

Artículo original

Impacto de los inhibidores del sistema renina-angiotensina en el pronóstico tras recambio valvular aórtico quirúrgico o percutáneo. Metanálisis



Ignacio J. Amat-Santos^{a,b,*}, Sandra Santos-Martínez^a, Fabián Julca^a, Pablo Catalá^a, Tania Rodríguez-Gabella^a, Alfredo Redondo-Diéguez^a, Williams Hinojosa^a, Carlos Veras^a, Alberto Campo^a, Ana Serrador Frutos^a, Manuel Carrasco-Moraleja^b y José A. San Román^{a,b}

^a Departamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, CIBERCV, Valladolid, España

^b Departamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

Historia del artículo:

Recibido el 11 de octubre de 2019

Aceptado el 25 de febrero de 2020

On-line el 24 de junio de 2020

Palabras clave:

TAVI
TAVR
Inhibidores del sistema renina-angiotensina

RESUMEN

Introducción y objetivos: Determinar si la prescripción de inhibidores del sistema renina-angiotensina (iSRA) se asocia a mejores resultados tras implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) o recambio valvular aórtico quirúrgico (RVAQ).

Métodos: Se seleccionaron de PubMed, Web of Science, y Google Scholar hasta agosto de 2019 estudios comparativos de iSRA vs no-iSRA en pacientes sometidos a TAVI/RVAQ. Se extrajeron las *hazard ratios* (HR) con sus intervalos de confianza para mortalidad de cada estudio y estimadores específicos en el modelo de efectos aleatorios.

Resultados: Se incluyeron 6 estudios con un total de 21.390 pacientes (TAVI: 17.846, RVAQ: 3.544). Los 6 fueron estudios comparativos (3 análisis de propensión y 3 de cohortes) comparando iSRA vs no-iSRA. Se demostró que la prescripción de iSRA se asocia con una mortalidad significativamente menor en pacientes sometidos a intervención valvular aórtica (HR = 0,64; IC95%, 0,47-0,88; $p < 0,001$). Sin embargo, el análisis por subgrupos sugirió diferencias en función de la terapia seleccionada, con menor mortalidad en los sometidos a TAVI tratados con iSRA (HR = 0,67; IC95%, 0,49-0,93) pero no en los tratados con RVAQ (HR = 0,61; IC95%, 0,29-1,30). No se identificó asimetría en el análisis *funnel plot*, sugiriendo bajo riesgo de sesgo de publicación. El análisis de sensibilidad eliminando sucesivamente diferentes estudios no alteró de forma substancial el resultado.

Conclusiones: Estos resultados sugieren reducción de la mortalidad con la prescripción de iSRA en pacientes con estenosis aórtica sometidos a recambio valvular aórtico, en particular tras TAVI. Futuros estudios aleatorizados deberán confirmar o refutar este relevante hallazgo.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Impact of renin-angiotensin system inhibitors on outcomes after surgical or transcatheter aortic valve replacement. A meta-analysis

ABSTRACT

Introduction and objectives: To determine whether renin-angiotensin system inhibitor (RASi) prescription is associated with better outcomes after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) and surgical aortic valve replacement (SAVR).

Methods: All comparative studies of RASi vs no RASi prescription in patients undergoing TAVI/SAVR were gathered from PubMed, Web of Science, and Google Scholar through August, 2019. We extracted hazard ratios (HRs) with their confidence intervals (CIs) for mortality from each study and combined study-specific estimates using inverse variance-weighted averages of logarithmic HRs in the random effects model.

Results: We identified 6 eligible studies with a total of 21 390 patients (TAVI: 17 846; SAVR: 3544) and included them in the present meta-analysis. The 6 studies were observational comparative studies (including 3 propensity score matched and 3 cohort studies) of RASi vs no RASi prescription. The analysis demonstrated that RASi prescription was associated with significantly lower mortality in the whole group of patients undergoing aortic valve intervention (HR, 0.64; 95%CI, 0.47-0.88; $P < .001$). However, subgroup analysis suggested differences according to the selected therapy, with TAVI showing better mortality rates in the RASi group (HR, 0.67; 95%CI, 0.49-0.93) but not in the SAVR group (HR, 0.61; 95%CI, 0.29-1.30). No funnel plot asymmetry was identified, suggesting minimum publication bias. Sensitivity analyses sequentially eliminating dissimilar studies did not substantially alter the primary result favoring RASi prescription.

Keywords:

TAVI
TAVR
RAS inhibitors

* Autor para correspondencia: Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Av. Ramón y Cajal 3, 47005 Valladolid, España. Correo electrónico: ijamat@gmail.com (I.J. Amat-Santos).

Conclusions: These findings suggest a mortality benefit of RASi in patients with AS treated with aortic valve replacement that might be particularly relevant following TAVI. Future randomized studies are warranted to confirm this relevant finding.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

iSRA: inhibidores del sistema renina-angiotensina
 RQVA: recambio quirúrgico de la válvula aórtica
 TAVI: implante percutáneo de la válvula aórtica

INTRODUCCIÓN

Se ha demostrado que los inhibidores del sistema renina-angiotensina (iSRA) reducen la mortalidad no solo en la insuficiencia cardíaca¹, sino también la de los pacientes con hipertensión², diabetes mellitus³ y arteriopatía coronaria estable⁴. Por otro lado, su prescripción antes de la cirugía cardiovascular se ha relacionado con un mayor riesgo de lesión renal aguda tras la intervención y se ha observado que es posible que no disminuya el riesgo de eventos adversos cardíacos mayores⁵.

La estenosis aórtica se relaciona con un proceso continuo de hipertrofia miocárdica y fibrosis que influye tanto en los síntomas como en el pronóstico de los pacientes con esta afección⁶. Pese al reemplazo de la válvula aórtica, los estudios no muestran sistemáticamente remodelación inversa del ventrículo izquierdo —sobre todo si se realiza un tratamiento tardío de la obstrucción—, con una tendencia residual a una mayor mortalidad cuando la fibrosis miocárdica persiste tras la intervención⁶.

Se ha señalado que el uso de los iSRA se relaciona con una mejora de la supervivencia de los pacientes con estenosis aórtica al revertir la hipertrofia miocárdica, pero se desconoce si esta ventaja pronóstica es similar en los pacientes tratados con reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica (RQVA) o implante percutáneo de la válvula aórtica (TAVI)⁶. Esto es de gran interés, dado el uso creciente del TAVI y las características actuales de los pacientes ancianos tratados con esta técnica. En estos pacientes es mayor la incidencia de factores de riesgo cardiovascular y, a menudo, la enfermedad se halla en una fase más avanzada y podrían beneficiarse de los iSRA. No obstante, este tratamiento también se relacionaría con un mayor riesgo de efectos colaterales no deseados, tales como la disminución de la función renal, los episodios de hipotensión o incluso la mayor mortalidad. Actualmente no existe ninguna recomendación sobre los iSRA para esta población en ausencia de otras enfermedades, tales como diabetes mellitus o disfunción del ventrículo izquierdo. Por lo tanto, el objetivo es determinar si la prescripción de iSRA al alta se relaciona con una mayor supervivencia y con mejores resultados después del TAVI y el RQVA.

MÉTODOS

I.J. Amat-Santos y S. Santos-Martínez realizaron una revisión sistemática y un metanálisis a través de una búsqueda sistemática en Pubmed, Web of Science y Google Scholar con los siguientes términos: 'Renin-Angiotensin -Inhibitor' o '-blocker' y 'aortic valve replacement', y solo incluyeron los artículos con datos comparativos. Siguieron las recomendaciones de la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Hallaron más estudios mediante una búsqueda manual de fuentes secundarias que incluyeran referencias de artículos primarios y con el contacto de expertos internacionales. Si había diferencias de opinión entre ellos,

un tercer autor (J.A. San Román) daba la suya. El posible sesgo de publicación se evaluó con un gráfico en embudo (*funnel plot*). Como medida del efecto combinado de los estudios incluidos, se calcularon las *hazard ratio* (HR), válidas para estudios prospectivos y retrospectivos, junto con su intervalo de confianza del 95% (IC95%) y su significación estadística. Se contrastó la homogeneidad entre los estudios con el estadístico Q_H . Con respecto a la baja sensibilidad de esta prueba, se consideraron significativos los valores de $p < 0,10$. Para solventar esta limitación de algún modo, también se calculó el estadístico I^2 , que mide la proporción de la variación total de los estudios explicada por la heterogeneidad y su IC95%. En aquellos casos en que el estadístico I^2 superaba el 50%, se utilizó un modelo de efectos aleatorios y en los casos contrarios, un modelo de efectos fijos. Se realizaron análisis de sensibilidad que eliminaban de modo secuencial los estudios distintos. Los análisis estadísticos se hicieron con el *software* IBM SPSS Statistics, versión 24 (IBM, Estados Unidos). Todas las pruebas fueron de 2 colas y con un nivel de significación de 0,05.

RESULTADOS

Evaluación de la calidad de los datos

La calidad de la información incluida en los estudios seleccionados del metanálisis se evaluó mediante una estrategia combinada. En primer lugar, se evaluó el posible sesgo de publicación con un *funnel plot* (*figura 1 del material adicional*). Aunque la prueba de Egger indicó que no había asimetría, su potencia estadística era escasa por el pequeño número de estudios (menos de 10). En segundo lugar, se siguió un protocolo de revisión y se analizó la evaluación del sesgo específico alternativo, que demostró poca calidad en cuanto a cointervenciones, pero un bajo riesgo de sesgo para el resto de aspectos evaluados (*figura 2 del material adicional*). Por último, se llevó a cabo un análisis de metarregresión según el diseño del estudio, tal como se muestra en la *figura 3 del material adicional*, que demostró que había una clara tendencia a favorecer el uso de iSRA en los estudios emparejados; de hecho, solo hubo 1 estudio que no favorecía dicho uso y fue el único que no estaba emparejado. Sin embargo, el valor de p (0,110) no fue estadísticamente significativo debido al reducido número de estudios incluidos en este trabajo. Otras variables, como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, no se evaluaron mediante el análisis de metarregresión por la heterogeneidad en la comunicación de datos.

Características basales

Tras evaluar el texto completo de los 22 artículos, se incluyeron en el metanálisis los 6 artículos que satisfacían los criterios de inclusión, tal como se ha explicado en los métodos: 3 centrados en pacientes sometidos a tratamiento percutáneo⁷⁻⁹ y 3 en pacientes sometidos a RQVA¹⁰⁻¹². En la *figura 1* se representa el diagrama que resume la selección del estudio. En la *tabla 1* se informa de las principales características basales y del número total de pacientes incluidos en cada estudio. Se realizó un análisis conjunto en 21.390 pacientes, de los que 17.846 se sometieron a TAVI y 3.544, a RQVA. Los pacientes con TAVI tenían una media de edad (82,5 años)⁷⁻⁹ mayor que la de los pacientes de los estudios quirúrgicos (74, 72 y 65,6 años respectivamente)¹⁰⁻¹². En la *figura 2* puede verse gráficamente la distribución de esta diferencia de edad. Ninguna

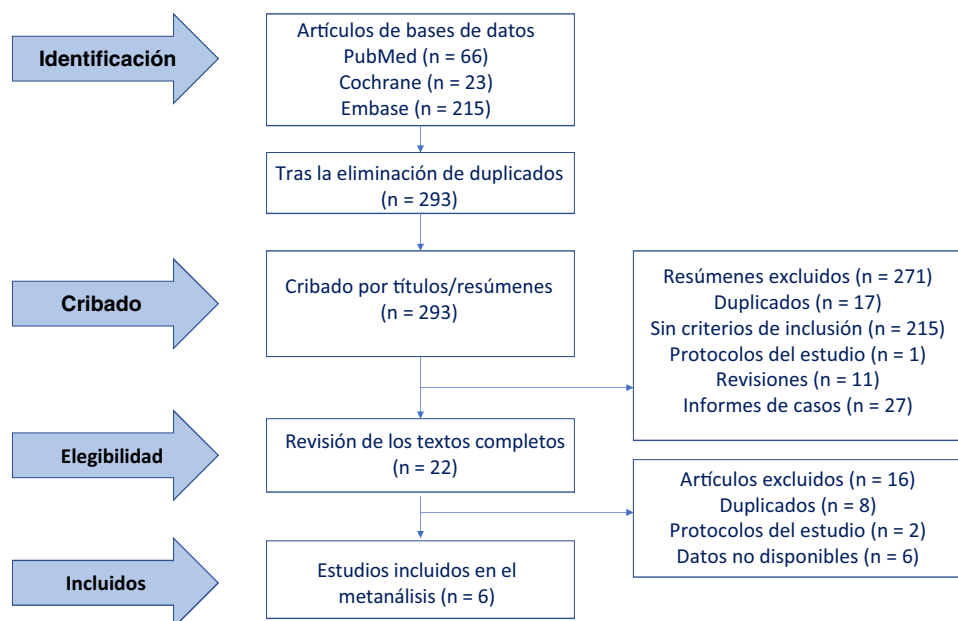


Figura 1. Diagrama PRISMA para la estrategia de búsqueda y la selección de estudios.

Tabla 1

Características clínicas basales de cada uno de los estudios incluidos en este metanálisis

Estudio	Número de pacientes			Edad (años)			Sexo (mujer)			Hipertensión			Diabetes		
	Con iSRA	Sin iSRA	Total	Con iSRA	Sin iSRA	Total	Con iSRA	Sin iSRA	Total	Con iSRA	Sin iSRA	Total	Con iSRA	Sin iSRA	Total
Inhorara ^{7,a}	7.948	7.948	15.896	82,4	82,4	82,4	51,6	52,3	51,9	93,6	93,1	93,4	38,7	38,7	38,7
Ochiai ^{8,a}	371	189	560	84,2	84,8	84,6	68,2	65,6	67,3	83,8	61,4	72,0	27,8	24,3	26,2
Rodríguez-Gabella ^{9,a}	695	695	1.390	80,8	80,6	80,7	53,7	53,8	53,7	78,4	78	78,2	33,4	35,4	34,5
Magne ^{10,b}	286	222	508	74,0	74,0	74,0	45,0	44,0	45,0	91,0	91,0	91,0	16,0	21,0	18,5
Goel ^{11,b}	594	594	1.198	72,0	72,0	72,0	40,7	39,9	30,3	81,3	80,5	80,8	19,3	17,7	18,5
Lassnigg ^{12,b}	725	1.123	1.848	–	–	65,6	–	–	45,0	–	–	–	–	–	17,1

iSRA: inhibidores del sistema renina-angiotensina.

Los valores expresan números absolutos o porcentajes.

^a Estudios de implante percutáneo de la válvula aórtica.

^b Estudios de reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica.

otra variable basal mostró un patrón que favoreciera claramente a alguno de los subgrupos, a pesar de algunas diferencias entre estudios concretos, es decir, una mayor tasa de hipertensión comunicado por Inohara et al. en la cohorte sometida a tratamiento percutáneo⁷ y una mayor tasa de diabetes mellitus en la cohorte quirúrgica descrita por Goel et al.¹¹.

Impacto en la mortalidad a medio plazo

La figura 3 resume la mortalidad observada en cada uno de los 6 estudios. También proporciona la mortalidad total observada en los pacientes tratados con TAVI y RQVA y en la población general. El análisis conjunto de los pacientes de los 6 estudios incluidos en este metanálisis demostró una reducción del 36% en el riesgo de muerte tras 1 año de seguimiento (HR= 0,64; IC95%, 0,47-0,88; $p < 0,001$); sin embargo, el análisis de subgrupos no pudo confirmar esta observación en el grupo sometido a RQVA (HR = 0,61; IC95%, 0,29-1,30). Solo en los pacientes con TAVI se observó una mejora significativa de la mortalidad a medio plazo (HR = 0,67; IC95%, 0,49-0,93). Se demostró ausencia de asimetría (figura 1 del material adicional) con la HR conjunta = 0,779 (IC95%, 0,574-1,057; $p = 0,11$; $I^2 = 89,89\%$) y, tal como se muestra en el gráfico de Egger, la prueba no proporcionó ningún indicio de la

presencia de efectos porque los estudios fueron pequeños; además, los análisis de sensibilidad que eliminaban de modo secuencial los estudios diferentes no alteraron sustancialmente el resultado primario que favorece la prescripción de los iSRA (figura 4).

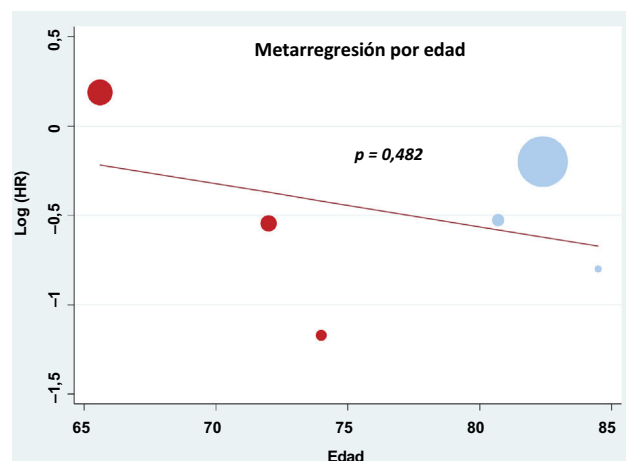


Figura 2. Metarregresión para la variable edad en los grupos de tratamiento quirúrgico (rojo) y percutáneo (azul).

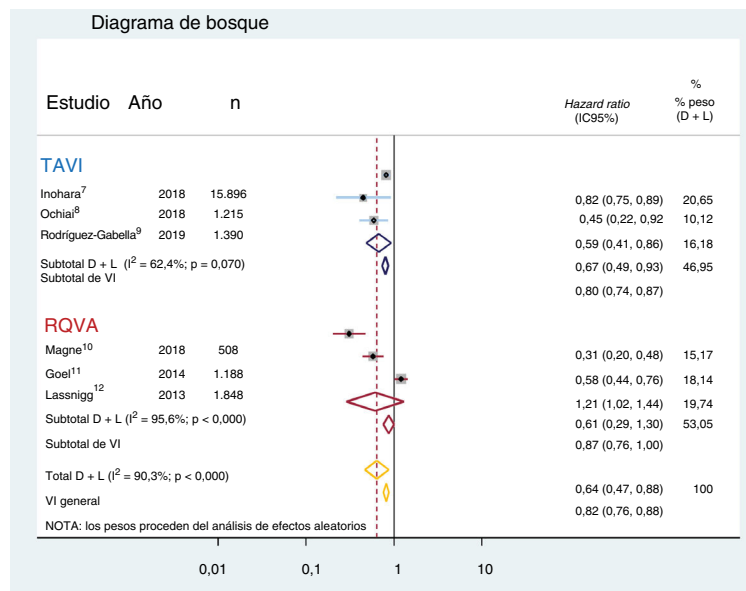


Figura 3. Diagrama de bosque en el que se muestra la reducción de la mortalidad por cualquier causa con los inhibidores del sistema renina-angiotensina en la población general tratada con reemplazo de la válvula aórtica (amarillo) y en el subgrupo de análisis para los tratados con implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI, en azul), pero no para los sometidos a reemplazo quirúrgico (RQVA, en rojo). D + L: modelo de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird; IC95%: intervalo de confianza del 95%; VI: variación inversa.

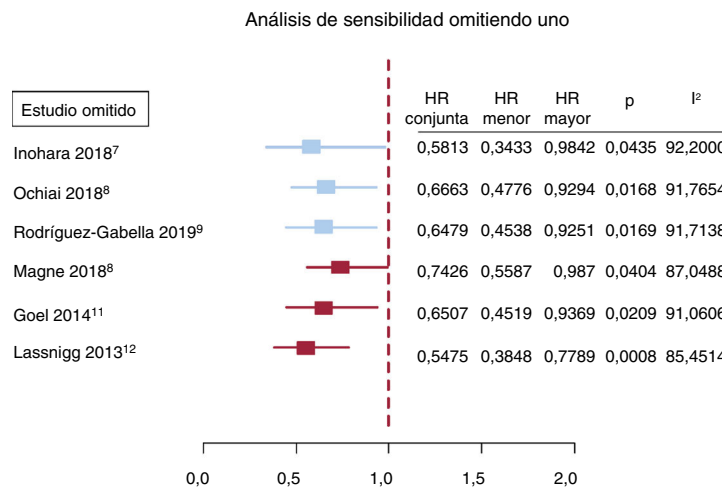


Figura 4. Análisis de sensibilidad en los que se muestra que no hay alteraciones sustanciales del resultado principal que favorezcan la prescripción de iSRA tras eliminar de modo secuencial los estudios diferentes. HR: hazard ratio.

DISCUSIÓN

Los resultados de este metanálisis indican que la prescripción de iSRA se relaciona con mejor supervivencia a medio plazo tras el reemplazo de la válvula aórtica y, en particular, las pruebas que se derivan del análisis conjunto y el análisis de sensibilidad indican un efecto beneficioso específico tras el TAVI. Que con el RQVA no se haya demostrado una reducción constante de la mortalidad puede deberse al reducido número de pacientes, así como a distintos aspectos del procedimiento comparado con el TAVI. En varios estudios se ha investigado el presunto efecto favorable del bloqueo del sistema renina-angiotensina después de la cirugía valvular. Un estudio retrospectivo con 150 pacientes mostró que el bloqueo del SRA reducía los ingresos hospitalarios y las defunciones¹³. Cabe destacar que este efecto era independiente del volumen y de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, lo que indica que bloquear el sistema renina-angiotensina de los pacientes con función y dimensiones ventriculares normales tiene un efecto favorable.

Asimismo, el histórico análisis de propensión de Goel et al.¹¹, llevado a cabo con 1.752 pacientes, indicaba un mejor resultado cuando el sistema renina-angiotensina se bloqueaba con fármacos. No obstante, ambos estudios tienen limitaciones importantes, entre ellas la naturaleza retrospectiva, los criterios de inclusión poco estrictos y la falta de información relativa al tipo y la dosis de los fármacos administrados a los pacientes. En el contexto quirúrgico, solo existe un estudio prospectivo, realizado con 114 pacientes, en el que se compara el candesartán (32 mg/día) con un grupo de control¹⁴. Al cabo de 1 año del reemplazo de la válvula aórtica, se constató una reducción más pronunciada de la masa del ventrículo izquierdo en el grupo activo, pero no pudo confirmarse su impacto en los resultados clínicos —como en el presente metanálisis—.

Se requieren ensayos clínicos aleatorizados para confirmar estos hallazgos positivos en los tratados con TAVI, pero las pruebas actuales son tranquilizadoras en lo que respecta a la seguridad de los iSRA en este contexto. El ensayo en curso RASTAVI⁶ ayudará a determinar el impacto de los iSRA en los resultados después de un

TAVI y a entender si este efecto se debe a la remodelación inducida del ventrículo izquierdo, tal como se ha propuesto¹⁰.

Efecto de los iSRA en la hipertrofia miocárdica y la fibrosis

La regresión de la masa del ventrículo izquierdo, que al parecer se produce sobre todo en pacientes con insuficiencia paravalvular después de un TAVI, se ha relacionado de manera independiente con la prescripción de iSRA¹⁰. De hecho, la hipertrofia persistente después de un RQVA también se ha relacionado con peores resultados clínicos, entre ellos la mortalidad^{15,16}, mientras que la regresión de la hipertrofia tras el RQVA y después de la prescripción de iSRA¹⁷ se relacionó con una menor incidencia de infarto de miocardio e ictus^{16,18}. No obstante, el presente metanálisis no pudo confirmar la relación de la prescripción de iSRA después de un RQVA con una mayor supervivencia y no se investigó la posible regresión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

La prescripción de iSRA a pacientes que se someten a un TAVI también podría asociarse con regresión de la fibrosis miocárdica —probablemente más avanzada en los candidatos a TAVI que en los candidatos a RQVA, dada su edad avanzada—, lo que puede contribuir a mejores resultados clínicos, como la supervivencia⁸. Además, en el análisis por emparejamiento de Inohara et al.⁷, la prescripción de iSRA se relacionó con una menor incidencia a 1 año de reingresos por insuficiencia cardíaca (diferencia de riesgo absoluto, $-1,8\%$; IC95%, $-2,8\%$ a $-0,7\%$) tras el TAVI, pero sin diferencia en la mortalidad a 1 año de los pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida ($\leq 40\%$) entre los grupos con y sin iSRA (HR = 0,95; IC95%, 0,81-1,12), pese a la menor mortalidad a 1 año de los pacientes con fracción de eyección conservada ($> 40\%$) en el grupo con iSRA (HR = 0,78; IC95%, 0,71-0,86), lo cual no coincide con la recomendación de las guías actuales^{19,20} de prescribir iSRA solo a pacientes con función reducida e insuficiencia cardíaca. No obstante, estos hallazgos contradictorios se explican por varios factores, como la menor dimensión sistólica basal del ventrículo izquierdo y el menor grado de insuficiencia mitral o aórtica tras el procedimiento, que se cree relacionados con mayor regresión de la masa del ventrículo izquierdo tras el RQVA²¹ y el TAVI⁷.

Otros mecanismos de los iSRA que podrían mejorar el pronóstico

La modulación simpática y el efecto antiarrítmico han ganado interés en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con iSRA^{22,23}. La reducción de la actividad simpática como mecanismo para modular la insuficiencia cardíaca²⁴ explicaría los mejores resultados en pacientes con TAVI tratados con iSRA y podría beneficiar de un modo específico a los pacientes con insuficiencia aórtica paravalvular residual, dado el efecto positivo observado en la reducción del volumen del ventrículo izquierdo⁷. Por otro lado, los pacientes con estenosis aórtica a menudo sufren enfermedad coronaria e isquemia miocárdica concomitantes; la modulación electrolítica inducida por los iSRA se traduce en un efecto antiarrítmico que también podría mejorar el pronóstico²⁵.

Limitaciones

Estas observaciones deberían interpretarse con cautela porque los resultados se extrajeron de estudios no aleatorizados (estudios observacionales de cohortes), en los que hay mayor sesgo de selección y desgaste y este no se informa de un modo adecuado. El menor número de pacientes en el grupo quirúrgico explicaría el efecto no significativo de los iSRA en la mortalidad de dicho grupo. Además, la prescripción de los iSRA se determinó en el momento

basal y se desconoce la continuidad del tratamiento durante el seguimiento. Por último, el sesgo de publicación podría favorecer la selección «positiva» de los estudios que informan de buenos resultados tras la prescripción de iSRA; a menudo, las covariables no significativas del análisis univariante no se introducen en el análisis multivariante y apenas se informa de ellas; no obstante, no se detectó asimetría con la presente evaluación estadística, lo que indica un sesgo de publicación mínimo.

CONCLUSIONES

Las observaciones de este metanálisis indican un efecto positivo de los iSRA en la mortalidad de los pacientes con estenosis aórtica tratada con reemplazo de la válvula aórtica que podría ser especialmente relevante tras el TAVI. Esto apoya la relevancia de los estudios aleatorizados en marcha para confirmar los hallazgos comunicados.

FINANCIACIÓN

Proyecto financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII, Madrid, España). PI17/02237.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La estenosis aórtica se relaciona con un proceso continuo de fibrosis e hipertrofia miocárdica que influye tanto en los síntomas como en el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad.
- Pese al reemplazo de la válvula aórtica, los estudios no siempre observan que se produzca remodelado inverso del ventrículo izquierdo; esto es relevante por la mayor mortalidad cuando la fibrosis miocárdica persiste tras la intervención.
- Se ha señalado que el uso de iSRA podría relacionarse con mejora de la supervivencia de los pacientes con estenosis aórtica, pero actualmente no existe ninguna recomendación sobre su uso sistemático tras el reemplazo de la válvula aórtica.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Se realizó un análisis conjunto de 21.390 pacientes, de los que se trató con TAVI a 17.846 y con RQVA a 3.544. Los pacientes tratados con RQVA eran más jóvenes, pero no se observaron otras diferencias significativas en las variables basales.
- La prescripción de iSRA se relacionó con mejora de la supervivencia a medio plazo tras el RQVA y los análisis de sensibilidad, en particular, indicaron un efecto favorable específico tras el TAVI.
- El ensayo clínico RASTAVI, estudio aleatorizado en curso y con grupo de control, ayudará a determinar el impacto de los iSRA en los resultados tras el TAVI y a entender si este efecto se debe a la remodelación del ventrículo izquierdo inducida.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.02.024>

BIBLIOGRAFÍA

- Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies. *Heart Fail Rev*. 2017;22:775–782.
- Brugts JJ, van Vark L, Akkerhuis M, et al. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and major cardiovascular endpoints in hypertension: A number-needed-to-treat analysis. *Int J Cardiol*. 2015;181:425–429.
- Nakao YM, Teramukai S, Tanaka S, et al. Effects of renin-angiotensin system blockades on cardiovascular outcomes in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;96:68–75.
- Bangalore S, Fakheri R, Wandel S, Toklu B, Wandel J, Messerli FH. Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2017;356:j4.
- Cheng X, Tong J, Hu Q, Chen S, Yin Y, Liu Z. Meta-analysis of the effects of preoperative renin-angiotensin system inhibitor therapy on major adverse cardiac events in patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47:958–966.
- 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 multi-centre study. *BMJ Open*. 2018;8:e020255.
- Inohara T, Manandhar P, Kosinski AS, et al. Association of Renin-Angiotensin Inhibitor Treatment With Mortality and Heart Failure Readmission in Patients With Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JAMA*. 2018;320:2231–2241.
- Ochiai T, Saito S, Yamanaka F, et al. Renin-angiotensin system blockade therapy after transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. 2018;104:644–651.
- Rodríguez-Gabella T, Catalá P, Muñoz-García AJ, et al. Renin-Angiotensin system inhibition following transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:631–641.
- 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;121:455–460.
- Goel SS, Aksoy O, Gupta S, et al. Renin-angiotensin system blockade therapy after surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2014;161:699–710.
- Lassnigg A, Hiesmayr M, Frantal S, et al. Long-term absolute and relative survival after aortic valve replacement: a prospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30:695–703.
- 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;177:680–682.
- Dahl JS, Videbaek L, Poulsen MK, et al. Effect of candesartan treatment on left ventricular remodeling after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2010;106:713–719.
- Lund O, Emmertsen K, Dørup I, Jensen FT, Flø C. Regression of left ventricular hypertrophy during 10 years after valve replacement for aortic stenosis is related to the preoperative risk profile. *Eur Heart J*. 2003;24:1437–1446.
- Une D, Mesana L, Chan V, et al. Clinical Impact of Changes in Left Ventricular Function After Aortic Valve Replacement: Analysis From 3112 Patients. *Circulation*. 2015;132:741–747.
- Ali A, Patel A, Ali Z, et al. Enhanced left ventricular mass regression after aortic valve replacement in patients with aortic stenosis is associated with improved long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142:285–291.
- Mathew J, Sleight P, Lonn E, et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation*. 2001;104:1615–1621.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136:e137–e161.
- Une D, Mesana L, Chan V, et al. Clinical Impact of Changes in Left Ventricular Function After Aortic Valve Replacement: Analysis From 3112 Patients. *Circulation*. 2015;132:741–747.
- Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation*. 1995;92:3206–3211.
- Eisenhofer G, Friberg P, Rundqvist B, et al. Cardiac sympathetic nerve function in congestive heart failure. *Circulation*. 1996;93:1667–1676.
- Patten RD, Kronenberg MW, Benedict CR, et al. Acute and long-term effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, enalapril, on adrenergic activity and sensitivity during exercise in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J*. 1997;134:37–43.
- Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, Geller NL, Rosenberg Y, Pfeffer MA. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:598–604.