

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

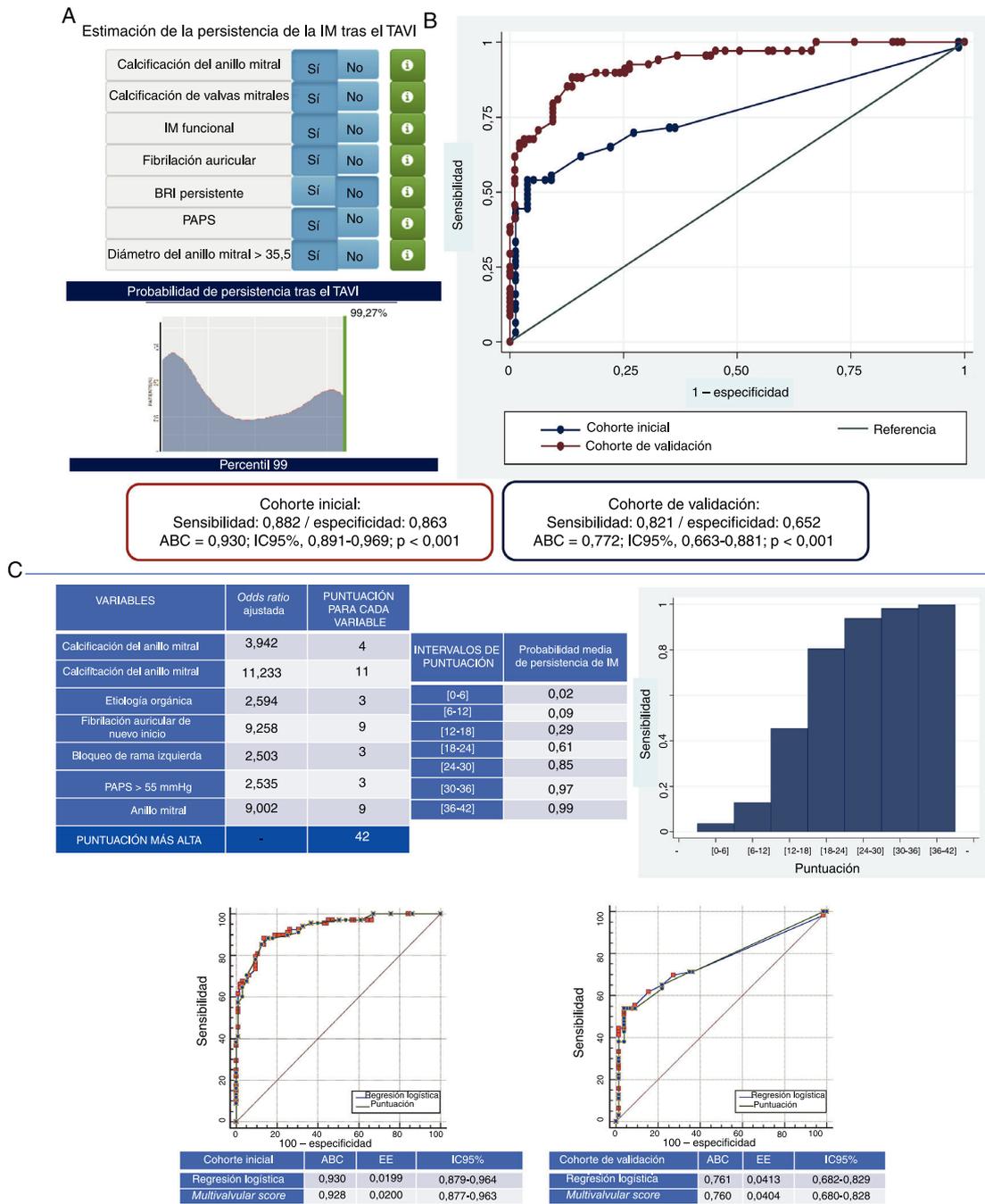


**The Multivalvular Score for Predicting the Outcome of Mitral Regurgitation in Aortic Stenosis Patients Treated With TAVI: Prospective Validation**

Sr. Editor:

Hasta un 45% de los pacientes con estenosis aórtica (EA) grave sufren también insuficiencia mitral (IM) moderada o grave<sup>1</sup>. La gran

incidencia 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 guías de 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 la mayor mortalidad asociada con esta estrategia<sup>2</sup>. 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 (TAVI) en estos pacientes indica una mejora en la gravedad de la IM en más del 50% de los



**Figura 1.** A: interfaz del Multivalvular Score. B: curvas ROC que muestran sensibilidad y especificidad para la muestra inicial<sup>4</sup> y para la muestra de validación. C: puntuación asignada a cada variable e intervalos de puntuaciones asociadas con las distintas probabilidades de persistencia de la insuficiencia mitral; las curvas ROC que hay debajo demuestran una correlación excepcional de la regresión logística y el sistema de puntuación. ABC: área bajo la curva; BRI: bloqueo de rama izquierda; EE: error estándar; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IM: insuficiencia mitral; PAPS: presión arterial pulmonar sistólica; ROC: característica operativa del receptor; TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica.

casos, con una disminución similar de la mortalidad cardiaca durante el seguimiento<sup>3</sup>. En consecuencia, es crucial identificar a los pacientes cuyo grado de IM concomitante podría mejorar después del TAVI. Estudios previos han identificado en este caso algunos factores predictivos 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 pulmonar<sup>2</sup>. 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 computarizadas<sup>3</sup>. Tras caracterizar los principales factores predictivos de persistencia de la IM, se creó un *software* llamado *Multivalvular Score*. Este *software* es fácil de utilizar y útil para el equipo cardiológico 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 enlace<sup>4</sup>, como aplicación libre para teléfonos inteligentes o como escala numérica analógica, 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 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,671-0,892).

Utilizando este *software*, nuestra intención era realizar una validación prospectiva del instrumento. Se evaluó con el *Multivalvular Score* a un total de 144 pacientes con IM moderada o grave que se sometieron a TAVI en 4 centros distintos 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 que en el estudio original<sup>3</sup> y se resumen en la tabla 1.

Según las guías europeas, a los 6 meses de seguimiento la IM había mejorado en por lo menos 1 grado en 73 pacientes (50,7%) y la mejoría persistía en 69 de ellos (47,9%) al cabo de 1 año. La sensibilidad y la especificidad del *Multivalvular Score* en esta población fueron 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;  $p < 0,001$ ). En estos pacientes, la mortalidad a los 6 meses fue del 31,9%, comparada con el 35% de la muestra inicial ( $p =$  no significativo).

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 el TAVI. Este contexto es al que se enfrenta a menudo el equipo cardiológico y, hasta ahora, solo se disponía de escalas de evaluación quirúrgicas. Estos instrumentos pueden utilizarse para determinar el riesgo de la sustitución de ambas válvulas, pero no son útiles para seleccionar a los pacientes que 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 otros contextos en que haya más de una válvula con afección grave<sup>5,6</sup>.

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

#### Agradecimientos

Agradecemos 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.

**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 <sup>4</sup> (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
Varones	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 cardiaca 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 <sup>2</sup> )	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 $\pm$ 15,6	52,4 $\pm$ 12,3	0,882
FEVI (%)	60 [49,5-66]	62 [48-68]	0,210
PAPS (mmHg)	50 [35-60]	47 [33-56]	0,103

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IM: insuficiencia mitral; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; PAPS: presión arterial pulmonar sistólica; STS: *Society of Thoracic Surgeons*.

Los valores expresan n (%), media  $\pm$  desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico], en función de la distribución de variables.

## 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).

Pablo Catalá<sup>a</sup>, Ignacio J. Amat-Santos<sup>a,b,\*</sup>, Manuel Carrasco-Moraleja<sup>b</sup>, Álvaro Aparisi<sup>a</sup>, Carlos Cortés<sup>a</sup> y José A. San Román<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain

<sup>b</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [ijamat@gmail.com](mailto:ijamat@gmail.com) (I.J. Amat-Santos).

On-line el 11 de febrero de 2019

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nombela-Franco L, Ribeiro HB, Urena M, et al. Significant mitral regurgitation left untreated at the time of aortic valve replacement: a comprehensive review of a frequent finding in the transcatheter aortic valve replacement era. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2643–2658.
2. Jung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1231–1243.
3. Cortés C, Amat-Santos IJ, Nombela-Franco L, et al. Mitral regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: prognosis, imaging predictors, and potential management. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Aug 8;9:1603–1614.
4. Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR). *Multivalvular Score* disponible en: <https://multivalvularscore.000webhostapp.com/>. Consultado 20 Sep 2018.
5. Amat-Santos IJ, Castrodeza J, Nombela-Franco L, et al. Tricuspid but not Mitral Regurgitation Determines Mortality After TAVI in Patients With Nonsevere Mitral Regurgitation. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:357–364.
6. Carrasco-Chinchilla F, Estévez-Loureiro R, Andraka L, Arzamendi D, Freixa X, Suárez de Lezo J. Percutaneous Mitral Repair With MitraClip in Patients Treated With Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:1144–1145.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.10.007>

0300-8932/

© 2018 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

## Dinámica de microARN circulantes en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST con shock cardiogénico



### Circulating MiRNA Dynamics in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction-driven Cardiogenic Shock

Sr. Editor:

El shock cardiogénico (SC) ocurre en aproximadamente el 5% de los casos de infarto agudo de miocardio y, a pesar de las mejoras en las últimas décadas, es la principal causa de mortalidad hospitalaria, que se mantiene cercana al 40%<sup>1</sup>.

Los microARN (miARN) se unen al ARNm diana y actúan como reguladores postranscripcionales de la expresión génica. Los miARN pueden detectarse en la circulación y se han propuesto como biomarcadores prometedores, gracias a su sólida estabilidad ante los cambios de temperatura y a su resistencia a la degradación causada por la actividad de la RNasa endógena. Más concretamente, el miR-21 se desregula cuando se producen enfermedades cardiovasculares como la insuficiencia cardíaca. Se ha observado que el miR-122 desempeña un papel en el remodelado y en la fibrosis, así como en la identificación temprana de los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), que están en mayor riesgo de sufrir eventos adversos importantes tras someterse a una intervención coronaria percutánea (ICP) primaria, y en un modelo porcino de SC se ha observado que aumenta tremendamente<sup>2,3</sup>. El miR-320a y el miR-423-5p tienen gran expresión en el corazón fetal<sup>4</sup>. Además, el miR-320a está elevado en pacientes con dolor torácico de origen isquémico<sup>5</sup>. El miR-423-5p se ha validado en pacientes con insuficiencia cardíaca y su abundancia se relaciona con la gravedad de la enfermedad<sup>6</sup>.

En consecuencia, en el presente estudio se busca evaluar la dinámica de expresión de estos miRNA durante las primeras 24 h tras el ingreso del paciente en la unidad coronaria. Este estudio observacional prospectivo incluyó a los 51 pacientes consecutivos con IAMCEST complicado con SC (aproximadamente el 4% de los 1.265 pacientes con IAMCEST ingresados) tratados con ICP primaria entre febrero de 2011 y marzo de 2015. Se excluyó a 6 pacientes por complicaciones mecánicas y a 2 que no firmaron el consentimiento informado; al final, fueron 43 los pacientes que

satisficeron los criterios de inclusión. La mortalidad por cualquier causa a los 30 días fue del 44,2% (n = 19). En particular, los criterios de inclusión fueron la presión arterial sistólica < 90 mmHg (o > 90 mmHg con vasopresores más de 30 min), signos de mala perfusión periférica, signos de congestión pulmonar y ausencia de una resolución rápida tras la ICP primaria. La mortalidad posterior al alta se determinó por contacto telefónico y a partir de la historia clínica electrónica del paciente.

Los datos demográficos y clínicos basales se registraron durante el ingreso (tabla 1). Las muestras de sangre se obtuvieron en 3 momentos concretos (al ingreso inmediatamente después de la ICP primaria y a las 12 y a las 24 h) y se almacenaron a – 80 °C hasta el momento del análisis. El ARN total se extrajo de 200 µl de muestras sanguíneas, utilizando el *kit* de aislamiento de ARN miRCURY (Exiqon; Vedbaek, Dinamarca). Se aumentó el número de miARN Cel-miR-39 sintéticos de *C. elegans* (Qiagen; Hilden, Alemania) para normalizar la eficiencia de la extracción. Se realizó la transcripción inversa con el *kit* miScript II RT (Qiagen) y se llevó a cabo la cuantificación utilizando el *kit* miScript SYBR Green PCR (Qiagen) y juegos de cebadores miScript específicos de los miARN (Qiagen) con el sistema LightCycler 480 de Roche.

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación Clínica del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol y todos los participantes, o el pariente autorizado más próximo, proporcionaron el consentimiento informado según la declaración de Helsinki.

El análisis de la cinética de los miARN reveló un aumento considerable del miR-320a y el miR-423-5p al cabo de 12 h comparado con los valores iniciales (p < 0,001). No obstante, todos los miARN estudiados disminuyeron considerablemente tras un periodo de entre 12 y 24 h (p < 0,001). Las concentraciones respectivas de miR-21, miR-122 y miR-320a disminuyeron considerablemente por debajo de los valores basales (p = 0,006, p = 0,003 y p < 0,001 respectivamente), mientras que la concentración plasmática de miR-423-5p volvió al valor basal (p = 0,09; figura 1).

En presencia de la afección multiorgánica que caracteriza el SC, el origen de este aumento del miR-320a y el miR-423-5p al cabo de 12 h es dudoso. Es notable que los 4 miARN estudiados volvieran a los valores basales (o inferiores) al cabo de 24 h a pesar de la persistencia del SC.

Aunque interesantes, estos resultados deberían interpretarse con prudencia. Las limitaciones impuestas por el reducido