard; VAHANIAN, Alec. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nature Reviews Cardiology*, 2011, vol. 8, no 3, p. 162.
4. IUNG, Bernard. Management of the elderly patient with aortic stenosis. *Heart*, 2008, vol. 94, no 4, p. 519-524.
5. NKOMO, V. T. et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 368, 1005–1011 (2006).
6. IUNG, B. Management of the elderly patient with aortic stenosis. *Heart* 94, 519–524 (2008).
7. MACK, Michael J., et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 2015, vol. 385, no 9986, p. 2477-2484.
8. LEON, Martin B., et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *New England Journal of Medicine*, 2016, vol. 374, no 17, p. 1609-1620.
9. MACK, Michael J., et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *New England Journal of Medicine*, 2019, vol. 380, no 18, p. 1695-1705.
10. GO, Alan S., et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2014, vol. 129, no 3, p. 399-410.

11. OTTO, Catherine M.; PRENDERGAST, Bernard. Aortic-valve stenosis—from patients at risk to severe valve obstruction. *New England Journal of Medicine*, 2014, vol. 371, no 8, p. 744-756.
12. BAUMGARTNER, Helmut, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal*, 2017, vol. 38, no 36, p. 2739-2791.
13. NISHIMURA, Rick A., et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014, vol. 129, no 23, p. 2440-2492.
14. TANIGUCHI, Tomohiko, et al. Initial surgical versus conservative strategies in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2015, vol. 66, no 25, p. 2827-2838.
15. PELLIKKA, Patricia A., et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*, 2005, vol. 111, no 24, p. 3290-3295.
16. VAHANIAN, Alec; OTTO, Catherine M. Risk stratification of patients with aortic stenosis. *European heart journal*, 2010, vol. 31, no 4, p. 416-423.
17. DEWEY, Todd M., et al. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2008, vol. 135, no 1, p. 180-187.
18. MACK, Michael J. Risk scores for predicting outcomes in valvular heart disease: how useful?. *Current cardiology reports*, 2011, vol. 13, no 2, p. 107-112.
19. CRIBIER, Alain, et al. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006, vol. 47, no 6, p. 1214-1223.
20. SMITH, Craig R., et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *New England Journal of Medicine*, 2011, vol. 364, no 23, p. 2187-2198.

21. LEON, MB et al. Transcatheter Aortic---Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med.* 2010;363:1597---1607.
22. ADAMS, David H., et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *New England Journal of Medicine*, 2014, vol. 370, no 19, p. 1790-1798.
23. LEON, Martin B., et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *New England Journal of Medicine*, 2016, vol. 374, no 17, p. 1609-1620.
24. MACK, Michael J., et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *New England Journal of Medicine*, 2019, vol. 380, no 18, p. 1695-1705.
25. GÉNÉREUX, Philippe, et al. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *European heart journal*, 2017, vol. 38, no 45, p. 3351-3358.
26. EVERETT, Russell J., et al. Progression of hypertrophy and myocardial fibrosis in aortic stenosis: a multicenter cardiac magnetic resonance study. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 2018, vol. 11, no 6, p. e007451.
27. LIM, Eric, et al. Longitudinal study of the profile and predictors of left ventricular mass regression after stentless aortic valve replacement. *The Annals of thoracic surgery*, 2008, vol. 85, no 6, p. 2026-2029.
28. TREIBEL, Thomas A., et al. Reverse myocardial remodeling following valve replacement in patients with aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018, vol. 71, no 8, p. 860-871.
29. JAMIESON, WR Eric, et al. Risk stratification for cardiac valve replacement. *National Cardiac Surgery Database. The Annals of thoracic surgery*, 1999, vol. 67, no 4, p. 943-951.
30. IUNG, Bernard, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European heart journal*, 2003, vol. 24, no 13, p. 1231-1243.
31. ALSOUFI, Bahaaldin, et al. Short-and long-term results of triple valve surgery in the modern era. *The Annals of thoracic surgery*, 2006, vol. 81, no 6, p. 2172-2178.

32. MUELLER, X. M., et al. Perioperative morbidity and mortality in combined aortic and mitral valve surgery. *The Journal of heart valve disease*, 1997, vol. 6, no 4, p. 387.
33. UNGER, Philippe, et al. Mitral regurgitation in patients with aortic stenosis undergoing valve replacement. *Heart*, 2010, vol. 96, no 1, p. 9-14.
34. SANNINO, Anna, et al. Meta-analysis of mortality outcomes and mitral regurgitation evolution in 4,839 patients having transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. *The American journal of cardiology*, 2014, vol. 114, no 6, p. 875-882.
35. NOMBELA-FRANCO, Luis, et al. Clinical impact and evolution of mitral regurgitation following transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis. *Heart*, 2015, vol. 101, no 17, p. 1395-1405.
36. IZUMI, Chisato; IGA, Kanji; KONISHI, Takashi. Progression of isolated tricuspid regurgitation late after mitral valve surgery for rheumatic mitral valve disease. *The Journal of heart valve disease*, 2002, vol. 11, no 3, p. 353.
37. SONG, Hyun, et al. Factors associated with development of late significant tricuspid regurgitation after successful left-sided valve surgery. *Heart*, 2009, vol. 95, no 11, p. 931-936.
38. MATSUYAMA, Katsuhiko, et al. Predictors of residual tricuspid regurgitation after mitral valve surgery. *The Annals of thoracic surgery*, 2003, vol. 75, no 6, p. 1826-1828.
39. HUTTER, Andrea, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with concomitant mitral and tricuspid regurgitation. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2013, vol. 95, no 1, p. 77-84.
40. Barbanti M, Binder R, Dvir D et al. Prevalence and impact of preoperative moderate/severe tricuspid regurgitation on patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2014;85:677-684.
41. LINDMAN, Brian R., et al. Effect of tricuspid regurgitation and the right heart on survival after transcatheter aortic valve replacement: insights from the Placement of Aortic Transcatheter Valves II inoperable cohort. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2015, vol. 8, no 4, p. e002073.

42. AMAT-SANTOS, Ignacio J., et al. Tricuspid but not mitral regurgitation determines mortality after TAVI in patients with nonsevere mitral regurgitation. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 2018, vol. 71, no 5, p. 357-364.
43. AMAT-SANTOS, Ignacio J., et al. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on clinical outcomes and ventricular remodelling after transcatheter aortic valve implantation: rationale and design of the RASTAVI randomised multicentre study. *BMJ open*, 2018, vol. 8, no 2, p. e020255.
44. CORTÉS, Carlos, et al. Mitral regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: prognosis, imaging predictors, and potential management. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2016, vol. 9, no 15, p. 1603-1614.
45. LANCELLOTTI, Patrizio, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal–Cardiovascular Imaging*, 2013, vol. 14, no 7, p. 611-644.
46. AMAT-SANTOS, Ignacio J., et al. Value of CT in patients undergoing self-expandable TAVR to assess outcomes of concomitant mitral regurgitation. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2015, vol. 8, no 2, p. 226-227.
47. NOMBELA-FRANCO, Luis, et al. Significant mitral regurgitation left untreated at the time of aortic valve replacement: a comprehensive review of a frequent entity in the transcatheter aortic valve replacement era. *Journal of the American College of Cardiology*, 2014, vol. 63, no 24, p. 2643-2658.
48. AMAT-SANTOS, Ignacio J., et al. Tricuspid but not mitral regurgitation determines mortality after TAVI in patients with nonsevere mitral regurgitation. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 2018, vol. 71, no 5, p. 357-364.
49. CARRASCO-CHINCHILLA, Fernando, et al. Percutaneous Mitral Repair With MitraClip in Patients Treated With Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Revista Española de Cardiología*, 2017, vol. 70, no 12, p. 1144-1145.
50. ARNOLD, Suzanne V., et al. Health status after transcatheter or surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at increased surgical risk: results from the CoreValve US Pivotal Trial. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2015, vol. 8, no 9, p. 1207-1217.

51. REARDON, Michael J., et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *New England Journal of Medicine*, 2017, vol. 376, no 14, p. 1321-1331.
52. YIU, Kai-Hang, et al. Improved prognosis following renin–angiotensin–aldosterone system blockade in patients undergoing concomitant aortic and mitral valve replacement. *International journal of cardiology*, 2014, vol. 177, no 2, p. 680-682.
53. MAGNE, Julien, et al. Relation between renin-angiotensin system blockers and survival following isolated aortic valve replacement for aortic stenosis. *The American journal of cardiology*, 2018, vol. 121, no 4, p. 455-460.
54. MUSA, Tarique A., et al. Myocardial scar and mortality in severe aortic stenosis: data from the BSCMR valve consortium. *Circulation*, 2018, vol. 138, no 18, p. 1935-1947.
55. HALE, Taben M. Persistent phenotypic shift in cardiac fibroblasts: impact of transient renin angiotensin system inhibition. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 2016, vol. 93, p. 125-132.
56. BING, Rong, et al. Imaging and impact of myocardial fibrosis in aortic stenosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2019, vol. 12, no 2, p. 283-296.
57. HERMANS, Kevin CM; DASKALOPOULOS, Evangelos P.; BLANKESTEIJN, W. Matthijs. The Janus face of myofibroblasts in the remodeling heart. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2016, vol. 91, p. 35-41.
58. INOHARA, Taku, et al. Association of renin-angiotensin inhibitor treatment with mortality and heart failure readmission in patients with transcatheter aortic valve replacement. *Jama*, 2018, vol. 320, no 21, p. 2231-2241.
59. OCHIAI, Tomoki, et al. Renin–angiotensin system blockade therapy after transcatheter aortic valve implantation. *Heart*, 2018, vol. 104, no 8, p. 644-651.
60. LEUSCHNER, Florian, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents the release of monocytes from their splenic reservoir in mice with myocardial infarction. *Circulation research*, 2010, vol. 107, no 11, p. 1364-1373.

61. LEUSCHNER, Florian, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents the release of monocytes from their splenic reservoir in mice with myocardial infarction. *Circulation research*, 2010, vol. 107, no 11, p. 1364-1373.
62. BAUMANN, Marcus, et al. Transient AT1 receptor-inhibition in prehypertensive spontaneously hypertensive rats results in maintained cardiac protection until advanced age. *Journal of hypertension*, 2007, vol. 25, no 1, p. 207-215.
63. PENG, Feng, et al. Transient prehypertensive treatment in spontaneously hypertensive rats: A comparison of losartan and amlodipine regarding long-term blood pressure, cardiac and renal protection. *International journal of molecular medicine*, 2012, vol. 30, no 6, p. 1376-1386.
64. CIULLA, Michele M., et al. Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial. *Circulation*, 2004, vol. 110, no 5, p. 552-557.
65. DÍEZ, Javier, et al. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation*, 2002, vol. 105, no 21, p. 2512-2517.
66. CAMELLITI, Patrizia; BORG, Thomas K.; KOHL, Peter. Structural and functional characterisation of cardiac fibroblasts. *Cardiovascular research*, 2005, vol. 65, no 1, p. 40-51.
67. VORA, Amit N., et al. Incidence, Management, and Associated Clinical Outcomes of New-Onset Atrial Fibrillation Following Transcatheter Aortic Valve Replacement: An Analysis From the STS/ACC TVT Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2018, vol. 11, no 17, p. 1746-1756.
68. CATALÁ, Pablo, et al. The multivalvular score for predicting the outcome of mitral regurgitation in aortic stenosis patients treated with TAVI: prospective validation. *Revista española de cardiología (English ed.)*, 2019, vol. 72, no 9, p. 781-783.
69. RODRIGUEZ-GABELLA, Tania, et al. Renin-angiotensin system inhibition following transcatheter aortic valve replacement. *Journal of the American College of Cardiology*, 2019, vol. 74, no 5, p. 631-641.

70. KHAN, Faisal, et al. Transcatheter aortic valve replacement in patients with multivalvular heart disease. *Cardiovascular Interventions*, 2020, vol. 13, no 13, p. 1503-1514.
71. MCCUTCHEON, Keir, et al. Dynamic changes in the molecular signature of adverse left ventricular remodeling in patients with compensated and decompensated chronic primary mitral regurgitation. *Circulation: Heart Failure*, 2019, vol. 12, no 9, p. e005974.
72. BARTKO, Philipp E., et al. Evolution of secondary mitral regurgitation. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 2018, vol. 19, no 6, p. 622-629.
73. ONOHARA, Daisuke, et al. Mitral regurgitation worsens cardiac remodeling in ischemic cardiomyopathy in an experimental model. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2020, vol. 160, no 3, p. e107-e125.
74. NOGI, Maki, et al. Predictors and prognostic impact of secondary mitral regurgitation in myocardial infarction with preserved ejection fraction. *Journal of echocardiography*, 2020, vol. 18, no 1, p. 67-72.
75. KIM, Kitae, et al. Renin-angiotensin system inhibitors in patients with or without ischaemic mitral regurgitation after acute myocardial infarction. *Open heart*, 2017, vol. 4, no 2.
76. BADANO, Luigi P.; MURARU, Denisa; ENRIQUEZ-SARANO, Maurice. Assessment of functional tricuspid regurgitation. *European heart journal*, 2013, vol. 34, no 25, p. 1875-1885.
77. SCHWARTZ, Lorin Arie, et al. Impact of right ventricular dysfunction and tricuspid regurgitation on outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2017, vol. 30, no 1, p. 36-46.

10. Anexos

10.1 ANEXO I: Versión preprint de artículo publicado: “El Multivalvular Score para predecir la evolución de la insuficiencia mitral en pacientes con estenosis aórtica tratados con TAVI: validación prospectiva”

The Multivalvular Score for Predicting the Outcome of Mitral Regurgitation in Aortic Stenosis Patients Treated With TAVI: Prospective Validation

El Multivalvular Score para predecir la evolución de la insuficiencia mitral en pacientes con estenosis aórtica tratados con TAVI: validación prospectiva

Pablo Catalá^a, Ignacio J. Amat-Santos^{a,b*}, ijamat@gmail.com, Manuel Carrasco-Moraleja^b, Álvaro Aparisi^a, Carlos Cortés^a, José A. San Román^{a,b}

^a Instituto de Ciencias del Corazón (*ICICOR*), Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España.

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (*CIBERCV*), Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España.

* Autor para correspondencia:

Al editor,

Hasta un 45% de los pacientes con estenosis aórtica (EA) grave sufren también insuficiencia mitral (IM) moderada o grave¹. La incidencia elevada de enfermedad multivalvular se debe a las altas presiones de llenado del ventrículo izquierdo que resultan del aumento de sobrecarga causado por la EA y el deterioro similar de ambas válvulas ocasionado por el propio envejecimiento. Las directrices de la práctica clínica recomiendan en este caso la reparación quirúrgica o la sustitución de ambas válvulas, aunque esta recomendación sigue siendo controvertida debido a la escasez de pruebas y a la mayor mortalidad asociada con esta estrategia². De hecho, muchos pacientes se someten a sustitución de la válvula aórtica mediante cirugía o por vía percutánea. El uso creciente del implante percutáneo de válvula aórtica (*transcatheter aortic valve implantation*, TAVI) en estos pacientes indica una mejora en la gravedad de la IM en más del 50% de los casos, con una disminución similar de la mortalidad cardiaca

durante el seguimiento³. En consecuencia, es crucial identificar pacientes cuyo grado concomitante de IM posiblemente podría mejorar después del TAVI. Estudios previos han identificado en este caso algunos factores de predicción de persistencia de la IM, tales como la calcificación del aparato mitral, la enfermedad valvular orgánica, la dilatación del anillo mitral, la fibrilación auricular, el bloqueo de rama izquierda y la hipertensión pulmonar². Recientemente Cortés *et al.* han determinado el impacto de estos y otros factores en 177 pacientes con IM moderada o grave que se sometieron a TAVI y de los que se analizaron principalmente las imágenes ecocardiográficas y las tomografías computarizadas³. Tras caracterizar los principales factores de predicción de persistencia de la IM, se creó un *software* llamado *Multivalvular Score*. Este *software* es fácil de utilizar y es útil para el equipo cardiaco en el momento de tomar decisiones clínicas sobre posibles candidatos a intervención valvular (figura 1A). Esta herramienta se halla disponible como *software* de libre acceso para ordenadores a través de un enlace⁴, como aplicación libre para teléfonos inteligentes, o como escala numérica análoga, tal como se muestra en la figura 1C. El valor de calibración fue de 3,960 ($P=0,776$) y la discriminación fue de 0,781 (IC95%, 0,671-0,892).<!--<CitationBoxDOI></CitationBoxDOI>-->

Utilizando este *software*, nuestra intención era realizar una validación prospectiva de la herramienta. Se evaluó con el *Multivalvular Score* a un total de 144 pacientes con IM moderada o grave y procedentes de 4 centros distintos que se sometieron a TAVI entre abril de 2009 y junio de 2016; los resultados clínicos al cabo de 1 año de la intervención se compararon con los resultados predichos. Las principales características clínicas y de las pruebas de diagnóstico por la imagen fueron similares a las del estudio original³ y se resumen en la tabla 1.

Según las directrices europeas, la IM mejoró en por lo menos 1 grado a los 6 meses de seguimiento en 73 pacientes (50,7%) y la mejora persistió en 69 de ellos (47,9%) al cabo de 1 año. La sensibilidad y la especificidad del *Multivalvular Score* en esta población fueron de 0,821 y 0,652, respectivamente, tal como se muestra en la figura 1B (área bajo la curva $=0,772$ [IC95%, 0,663-0,881], $P < 0,001$). La mortalidad a los 6 meses fue del 31,9% en estos pacientes comparado con el 35% de la muestra inicial ($P=NS$).

El *Multivalvular Score* es la primera herramienta totalmente disponible para el uso clínico de la que se ha demostrado cierta capacidad para predecir el resultado de IM moderada o grave tras TAVI. Este contexto es al que se enfrenta a menudo el equipo cardiaco y, hasta ahora, sólo había disponibilidad de herramientas de evaluación quirúrgica. Estas herramientas pueden utilizarse para determinar el riesgo de la sustitución de ambas válvulas, pero no son útiles para seleccionar qué pacientes podrían beneficiarse de enfoques más conservadores con sustitución de una sola válvula aórtica. Aunque hay ciertas limitaciones con respecto a la exactitud del *Multivalvular Score*, su validación prospectiva abre una puerta a un uso más extenso que servirá para mejorar la exactitud de esta herramienta, así como para ampliar su aplicabilidad a contextos alternativos en los que se halla gravemente afectada más de una válvula^{5,6}.

En conclusión, esta investigación añade pruebas que confirman la mejora constante de la IM tras TAVI en la mitad de los pacientes y valida el *Multivalvular Score* como herramienta simple que ayuda a predecir qué pacientes con EA concomitante e IM moderada o grave mejorarán tras TAVI puntual. Al contrario, es también crucial identificar aquellos pacientes que requerirán una estrategia quirúrgica, percutánea, o híbrida para reparar ambas válvulas.

Financiación

El proyecto fue financiado por una subvención del Instituto de Salud Carlos III (PI14/00022) y por el programa *Coronary and Structural Course* (CSC).

Agradecimientos

Queremos mostrar nuestro agradecimiento a todas las instituciones que participaron en la creación del *Multivalvular Score*: Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, España; Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga, España; Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España; Hospital General Universitario de Albacete, Albacete, España, y el *Quebec Heart and Lung Institute*, Quebec, Canadá.

Bibliografia

1

S Nombela-Franco F L.

S Ribeiro F H.B.

S Urena F M.<ET-AL>

AT Significant mitral regurgitation left untreated at the time of aortic valve replacement: a comprehensive review of a frequent entity in the transcatheter aortic valve replacement era

JT J Am Coll Cardiol

V 63

D 2014

P 2643-L 2658

2

S Iung F B.

S Baron F G.

S Butchart F E.G.<ET-AL>

AT A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on valvular heart disease

JT Eur Heart J

V 24

D 2003

P 1231-L 1243

3

S Cortés F C.

S Amat-Santos F I.J.

S Nombela-Franco F L.<ET-AL>

AT Mitral regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: prognosis, imaging predictors, and potential management

JT JACC Cardiovasc Interv.

V 9

D 2016 Aug 8

P 1603-L 1614

4

Instituto de Ciencias del corazón (ICICOR). *Multivalvular Score* available at:
<https://multivalvularscore.000webhostapp.com/>. Accessed 20 Sep 2018.

5

S Amat-Santos IJ

S Castrodeza F J.

S Nombela-Franco F L.<ET-AL>

AT Tricuspid but not Mitral Regurgitation Determines Mortality After TAVI in Patients With
Nonsevere Mitral Regurgitation

JT Rev Esp Cardiol.

V 71

D 2018

P 357-L 364

6

S Carrasco-Chinchilla F F.

S Estévez-Loureiro F R.

S Andraka F L.

S Arzamendi F D.

S Freixa F X.

S Suárez de Lezo F J.

AT Percutaneous Mitral Repair With MitraClip in Patients Treated With Transcatheter Aortic
Valve Implantation

JT Rev Esp Cardiol.

V 70

D 2017

P 1144-L 1145

Estimation of MR Persistence following TAVR

MITRAL ANNULUS CALCIFICATIO	Yes	NO	i
MITRAL LEAFLETS CALCIFICATIO	Yes	NO	i
FUNCTIONAL MR	Yes	NO	i
ATRIAL FIBRILLATION	Yes	NO	i
PERSISTENT LBBB	Yes	NO	i
SPPA	Yes	NO	i
MITRAL ANNULUS DIAM>35.5	Yes	NO	i

Figura 1.1

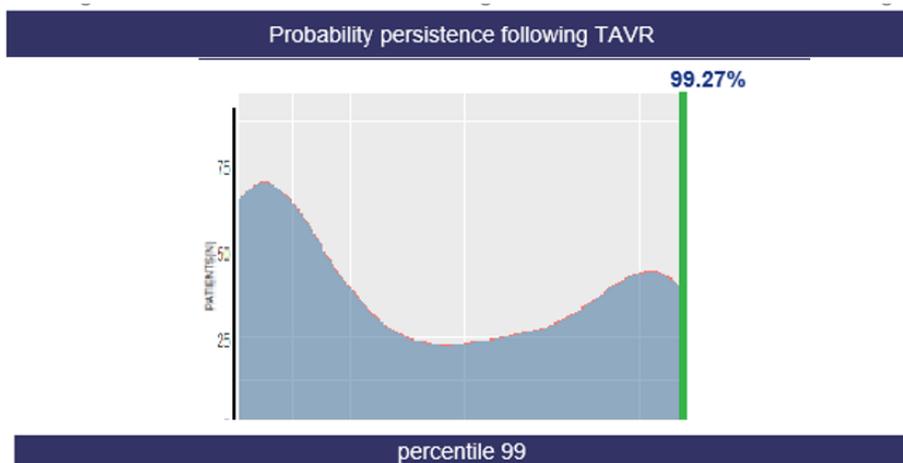


Figura 1.2

VARIABLES	Odds ratio ajustada	PUNTUACIÓN DE CADA VARIABLE
Calcificación del anillo mitral	3.942	4
Calcificación de los velos mitrales	11.233	11
Etiología orgánica	2.594	3
Fibrilación auricular de novo	9.258	9
Bloqueo de rama izquierda	2.503	3
PSAP > 55 mmHg	2.535	3
Anillo mitral > 35.5 mm	0.002	9
PUNTUACIÓN MÁXIMA	-	42

Figura 1.3

RANGO DE PUNTUACIÓN	Probabilidad media
[0-6]	0.02
(6-12]	0.09
(12-18]	0.29
(18-24]	0.61
(24-30]	0.85
(30-36]	0.97
(36-42]	0.99

Figura 1.4

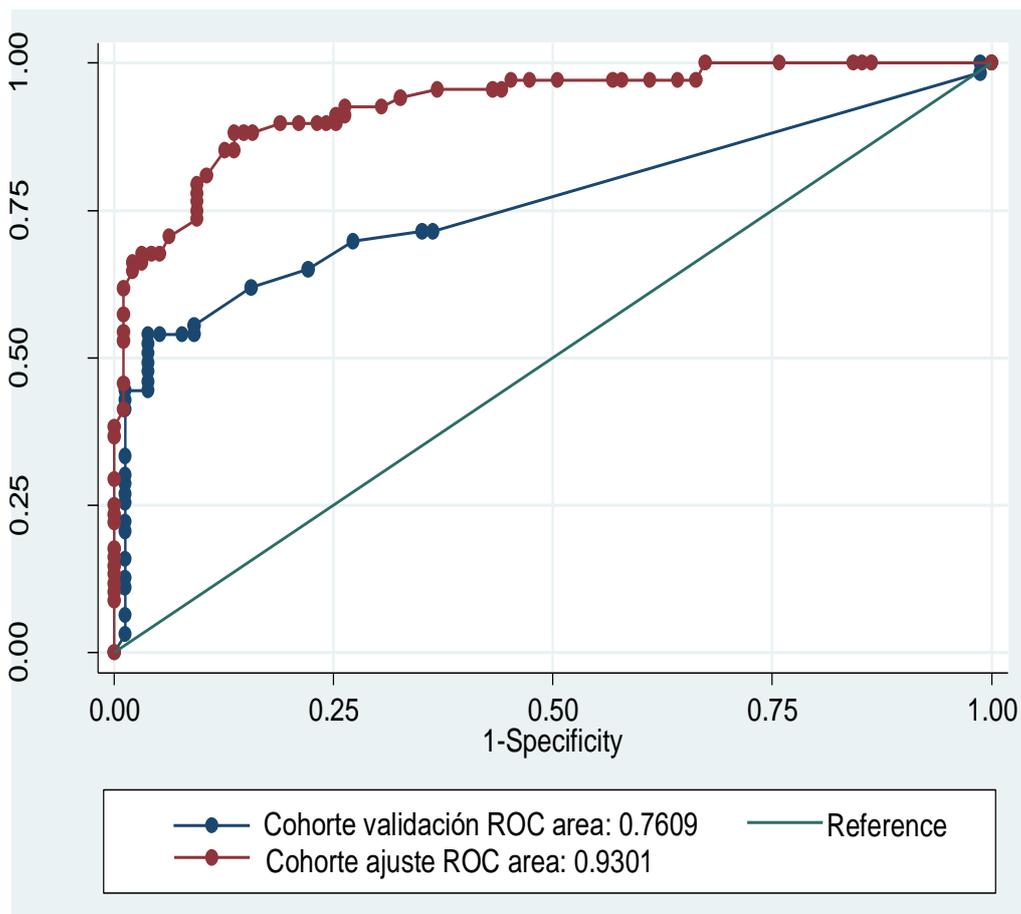


Figura 1.5

Figura 1.1 y 1.2: interfaz del *Multivalvular Score*. **1.3 y 1.4:** puntuación asignada a cada variable e intervalo de puntuaciones asociadas a las distintas probabilidades de persistencia de la insuficiencia mitral; **1.5:** Curvas ROC que muestran sensibilidad y especificidad para la muestra inicial⁴ y para la muestra de validación IC95%, intervalo de confianza del 95%; ABC, área bajo la curva; BRI, bloqueo de rama izquierda; EE, error estándar; IM, insuficiencia mitral; PAPS, presión arterial pulmonar sistólica; ROC, característica operativa del receptor; TAVI, implante percutáneo de válvula aórtica.

Tabla 1

Comparación de las principales características clínicas y de las pruebas de diagnóstico por la imagen de las muestras inicial y de validación

Características	IM \geq 3 Muestra inicial ⁴ N=177	IM \geq 3 Muestra de validación N=144	P
<i>Características clínicas</i>			
Edad, años	81,3 \pm 6,3	80,9 \pm 5,2	0,713
Hombre	102 (57,6)	96 (66,7)	0,098
STS Score, %	5,1 [3,9-7,8]	4,7 [3,3-7,1]	0,342
EuroSCORE logístico, %	12 [9-18]	11,2 [6,9-16,9]	0,441
Hipertensión	129 (73,3)	101 (70,1)	0,588
Diabetes mellitus	61 (34,7)	52 (36,1)	0,758
Enfermedad renal crónica	44 (25)	35 (24,3)	0,910
Cirugía cardíaca previa	23 (13,1)	17 (11,8)	0,748
Fibrilación auricular previa	58 (33,1)	41 (28,1)	0,407
Clase III/IV de la NYHA	77 (44)	58 (40,3)	0,110
<i>Características ecocardiográficas</i>			
Área válvula aórtica, mm ²	0,63 [0,5-0,78]	0,7 [0,4-0,7]	0,899
Gradiente máximo, mmHg	80,9 \pm 23,1	83,2 \pm 21,3	0,789

Gradiente medio, mmHg	51,4±15,6	52,4±12,3	0,882
Fracción de eyección ventricular izquierda, %	60 [49,5-66]	62 [48-68]	0,210
PAPS, mmHg	50 [35-60]	47 [33-56]	0,103

Los valores se expresan como n.º (%), media ± desviación estándar, o mediana [intervalo intercuartílico, 25°-75°], en función de la distribución de variables.

IM, insuficiencia mitral; NS, no significativo; NYHA, *New York Heart Association*;
PAPS, presión arterial pulmonar sistólica; STS, *Society of Thoracic Surgeons*.

10.2 ANEXO 2: Versión preprint de artículo publicado:
“Inhibición del sistema renina-angiotensina tras el recambio válvula
aórtica a través de catéter”

Impact of Renin-Angiotensin System inhibition following Transcatheter Aortic Valve Implantation. The multicenter RASTAVI study.

Tania Rodriguez-Gabella, MD¹; Pablo Catalá, MD¹; Antonio J. Muñoz-García, MD, PhD³; Luis Nombela-Franco, MD, PhD⁴; Raquel Del Valle, MD, PhD⁵; Enrique Gutiérrez, MD, PhD⁶; Ander Regueiro, MD, PhD⁷; Victor A. Jimenez-Diaz, MD, PhD⁸; Henrique B. Ribeiro, MD, PhD⁹; Fernando Rivero, MD, PhD¹⁰; Jose Antonio Fernandez-Diaz, MD, PhD¹¹; Philippe Pibarot, MD, PhD¹²; Juan H. Alonso-Briales, MD, PhD³; Gabriela Tirado-Conte MD, PhD⁴; César Moris, MD, PhD⁵; Felipe Diez Del Hoyo, MD⁶; Gustavo Jiménez-Britez, MD⁸; Nicolas Zaderenko, MD, PhD⁹; Fernando Alfonso, MD, PhD¹⁰; Itziar Gómez, MSc²; Manuel Carrasco- Moraleja, MD²; Josep Rodés-Cabau, MD, PhD¹²; J. Alberto San Román Calvar, MD, PhD^{1,2}; Ignacio J. Amat-Santos, MD, PhD^{1,2}

1 Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Spain. 2 CIBERCV, Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Spain. 3 CIBERCV, Cardiology Department, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, Spain. 4 Cardiology Department, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain. 5 Cardiology Department, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain. 6 CIBERCV, Cardiology Department, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain. 7 CIBERCV, Cardiology Department, Hospital Clinic, Barcelona, Spain. 8 CIBERCV, Cardiology Department, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Spain. 9 Instituto do Coração (InCor), Sao Paulo, Brazil. 10 Cardiology Department, Hospital La Princesa, Madrid, Spain. 11 CIBERCV, Cardiology Department, Hospital Puerta de Hierro, Madrid, Spain. 12 Quebec Heart & Lung Insitute, Quebec, Quebec city, Canada.

Short title: RAS inhibition after TAVI.

Disclosures: the authors do not report any conflict of interest with respect to the content of this manuscript.

Financial support: This project was granted by the Insituto de Salud Carlos III (Madrid, Spain) (PI17/02237).

Ethics of protocol: According to the Declaration of Helsinki the study was approved by the local ethics committee

Corresponding author:

Ignacio J. Amat Santos, MD, PhD. Cardiology Dpt., Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Spain

Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR) Telephone: +34 983420026

Fax: +34 983255305

E-mail: ijamat@gmail.com

ABSTRACT

Introduction. Several studies have demonstrated the benefits of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in aortic stenosis (AS) patients, but the presence of persistent fibrosis and myocardial hypertrophy has been related to worse prognosis.

Objectives. To explore the potential benefits of renin-angiotensin system inhibitors (RASi) on left ventricular remodeling and major clinical outcomes following successful TAVI.

Methods. Patients from 10 institutions with severe AS who underwent TAVI between August/2007 and August/2017 were included. All baseline data were prospectively recorded and pre-specified follow up was performed. Dose and type of RASi at discharge were recorded and matched comparison according to its prescription at discharge was performed.

Results. A total of 2785 patients were included. Patients treated with RASi (n=1622) presented similar surgical risk scores but higher rate of all cardiovascular risk factors, coronary disease, and myocardial infarction. After adjustment for these baseline differences, reduction of left ventricular volumes and hypertrophy was greater and cardiovascular mortality at 3-year follow up was lower (OR=0.59, 95% CI:0.41-0.87, p=0.007) in patients treated with RASi. Moreover, RASi demonstrated a global cardiovascular protective effect with significantly lower rates of new-onset atrial fibrillation, cerebrovascular events and readmissions.

Conclusions: Post-TAVI RASi are associated to lower cardiac mortality at 3-year follow up and presents a global cardiovascular protective effect that might be partially explained by a positive left ventricular remodeling. An ongoing randomized trial (RASTAVI Study, NCT03201185) will help to confirm these hypothesis-generating findings.

Key words: RAS inhibitors, TAVI, Hypertrophy, Fibrosis.

Condensed abstract: Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) improves outcomes in aortic stenosis, but persistent fibrosis and myocardial hypertrophy has been related to worse prognosis. The retrospective cohort of the RASTAVI study (NCT03201185) explored the effect of renin-angiotensin system inhibitors (RASi) (n=1622) on left ventricular remodeling and clinical outcomes following TAVI in a total of 2785 patients. After adjustment for baseline differences, reduction of left ventricular volumes and hypertrophy was greater and cardiovascular mortality at 3-year follow up was lower in patients treated with RASi. Moreover, RASi demonstrated a cardiovascular

protective effect with lower rates of atrial fibrillation, cerebrovascular events, and readmissions.

Clinical Trial: NCT03201185

Abbreviations

ACE: Angiotensin-converting enzyme

ARB: Angiotensin-receptor blockers

AS: Aortic stenosis

LV: Left ventricular

PS: Propensity score

RAS: Renin-angiotensin system

RASi: Renin-angiotensin system inhibitors

SAVR: Surgical aortic valve replacement

TAVI: Transcatheter aortic valve implantation

Introduction

In the last decade, transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has dramatically changed the treatment of severe aortic stenosis (AS). TAVI is a valid option for patients with severe aortic stenosis who are at intermediate to high/prohibitive surgical risk (1-5), and several trials are currently evaluating TAVI in low surgical risk. In contrast to this rapid evolution, there is still a gap in the optimal medical therapy following TAVI that potentially could impact the mid- and long-term outcomes. Aortic stenosis is associated with progressive cellular hypertrophy, diffuse interstitial fibrosis, and focal fibrosis which increases exponentially as AS severity advances. Once established, reverse remodelling seems uncertain despite valve replacement (6). The persistence of left ventricular (LV) hypertrophy and myocardial fibrosis after stenosis relief in patients with severe AS has been associated with worse prognosis in patients who underwent surgical aortic valve replacement (SAVR) (7-9). Renin-angiotensin system (RAS) inhibition contribute to sustained protection against LV hypertrophy and myocardial fibrosis in response to profibrotic stimulus such as aortic stenosis (10). Therefore, medical strategies with RAS inhibition therapy could enhance better long-term outcomes after TAVI. The RASTAVI registry aims to evaluate the clinical effect of RAS inhibition in a cohort of unselected patients following successful TAVI through the comparison of both, clinical outcomes

and echocardiographic evolution at short- and mid-term follow-up, according to the prescription of RAS inhibitors (RASi) at discharge.

Methods

The RASTAVI registry is a multicentre, retrospective study including patients from 10 institutions. Between August 2007 and August 2017, a total of 2866 consecutive patients undergoing TAVI were prospectively collected including any prescribed medications after obtaining permission from the patients. Following the approval by the local ethic committees of all participating institutions, a retrospective analysis of all TAVI recipients was performed dividing them into two groups according to medical therapy at discharge: patients who were prescribed angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin-receptor blockers (ARB) (□ Sacubitril), or spironolactone/epplerenone following TAVI (patients under RASi, n=1622), and those without prescription of RASi at discharge (n=1163, baseline medication missing in 3 patients). Finally, 2785 patients were analysed as shown in Online Figure 1. The distribution according to the prescribed medications is summarized in Online Figure 2. The selection of the TAVI device was determined by each centre including both balloon- (Edwards Sapien, Sapien XT and Sapien-3) and self-expandable (Medtronic Corevalve and Evolut R, Accurate Neo, Allegra, and Portico) systems. Procedure strategy was performed according to the experience, policies and protocols of each participating institution. Baseline clinical, procedural and in-hospital data were prospectively gathered within a dedicated database. However, several echocardiographic parameters were obtained later after dedicated analysis. The decision of prescribing RAS inhibition was determined by the physicians based on clinical criteria. At discharge, RASi type and dosage were specified, and it was assumed that patients took the medication as advised by the physician at discharge. Short- (1- year), and mid- term (3-year) follow-up evaluations were undertaken during clinical visits at study site according to each centre's protocol. All outcomes were defined according to Valve Academic Research Consortium-2 (VARC-2) (11).

Echocardiographic assessment

Comprehensive transthoracic echocardiography (TTE) was performed at baseline, before hospital discharge and at follow-up. All TTE examinations were conducted according to American Society of Echocardiography guidelines (12) and centrally analysed in a core laboratory (www.icicorelab.com). In particular, the degree of para-valvular regurgitation after TAVI procedure was measured in accordance with current recommendations using a multiparameter integrative approach and was reported into a semi-quantitative grade:

none, trace, mild, moderate, or severe. Myocardial hypertrophy was assessed through the surrogate of septal width and left ventricular diameters were measured in parasternal long-axis view. Changes in echocardiographic parameters between discharge and follow-up were explored according to the use or not of RASi after adjusting for baseline differences.

Statistical analysis

Continuous variables are presented as mean \pm standard deviation or median with the interquartile range (IQR) depending on their distribution. Normal distribution of continuous variables was tested using Kolmogorov-Smirnov test, and graphically tested using the Q-Q plot. The Student T-Test, Mann Whitney, or the Paired Student T-Test were used to compare continuous variables as appropriate. Categorical variables were presented as numeric values and percentages. Categorical variables were compared using the Chi-square test, Fisher exact test or McNemar test as appropriate. To evaluate the impact of RASi on outcomes, while adjusting for baseline confounders, propensity score (PS) adjustment was performed (13). The PS was generated using a logistics regression model according to non-parsimonious approach. The dependent binary variable was the post-TAVI administration of RASi (yes/no), and the independent variables were the following baseline characteristics: age, chronic kidney disease (CKD), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), coronary artery disease, diabetes mellitus, dyslipemia, hypertension, LV ejection fraction, and NYHA class. Pairs of patients were derived using greedy 1:1 with a calliper width of 0.25 standard deviation of the logit of the PS. Kaplan-Meier analysis was performed using Log-rank test in order to compare survival rates between the RAS inhibition and no RAS inhibition group. Cox multivariable regression analysis was performed to identify the independent predictors of global and cardiovascular mortality in the matched population. The multivariable model was built by backward stepwise (likelihood ratio) selection, with candidate variables included if they satisfied the entry criterion of $p < 0.05$ in the univariate analysis. Verification of proportional hazard assumption was performed. Statistical analysis was performed with the use of IBM® SPSS® Statistics, version 24 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). All tests were 2-sided at the 0.05 significance level.

Results

Baseline, procedural and in-hospital characteristics.

Data from 2785 patients who underwent TAVI in 10 institutions were gathered; of them, 1622 were under treatment with RASi following TAVI and 1163 were not. Main baseline

and echocardiographic characteristics of the global and matched population are summarized in **Table 1**. In the global population, there were several differences between groups. Patients with RASi presented higher prevalence of cardiovascular risk factors: diabetes mellitus (36.4 versus 31.7, $p=0.009$), hypertension (85.6 versus 74.8, $p<0.001$), and dyslipidaemia (57.0 versus 52.2, $p=0.012$) compared to patients without RASi, as well as a higher prevalence of comorbidities such as previous coronary artery disease (39.1 versus 32.9, $p=0.002$). On the other hand, patients receiving RASi presented lower rate of chronic obstructive pulmonary disease (20.5 versus 26.8, $p<0.001$), and chronic kidney disease (37.3 versus 42.5, $p=0.007$). Both groups of patients presented similar surgical risk as estimated by STS score (5.0 [3.5-8.0] versus 5.1 [3.4-7.5], $p=0.440$) and EuroScore II (4.1[2.8-7.1] versus 4.0 [2.7-6.5], $p=0.135$). Procedural characteristics and in-hospital outcomes of the global and matched population are shown in Online Table 1. TAVI was performed through the transfemoral approach in most patients (91.9%, $n=2558$). Main peri-procedural complications were comparable between groups with the exception of a higher rate of valve embolization in the patients with RASi (2.4 versus 1.2, $p=0.031$), and higher rate of tamponade in patients without RASi (1.0 versus 2.3, $p=0.013$). In-hospital mortality rate was 3.1%. After propensity score matching, 695 with RASi and 695 patients without RASi conformed the matched population ($n=1390$). As shown in **Table 1**, baseline characteristics were well balance between both matched groups, except for a higher prevalence of peripheral vascular disease in patients without RASi (15.4% versus 11.4%, $p=0.0027$). Procedural and in-hospital outcomes were also similar between both matched groups except for a higher use of balloon expandable in patients without RASi (22.8% versus 32.7%, $p<0.001$). Regarding patientprosthesis-mismatch, trans-prosthetic gradients, and indexed aortic valve area there were no differences amongst patients in the matched group (Online Table 1). New permanent pacemaker implantation was more frequent in patients with RASi (25.4% vs. 20.1, $p=0.025$).

Short- and mid-term follow up outcomes

Median follow-up was 479 days [Q1,Q3: 97,1261]. At 1-year follow-up, the rate of global mortality was 8.8% ($n=245$). There were no differences in global mortality between groups with a rate of 8.6% in patients with RASi compared to 9.1% in patients without RASi ($p=0.562$). However, patients without RASi presented higher cardiovascular mortality compared to patients with RASi (5.8% versus 3.5%, $p=0.003$). Similar findings persisted at 3-year of follow-up with no differences in global mortality

(14.5% versus 15.3% in patients with and without RASi, respectively, $p=0.577$) but higher cardiovascular mortality in those not treated with RASi (9.3% versus 5.6%, $p<0.001$). Unadjusted Kaplan-Meier curves follow-up regarding global and cardiovascular mortality in the global and matched population are shown in **Figure 1**.

Main findings regarding global and cardiovascular mortality in the matched population were comparable to the global population as shown in Figure 2. Furthermore, at follow-up the rate of complications such as cerebrovascular events, or readmissions were higher amongst patients without RASi compared to patients with RASi, in the global and in the matched population (**Table 2**).

Predictors of mortality

The factors associated with cardiovascular and global mortality in the matched population are summarized in **Table 3** and Online Table 2, respectively. In a multivariable analysis, the use of RASi at discharge following successful TAVI procedure was the only independent protective factor against cardiovascular death (HR: 0.59; 95% CI: 0.41 to 0.87, $p=0.007$) whereas prior PCI (HR: 1.98; 95% CI: 1.35 to 2.91, $p <0.001$), chronic obstructive pulmonary disease (HR: 1.49; 95% CI: 1.01 to 2.21, $p=0.049$), advanced NYHA class (HR: 1.82; 95% CI: 1.13 to 2.91, $p=0.013$), post-TAVI cerebrovascular events (HR: 5.29; 95% CI: 2.87 to 9.72, $p<0.001$), and moderate/severe aortic regurgitation (HR: 3.77; 95% CI: 1.73 to 8.21, $p=0.001$) were associated with an increased risk of cardiovascular mortality in the matched population.

Echocardiographic changes in the follow up

At 3-year follow-up, 85.5% of the patients underwent echocardiographic assessment. Main changes in the echocardiographic parameters from baseline to 3-year follow up are summarized in **Table 4**. In both groups, global and matched population, patients with RASi exhibited larger decrease in the end-diastolic and end-systolic volumes, and larger regression of septal hypertrophy compared to patients without RASi ($p<0.001$ for all of them). The differences in these parameters at baseline, discharge, and follow-up according to the use of RASi in the matched population are depicted in **Figure 3**.

Discussion

Myocardial hypertrophy and fibrosis are a final common pathway of AS that conditions the prognosis. Although TAVI is the preferred strategy in the subgroup of patients of more advanced age or those who have already developed left ventricular dysfunction, currently the systematic use of medications that might prevent or reverse myocardial

hypertrophy and fibrosis as RASi is not recommended after TAVI. Moreover, concerns regarding the risk of hypotension or renal function decline might discourage its use. The present registry represents an effort to clarify this controversial indication of RASi and shed light on the mechanisms of their potential benefit. The main findings of this study are: 1) RAS inhibition following TAVI did not impact short-, and mid-term all-cause mortality but was independently associated with lower rate of cardiovascular mortality; 2/ Patients under RASi at discharge presented at mid-term follow-up a more important reduction in left ventricular volumes and hypertrophy as assessed by echocardiography; 3) Although myocardial fibrosis was not assessed, reverse remodelling was related to a reduction in atrial fibrillation, cerebrovascular events, and rate of readmissions.

Left ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis are key processes associated with AS. Everett *et al* (6) found that cellular hypertrophy and myocardial fibrosis progress exponentially as AS severity advances, even in asymptomatic patients. After stenosis relief a proportion of cellular hypertrophy and diffuse interstitial fibrosis reverse; on the other hand, focal replacement fibrosis evaluated by late gadolinium enhancement (LGE) did not show any reduction and seems to be irreversible even after 1-year of valve replacement (6,14,15). These studies emphasized the fact that AS disease involves not only the valve but also the myocardium, and therefore treatment strategies should also target the myocardial disease. Myocardial fibrosis process occurs in response to various stimuli including angiotensin II (10,16) that induces fibroblast activation, proliferation, and an excessive collagen production leading to its accumulation in the extracellular matrix hence causing myocardial fibrosis (10,17). Although myocardial fibrosis is increasingly considered an important cardiovascular therapeutic target in alternative scenarios, no standardized therapy has been proposed following TAVI. The clinical profile of the patients included in this study show that, currently, patients treated with RASi after TAVI present a higher cardiovascular risk. After adjustment for baseline differences, RAS inhibition shows a clear benefit in terms of cardiovascular mortality, cerebrovascular events rate, NYHA class, and number of readmissions. These advantages of RASi appeared in the short (1-year) but also in the mid-term (3-years) follow-up, strongly supporting that the positive effects of RASi such as reverse hypertrophy is a longstanding process. Our findings are in agreement with a recent landmark analysis from Inohara *et al* (18) including 21,312 Medicare patients that found, in a short-term follow-up, lower risk of mortality and lower risk of heart failure in patients receiving a prescription of RASi at hospital discharge. With a longer follow-up of 2-years, Ochiai *et*

al (19) also demonstrated, in a cohort of 560 patients who underwent TAVI, lower mortality among patients treated with RAS inhibition. Additionally to former investigations, our findings also depict a positive effect in the remodelling of the left ventricle with a comparative improvement in volumes and hypertrophy that can be induced by angiotensin-II inhibition through fibroblast phenotypic alteration, cardiac fibroblast apoptosis, and reduction in blood pressure amongst other mechanisms (10). Various experimental models (20-23) have previously confirmed that RASi reduce myocardial fibrosis (24,25) but this aspect is still under investigation in TAVI patients (26). One controversial aspect is the differential effect that alternative medications acting on the renin-angiotensin-aldosterone system might have; the subgroup analysis of our data did not show relevant differences in outcomes according to the administration of one or another drug but, as shown in Online figure 2, newer therapies as Sacubitril are probably underrepresented in our research. Scarce data on the echocardiographic effect of RASi after TAVI exist. In our study, the serial echocardiographic evaluation showed an improvement in several parameters after valve replacement in both cohorts. The reduction of the LV volumes, as well as the reduction of the septal width translate the reverse LV remodelling expected following the afterload decrease due to the stenosis relief. However, after 3 years of follow-up patients with RASi demonstrated greater reverse remodelling with statistically lower LV volumes and smaller septal hypertrophy compared to patients without RASi at discharge. Although the aforementioned registries (18,19) suggest a benefit of RAS blockade at 1 year, they do not give information on longer follow-up neither they shed light on the explanations for that favorable effect. Our RASTAVI registry support a double mechanism of RAS blockade after TAVI: 1) it bears a global protective effect or, stated differently, it stabilizes or even reduces the cardiovascular global risk as suggested by a decrease in new onset atrial fibrillation, recently shown to impact mortality (27), cerebrovascular events and readmissions; 2) it was associated with a direct favorable effect on the ventricular remodeling as seen by the left ventricular volumes reduction at 3 years. Whether this reverse remodeling includes a reduction in fibrosis could not be assessed in this work because magnetic resonance is lacking in most patients.

Limitations

Several limitations of the present study warrant consideration. This study is a retrospective analysis of prospectively collected data. Although statistical adjustment according to baseline differences was performed, the selection bias remains possible.

Despite each participating center assessed frailty during patient's evaluation before the TAVI procedure, there are no standardized frailty criteria. Therefore, the impact of frailty amongst both groups of patients was unknown and its confounding effect might explain why age was not an independent predictor of mortality. Complete data on patient's treatment adherence to RASi beyond the first year of follow up could not be assessed because these data were not recorded in the registry. Finally, we evaluated the mid-term effect of RASi prescribed from discharge; however, a considerable proportion of the patients who did not receive this treatment after discharge had received it previously; the degree and direction of the effect that this might have had is not fully understood. In conclusion, RASi following TAVI were associated with lower rate of cardiac mortality at short- and mid-term follow up with global cardiovascular protective effects (lower rate of cerebrovascular events) irrespective of the baseline differences. The improved clinical outcomes in patients under RASi might, at least in part, be mediated by a left ventricular positive remodelling. An ongoing randomized controlled trial (RASTAVI Study, NCT03201185) will help to corroborate these hypotheses-generating findings.

References

1. Leon MB, Smith CR, Mack M et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010; 363:1597-1607.
2. Smith CR, Leon MB, Mack M et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011; 364:2187-2198.
3. Arnold SV, Reynolds MR, Wang K, et al. Health status after transcatheter or surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at increased surgical risk: Results from the Corevalve US pivotal trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015; 8:1207-1217.
4. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. SURTAVI Investigators Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376:1321-1331.
5. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374:1609-1620.
6. Everett RJ, Tastet L, Clavel MA, et al. Progression of hypertrophy and myocardial fibrosis in aortic stenosis: a multicenter cardiac magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11:e007451.
7. Yiu KH, Ng WS, Chan D, et al. Improved prognosis following renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients undergoing concomitant aortic and mitral valve replacement. *Int J Cardiol*. 2014;177:680-2.
8. Magne J, Guinot B, Le Guyader A, et al. Relation Between Renin-Angiotensin System Blockers and Survival Following Isolated Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis. *Am J Cardiol*. 2018;121:455-60.
9. Musa TA, Treibel TA, Vassiliou VS, et al. Myocardial scar and mortality in severe aortic stenosis. *Circulation* 2018;138:1935-1947.
10. Hale TM. Persistent phenotypic shift in cardiac fibroblast: impact of transient renin angiotensin system inhibition. *J Mol Cell Cardiol*. 2016; 93:125-132.
11. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Update standardized endpoint definition for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:6-23.
12. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, et al. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and Doppler ultrasound: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:975-1014.

13. Haukoos JS, Lewis RJ. The propensity score. *JAMA* 2015;314:1637-1638.
14. Bing R, Cavalcante JL, Everett RJ, et al. Imaging and impact of myocardial fibrosis in aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imag.* 2019;12:283-296.
15. Treibel TA, Kozor R, Shofield R, et al. Reverse myocardial remodelling following valve replacement in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:860-871.
16. Hermans KC, Daskalopoulos EP, Blankensteijn WM. The Janus face of myofibroblasts in the remodeling heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2016;91:35-41.
17. Camelliti P, Borg TK, Kohl P. Structural and functional characterisation of cardiac fibroblasts. *Cardiovasc Res.* 2005;65:40-51.
18. Ihonara T, Manandhar P, Kosinski AS, et al. Association of renin-angiotension inhibitor treatment with mortality and heart failure readmission in patients with transcatheter aortic valve replacement. *JAMA* 2018; 320:2231-2241.
19. Ochiai T, Saito S, Yamanaka F, et al. Renin-angiotensin system blockade therapy after transcatheter aortic valve implantation. *Heart* 2018;104:644-651.
20. Peng H, Carretero OA, Vuljaj N, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: a new mechanism of action. *Circulation* 2005;112:2436-2445.
21. Leuschner F, Panizzi P, Chico-Calero I, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents the release of monocytes from their splenic reservoir in mice with myocardial infarction. *Circ Res.* 2010;26:1364-1373.
22. Baumann M, Janssen BJ, Hermans JJ et al. Transient AT1 receptor-inhibition in prehypertensive spontaneously hypertensive rats results in maintained cardiac protection until advanced age. *J Hypertens.* 2007;25:207-215.
23. Peng F, Lin J, Lin L, Tang H. Transient prehypertensive treatment in spontaneously hypertensive rats: a comparison of losartan and amlodipine regarding long-term blood pressure, cardiac and renal protection. *Int J Mol Med.* 2012;30:1376-1386.
24. Ciulla MM, Paliotti R, Esposito A, et al. Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial. *Circulation* 2004; 110:552–557.
25. J. Díez, R. Querejeta, B. López, et al. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation* 2002; 105:2512–2517.
26. Amat-Santos IJ, Catalá P, Díez Del Hoyo F, et al. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on clinical outcomes and ventricular remodelling after transcatheter aortic

valve implantation: rationale and design of the RASTAVI randomised multicentre study. *BMJ Open* 2018. 8:e020255.

27. Vora AN, Matsuoka R, Harrison JK, et al. Incidence, management, and associated clinical outcomes of new-onset atrial fibrillation following transcatheter aortic valve replacement: An analysis from the STS/ACC TVR Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11:1746-1756.

Figure Legend

Central illustration. Effects of renin-angiotensin system inhibitors (RASi) after TAVI. The upper panel summarizes the cardiovascular effects driven by RASi and the panel below includes the survival curves at 3-year follow up for the matched population according to the use of RASi.

Figure 1. Kaplan Meier estimates mortality in the total population at 3-year follow up. A. Global mortality B. Cardiovascular mortality. RASi: Renin-angiotensin system inhibitors.

Figure 2. Kaplan Meier estimates mortality in the matched population at 3-year follow up.

A. Global mortality B. Cardiovascular mortality. RASi: Renin-angiotensin system inhibitors.

Figure 3. Changes in echocardiographic parameters from baseline to follow up according to the use of RAS inhibitors in the matched study populations. A. Left ventricular ejection fraction. B. Septal hypertrophy. C. Effective orifice area. D. End-diastolic volume. E. Endsystolic volume. Circles are means, and error bars are standard error (SE).

Table 1. Baseline characteristics of the study population according to the use of rening-angiotensin system inhibitors.

Variables	Global study population (n=2785)	Global population			Matched population		
		RASi (n=1622)	No-RASi (n=1163)	p-value	RASi (n=695)	No-RASi (n=695)	p-value
Clinical characteristics							
Age, years	80.8±7.1	80.8±7.01	80.7±7.18	0.963	80.8±6.9	80.6±7.4	0.644
Female sex	1507 (54.1)	890(54.9)	617(53.1)	0.342	373(53.7)	374(53.8)	0.957
Body surface area, m ²	1.76±0.2	1.78±0.19	1.76±0.2	0.041	1.8±0.20	1.8±0.20	0.197
Body-mass index, kg/m ²	27.9±5.1	27.9±5.0	27.7±5.1	0.107	27.9±5.0	27.5±4.7	0.153
Hypertension	2257 (81.1)	1388(85.6)	869(74.8)	<0.001	545(78.4)	542(78.0)	0.845
Dyslipidemia	1530 (55.0)	924(57.0)	606(52.2)	0.012	381(54.8)	372(53.5)	0.628
Diabetes mellitus	959 (34.4)	591(36.4)	368(31.7)	0.009	232(33.4)	246(35.4)	0.429
NYHA functional class III or IV	1546 (62.9)	898(59.5)	648(68)	<0.001	464(66.8)	472(67.9)	0.647
Atrial fibrillation	855 (30.7)	485(29.9)	370(31.8)	0.280	225(32.4)	222(31.9)	0.863
Previous pacemaker	232 (8.3%)	147(9.1)	85(7.3)	0.102	61(8.8)	57(8.2)	0.706
Coronary artery disease	921 (36.6)	588(39.1)	333(32.9)	0.002	282(40.6)	286(41.2)	0.827
Previous MI	389 (15.5)	255(16.6)	134(13.8)	0.060	110(15.8)	108(15.5)	0.883
Previous PCI	514 (24.7)	325(24.6)	189(24.8)	0.890	150(22.9)	163(25.2)	0.341
Previous CABG	222 (8.9)	140(9.1)	82(8.5)	0.600	58(8.4)	63(9.2)	0.605
Previous SVR	153 (7.5)	85(6.9)	68(8.5)	0.193	30(5.5)	33(6.0)	0.742
Previous stroke/TIA	282 (11.2)	171(11.1)	111(11.4)	0.806	79(11.4)	94(13.5)	0.223
Peripheral vascular disease	298 (11.9)	168(10.9)	130(13.4)	0.061	79(11.4)	107(15.4)	0.027
COPD	644 (23.1)	333(20.5)	311(26.8)	<0.001	161(23.2)	171(24.6)	0.529
CKD (eGFR<60ml/min)	1080 (39.4)	599(37.3)	481(42.5)	0.007	291(41.9)	298(42.9)	0.704
Frailty	752 (28.3)	429 (27.6)	323 (29)	0.560	191 (27.5)	201 (28.9)	0.655
STS-PROM, %	5.1[3.4-7.8]	5.1[3.4-7.5]	5.0[3.5-8.0]	0.440	5.3[3.4-8.1]	5.3[3.6-8.5]	0.592
EuroSCORE II, %	4.0[2.7-6.8]	4.0[2.7-6.5]	4.1[2.8-7.1]	0.135	4.1[2.9-6.9]	4.1[2.8-6.8]	0.887
Echocardiographic findings							
Left ventricular ejection fraction, %	58.0±13.8	57.4±13.9	58.9±13.4	0.005	58.5±13.9	58.1±13.7	0.544
Aortic valve area, cm ²	0.67±0.19	0.68±0.19	0.65±0.18	<0.001	0.67±0.18	0.65±0.17	0.060
Mean transaortic gradient, mm Hg	47.9±16.1	47.3±15.7	48.9±16.6	0.029	47.9±15.3	48.9±17.6	0.255
End-diastolic volume, cc	98.6±30.4	99[80-113]	98[78.5-111]	0.048	99[80-113]	99[79-113]	0.359
End-systolic volume, cc	47.9±25.1	41[30-57]	41[30-56]	0.227	42[30-57]	41.5[30-57]	0.450
Septal hypertrophy, mm	15.2±5.5	15.1±5.5	15.4±5.5	0.059	14.7±4.8	15.2±5.4	0.140
Aortic Regurg. III-IV	337 (12.7)	194(12.7)	143(12.8)	0.922	71(10.8)	80(11.9)	0.541
Mitral Regurg. III-IV	269 (9.9)	163(10.3)	106(9.4)	0.422	53(7.8)	53(7.8)	0.999
Tricuspid Regurg III-IV	154 (6.8)	69(13.7)	85(20.6)	0.005	21(11.0)	40(14.5)	0.264

Continuous variables are presented as mean ± standard deviation or median (interquartile range). Categorical data are summarized as numbers (percentage)

CABG: coronary artery bypass graft; CKD: chronic kidney disease; COPD: chronic obstructive coronary disease; eGFR= estimated glomerular filtration rate; NYHA: New-York heart association; MI: myocardial infarction; PCI: percutaneous coronary intervention; RASi: Renin-angiotensin system inhibitors; SVR: Surgical valve replacement; STS-PROM: Society of Thoracic Surgeon predicted risk of mortality; TIA: Transitory ischemic attack.

Table 2. Main outcomes at 3-year follow up according to the prescription of RAS inhibitors at discharge in the global and the matched study population.

Variables	Global population			Matched population		
	RASi (n=1622)	No-RASi (n=1163)	p-value	RASi (n=695)	No-RASi (n=695)	p-value
New onset atrial fibrillation	352/1129 (31.2)	177/803 (22)	<0.001	113/485 (23.2)	156/487 (32)	0.002
Cerebrovascular events	28/1624 (1.7)	75/1164 (6.4)	<0.001	10/695 (1.4)	41/695 (5.9)	<0.001
Readmission	317/792 (40)	182/339 (53.7)	<0.001	163/381 (42.8)	160/308 (51.9)	0.017
NYHA class III-IV	96/748 (12.8)	53/596 (8.9)	0.022	50/363 (13.8)	40/398 (10.1)	0.112
All-Cause mortality	235/1622 (14.5)	177/1161 (15.2)	0.541	128/695 (18.4)	136/695 (19.6)	0.567
Cardiovascular mortality	90/1622 (5.5)	107/1158 (9.2)	<0.001	50/695 (7.2)	79/695 (11.3)	0.006

NYHA: New-York heart association; RASi: Renin-angiotensin system inhibitors.

Table 3. Predictors of cardiovascular mortality at 3-year follow up in the matched study population.

Variables	Univariate		Multivariate	
	HR (95%CI)	P value	HR (95%CI)	p value
Age	0.99(0.97-1.02)	0.522		
Sex	1.33(0.94-1.87)	0.111		
Hypertension	1.78 (1.08-2.93)	0.023		
CAD	1.49 (1.06-2.12)	0.022		
Previous PCI	1.85 (1.29-2.65)	0.001	1.98 (1.35-2.91)	<0.001
CKD	1.69 (1.20-2.40)	0.003		
COPD	1.63 (1.13-2.35)	0.009	1.49 (1.01-2.21)	0.049
Prior CABG	1.67 (1.00-2.79)	0.048		
Peripheral Vascular Disease	1.63 (1.05-2.51)	0.029		
Prior Stroke/TIA	1.65 (1.06-2.58)	0.026		
Baseline NYHA III-IV	2.19 (1.41-3.41)	0.001	1.82 (1.13-2.91)	0.013
Major bleeding	1.87 (1.07-3.26)	0.027		
Post-TAVI Cerebrovascular events	5.28 (2.97-9.38)	<0.001	5.29 (2.87-9.72)	<0.001
NOAF	2.31 (1.42-4.31)	0.008		
Post-TAVI Aortic Regurg.≥ Moderate	3.18 (1.49-6.83)	0.003	3.77 (1.73-8.21)	0.001
Use of RAS inhibitors at discharge	0.62 (0.43-0.89)	0.008	0.59 (0.41-0.87)	0.007

CAD: coronary artery disease; CABG: coronary artery bypass graft; CKD: chronic kidney disease; COPD: chronic obstructive coronary disease; HR: Hazard ratio; NOAF: new onset atrial fibrillation; NYHA: New-York heart association; PCI: percutaneous coronary intervention; RASi: Renin-angiotensin system inhibitors; TAVI: Transcatheter aortic valve implantation; TIA: Transitory ischemic attack.

Table 4. Changes in echocardiographic parameters from baseline to follow up according to the use of RAS inhibitors in the global and the matched study populations.

Variables	Global population			Matched population		
	RASi* (n=1622)	No-RASi* (n=1163)	p-value	RASi* (n=695)	No-RASi* (n=695)	p-value
Δ Left ventricular ejection fraction, %	0 [-5, 8.8]	0 [-5.8, 9]	0.782	0 [-5, 9]	2 [-5, 10]	0.076
Δ Aortic valve area, cm ²	0.91 [0.6, 1.26]	1.0 [0.73, 1.3]	0.005	0.90 [0.6, 1.2]	1.0 [0.73, 1.3]	0.008
Δ Mean transaortic gradient, mm Hg	-36 [-46, -28]	-37 [-48, -29]	0.026	-36.8 [-47, -28]	-37 [-48, -29]	0.264
Δ End-diastolic volume, cc	-10 [-10, 6]	4 [4, 11]	<0.001	-10 [-10, 6]	4 [4, 11]	<0.001
Δ End-systolic volume, cc	1 [1, 4]	3 [3, 8]	<0.001	1 [1, 4]	4 [3, 8]	<0.001
Δ Septal hypertrophy, mm	-3 [-3, -1]	0 [0, 0]	<0.001	-3 [-3, 0]	0 [0, 1]	<0.001

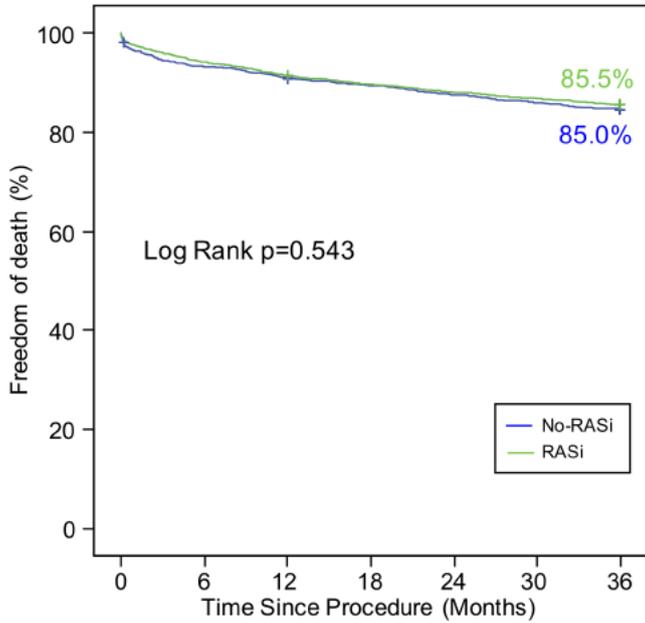
*Results shown as mean [95% confidence interval]

RASi: Renin-angiotensin system inhibitors.

Figure 1

A. GLOBAL MORTALITY

Mortality 3 year	No-RASi	RASi
412	177	235

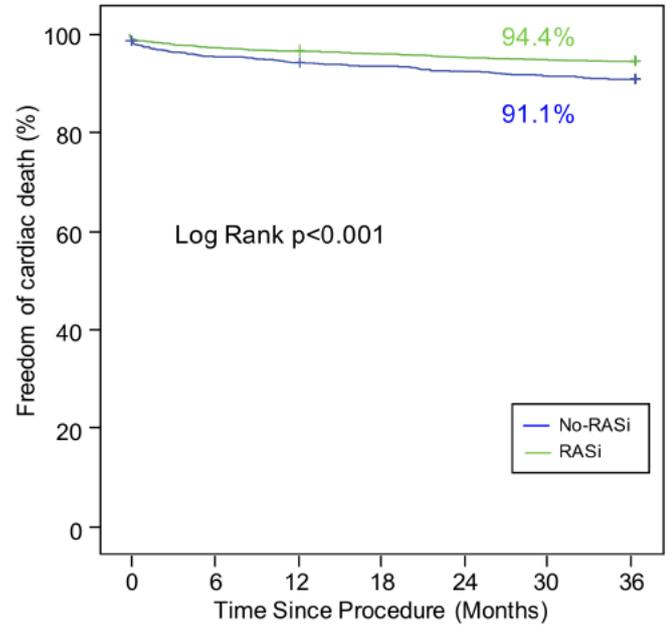


Patients at risk

No-RASi	1160	1080	1054	1034	1012	994	980
RASi	1621	1526	1482	1453	1426	1407	1385

B. CARDIOVASCULAR MORTALITY

Cardiac mortality 3 year	No-RASi	RASi
197	107	90



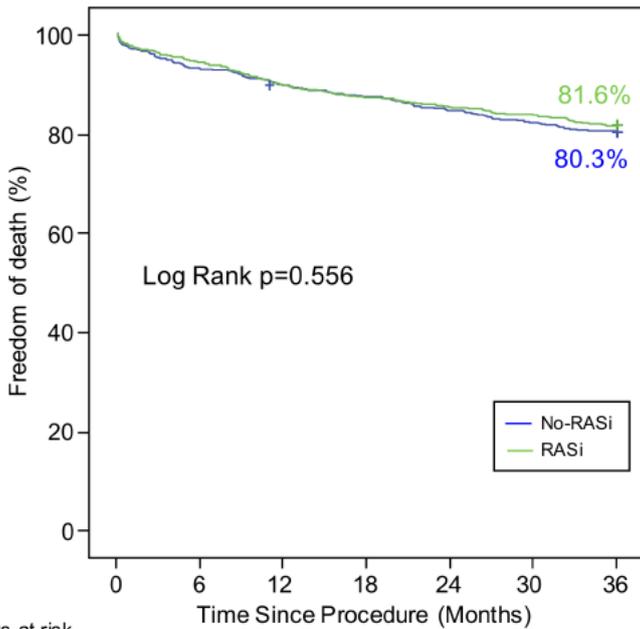
Patients at risk

No-RASi	1156	1079	1053	1034	1012	994	980
RASi	1620	1526	1482	1453	1426	1407	1385

Figure 2

A. GLOBAL MORTALITY

Mortality 3 year	No-RASi	RASi
264	136	128

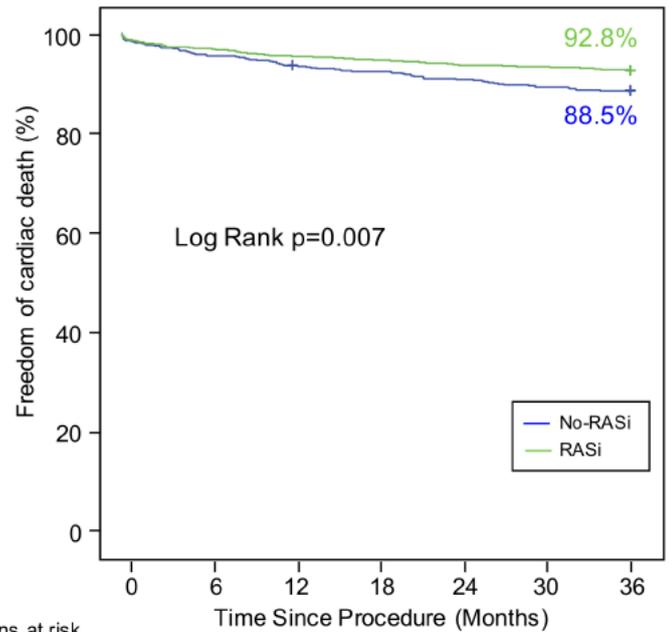


Patients at risk

No-RASi	693	644	621	603	584	567	555
RASi	695	655	623	606	593	583	567

B. CARDIOVASCULAR MORTALITY

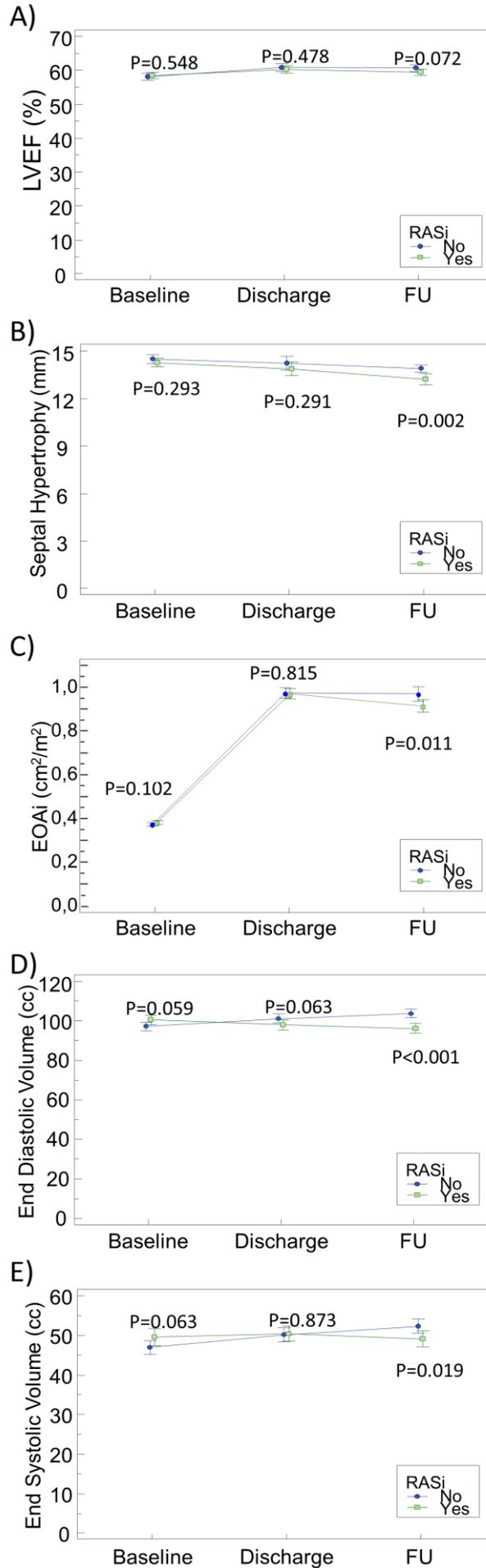
Cardiac mortality 3 year	No-RASi	RASi
129	79	50



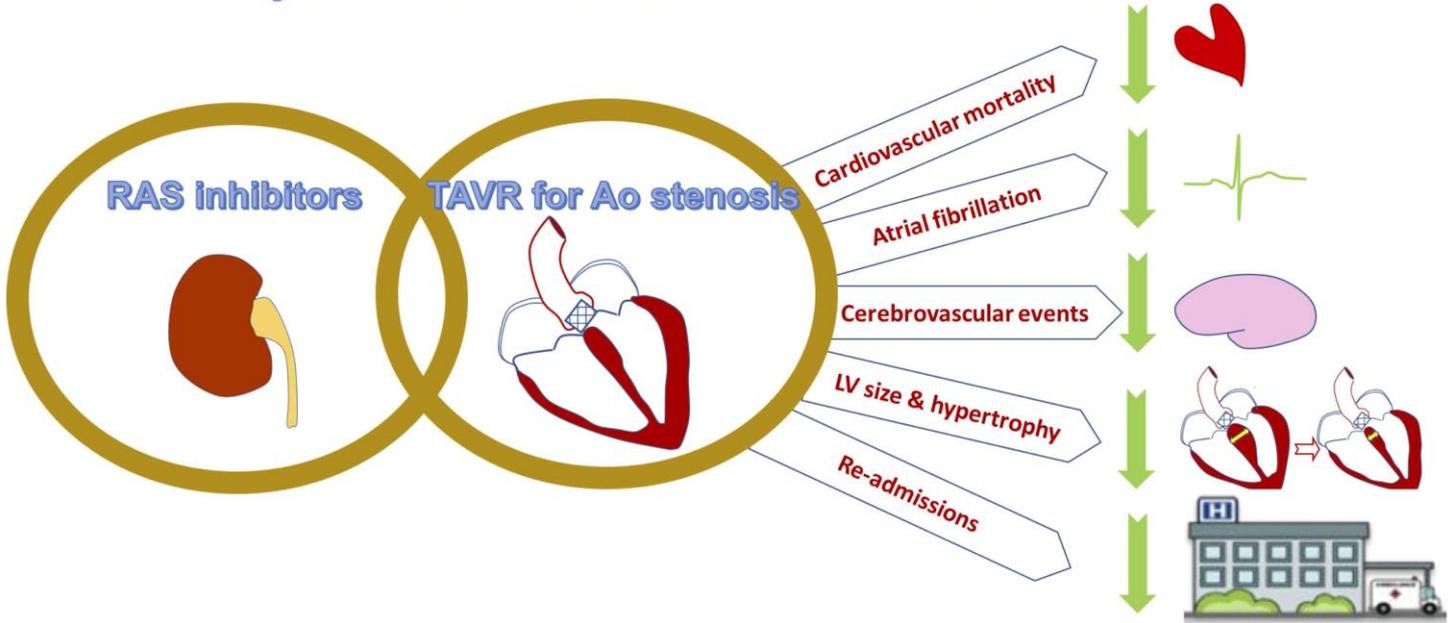
Patients at risk

No-RASi	690	643	620	603	584	567	555
RASi	695	655	623	606	593	583	567

Figure 3



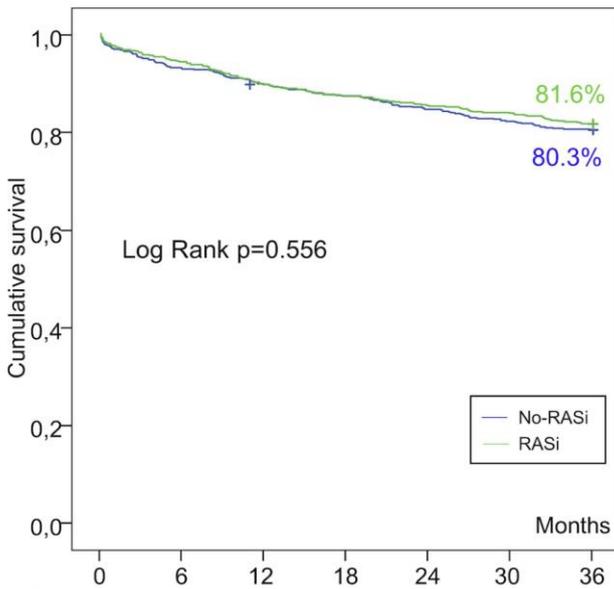
Summary of the Global Effects of RAS Inhibitors after TAVR



Effect of RAS Inhibitors in Short- and Mid-term Cardiovascular Mortality

A. GLOBAL MORTALITY

Mortality 3 year	No-RASi	RASi
264	136	128



B. CARDIOVASCULAR MORTALITY

Cardiac mortality 3 year	No-RASi	RASi
129	79	50

