

en la vía PI3K-AKT-mTOR. Solo 1 de ellos (*VEGFC*) presentó una sobreexpresión estadísticamente significativa en las muestras de tejido tumoral. Los resultados de estudios previos en población no trasplantada concuerdan con este hallazgo y se ha evidenciado una expresión aumentada en diversos tipos de tumores⁴. La proteína codificada por este gen tiene un papel fundamental en la angiogénesis, proceso implicado en el crecimiento y la metastatización tumoral⁵. Uno de los mecanismos por los que los ISP ejercen su efecto antineoplásico es a través de la reducción de la expresión del *VEGFC* y la disminución de la sensibilidad de las células endoteliales a este factor⁶. Los resultados de este estudio indican que la determinación del nivel de expresión del gen *VEGFC* en el tejido tumoral de pacientes que han contraído una neoplasia tras el TxC podría ayudar a identificar a aquellos con una potencial mayor respuesta a los efectos antineoplásicos de los ISP, con lo que se facilitarían las decisiones respecto a qué régimen inmunosupresor establecer. Se necesitan más estudios para corroborar estos hallazgos.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Zulaika Grille-Cancela, Paula Blanco-Canosa y Lucía Moreda-Santamaría su ayuda para la realización de este proyecto.

FINANCIACIÓN

Este trabajo se realizó con el apoyo de una beca concedida por la Sociedad Española de Cardiología en su convocatoria anual de 2013 para un proyecto en investigación básica en cardiología. Además, ha sido cofinanciado con Fondos Europeos de Desarrollo Regional (FEDER).

Natalia Suárez-Fuentetaja^a, Gonzalo Barge-Caballero^{a,b,c,*}, Eduardo Barge-Caballero^{a,b,c}, Jorge Pombo-Otero^d, Nieves Domenech-García^{a,e} y María G. Crespo-Leiro^{a,b,c}

^aInstituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), A Coruña, España

^bUnidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

^cCentro de Investigación Biomédica en Red (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^dServicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

^eBiobanco, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: gonzalo.barge.caballero@sergas.es (G. Barge-Caballero).

On-line el 15 de mayo de 2017

BIBLIOGRAFÍA

1. Crespo-Leiro MG, Alonso-Pulpon L, Vazquez de Prada JA, et al. Malignancy after heart transplantation: incidence, prognosis and risk factors. *Am J Transplant.* 2008;8:1031-1039.
2. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, et al. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation.* 2005;80:883-889.
3. Populo H, Lopes JM, Soares P. The mTOR signalling pathway in human cancer. *Int J Mol Sci.* 2012;13:1886-1918.
4. Meadows KL, Hurwitz HI. Anti-VEGF therapies in the clinic. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2:1-27.
5. Granata S, Dalla Gassa A, Carraro A, et al. Sirolimus and everolimus pathway: reviewing candidate genes influencing their intracellular effects. *Int J Mol Sci.* 2016;17:1-26.
6. Trinh XB, Tjalma WA, Vermeulen PB, et al. The VEGF pathway and the AKT/mTOR/p70S6K1 signalling pathway in human epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2009;100:971-978.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.04.008>

0300-8932/

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tratamiento percutáneo simultáneo o secuencial de la valvulopatía aórtica y mitral grave combinada



Concomitant or Staged Transcatheter Treatment for Severe Combined Aortic and Mitral Valve Disease

Sr. Editor:

La estenosis aórtica (EA) y la insuficiencia mitral (IM) son las valvulopatías más prevalentes en los países occidentales¹. La presencia de IM significativa concomitante en los pacientes con EA grave oscila entre el 2 y el 33%². El tratamiento quirúrgico combinado de ambas valvulopatías se ha asociado con una morbilidad y una mortalidad superiores a las de la cirugía solo de la válvula aórtica, sobre todo en los pacientes ancianos³. Sin embargo, esta estrategia sigue siendo el tratamiento de elección para los pacientes con valvulopatía mitral y aórtica.

El implante transcatheter de prótesis de válvula aórtica (TAVI) y la reparación percutánea de la válvula mitral, en especial la reparación mediante la técnica de «borde con borde» con el dispositivo MitraClip (Abbott Vascular, Inc.; Santa Clara, California, Estados Unidos), han surgido como opciones terapéuticas para los pacientes considerados inoperables o con riesgo quirúrgico elevado. La aplicación combinada de ambas técnicas percutáneas puede ser una opción viable para el tratamiento de

los pacientes con alto riesgo que presentan EA e IM concomitante. El objetivo de esta revisión sistemática es analizar la seguridad y la viabilidad del tratamiento percutáneo combinado mitral y aórtico.

Se realizó una revisión exhaustiva y sistemática de todos los artículos publicados en inglés que hacen referencia al tratamiento valvular percutáneo combinado (aórtico y mitral). Se llevó a cabo una búsqueda electrónica con el objeto de identificar todos los artículos relevantes en las bases de datos PubMed, EMBASE y Google Scholar, usando los siguientes términos de búsqueda: “TAVR”, “TAVI”, “transcatheter/percutaneous aortic valve”, “transcatheter/percutaneous aortic valve replacement/implantation”, “transcatheter/percutaneous mitral valve repair”, “MitraClip” y “transcatheter/percutaneous double-valve treatment/intervention”.

Se identificaron 10 artículos (tabla del suplemento) en los que se describían 33 casos (media de edad, 79 ± 3 años; el 69,7% varones). Las características clínicas basales y los datos ecocardiográficos se resumen en la *tabla*. A todos los pacientes incluidos se los consideraba inoperables o con alto riesgo quirúrgico. La indicación de TAVI fue predominantemente la EA grave de la válvula nativa, mientras que en 4 pacientes (12,1%) el procedimiento se llevó a cabo para tratar la degeneración de una bioprótesis aórtica quirúrgica. Todos los pacientes presentaban IM moderada a grave antes del procedimiento de TAVI, excepto 1 que durante el TAVI sufrió una rotura iatrogénica de una cuerda tendinosa mitral que causó una IM grave.

Tabla
Características basales y de la intervención, y resultados hospitalarios y de seguimiento

N = 33	
Características clínicas basales	
Edad (años)	79,4 ± 3,1
Varones	23/33 (69,7)
NYHA III-IV	28/29 (96,6)
EuroSCORE logístico (%) ^a	27,0 ± 13,0
Puntuación de la STS (%) ^b	8,7 ± 6,9
CABG previa	15/33 (45,5)
SVA quirúrgica previa	4/33 (12,1)
Ecocardiografía basal	
FEVI (%)	39,8 ± 7,0
Gradiente valvular aórtico medio (mmHg)	42,7 ± 19,5
Área de válvula aórtica (mm ²)	0,72 ± 0,15
Insuficiencia mitral funcional	13/30 (43,3)
Características de la intervención	
TAVI antes de MitraClip	29/33 (87,9)
TAVI y MitraClip simultáneos	3/33 (9,1)
TAVI después de MitraClip	1/33 (3,0)
Media del intervalo entre las intervenciones (días)	172 ± 344
TAVI	
Éxito del implante	32/33 (97,0)
Válvula expandible con balón	14/32 (43,7)
Abordaje transfemoral	22/31 (70,9)
Valve-in-valve	4/33 (12,1)
Complicaciones del procedimiento	
Necesidad de marcapasos permanente	8/33 (24,2)
Necesidad de implante de segunda válvula	1/33 (3,0)
Lesión de cuerdas tendinosas de válvula mitral	1/33 (3,0)
Insuficiencia renal aguda que no requiere hemodiálisis	1/33 (3,0)
Reparación percutánea de la válvula mitral (MitraClip)	
Éxito del implante ^c	28/30 (93,3)
Estancia hospitalaria (días)	5 ± 1
IM ≥ 2+ tras MitraClip	7/19 (36,9)
Complicaciones del procedimiento	
Taponamiento cardíaco ^d	1/33 (3,0)
Embolización del clip	0/33 (0)
Hemorragia menor en zona de acceso ^e	1/33 (3,0)
Transfusión (≥ 1 unidad de sangre)	1/33 (3,0)
Estancia hospitalaria (días)	5 ± 1
Resultados hospitalarios	
Pacientes con alguna complicación	11/33 (33)
MACE durante la hospitalización (muerte, IM, ictus)	3/33 (9,1)
Muerte ^f	2/33 (6)
Ictus mayor	1/33 (3)
Infarto de miocardio	0/33 (0)
Conversión a cirugía cardíaca abierta	1/33 (3,0)
Seguimiento	
Seguimiento (días) ^g	179,4 (14-390)
NYHA ≥ III en el último seguimiento	7/27 (25,9)
Rehospitalización	5/33 (15,2)
Mortalidad a 6 meses ^h	4/27 (14,8)

CABG: cirugía de derivación arterial coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IM: infarto de miocardio; IM: insuficiencia mitral; MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; OAI: orejuela de la aurícula izquierda; STS: Society of Thoracic Surgeons; SVA: sustitución de la válvula aórtica; TAVI: implante transcáteter de válvula aórtica.

^a Datos disponibles de 31 pacientes.

^b Datos disponibles de 13 pacientes.

^c Según las definiciones de objetivos de los *Mitral Valve Academic Research Consortiums* (reducción de la IM en un mínimo de 1 clase o grado respecto a la situación basal y hasta una intensidad no mayor que moderada [2+]).

^d A este paciente se le practicó una oclusión de la OAI durante la misma intervención de reparación con MitraClip.

^e Este paciente necesitó la transfusión de 2 unidades de sangre.

^f Los pacientes fallecieron a los 21 y 69 días de la segunda intervención respectivamente.

^g Datos disponibles de todos los pacientes.

^h Se dispone de los datos de 6 meses de seguimiento de 27 pacientes (17, 21, 50 y 69 días). Otro paciente falleció 419 días después de la reparación con MitraClip. Los valores expresan n/N (%), media ± desviación estándar o media (intervalo).

Las características de la intervención y los resultados hospitalarios se describen en la [tabla](#). Se realizó reparación percutánea de la válvula mitral mediante el sistema MitraClip en todos los pacientes. El tratamiento percutáneo de la válvula aórtica se realizó antes del MitraClip en 29 pacientes (87,9%); se dio el alta a 27 de ellos tras el TAVI, y el procedimiento de MitraClip se realizó una media de 172 ± 344 días después del TAVI. En 3 pacientes (9,0%), se trataron ambas valvulopatías en la misma intervención. El implante de MitraClip se realizó antes del TAVI solo en 1 caso (3,0%). La insuficiencia mitral se redujo significativamente en la mayoría de los pacientes y después del procedimiento se alcanzó un grado de IM ≤ 2+ en 28 de los 30 (93,3%).

Los datos sobre el seguimiento (que varía entre 14 y 390 días) estaban disponibles en 27 pacientes; 3 (9,7%) de los 31 dados de alta tras el implante del MitraClip fallecieron por causas cardiológicas en los días 17, 50 y 419 tras el implante. Se registraron datos sobre la clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) de 27 pacientes; de ellos, 20 (60,6%) estaban en NYHA I-II en la última revisión. Se rehospitalizó por insuficiencia cardíaca al 15,2% (5 pacientes) durante el seguimiento. Un paciente requirió cirugía cardíaca convencional con sustitución de las válvulas aórtica y mitral como consecuencia del desplazamiento de la prótesis y la reaparición de una IM grave secundaria al desprendimiento de un velo mitral. Las principales complicaciones asociadas con ambos procedimientos se resumen en la [tabla](#).

Esta revisión sistemática indica que el tratamiento valvular combinado por vía percutánea es seguro y viable en pacientes con EA grave e IM grave concomitante de alto riesgo quirúrgico. La mortalidad hospitalaria fue ligeramente superior a la descrita en los principales registros de MitraClip^{4,5}. La realización de TAVI no mostró un aumento del riesgo periprocedimiento ni interfirió en el implante del MitraClip. Uno de los pacientes fallecidos durante el ingreso se sometió a TAVI y MitraClip en el mismo procedimiento y otro, que presentaba un riesgo quirúrgico muy elevado (EuroSCORE logístico, 65%), se encontraba en una situación clínica crítica en el momento de la intervención.

Estudios recientes indican que la IM concomitante significativa mejora en aproximadamente un 50-60% de los pacientes tras el TAVI, en especial cuando es de etiología funcional². En esta población con alto riesgo de complicaciones periprocedimiento, es importante decidir la necesidad de las 2 intervenciones (aórtica y mitral) y el momento óptimo para realizarlas, evitando riesgos innecesarios a pacientes que podrían mostrar una mejoría de la IM durante el seguimiento. Aunque no hay evidencia concluyente en la literatura respecto a qué estrategia (abordaje mitral y aórtico secuencial o simultáneo) se asocia con mejores resultados, en nuestra opinión un tratamiento secuencial que aborde inicialmente la válvula aórtica sería probablemente la estrategia más apropiada. Después del TAVI, es esencial un estrecho seguimiento clínico para identificar precozmente a los pacientes en los que es improbable una mejoría espontánea de la IM, para brindarles la posibilidad de una reparación mitral percutánea. A la vista de los

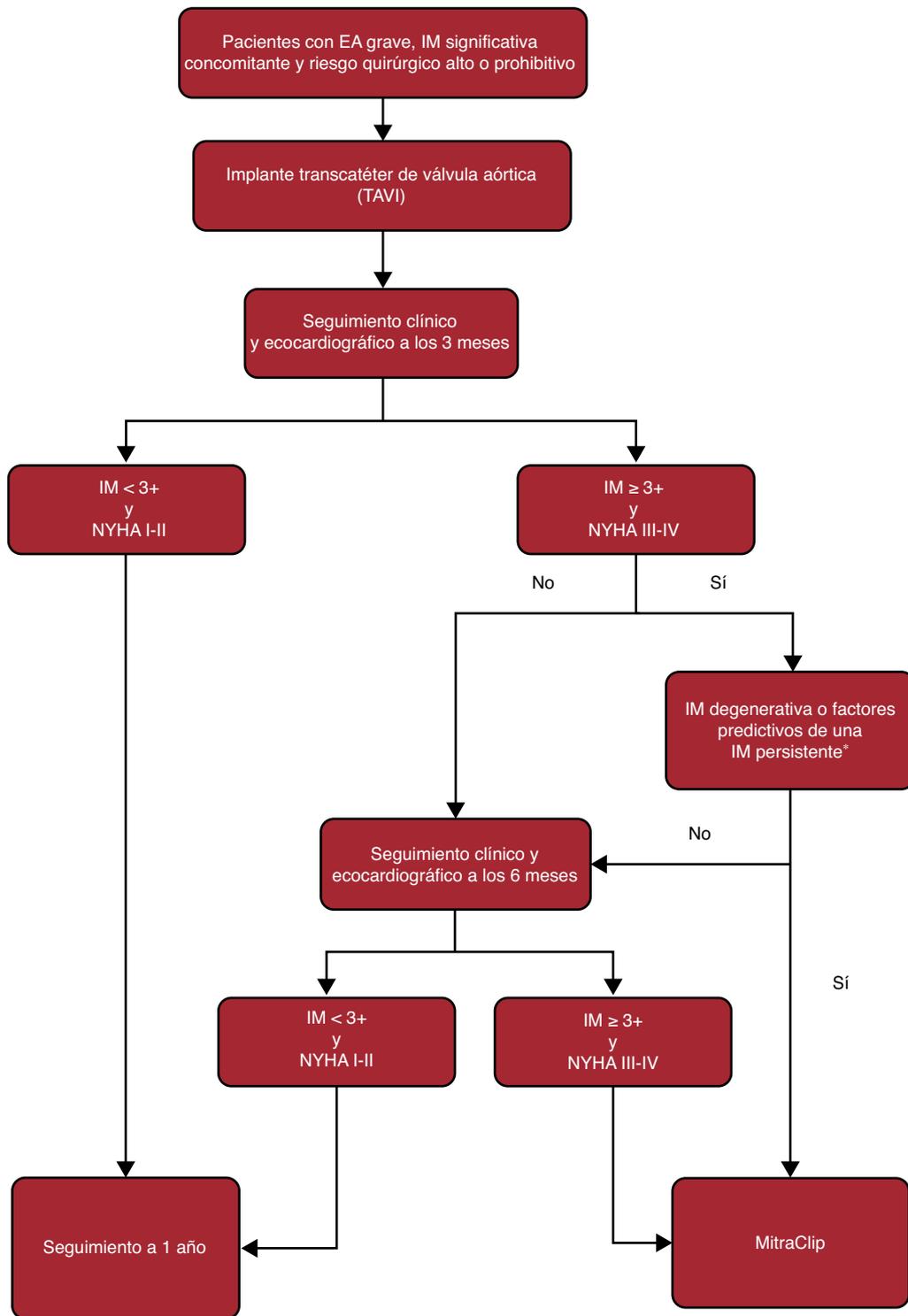


Figura. Algoritmo para el tratamiento de la estenosis aórtica grave y la insuficiencia mitral significativa concomitante en pacientes con alto riesgo quirúrgico. EA: estenosis aórtica; IM: insuficiencia mitral; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*.

datos disponibles, se propone un algoritmo (figura) que podría servir de guía en el proceso de toma de decisiones clínicas para estos pacientes.

La presente revisión tiene varias limitaciones que se debe considerar. En primer lugar, en todas las revisiones sistemáticas es inherente el sesgo de publicación, que puede limitar la disponibilidad en la literatura médica de la experiencia clínica existente sobre el empleo combinado del tratamiento percutáneo de la valvulopatía mitral y aórtica. Segundo, se observó heterogeneidad entre las distintas publicaciones en cuanto a la presentación de las características basales de los pacientes, los datos ecocardiográficos y los relativos al procedimiento.

En conclusión, el tratamiento valvular combinado por vía percutánea parece seguro y viable en pacientes con alto riesgo quirúrgico, EA grave e IM grave concomitante. Sin embargo, se necesitan estudios que incluyan mayor número de pacientes para confirmar la seguridad y establecer el momento más apropiado para la aplicación de esta estrategia de tratamiento combinado en pacientes con valvulopatías aórtica y mitral significativas concomitantes.

Agradecimientos

A. Regueiro y T. Rodríguez-Gabella han recibido una subvención de la *Fundación Alfonso Martín Escudero* (Madrid, España). J. Rodés-Cabau ocupa la Cátedra de Investigación «*Fondation Famille Jacques Larivière*» para el desarrollo de intervenciones para cardiopatías estructurales.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.04.017>

David del Val^{a,b}, Ander Regueiro^a, Tania Rodríguez-Gabella^a, Jean Michel Paradis^a, Rishi Puri^a y Josep Rodés-Cabau^{a,*}

^aCardiology Department, Quebec Heart & Lung Institute, Laval University, Quebec City, Quebec, Canadá

^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: josep.rodés@criucpq.ulaval.ca (J. Rodés-Cabau).

On-line el 14 de septiembre de 2017

BIBLIOGRAFÍA

1. Lung 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.
2. 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 entity in the transcatheter aortic valve replacement era. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2643-2658.
3. Connelly K, Creati L, Lyon W, et al. Early and late results of combined mitral-aortic valve surgery. *Heart Lung Circ*. 2007;16:410-415.
4. Sorajja P, Mack M, Vemulapalli S, et al. Initial experience with commercial transcatheter mitral valve repair in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1129-1140.
5. Maisano F, Franzen O, Baldus S, et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1052-1061.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.04.017>

0300-8932/

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Corrección de fugas paravalvulares: buscando el equilibrio entre las técnicas quirúrgicas y percutáneas



Paravalvular Leak Correction: Searching for a Balance Between Surgical and Percutaneous Techniques

Sr. Editor:

La fuga paravalvular (FPV) es una complicación que se produce tras la cirugía de reemplazo valvular, con una incidencia de entre el 2 y el 10% en posición aórtica y entre el 7 y el 17% en posición mitral¹. Aunque la mayoría de los casos tienen un curso benigno, entre el 1 y el 5% pueden tener consecuencias clínicas graves, como insuficiencia cardíaca o anemia hemolítica^{1,2}. La mortalidad descrita tras la reintervención quirúrgica es alta (10-15%) y aumenta en relación con el número de operaciones previas². El tratamiento percutáneo de la FPV ha surgido como una prometedora alternativa a la cirugía³, aun cuando los datos de comparación de los resultados entre corrección quirúrgica y percutánea son escasos. El objetivo del presente estudio es describir los resultados de las correcciones quirúrgica y percutánea de la FPV en una serie de pacientes contemporánea.

Se analizó a todos los pacientes tratados por una FPV aislada con un método quirúrgico o percutáneo en nuestro centro entre enero de 2006 y diciembre de 2015. La decisión de utilizar tratamiento percutáneo o quirúrgico se dejó al criterio del equipo médico encargado del tratamiento. Sin embargo, en 2012 se introdujo la corrección percutánea de la FPV, realizada por operadores experimentados. Desde entonces, todas las FPV en las que era

técnicamente viable se abordaron con técnicas percutáneas tras el análisis del caso por el equipo cardíaco multidisciplinario. Para evitar sesgos, se excluyeron del análisis las medidas correctoras distintas de la corrección aislada de la FPV, como las intervenciones combinadas con revascularización coronaria o tratamiento adyuvante de otra válvula cardíaca. Se excluyó a los pacientes con endocarditis activa. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado antes de la intervención.

A un total de 50 pacientes (32 con tratamiento percutáneo y 18 con tratamiento quirúrgico) se les practicó una corrección aislada de la FPV y, por lo tanto, se los incluyó en el estudio (tabla). Se alcanzó el éxito de la intervención en el 94 y el 87% de los pacientes quirúrgicos y percutáneos respectivamente. Los eventos adversos mayores y la mortalidad hospitalaria mostraron resultados comparables en los 2 grupos, y los pacientes tratados con corrección percutánea tuvieron una hospitalización más breve. Tras 1 año de seguimiento, no se observaron diferencias significativas entre los grupos por lo que respecta a la mortalidad por cualquier causa, los ingresos hospitalarios por síntomas de FPV y las reintervenciones (tabla).

Los principales resultados de este estudio son: a) tanto las técnicas de corrección de la FPV percutáneas como las quirúrgicas se asociaron con un alto porcentaje de éxito de la intervención (> 85%), con tendencia a un sellado más completo en los pacientes tratados quirúrgicamente; b) los eventos adversos mayores hospitalarios fueron comparables en los 2 grupos; c) los pacientes tratados con técnicas percutáneas tuvieron una hospitalización más breve, y d) en el seguimiento a 1 año, los resultados clínicos continuaron siendo comparables en los 2 grupos.