

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**Índices de estenosis aórtica: mortalidad e incidencia de
eventos cardiovasculares**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Blanca Alcón Durán

Directores

**Francisco Javier Bermejo Thomas
Pablo Martínez-Legazpi Aguiló
Francisco Jesús Fernández-Avilés Díaz**

Madrid

© Blanca Alcón Durán, 2023

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

ÍNDICES DE ESTENOSIS AÓRTICA, MORTALIDAD E INCIDENCIA DE EVENTOS
CARDIOVASCULARES

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Blanca Alcón Durán

DIRECTOR

Francisco Javier Bermejo Thomas
Pablo Martínez-Legazpi Aguiló
Francisco Jesús Fernández-Avilés Díaz

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS

Tesis Doctoral

**ÍNDICES DE ESTENOSIS AÓRTICA, MORTALIDAD E
INCIDENCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES**

Blanca Alcón Durán

Directores:

Francisco Javier Bermejo Thomas

Pablo Martínez-Legazpi Aguiló

Francisco Jesús Fernández-Avilés Díaz

Madrid, Julio de 2022

A Luly y Guillermo,

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a todos aquellos que han hecho posible este trabajo. No caben en estas líneas todos los nombres, pero espero lograr mencionar de alguna manera a todos los que me han ayudado durante el proceso.

En primer lugar, a los directores que me han guiado para poder desarrollar este proyecto. Al Dr. Javier Bermejo, por confiar en mí, por saber transmitir su pasión por la investigación y por todas las horas y fuerzas empleadas en que este trabajo viera la luz. Al Dr. Pablo Martínez-Legazpi, por orientarme en los sinuosos caminos de la investigación clínica y ayudarme a encontrar las palabras adecuadas cuando era preciso. Al Dr. Francisco Fernández-Avilés, por permitirme formar parte del Servicio de Cardiología del Hospital Gregorio Marañón, que implica no sólo la entrega a la cardiología y al paciente, sino también a la curiosidad y a la voluntad de querer conocer siempre más.

A todo el personal del Área de Cardiología No Invasiva del Hospital Gregorio Marañón. A los celadores, auxiliares de enfermería, enfermeras y técnicos, por su cálida acogida desde el primer día y por conseguir que haya un espacio para la investigación entre la vorágine del trabajo diario gracias a su esfuerzo. A los residentes, rotantes y becarios por todo lo que enseñan con sus ganas de aprender. A mi compañero en los inicios de esta andanza el Dr. Enric Cascos, por su apoyo en las incertidumbres del comienzo. A la Dra. Esther Pérez David, que me introdujo en la imagen cardiaca. A la Dra. Candelas Pérez del Villar y al Dr. Jesús Velásquez por lo que me dejaron en su paso por la sección. Y por supuesto a las Dras. Ana González Mansilla, Andrea Postigo, Antonia Delgado, Elena Rodríguez González, María Ángeles Espinosa, Raquel Prieto y Teresa Mombiela, por toda su ayuda y dedicación en la investigación y en el día a día.

Al personal del Hospital de Getafe que me enseñó sobre cardiología pero también sobre la vida, en especial a la Dra. María Alcocer que me ha seguido enseñando en las peripecias de esta tesis.

A mis amigos, a la familia Núñez Cuevas y las familias Alcón y Durán, por todas las veces que se han interesado en la estenosis aórtica, aunque hubiera que empezar aprendiendo en qué consiste una estenosis o cuál es la válvula aórtica.

A mis hermanos, Ana y Juan, y a sus preciosas familias, por ayudarme a enfrentar los obstáculos del camino. A mis padres, Luly y Guillermo, porque gracias a ellos emprendí este viaje y gracias a que me inculcaron el valor de la constancia lo terminé.

Y, por último, gracias a Carlos, por su sostén y acompañamiento en todo el proceso, soportando mis encierros y entendiendo mis desvaríos. Gran parte de estas hojas se deben a él.

ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS	15
RESUMEN	17
ABSTRACT.....	21
INTRODUCCIÓN	25
1. Definición de la estenosis aórtica	25
2. Epidemiología de la estenosis aórtica	26
3. Etiología y factores de riesgo de la estenosis aórtica.....	27
4. Clínica de la estenosis aórtica	29
5. Diagnóstico de la estenosis aórtica	30
6. Clasificación de la estenosis aórtica	34
Parámetros en las guías clínicas actuales	34
a) Velocidad máxima transaórtica ($V_{m\acute{a}x}$)	35
b) Gradiente de presión medio transaórtico (ΔP_m).....	36
c) Área Valvular Aórtica (AVA)	37
Incongruencia entre los puntos de corte de los parámetros en las guías actuales	40
Subtipos de estenosis aórtica severa	42
a) Estenosis aórtica con alto gradiente	42
b) Estenosis aórtica de bajo flujo-bajo gradiente clásica	44
c) Estenosis aórtica de bajo flujo-bajo gradiente paradójica.....	45
d) Estenosis aórtica de flujo normal-bajo gradiente.....	48

Índices pronósticos adicionales de la estenosis aórtica.....	48
a) Relación de IVT y/o velocidades (índice adimensional)	48
b) Área valvular por planimetría	49
c) Porcentaje de pérdida de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo	49
d) Coeficiente de pérdida de energía.....	50
e) Impedancia válvulo-arterial	51
f) Resistencia valvular aórtica	51
g) AVA proyectada	52
7. Tratamiento de la estenosis aórtica	53
8. Pronóstico e historia natural de la estenosis aórtica.....	56
HIPÓTESIS.....	59
OBJETIVOS	61
MATERIAL Y MÉTODO.....	63
1. Diseño del estudio	63
2. Adquisición de las imágenes.....	64
3. Seguimiento	66
4. Análisis estadístico.....	67
5. Cohorte externa	69
RESULTADOS.....	71
1. Características de la población de estudio	71
2. Seguimiento y eventos clínicos.....	76

3.	Principales covariables.....	77
4.	Relación entre V _{máx} y mortalidad y eventos clínicos.....	78
5.	Relación entre AVA y mortalidad y eventos clínicos.....	82
6.	Calibración entre V _{máx} y AVA	85
7.	Relación entre el cociente de velocidades y la mortalidad	87
8.	Análisis de sensibilidad.....	89
9.	Cohorte externa, mortalidad global y cardiovascular	92
	DISCUSIÓN	95
1.	Pronóstico de la EA no severa	95
2.	Implicaciones clínicas de la EA no severa.....	98
3.	Calibración de los índices de severidad de EA	99
	LIMITACIONES	103
	CONCLUSIONES	105
	BIBLIOGRAFÍA	107

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ΔP_m : gradiente transaórtico medio.

AVA: área valvular aórtica.

AVAi: área valvular aórtica indexada por superficie corporal.

AS: aortic stenosis.

BNP: péptidos natriuréticos tipo B.

EA: estenosis aórtica.

EA AG: estenosis aórtica de alto gradiente.

EA BF-BG: estenosis aórtica de bajo flujo-bajo gradiente.

EA BF-BGP: estenosis aórtica de bajo flujo-bajo gradiente paradójica.

EA NF-BG: estenosis aórtica con flujo normal-bajo gradiente.

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

HR: Hazard Ratio.

IC: insuficiencia cardiaca.

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

IRR: razón de tasas de incidencia, incidence rate ratio.

IVT: integral velocidad-tiempo.

NEDA: National Echocardiography Database of Australia.

NT pro-BNP: péptido natriurético tipo B N terminal.

RC: reserva contráctil.

RMC: resonancia magnética cardiaca.

SAVR: reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica, surgery aortic valve replacement.

TAVI: implante percutáneo valvular aórtico, transcatheter aortic valve implantation.

TC: tomografía computerizada.

TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo.

VI: ventrículo izquierdo.

V_{máx}: velocidad máxima transaórtica.

VS: volumen sistólico.

VSi: volumen sistólico indexado por superficie corporal.

RESUMEN

La estenosis aórtica (EA) es una valvulopatía consistente en la restricción progresiva de la apertura de la válvula aórtica de tal manera que se genera una obstrucción a la salida de la sangre desde el ventrículo izquierdo a la aorta. Es una de las valvulopatías más prevalentes, junto con la insuficiencia mitral. De hecho, es la más prevalente si consideramos las que son referidas para tratamiento en Europa, y esta prevalencia está al alza dado el aumento en la esperanza de vida. En su diagnóstico la ecocardiografía es la técnica fundamental, y son los parámetros ecocardiográficos, tales como la velocidad máxima transaórtica ($V_{m\acute{a}x}$), el gradiente medio transaórtico (ΔP_m) y el área valvular aórtica (AVA) los que determinan inicialmente la severidad de la valvulopatía. No se dispone actualmente de tratamiento médico eficaz que impida la progresión de la enfermedad, por lo que el único tratamiento que mejora el pronóstico es la sustitución valvular aórtica, bien mediante técnicas quirúrgicas o percutáneas.

Es conocido el limitado pronóstico de los pacientes con EA severa que desarrollan síntomas, bien sea por disnea, angina o síncope. Sin embargo, el pronóstico de los pacientes que presentan una EA de menor grado de gravedad está en entredicho. Hasta hace unos años se consideraba que estos pacientes presentaban una supervivencia similar a la de los pacientes sin EA y los problemas derivaban de las comorbilidades o de su progresión hacia una EA más severa. No obstante, recientemente se han publicado registros observacionales retrospectivos en los que los pacientes con EA moderada muestran peores tasas de supervivencia que pacientes sin EA, lo que difiere de lo previamente establecido.

No se conocen las causas subyacentes al aumento de mortalidad de los pacientes con EA no grave; sin embargo, parece que los índices ecocardiográficos de $V_{m\acute{a}x}$ y AVA pueden

RESUMEN

ayudar a identificar a estos pacientes. Además, existe una discordancia hemodinámica entre los puntos de corte actuales de los índices de severidad entre ambos parámetros. Se considera EA severa aquella que presenta $V_{m\acute{a}x}$ por encima de 400 cm/s, ΔP_m mayor de 40 mmHg y/o AVA menor de 1 cm². Sin embargo, un AVA de 1 cm² no se corresponde con un ΔP_m de 40 mmHg en pacientes con gasto cardiaco normal. De esta manera hay pacientes con distintos criterios de severidad según se use el AVA para su valoración o el ΔP_m o la $V_{m\acute{a}x}$. La concordancia de dichos puntos de corte en términos de impacto pronóstico no ha sido estudiada todavía.

Este trabajo se sustenta sobre la hipótesis de que la EA supone un aumento del riesgo cardiovascular aún cuando no sea considerada severa. Se asume, además, que $V_{m\acute{a}x}$ y AVA son parámetros adecuados para identificar este aumento del riesgo. El objetivo es analizar la relación de “dosis-respuesta” entre ambos índices y la mortalidad e ingresos por causa cardiovascular y no cardiovascular en pacientes con y sin EA. Además, mediante estas curvas de dosis-respuesta se proponen curvas para la recalibración de los puntos de corte actuales de severidad, para predecir el mismo impacto pronóstico de la enfermedad.

Con este fin, se recogieron los datos de todos los pacientes a los que se realizó un ecocardiograma transtorácico en un laboratorio de imagen cardiaca de un hospital terciario durante un año, fuera cual fuera la indicación de realizar la prueba. Tras un período de seguimiento de 5 años, se analizó su situación vital (y el tiempo hasta su fallecimiento en caso de haberse producido), así como los ingresos por causa cardiovascular y no cardiovascular, ajustando el análisis estadístico por comorbilidades y factores que pudieran ser variables de confusión. Para validar los resultados obtenidos, se utilizó la base de datos ecocardiográficos nacional de Australia (NEDA, National Echocardiography Database of Australia), un extenso

registro de ecocardiogramas de pacientes no seleccionados (empleando para este trabajo 112.690 casos).

Como resultado de estos análisis, se identificó un aumento de mortalidad desde valores de $V_{\text{máx}}$ y de AVA por debajo de los puntos de corte de severidad actuales. De igual manera se determinó un aumento del riesgo de ingreso por causa cardiovascular, así como por primer episodio e ingreso recurrente de IC, a partir de valores de $V_{\text{máx}}$ y AVA que no son considerados de severidad según los puntos de corte actuales. Además, se confirmó una discordancia a nivel pronóstico entre los puntos de corte actualmente empleados para definir gravedad utilizando $V_{\text{máx}}$ y AVA. Así, para un mismo riesgo pronóstico, un AVA determinado se correlaciona con unos valores de $V_{\text{máx}}$ más bajos que los establecidos en las guías actuales. La cohorte externa validó este análisis, constatando una relación lineal entre los índices de EA y la mortalidad global y cardiovascular, desde niveles de $V_{\text{máx}}$ y AVA actualmente definidos fuera de la severidad.

En conclusión, la presente tesis muestra cómo la EA influye en el pronóstico de los pacientes desde grados de severidad más bajos que los considerados actualmente como hemodinámicamente significativos. Además, se confirma la existencia de una incongruencia pronóstica entre los puntos de corte actuales de $V_{\text{máx}}$ y de AVA, que se correlacionarían mejor mediante una disminución de los valores del punto de corte de $V_{\text{máx}}$.

ABSTRACT

Aortic stenosis (AS) is a valvular heart disease which consists of progressive restriction to aortic valve opening, resulting in left ventricular outflow obstruction during systole. It is one of the most prevalent valvular heart diseases together with mitral valve regurgitation. Moreover, it is the most prevalent valvular heart disease, taking only into account those referred to treatment. Prevalence of AS is expected to be higher in view of the longer life expectancy nowadays. Echocardiography is key to diagnose AS and echocardiographic parameters such as peak jet velocity, mean transvalvular pressure gradient and aortic valve area are the main indices in AS assessment. Unfortunately, there are no medical therapies to slow disease progression, and the only effective treatment of AS is aortic valve replacement, both by surgical and percutaneous techniques. Therefore, early identification of AS, its severity degree, and its prognostic implications is mandatory.

Patients with severe AS who develop symptoms, such as dyspnea, angina or syncope, are known to have a dismal prognosis. However, the prognosis of patients with non-severe AS is not clearly established. These patients are assumed to have similar survival rates than those without AS. However, large retrospective registries have recently showed worse outcomes in patients with moderate aortic stenosis, which challenges the previous assumptions.

Increased mortality mechanisms of patients with moderate aortic stenosis are still unknown. Echocardiographic indices such as peak jet velocity and aortic valve area may help identifying these patients. However, hemodynamic discrepancies have been well identified between current cut-off points of these two indices when grading severity based on hemodynamic terms. Severe AS is defined when if peak jet velocity is higher than 400 cm/s, mean transvalvular pressure gradient is above 40 mmHg and/or aortic valve area is lower than

ABSTRACT

1 cm². However, patients with normal cardiac output and an aortic valve area of 1 cm² do not have mean transvalvular pressure gradients of 40 mmHg. Therefore, one can find patients graded with severe AS according to aortic valve area and graded only with moderate AS using mean gradient or peak jet velocity. The consistency of these cut-off points at the level of prognostic impact has never been studied.

The present study is based on the hypothesis that AS represents an increase in cardiovascular risk, even when it is not graded as severe. We also assume peak jet velocity and aortic valve area to be appropriate indices to identify AS risk. The primary endpoint is to analyse the “dose-response” relationship between either index and 1) mortality and 2) cardiovascular and 3) non-cardiovascular events in patients with and without aortic stenosis. In addition, we aimed to recalibrate peak jet velocity and aortic valve area thresholds to account for similar prognostic information.

We collected data from all patients who underwent a transthoracic echocardiogram in a cardiac imaging laboratory of a tertiary hospital for a year, regardless of their indication. After a 5-year follow-up period, we analysed their vital status (and the time until death when appropriate), as well as the cardiovascular and non-cardiovascular admissions, adjusting the statistical analysis for comorbidities and possible confounding factors retrieved from their electronic medical records.

We observed an increase in mortality from values of peak jet velocity and aortic valve area below the current severity cut-off points. Similarly, we found an increased risk of admission for cardiovascular causes from peak jet velocity and aortic valve area values not considered to be in the range of severity. Also, we observed a mismatch in terms of prognosis between the current grading thresholds for both indices. Hence, for a given prognostic risk, the

ABSTRACT

value of aortic valve area corresponds to a value of peak jet velocity lower than the established in current guidelines. An external cohort from Australia validated these analyses, showing a linear relationship between echocardiographic indices of aortic stenosis and all-cause and cardiovascular mortality.

In conclusion, this work demonstrates that aortic stenosis impacts prognosis before it becomes hemodynamically significant. Furthermore, we shown the existence of a prognostic discordance between the current thresholds of peak jet velocity and aortic valve area, which shall be reconciled by lowering current peak jet velocity thresholds when grading AS.

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades valvulares tienen un peso importante en la calidad de vida y la mortalidad en los países occidentales, con una prevalencia en la población general que se ha estimado en torno al 2.5%.¹ Entre los pacientes con valvulopatías valorados en los hospitales y remitidos para tratamiento, la más común es la EA,² e incluso otras series posicionan la EA como la más frecuente de todas las valvulopatías en la población general, incluso por encima de la insuficiencia mitral.³

En las siguientes páginas revisaremos qué se conoce hasta ahora sobre la EA. Comenzando por saber en qué consiste, cuál es su prevalencia, cuáles son sus causas, cómo se diagnostica y gradúa y cuáles son las opciones de tratamiento de las que disponemos en la actualidad. Finalmente examinaremos la historia natural de esta enfermedad, para poder discernir cuáles son los aspectos de esta valvulopatía que quedan aún por esclarecer.

1. Definición de la estenosis aórtica

La EA consiste en el engrosamiento y calcificación del anillo y los velos de la válvula que conllevan una rigidez y restricción a la apertura de la misma, y finalmente

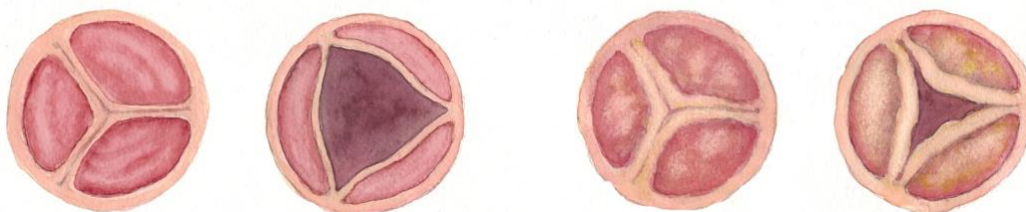


Figura 1: Representación de una válvula aórtica sana en diástole y sístole (a la izquierda) y una válvula aórtica con estenosis en diástole y sístole (a la derecha). La válvula con estenosis se simboliza con velos más engrosados y restricción a la apertura.

INTRODUCCIÓN

una obstrucción en la salida de la sangre del ventrículo izquierdo (VI) hacia la aorta, que puede ser más o menos significativa hemodinámicamente en función de la gravedad de la estenosis, como se representa esquematizado en la **Figura 1**.

2. Epidemiología de la estenosis aórtica

La prevalencia de la EA ha sido estudiada en distintos registros poblacionales, determinando un claro aumento en relación con la edad.⁴⁻⁶ Se estima una prevalencia de EA en la población mayor de 75 años del 12.4% y del 3.4 % si nos referimos a EA severa.⁷ Esto supone una carga de enfermedad significativa, que se espera se acentúe en los próximos años dado el aumento en la esperanza de vida,^{8,9} al ser la principal causa de EA la degenerativa.^{10, 11}

Sin embargo, hay indicios de que esta carga de enfermedad no es realmente visible en nuestra práctica clínica diaria, como demuestran diferentes estudios. En uno de ellos se realiza de manera protocolizada un ecocardiograma a pacientes admitidos en una unidad de agudos geriátricos independientemente del motivo de consulta. En este estudio se objetiva que hasta un 73.7% de los pacientes que presentan EA no estaban diagnosticados previamente, a pesar de que en el 78.6% de ellos se determina una estenosis moderada o severa.¹² No obstante, la peor tolerancia clínica de la EA hace que este infradiagnóstico sea menor que en el resto de valvulopatías.¹

3. Etiología y factores de riesgo de la estenosis aórtica

La EA puede dividirse en tres grandes grupos en función de su causa: EA asociada a calcificación degenerativa o senil, EA asociada a anomalías congénitas y EA asociada a cardiopatía reumática. Actualmente la principal causa de EA en los países desarrollados es la primera. La **Figura 2** muestra una ilustración representativa de las distintas causas de EA.

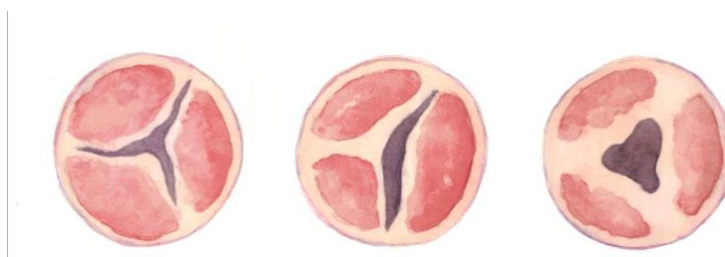


Figura 2: Representación de las tres causas fundamentales de EA: EA degenerativa (izquierda), con afectación de los tres velos; EA asociada a anomalías congénitas (centro), representada como una válvula aórtica bicúspide con fusión de dos velos; y EA asociada a valvulopatía reumática (derecha), con afectación predominante de las comisuras y el borde libre de los velos.

La valvulopatía aórtica congénita más común es la válvula aórtica bicúspide, con incidencias en diferentes estudios entre 0.4% y 2.25%,¹³ siendo más frecuente en varones.¹⁴ La mayor tendencia a la calcificación de las válvulas con esta anomalía hace que ésta sea la principal causa de EA en menores de 70 años, si bien no se debe subestimar su implicación en pacientes de edad avanzada. En un estudio en el que se analizó la anatomía de las válvulas aórticas intervenidas que tenían algún grado de estenosis, se confirmó una relación inversa entre la edad del paciente y la proporción de válvulas uni y bicúspide. Sin embargo, en mayores de 61 años también había un porcentaje relevante de anomalías congénitas: hasta el 45% eran válvulas bicúspides, frente al 52% de tricúspides.¹⁵

INTRODUCCIÓN

La EA reumática es menos frecuente en países desarrollados debido a la menor incidencia y tratamiento de la fiebre reumática. Sin embargo, en países en vías de desarrollo la cardiopatía reumática sigue teniendo un peso importante en cuanto a morbilidad y mortalidad.¹⁶⁻¹⁸

En la EA degenerativa, la causa final de la estenosis es la progresiva calcificación de los velos. No obstante, cada vez es más conocido que se trata de un proceso activo y dinámico de inflamación, acúmulo de lípidos y calcificación, en el que juegan papel otros factores más allá de la edad, con similitudes en su patogenia con la aterosclerosis.^{19, 20} Por ello se ha intentado relacionar la EA con los factores de riesgo cardiovascular clásicos, siendo los resultados al respecto muy diversos.

La edad y la hipertensión arterial suponen un factor de riesgo manifiesto en la mayoría de los estudios.^{21, 22} El papel del colesterol y los niveles elevados de lipoproteína (a) no está esclarecido, ya que existen estudios que demuestran que la dislipemia favorece el desarrollo de EA,^{6, 22} y otros en los que no se encuentra relación significativa.^{21, 23} Los resultados sobre la diabetes como posible factor de riesgo también son contradictorios. Existe un análisis que diferencia entre los dos tipos de diabetes, estando incrementado el riesgo de EA sólo en el tipo 2.²⁴ En el caso de los hábitos tóxicos, se ha visto, de manera similar a otras enfermedades cardiovasculares, que el consumo de cantidades ligeras de alcohol reduce el riesgo de EA; y por otro lado el hábito tabáquico lo aumenta.²⁵ También existen datos que determinan que la obesidad y el perímetro abdominal son factores de riesgo para desarrollar EA,²⁶ así como el deterioro en la función renal.²⁷ La prevalencia por sexos de la EA es mayor en varones,^{6, 22} mientras que la EA está asociada en las mujeres a deficiencias en su diagnóstico y al envejecimiento.^{28, 29}

No obstante, a pesar de que hay datos que ponen en común estos factores de riesgo cardiovascular y suponen un solapamiento entre la EA y la aterosclerosis, deben existir diferentes mecanismos para su progresión y cierta predisposición genética distinta en ambas entidades, ya que menos de la mitad de los pacientes con EA asocian enfermedad arterial coronaria.³⁰⁻³²

4. Clínica de la estenosis aórtica

Los tres síntomas cardinales en la EA son la angina, la disnea y el síncope.³³ La angina de esfuerzo es más frecuente en pacientes con enfermedad arterial coronaria asociada, pero también puede darse sin ella. Ésta se produce por un conjunto de factores tales como el aumento de la demanda de oxígeno en un miocardio hipertrofiado, la compresión intramiocárdica de las arterias coronarias, una reserva de flujo coronario disminuida y/o el acortamiento de la diástole en taquicardia, lo que conlleva a menor tiempo de perfusión coronaria. La disnea puede producirse por aumento en las presiones de llenado del VI, así como por una incapacidad de aumentar el gasto cardíaco (GC) durante el ejercicio. Por último, el síncope cardiogénico de la EA se debe a una disminución de la perfusión cerebral por la vasodilatación inducida por el ejercicio en ausencia de aumento esperable de GC, por disfunción de barorreceptores y/o por arritmias.

La mayoría de los síntomas asociados a la EA aparecen con una fracción de eyección del VI conservada, si bien en presencia de una fracción de eyección reducida los síntomas pueden producirse con anterioridad. Además, en este contexto prevalecen los síntomas en relación con insuficiencia cardíaca.

INTRODUCCIÓN

En el momento del diagnóstico, hasta la mitad de los pacientes con EA severa pueden estar asintomáticos.³⁴ La ausencia de sintomatología, inicialmente, se consideraba como un buen pronóstico.^{35, 36} Sin embargo, estudios con mayor tamaño muestral y seguimiento más prolongado han cambiado esta concepción con tasas de supervivencia libre de eventos (bien sea mortalidad cardiovascular o necesidad de sustitución valvular quirúrgica) de entre 67-93% a 1 año, 36-56% a 2 años, 26-38% a 5 años.³⁷⁻⁴² En el estudio con mayor número de pacientes asintomáticos (1808 sujetos) con EA severa, con un seguimiento medio de 1361 días, las principales causas de muerte fueron insuficiencia cardíaca y muerte súbita. Cabe destacar que el 70% de estos pacientes con muerte súbita no habían desarrollado previamente síntomas atribuibles a la EA. Además, se observó una incidencia de muerte súbita de 1.5% /año, frente al 1% /año considerado en anteriores series.⁴³

5. Diagnóstico de la estenosis aórtica

En muchas ocasiones la sospecha de EA surge por un soplo en la exploración física o síntomas sugestivos, como angina o disnea. Esta sospecha conlleva a la realización de un ecocardiograma transtorácico. En otras ocasiones sin embargo no hay sospecha y la EA aparece como un hallazgo dentro de ecocardiograma realizado por otro motivo.

Utilizando técnicas de imagen, para poder diagnosticar una EA se debe partir de la visualización de una válvula aórtica degenerada, con velos engrosados e incluso con presencia de calcio en los mismos, denominada esclerosis de la válvula aórtica. La diferencia entre la esclerosis aórtica y una válvula aórtica esclerosada y con EA es que en

la EA se encuentra comprometida la apertura de la válvula de tal manera que supone un exceso en la postcarga del VI.

El ecocardiograma transtorácico permite una valoración integral de la anatomía de la válvula: el número de cúspides, su movilidad y engrosamiento, la presencia de calcificación, etc,⁴⁴ gracias a la visualización en 2D, como muestra la **Figura 3**. El ecocardiograma proporciona además información de la significación hemodinámica de la estenosis mediante la evaluación con ecocardiografía Doppler. Y permite evaluar la afectación del VI, así como otras valvulopatías. La **Figura 4** muestra la aceleración del flujo a través de la válvula mediante la técnica de Doppler-color.

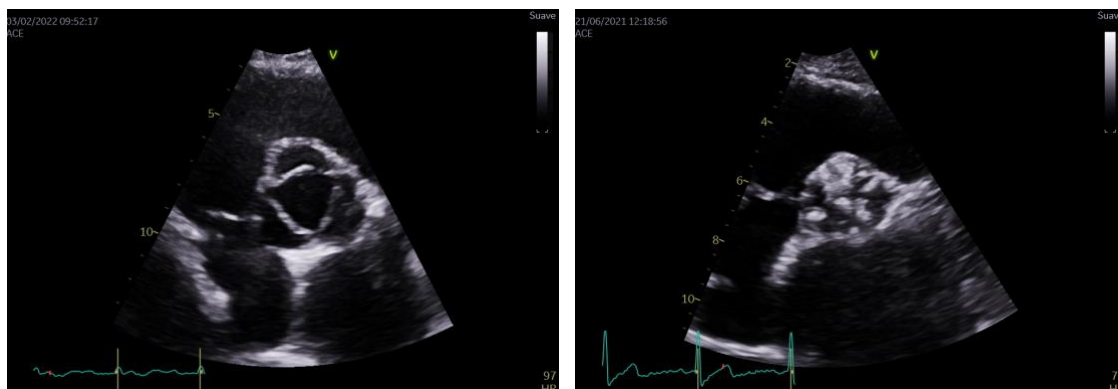


Figura 3: Válvula aórtica visualizada por ecocardiografía transtorácica desde un plano paraesternal eje corto de grandes vasos. A la izquierda ejemplo de válvula tricúspide sana con adecuada apertura y a la derecha válvula muy calcificada con marcada restricción a su apertura.

Otras pruebas que pueden ser útiles en la evaluación de la EA son las pruebas de estrés, tanto de esfuerzo fisiológico (preferiblemente) como farmacológico. Las pruebas de esfuerzo fisiológico permiten desenmascarar síntomas en pacientes que debido a una vida sedentaria o a una progresiva limitación en su actividad diaria pueden encontrarse asintomáticos en el día a día.

INTRODUCCIÓN

Estas pruebas han demostrado ser seguras y además otorgan un buen pronóstico a corto plazo en los pacientes en los que no se objetive ninguna anomalía.^{45, 46}

Cuando se asocia una prueba de imagen al test, se aporta información adicional sobre el gradiente eyectivo y sobre la respuesta del VI al esfuerzo, lo que proporciona un valor pronóstico añadido.⁴⁷ En un manejo dentro de escenarios más específicos, el ecocardiograma de estrés con dobutamina es útil para la toma de decisión de la EA bajo flujo-bajo gradiente (BF-BG) cuando existe clara disfunción sistólica del VI.

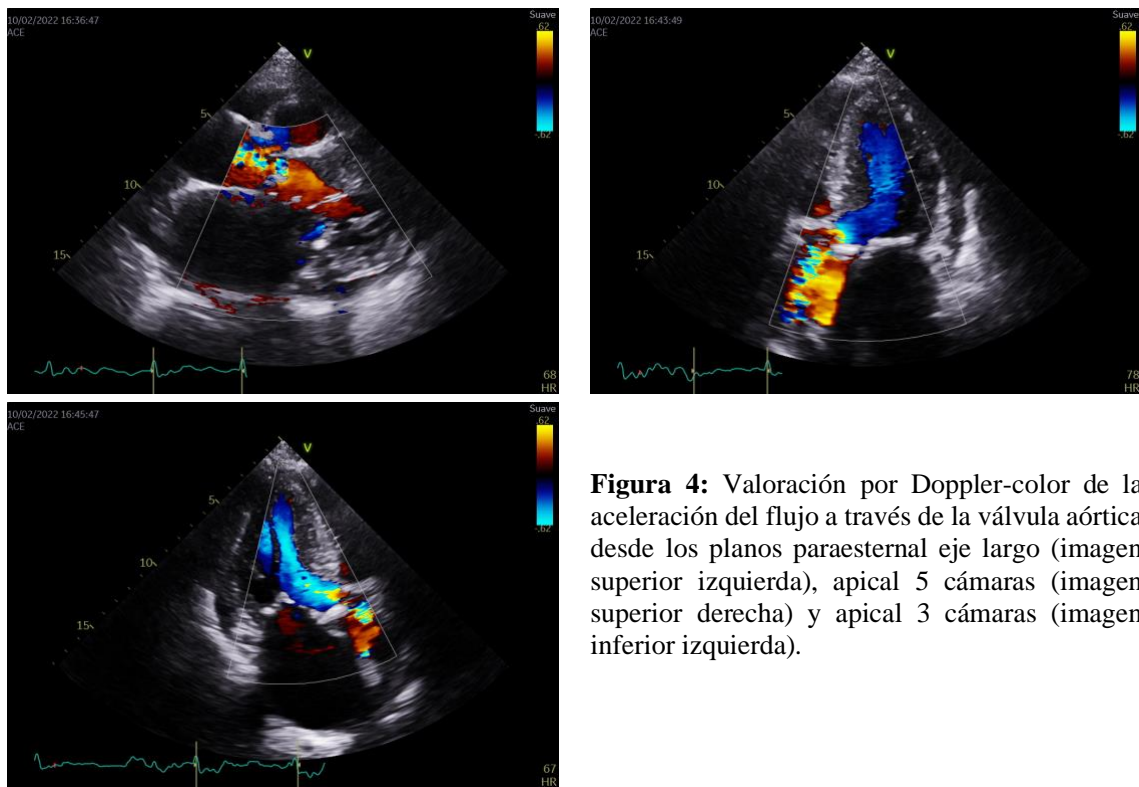


Figura 4: Valoración por Doppler-color de la aceleración del flujo a través de la válvula aórtica desde los planos paraesternal eje largo (imagen superior izquierda), apical 5 cámaras (imagen superior derecha) y apical 3 cámaras (imagen inferior izquierda).

En la ecocardiografía transtorácica, el strain global longitudinal también es una herramienta útil que puede proporcionar información sobre el efecto deletéreo de la EA en la función del VI,^{48, 49} a pesar de lo cual todavía su uso no está muy extendido por la necesidad de formación específica y buena ventana ecocardiográfica.

INTRODUCCIÓN

La ecocardiografía transesofágica tiene su aplicación para valorar con mayor precisión la anatomía valvular, sobre todo del anillo aórtico y tracto de salida del ventrículo izquierdo, y es especialmente útil en el apoyo durante la cirugía o el intervencionismo percutáneo.

En la cuantificación de la calcificación valvular la técnica fundamental es la tomografía computarizada (TC). Dicha cuantificación ha resultado ser no sólo útil en el diagnóstico, sino también como factor pronóstico.^{50, 51} La TC permite además valorar la anatomía de la válvula aórtica y la aorta ascendente siendo uno de los procedimientos esenciales en la planificación de la terapia de sustitución valvular percutánea. Actualmente la TC es una técnica fundamental en el diagnóstico de EA bajo flujo-bajo gradiente paradójica ya que se puede determinar la probabilidad de la presencia de una EA significativa o no, en función del score de calcio.⁵²

La resonancia magnética cardíaca (RMC) da información con respecto a la morfología y función del VI, así como de la válvula y la aorta. No obstante, las medidas del área valvular por planimetría por RMC no están validadas y la peor resolución temporal de la RMC frente a la ecocardiografía limita la valoración de la velocidad transvalvular.⁵³ Esto hace que la RMC quede relegada en la EA a la valoración del VI, especialmente si se sospecha amiloidosis cardíaca, patología que puede concurrir con la EA.⁵⁴ Además, la caracterización tisular que proporciona la RMC, tanto mediante el mapeo de T1 nativo como a través del realce tardío de gadolinio, puede otorgar un papel pronóstico de la EA con interesantes indicaciones futuras.^{55, 56}

Más allá de las técnicas de imagen, el papel de los biomarcadores tiene cada vez más peso en la evaluación de la EA. Se ha estudiado especialmente el valor de los péptidos

INTRODUCCIÓN

natriuréticos tipo B (BNP) y BNP-N terminal (NT pro-BNP) objetivando mayor tasa de eventos en pacientes con mayores valores de BNP y NT pro-BNP⁵⁷⁻⁵⁹ lo que ha hecho que desde las guías para el manejo de valvulopatías de 2017 se hayan incluido estos parámetros en la evaluación de los pacientes con EA.^{60, 61} También recientemente se ha analizado el valor añadido que pueden aportar los marcadores de daño miocárdico como la troponina T.⁶²

Las técnicas invasivas para la evaluación de la EA, como la medición del gradiente transaórtico por cateterismo del VI retrógrado, no se recomiendan de manera rutinaria, sino sólo cuando las pruebas no invasivas no resultan concluyentes.⁶¹

6. Clasificación de la estenosis aórtica

Parámetros en las guías clínicas actuales

Como se ha comentado antes, el diagnóstico de EA se realiza cuando se visualiza una válvula aórtica con afectación en los velos que presentan una apertura restringida; pero además se debe evaluar cuál es la significación hemodinámica, para saber cuánto afecta este componente de la postcarga al ventrículo izquierdo. En función de la restricción de la apertura se gradúa la EA en ligera, moderada o severa.

Los tres parámetros fundamentales para evaluar la severidad de la EA, según las recomendaciones actuales, son la $V_{m\acute{a}x}$, el ΔP_m y el AVA (**Tabla 1**). Se considera EA ligera cuando la $V_{m\acute{a}x}$ está entre 2.5 y 3 m/s, el ΔP_m es menor de 20 mmHg y/o el AVA está entre 1.5 y 2 cm²; moderada cuando la $V_{m\acute{a}x}$ está entre 3 y 4 m/s, el ΔP_m entre 20 y 40 mmHg y/o el AVA entre 1 y 1.5 cm²; y severa cuando la $V_{m\acute{a}x}$ es superior o igual a 4 m/s, el ΔP_m mayor o igual a 40 mmHg y/o el AVA menor o igual a 1 cm².^{44, 61}

	ESCLEROSIS AÓRTICA	EA LIGERA	EA MODERADA	EA SEVERA
V_{máx} (m/s)	≤ 2.5	2.5-3	3-4	≥ 4
ΔP_m (mmHg)	-	< 20	20-40	≥ 40
AVA (cm²)	-	1.5-2	1.5-1	≤ 1

Tabla 1: Puntos de corte establecidos actualmente para clasificar la EA en sus distintos grados.

a) Velocidad máxima transaórtica (V_{máx})

La V_{máx} se mide utilizando el Doppler continuo a través de la válvula, como se muestra en la **Figura 5**. Es necesario evaluar distintos planos y ventanas para conseguir una medida precisa, ya que este parámetro es muy dependiente de la adecuada alineación del haz de ultrasonidos con el flujo a través de la válvula, siendo ésta su principal limitación.⁶³

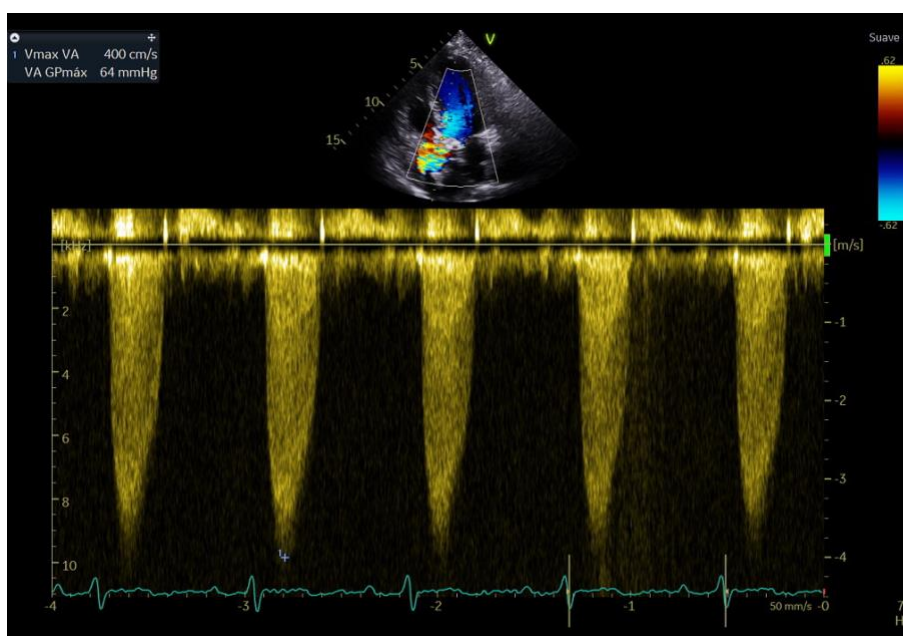


Figura 5: V_{máx} calculada mediante el Doppler-continuo en un plano apical 5 cámaras.

INTRODUCCIÓN

b) Gradiente de presión medio transaórtico (ΔP_m)

Los gradientes de presión se calculan a partir de las medidas de velocidad utilizando la ecuación de Bernoulli simplificada. La ecuación de Bernoulli se basa en la ecuación de cantidad de movimiento de la sangre, despreciando los términos viscosos y asumiendo que el flujo es unidimensional. La ecuación de Bernoulli establece que, a lo largo de una línea de corriente, la suma de la presión estática, P , la presión hidrostática, $\rho g z$, y la presión dinámica, $\frac{1}{2}\rho V^2$, es constante:

$$P + \rho g z + \frac{1}{2}\rho V^2 = cte \quad (1)$$

Despreciando los cambios en la presión hidrostática se puede escribir:

$$P_1 + \frac{1}{2}\rho V_1^2 = P_2 + \frac{1}{2}\rho V_2^2, \quad (2)$$

en donde el subíndice 1 representa un punto en el interior del ventrículo y el subíndice 2 representa un punto en el interior de la aorta, alineados en la dirección del flujo. Si se asume que la velocidad proximal en el VI es pequeña en comparación con la que se produce al atravesar la sangre el orificio restrictivo de la aorta, se puede escribir la ecuación de Bernoulli simplificada:

$$P_1 - P_2 = 4V_2^2, \quad (3)$$

INTRODUCCIÓN

Debido a todas las hipótesis que se asumen, la ecuación de Bernoulli simplificada tiene sus limitaciones, sobre todo en el caso de velocidades por debajo de 250 cm/s, donde no se puede depreciar la velocidad proximal. Además, el gradiente transvalvular tiene como limitación, de la misma manera que la velocidad que incorpora en su propia definición, la necesidad de una adecuada alineación del haz de ultrasonidos con el flujo a través de la válvula.

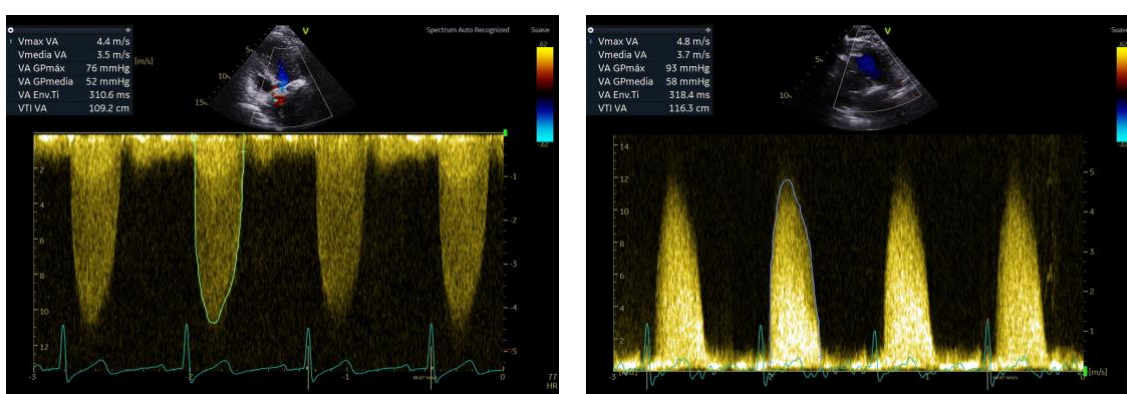


Figura 6: Velocidad transaórtica máxima y gradientes de presión obtenidos por Doppler continuo transvalvular desde plano apical 5 cámaras (izquierda) y paraesternal derecho (derecha).

Por otro lado, la ecuación de Bernoulli no tiene en cuenta el fenómeno de recuperación de presión, lo que puede suponer una limitación en determinadas situaciones, tal y como se comentará más adelante en el apartado de coeficiente de pérdida de energía.⁶⁴ En la práctica los gradientes de presión se calculan mediante la valoración por Doppler-continuo, como muestra la **Figura 6**.

c) Área Valvular Aórtica (AVA)

El AVA se calcula mediante la ecuación de continuidad,⁶⁵ basándose en el concepto de que todo el volumen, V_{OUT} , que atraviesa el tracto de salida del ventrículo izquierdo, $TSVI$, atraviesa también la válvula aórtica a través del orificio estenótico, V_{IN} .

INTRODUCCIÓN

El volumen, V_{OUT} , que atraviesa una determinada sección es igual al área de la sección, A_{OUT} , multiplicado por la integral velocidad-tiempo, $IVT_{OUT} = \int \vec{v} dt$, del flujo que lo atraviesa:

$$V_{OUT} = A_{OUT} \cdot IVT_{OUT} = A_{IN} \cdot IVT_{IN} = V_{IN} \quad (4)$$

El AVA se puede calcular por tanto midiendo la IVT del flujo a través de la válvula aórtica, el área del TSVI y la IVT del TSVI:

$$AVA = \frac{A_{TSVI} \cdot IVT_{TSVI}}{IVT_{AO}} \quad (5)$$

Las integrales velocidad-tiempo se calculan usando el Doppler continuo y pulsado de la válvula aórtica y TSVI respectivamente. El área del TSVI se calcula a través del

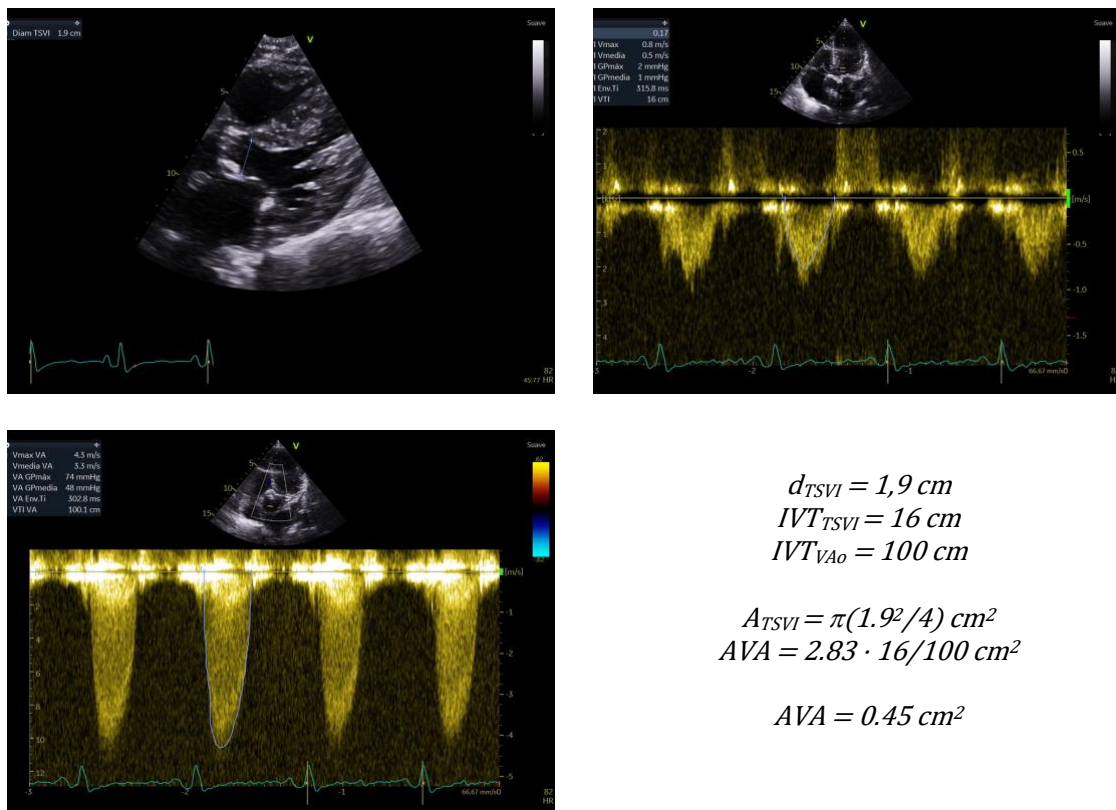


Figura 7: Cálculo de AVA por ecuación de continuidad utilizando el diámetro del TSVI y las IVT del TSVI y de la válvula aórtica.

diámetro (d_{TSVI}) del TSVI como $A_{TSVI} = \pi \left(\frac{d_{TSVI}^2}{4} \right)$. La **Figura 7** muestra un ejemplo del cálculo de AVA por ecuación de continuidad.

Las limitaciones que pueden surgir al realizar el cálculo del AVA mediante la ecuación de continuidad derivan de la medida del diámetro del TSVI, con una alta variabilidad intra- e interobservador (cuyos errores se magnifican dado que en la fórmula se eleva al cuadrado este valor). A parte de esta variabilidad, es difícil precisar en qué punto del TSVI se debe hacer esta medida, algo que no queda bien definido en las guías. Esto se observa claramente en la **Figura 8**.

Existen estudios que proponen realizar medidas del área del TSVI más exactas con otros métodos como la ecocardiografía 3D,^{66, 67} aunque su uso no está actualmente extendido en la práctica clínica habitual.

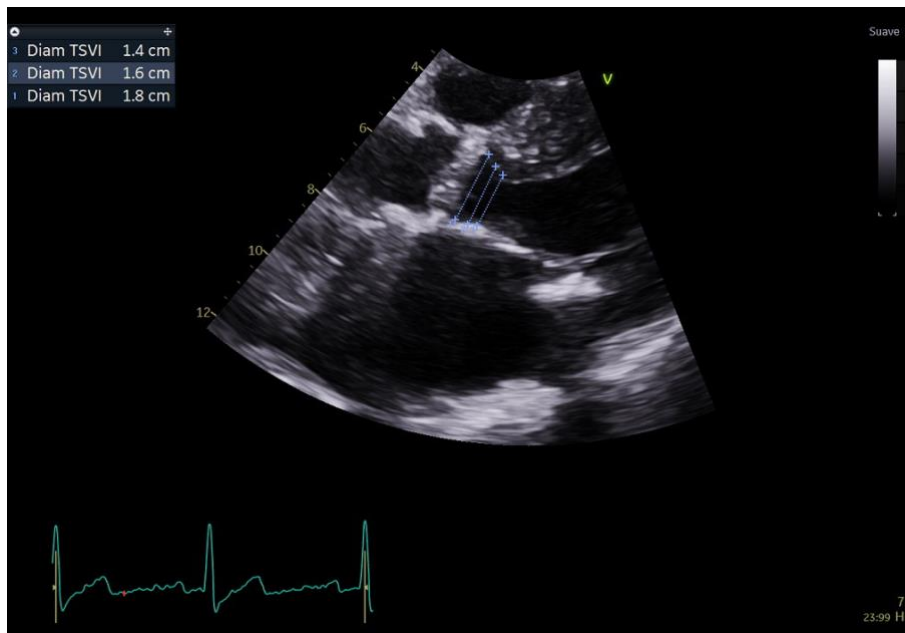


Figura 8: Ejemplo de variabilidad en el diámetro del TSVI en función de donde se realice la medida.

INTRODUCCIÓN

El cálculo tradicional del AVA mediante la ecuación de continuidad asume igualmente que el TSVI tiene forma circular a pesar de que la TC y la ecocardiografía 3D permiten apreciar una geometría más elíptica del mismo.⁶⁷ Otra de las limitaciones de este método es que se basa en el valor del área valvular efectiva, que es menor que el área anatómica por la contracción del flujo al pasar el orificio estenótico. Sin embargo, a pesar de todas las limitaciones antes descritas, el cálculo del AVA mediante la ecuación de continuidad ha sido validado en diversos estudios,^{65, 68, 69} siendo actualmente el método más aceptado.

En un intento de paliar algunas de las limitaciones del AVA se propuso el AVA indexada por superficie corporal (AVA_i), que al tener en cuenta el peso y la talla del paciente se trata de un índice más discriminatorio. En este caso los valores que se consideran como puntos de corte para graduar la severidad de la EA son: mayor de 0.85 cm²/m² para EA ligera; entre 0.85-0.60 cm²/m² para EA moderada; y menor de 0.6 cm²/m² para EA severa.

Incongruencia entre los puntos de corte de los parámetros en las guías actuales

Existen ciertas incongruencias en los valores de corte del AVA, V_{máx} y ΔP_m para definir los diferentes grados de severidad de la EA. Puede haber hasta un 30% de pacientes con criterios de severidad por AVA pero con ΔP_m menor de 40 mmHg, o hasta un 25% de pacientes con AVA menor de 1 cm² (severa) y con una V_{máx} menor de 4 m/s (moderada).⁷⁰

Estas discrepancias pueden deberse a la propia inconsistencia hemodinámica teórica en estos puntos de corte, dado que un AVA de 1 cm² se corresponde con un ΔP_m

INTRODUCCIÓN

de 26 mmHg en presencia de un gasto cardiaco normal, o con una $V_{m\acute{a}x}$ de 3.1 m/s.^{70, 71} Otra posibilidad es que estas diferencias se deban a situaciones de bajo volumen sistólico (VS), aunque este bajo VS solo explica dichas inconsistencias parcialmente.⁷²

Otra posible fuente de discrepancia se encuentra en el TSVI, no solo por las dificultades en su medida (ver arriba), sino también porque los puntos de corte actuales son consistentes en aquellos pacientes con un TSVI de mayor diámetro, y no así en pacientes con TSVI de menor tamaño.⁷³ Además, existe evidencia de que valores de AVA pequeños, en el rango de la severidad, pueden darse en pacientes sin EA severa.⁷⁴ Por ello, si basamos el diagnóstico solamente en el valor del AVA podemos estar sobreestimando la severidad de la estenosis.

En resumen, la discordancia hemodinámica entre los puntos de corte actuales propuestos para los distintos índices puede ser explicada por diversos motivos: 1) los errores en la medida: la mala alineación del haz de ultrasonidos con el trayecto el flujo o por subestimar el diámetro del TSVI, 2) las inconsistencias propias de los puntos de corte o 3) por la existencia de ciertos subtipos de EA severa en las que el bajo gradiente se justifica por un bajo flujo, tanto en pacientes con fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) disminuida como preservada. Así, se definen distintos subtipos de EA en los que el AVA es menor de 1 cm² (o AVAi menor de 0.6 cm²/m²) consistente con severidad, pero con ΔP_m menor de 40 mmHg:

- EA de bajo flujo y bajo gradiente clásica (BF-BG) (con FEVI menor de 50%)
- EA de bajo flujo y bajo gradiente paradójica (BF-BGP) (con FEVI mayor o igual a 50% y un índice de volumen latido menor a 35 mL/m²)
- EA con flujo normal y bajo gradiente (NF-BG) (con FEVI mayor o igual a 50% y un índice de volumen latido mayor o igual a 35 mL/m²)

INTRODUCCIÓN

La existencia de estos subtipos de EA severa hace que en determinadas circunstancias se requieran otras técnicas diagnósticas además del ecocardiograma para terminar de establecer la gravedad de la enfermedad (**Figura 9**).

Subtipos de estenosis aórtica severa

a) Estenosis aórtica con alto gradiente

La EA severa con alto gradiente (EA AG) definida por AVA menor de 1 cm^2 o AVAi menor de $0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ y ΔP_m mayor de 40 mmHg, supone el subtipo más prevalente de EA, el más estudiado y conocido, con recomendaciones e indicaciones en su manejo de mayor nivel de evidencia (como la indicación de intervención en estos pacientes si se encuentran sintomáticos, recomendación IB). Es un grupo bien caracterizado, aunque la incertidumbre en este subgrupo aparece en los pacientes asintomáticos, donde el manejo no está bien definido en cuanto a la indicación de sustitución valvular ni su momento más adecuado.

En las situaciones de alto flujo (como fiebre, anemia...) el gradiente puede estar aumentado de manera puntual y reversible, por lo que conviene descartar estas situaciones antes de graduar la EA como EA AG.⁶¹

INTRODUCCIÓN

b) Estenosis aórtica de bajo flujo-bajo gradiente clásica

Este subgrupo de pacientes se caracteriza por una EA con AVA menor de 1 cm^2 , ΔP_m menor de 40 mmHg y FEVI menor de 50%. Está presente en torno al 5 y 10% de los pacientes con EA y suelen ser pacientes de edad más avanzada y con comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal, fibrilación auricular y enfermedad arterial coronaria.⁷⁵

En 1980, Carabello diferenció dos subgrupos dentro de estos pacientes: aquellos en los que el deterioro de la FEVI se producía por un aumento en la postcarga y aquellos que presentaban una contractilidad deprimida de base.⁷⁶ La presencia de una u otra causa de disminución de la FEVI determinaba el pronóstico, siendo más perjudicial la depresión de la contractilidad.

Posteriormente, en 1995, deFilippi demostró que a través de la ecocardiografía de estrés con dobutamina a bajas dosis se podían reconocer 3 escenarios.⁷⁷ Por un lado, pacientes que a dosis progresivas de dobutamina mantenían el AVA por debajo de 1 cm^2 , pero con un aumento progresivo del ΔP_m , lo que actualmente se considera “verdadera” EA severa. Por otro lado, otro grupo de pacientes en los que el AVA aumentaba por encima de 1 cm^2 , sin aumentar de manera significativa el ΔP_m , lo que hoy en día corresponde con EA “pseudosevera”. En este último grupo se considera que es la propia debilidad del miocardio la que genera un AVA reducido, porque no logra una apertura adecuada de la válvula, que por sí misma puede no estar afectada o estarlo en menor medida. Finalmente, un último grupo de pacientes en los que no se consigue aumentar la FEVI a pesar de la dobutamina, se trata de pacientes con ausencia de reserva contráctil (RC), definida como un incremento del volumen sistólico indexado (ΔVSi) menor del

INTRODUCCIÓN

20%. En este punto no es posible determinar si nos encontramos frente a una EA severa “verdadera” o “pseudosevera”. Inicialmente parecía que el propio hecho de carecer de RC conllevaba a un peor pronóstico con mayor mortalidad perioperatoria.⁷⁸ Sin embargo, se demostró después que la RC no influye en la recuperación de la FEVI tras la sustitución valvular.^{79, 80}

Para intentar definir mejor a este subgrupo de pacientes en los que no se consigue aumentar el flujo suficientemente con dobutamina surge otro indicador, el AVA proyectada, que intenta extrapolar cómo sería el AVA del paciente en el supuesto de que alcanzara un flujo normal.⁸¹⁻⁸⁴ Sin embargo, este parámetro está todavía en estudio y su aplicación no está abiertamente recomendada en las guías de práctica clínica.

El adecuado manejo de estos pacientes con EA BF-BG no está esclarecido. Aunque parece que puede tener peor pronóstico tras sustitución valvular que en pacientes con EA AG,⁸⁵ hay datos a favor de la sustitución valvular quirúrgica frente a tratamiento conservador en EA BF-BG.⁷⁵ Incluso estos pacientes podrían beneficiarse en mayor medida del implante percutáneo,^{80, 86} ya que se ha visto beneficio pronóstico del tratamiento percutáneo de pacientes con EA BF-BG independientemente de la presencia o ausencia previa de reserva contráctil.⁸⁷

c) Estenosis aórtica de bajo flujo-bajo gradiente paradójica

Se trata de un subtipo de EA en el que el AVA es menor de 1 cm² (o AVAi menor de 0.6 cm²/m²), el ΔP_m menor de 40 mmHg y la FEVI es mayor de 50%, pero el flujo es bajo, determinado por un volumen sistólico indexado (VSi) menor de 35 mL/m². Esta entidad, descrita inicialmente por Hachicha, supone hasta un 35% de los pacientes con EA severa medida por AVA con FEVI conservada.⁸⁸ Los pacientes que presentan este

INTRODUCCIÓN

tipo de EA suelen ser de edad más avanzada, frecuentemente mujeres, con volúmenes intraventriculares de menor tamaño por un mayor remodelado concéntrico. Además de estas características iniciales, se ha visto que estos pacientes presentan valores de FEVI en límite bajo de la normalidad con cierta disfunción miocárdica intrínseca, deficiencia en el llenado ventricular y muestran impedancias válvulo-arteriales más altas.⁸⁹ Éstas son las bases de la fisiopatología que hay detrás de esta valvulopatía en ventrículos particularmente restrictivos.

No obstante, todavía queda mucho por conocer sobre el perfil hemodinámico de esta valvulopatía. Por ejemplo, se ha observado que la respuesta al ejercicio de este grupo de pacientes no es equiparable a la de los pacientes con EA AG, en los que el VS es fijo. En la EA BF-BGP la complianza valvular juega un papel mucho más importante, correlacionando mejor los síntomas en esfuerzo que el AVA en reposo. La presión capilar pulmonar en el esfuerzo queda determinada por la capacidad de disminuir la carga vascular y valvular.⁹⁰

De la misma manera que en el subgrupo anterior, BF-BG, pueden existir casos de EA BF-BGP que en realidad enmascaren una EA “pseudosevera” debido al bajo flujo, y que aumentar el flujo podría traducirse en aumentar el AVA. No obstante, tratar de distinguir esta “pseudoseveridad” mediante la ecocardiografía de estrés farmacológico con dobutamina de la misma manera que en EA BF-BG, supone un riesgo de deterioro hemodinámico debido a que suelen presentar ventrículos con cavidades pequeñas e importante remodelado concéntrico. Se ha investigado la posibilidad de diferenciar estos pacientes a través de la ecocardiografía de esfuerzo, pero todavía no está totalmente establecido su uso.⁹¹ La técnica de referencia en el diagnóstico de este tipo de EA es la

INTRODUCCIÓN

TC mediante el score de calcio que ha demostrado tener buena correlación con la severidad de la valvulopatía.^{92, 93}

El pronóstico de los pacientes con EA BF-BGP todavía está en entredicho. De hecho, hay estudios que lo asimilan a los pacientes con EA moderada, o a un estadio más precoz de la enfermedad;^{94, 95} y por otro lado, otros estudios muestran peores supervivencias tras compararlos con pacientes con EA AG y presuponen un estadio más avanzado de la EA.⁹⁶⁻⁹⁸ Estas discrepancias pueden ser explicadas parcialmente porque los estudios que otorgan mejor pronóstico a la EA BF-BGP incluyen también a pacientes con flujo normal en este subgrupo.

Para el tratamiento de la EA BF-BGP, las guías recomiendan la sustitución valvular (con un nivel de evidencia IIaC) en aquellos pacientes con EA BF-BGP tras confirmar exhaustivamente que se trate de EA severa, descartando errores en las medidas y valorando adecuadamente los síntomas, el score de calcio, etc...⁹⁹

Con respecto al tipo de intervención, los pacientes con EA BG-BFP presentan mayor mortalidad perioperatoria frente a EA AG. Sin embargo, parece que los resultados a largo plazo tras la sustitución valvular quirúrgica son mejores que tras tratamiento conservador.⁹⁷ En cuanto al implante percutáneo, en estos pacientes todavía queda mucho por investigar, dado que hay estudios que exponen resultados similares a los de los pacientes con EA AG.¹⁰⁰ Sin embargo, otros estudios han mostrado futilidad de este tratamiento en estos pacientes debido a peores resultados en la clase funcional y tasa de rehospitalización.¹⁰¹

INTRODUCCIÓN

d) Estenosis aórtica de flujo normal-bajo gradiente

Este subgrupo caracterizado por un AVA menor de 1 cm^2 , ΔP_m menor de 40 mmHg, FEVI mayor de 50% y VSi mayor de 35 mL/m^2 , es sin lugar a dudas el más desconocido. Existen estudios que apoyan que en realidad la EA NF-BG es equivalente a la EA moderada.^{102, 103} Sin embargo, otros la equiparan a los subtipos de EA con bajo flujo y defienden que la sustitución valvular en los pacientes sintomáticos mejora el pronóstico.^{104, 105} Su fisiopatología y manejo es la que mayor controversia genera y distan todavía de quedar esclarecidos.

Índices pronósticos adicionales de la estenosis aórtica

Además del AVA, $V_{\text{máx}}$ y el gradiente de presión, existen otros índices que aportan información sobre la significación de la EA en situaciones de incertidumbre.

a) Relación de IVT y/o velocidades (índice adimensional)

Este índice expresa el tamaño valvular como un porcentaje con respecto al tamaño del TSVI y se calcula dividiendo la IVT del TSVI entre la IVT de la válvula aórtica, o utilizando las velocidades máximas de ambos puntos. Se considera una EA severa cuando este cociente es menor de 0.25. Este punto de corte que se estableció hace más de 30 años⁶⁹ y se sigue confirmando en los estudios más recientes.¹⁰⁶

Se trata de un parámetro sencillo, con escasa variabilidad y que no requiere de la medición del área del TSVI, que supone el principal inconveniente a la hora de calcular el AVA por ecuación de continuidad. Además, lleva intrínseco un ajuste por superficie corporal. Por otro lado, es importante una adecuada alineación del Doppler en ambos puntos, como se ha comentado antes, para obtener los valores de $V_{\text{máx}}$ e IVT.

b) Área valvular por planimetría

La medición del área anatómica mediante planimetría se puede realizar trazando el área del orificio objetivado por ecocardiografía transtorácica 2D y 3D y transesofágica 2D y 3D. La presencia de calcio hace complicada la identificación del orificio debido a artefactos como la sombra acústica o reverberaciones, pudiéndose conseguir mejor definición con la ecocardiografía transesofágica, con el inconveniente de tratarse de una técnica más invasiva y menos accesible que la transtorácica. Además, hay que tener en cuenta que se debe medir en el punto de mayor restricción de la apertura y menor área, por lo que las técnicas de 3D pueden mejorar la precisión en este punto. Alternativamente se puede medir el área valvular aórtica por planimetría con la TC, aunque no se han encontrado resultados consistentes.¹⁰⁷

c) Porcentaje de pérdida de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo

Debido a la resistencia al flujo que genera la obstrucción y la turbulencia que se produce posteriormente en la aorta ascendente, la EA supone una pérdida del trabajo sistólico del ventrículo izquierdo.^{108, 109} Esta pérdida puede ser medida y puede ayudar en la determinación de la significación hemodinámica de la EA. Se calcula dividiendo el gradiente de presión transvalvular entre la suma de dicho gradiente más la tensión arterial sistólica. El punto de corte que se correlaciona con un impacto en eventos clínicos es un 25%.¹¹⁰

Tiene la ventaja de ser un parámetro fácil de medir, con escasa variabilidad y el añadir la tensión arterial sistólica al gradiente de presión mejora su capacidad pronóstica. No obstante, sigue siendo un parámetro dependiente del flujo y, por otro lado, a pesar de

INTRODUCCIÓN

ser lo más recomendable, no siempre se dispone de una medida de la tensión arterial próxima a la realización del ecocardiograma.

d) Coefficiente de pérdida de energía

El fenómeno de recuperación de la presión determina que, tras atravesar el orificio estenótico, la energía cinética se transforma una parte en calor debido a las turbulencias que se originan y otra parte en aumentar de nuevo la presión hidrostática. El coeficiente de pérdida de energía permite medir el AVA corregida en relación a dicho fenómeno.

El fenómeno de recuperación de la presión es más evidente en pacientes con aorta ascendente de pequeño tamaño (<30 mm) porque el flujo presenta menos turbulencias (menos transformación en calor) y por tanto mayor recuperación de presión. Por este motivo el cálculo de gradiente de presión mediante ecografía Doppler puede estar sobreestimado en pacientes con aortas ascendentes pequeñas.⁶⁴

El coeficiente de pérdida de energía se calcula multiplicando el AVA por el área de la aorta ascendente (midiendo el diámetro de la aorta ascendente en la unión sinotubular) y dividiendo este resultado entre la resta del área de aorta ascendente menos el AVA. Otro parámetro relacionado es el índice de pérdida de energía que se obtiene dividiendo el coeficiente de pérdida de energía entre la superficie corporal.

El coeficiente de pérdida de energía puede ser de gran utilidad en pacientes con aortas ascendentes pequeñas y en aquellos con discrepancias entre el AVA y el gradiente.¹¹¹ Sin embargo, este parámetro tiene la desventaja fundamental de ser más complejo y de añadir cierta variabilidad al incluir la medida de la aorta ascendente.

e) Impedancia válvulo-arterial

La impedancia válvulo-arterial permite medir la carga global impuesta al ventrículo izquierdo, tanto la generada a nivel de la obstrucción de la válvula, como la postcarga atribuida a la complianza arterial sistólica. Ambos componentes de la postcarga están muy conectados, ya que la obstrucción a nivel valvular puede alterar la función vascular, condicionando incluso el resultado de una eventual intervención sobre la válvula.¹¹² La hipertensión arterial es muy frecuente en pacientes con EA y se ha visto que el efecto deletéreo sobre el ventrículo izquierdo es mayor cuando ambas enfermedades coexisten.¹¹³

La impedancia válvulo-arterial se calcula dividiendo la suma de la presión arterial sistólica y el gradiente de presión transvalvular medio entre el volumen sistólico indexado. Este índice está asociado de manera independiente al deterioro de la función ventricular, estableciéndose un punto de corte en 5 mmHg/mL/m².¹¹⁴

La presencia de cifras tensionales elevadas puede llevar a disminuir el ΔP_m debido a una disminución en el flujo y por tanto puede dar lugar a errores en la severidad de la valvulopatía si no se tiene en cuenta la impedancia válvulo-arterial.¹¹⁵

f) Resistencia valvular aórtica

Las medidas iniciales de resistencia valvular aórtica llevadas a cabo mediante cateterismo cardiaco de manera invasiva, permitieron una mejor distinción de la significación hemodinámica de la EA.^{116, 117} Posteriormente se definió el cálculo de la resistencia valvular aórtica mediante medidas no invasivas como el ecocardiograma y, además, se demostró cómo era un parámetro más estable que el AVA y el gradiente de

INTRODUCCIÓN

presión con respecto al flujo.¹¹⁸ No obstante, estudios posteriores no confirmaron que este parámetro realmente tuviera relación con los eventos clínicos.^{110, 119}

g) AVA proyectada

Dentro del subgrupo de pacientes con EA BF-BG la ecocardiografía de estrés con dobutamina permite identificar a aquellos con “verdadera” EA severa (en los que el aumento del flujo conlleva a un aumento del gradiente manteniéndose el AVA menor de 1 cm^2), frente a pacientes con EA “pseudosevera” (en los que al aumentar el flujo aumenta el AVA y disminuye o se mantiene el gradiente transvalvular). Sin embargo, existe otro subgrupo de pacientes en los que a pesar de la dobutamina no se logra un aumento suficiente de flujo para poder objetivar los cambios; a raíz de este tipo de pacientes surge el parámetro del AVA proyectada.

El AVA proyectada intenta extrapolar cómo sería el AVA del paciente en el supuesto de que alcanzara un flujo estandarizado en 250 ml/s. Este índice se calcula sumándole al AVA en reposo el producto de la complianza valvular por 250 menos el flujo en reposo. La complianza valvular describe la relación entre la apertura del AVA con los cambios en el flujo valvular, y se obtiene mediante la pendiente de la recta de regresión según el método de cálculo del AVA proyectada convencional. Alternativamente, puede medirse dividiendo el aumento del AVA desde el reposo al pico de dobutamina entre el aumento del flujo desde el reposo al pico de dobutamina, según el cálculo simplificado del AVA proyectada.^{81, 82}

El AVA proyectada ha demostrado ser un parámetro que permite diferenciar mejor entre la “verdadera” EA severa y la “pseudosevera” en pacientes con BF-BG.^{83, 84}

Pero, incluso por el método simplificado, es un parámetro un tanto complejo y además no es útil en aumentos del flujo menores del 15%.

7. Tratamiento de la estenosis aórtica

Hoy en día no se dispone de un tratamiento médico específico eficaz de la EA, más allá del tratamiento de las comorbilidades y de los síntomas de insuficiencia cardiaca si aparecen. El único tratamiento efectivo es la sustitución valvular por una prótesis mecánica o biológica. Ahora bien, teniendo en cuenta el riesgo que conlleva la propia intervención y los derivados de ser portador de una prótesis de manera crónica (necesidad de anticoagulación, riesgo de endocarditis...), el principal problema reside en elegir el momento adecuado para la intervención y su verdadero beneficio. La indicación de sustitución valvular viene determinada por el grado de la EA y la presencia o no de síntomas.

Existen muchas líneas de investigación que buscan encontrar fármacos que prevengan el desarrollo de EA. Los fármacos más estudiados han sido las estatinas, con resultados prometedores iniciales en estudios animales y retrospectivos, pero sin resultados concluyentes en los ensayos clínicos llevados a cabo hasta el momento.¹²⁰⁻¹²² Otros proyectos se centran en el posible papel de la lipoproteína (a) o del metabolismo del calcio y el fosfato dentro de la fisiopatología de la EA,^{123, 124} sin encontrar ningún fármaco que tenga efecto en la progresión de la EA. Dentro de las escasas opciones del manejo médico que se comentan en las Guías de Práctica Clínica^{61, 125} se menciona tratar la hipertensión arterial concomitante, insistiendo en la titulación progresiva y la monitorización. Algunos autores buscan cuál es el rango objetivo adecuado de las cifras de tensión arterial,¹²⁶ e incluso qué antihipertensivo puede resultar más beneficioso.¹²⁷

INTRODUCCIÓN

La indicación de sustitución valvular aórtica es clara en presencia de una EA hemodinámicamente severa (grave) y el paciente está sintomático,⁶¹ salvo que se considere que el tratamiento no va a conllevar un mejor pronóstico, teniendo en cuenta la existencia de comorbilidad. No obstante, a veces no es tan claro llegar al diagnóstico de severidad o se hace difícil atribuir los síntomas a la propia valvulopatía en el caso de que presente comorbilidades, como es frecuente en pacientes de edad avanzada. El nivel de evidencia además difiere en las guías según la significación hemodinámica de la EA (AG, BF-BG clásica, BF-BGP...). Por ello es importante una adecuada estratificación de la EA y todavía hay muchos estudios encaminados a discernir estos aspectos.

Otra indicación establecida de actuar sobre la EA severa es en el contexto de ir asociada a una intervención quirúrgica por un motivo distinto, bien sea tratamiento de otra valvulopatía o cirugía de revascularización coronaria. Si la EA es moderada, sin embargo, la indicación de actuar sobre ella en este contexto es más cuestionable.

En el caso de la EA severa asintomática existen determinados criterios con los que queda establecida la indicación, como asociar disfunción sistólica del VI no atribuible a otra causa o presentar síntomas en un test de esfuerzo que estén en relación con la valvulopatía. Hay otros criterios en los que se recomienda considerar la intervención, como en el caso de EA muy severa, tasa de progresión de la velocidad máxima mayor de 0,3 m/s al año, niveles de BNP marcadamente elevados sin otra causa justificable, etc...⁶¹ En todos estos supuestos siempre se parte de la base de una EA severa, volviendo por tanto de nuevo a la necesidad de estratificar de una manera rigurosa la severidad de la valvulopatía.

INTRODUCCIÓN

El hecho de que los pacientes asintomáticos no tengan un pronóstico tan favorable como se creía previamente, así como la mejora en las técnicas quirúrgicas, ha llevado a diseñar diversos estudios dirigidos a definir el momento adecuado de intervención en estos pacientes. En un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico en pacientes asintomáticos con EA muy severa, se mostró una menor mortalidad cardiovascular tras cirugía de sustitución valvular temprana (2 meses desde la inclusión en el ensayo) frente al tratamiento conservador.¹²⁸ Otros ensayos clínicos que se encuentran todavía en marcha, y de los que todavía no disponemos de resultados, son el AVATAR (NCT02436655), EARLY-TAVR (NCT03042104), EVoLVeD (NCT03094143) y el EASY-AS (NCT04204915).¹²⁹

El horizonte de tratamiento de la EA se ha ampliado gracias al desarrollo de las técnicas de implante percutáneo valvular aórtico (TAVI por sus siglas en inglés: transcatheter aortic valve implantation). Inicialmente se determinó su superioridad en cuanto a supervivencia frente a tratamiento médico en pacientes inoperables por un riesgo quirúrgico prohibitivo.¹³⁰ Posteriormente se extendió el uso del TAVI a pacientes con riesgo quirúrgico alto e intermedio, tras estudios que mostraban la no inferioridad del TAVI frente al reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica (SAVR por sus siglas en inglés: surgery aortic valve replacement) en cuanto a mortalidad cardiovascular y por todas las causas en pacientes con riesgo alto^{131, 132} e intermedio.^{133, 134}

Además, hay estudios en marcha que analizan el TAVI frente a SAVR en pacientes con bajo riesgo quirúrgico, con el objetivo de ampliar las indicaciones del TAVI. Los resultados son de momento a corto plazo, pero parecen similares a los encontrados en los otros escenarios de pacientes con mayor riesgo quirúrgico.¹³⁵ No obstante, todavía se precisan estudios de mayor seguimiento para establecer la indicación

INTRODUCCIÓN

del TAVI en pacientes con bajo riesgo quirúrgico.^{136, 137} Las mejoras incrementales en las técnicas percutáneas han hecho que en la última actualización de las guías europeas de valvulopatías se haya establecido como principal tipo de intervención en pacientes por encima de 75 años y en aquellos menores de 75 años con riesgo quirúrgico alto.⁶¹

La sustitución valvular aórtica, bien sea mediante SAVR como mediante TAVI, no está exenta de riesgo. Por ello la indicación debe pasar siempre por un manejo individualizado de cada caso, quedando en las guías reflejada la importancia del “Heart Team” en la toma de decisiones.⁶¹

8. Pronóstico e historia natural de la estenosis aórtica

Es conocido el pobre pronóstico de los pacientes con EA severa una vez desarrollan síntomas.^{138, 139} Además, los pacientes asintomáticos, tal y como se ha comentado previamente, presentan pronósticos no tan favorables como se ha pensado tradicionalmente.³⁷⁻⁴² Gracias a los avances en el conocimiento de la historia natural de los pacientes asintomáticos, han surgido múltiples ensayos clínicos para poder discriminar cuál puede ser el manejo adecuado. Sin embargo, la mayoría de estos estudios están realizados en pacientes con EA severa, sin tener en cuenta las etapas más iniciales de la enfermedad.

Desde hace 20 años se conoce que la esclerosis aórtica¹⁴⁰ y la EA ligera y moderada¹⁴¹ están relacionados con un aumento de mortalidad. No obstante, esos resultados se atribuyeron a las comorbilidades de los pacientes, no a la carga valvular.^{142,}

¹⁴³ Por ello las líneas de investigación se han dedicado durante largo tiempo al manejo e

historia natural de la EA severa. No ha sido hasta los últimos años cuando se ha puesto en entredicho nuevamente el pronóstico de los pacientes con EA no severa.

Dos estudios de cohorte poblacional han demostrado un aumento de la mortalidad en pacientes con EA moderada.^{144, 145} En uno de ellos se analizó el impacto pronóstico de la EA a todos los niveles comparándolos con pacientes sin EA. Se observó un aumento en la mortalidad en los pacientes con EA severa como era esperable, pero también en pacientes con EA moderada. Incluso se ha identificado un punto de corte en un ΔP_m de 20 mmHg, a partir del cual se ha sugerido el impacto de la valvulopatía sobre la supervivencia.¹⁴⁵ El otro estudio de cohorte poblacional comparó el pronóstico de pacientes con EA moderada frente a pacientes sin EA. Se demostró un aumento de mortalidad en los pacientes con EA moderada, que se mantuvo en los subgrupos de FEVI reducida y bajo gradiente.¹⁴⁴

Los resultados de estos estudios orientan hacia el concepto de que la EA conlleva una carga cardiovascular que afecta al pronóstico desde antes de ser considerada severa en términos hemodinámicos. Se desconoce cuál es la fisiopatología subyacente a estos resultados, pero ambos estudios muestran que la EA no es tan benigna como era considerada previamente en grados menores a la severidad.

En resumen, tras esta revisión, podemos plantear que la EA es una valvulopatía muy frecuente y cuya prevalencia se espera que aumente dada su principal causa degenerativa y el envejecimiento de la población. Puede dar lugar a unos síntomas con rápida progresión y mal pronóstico, e incluso debutar con muerte súbita. Pero también existe un porcentaje no despreciable de pacientes con EA severa y asintomáticos. En su diagnóstico y clasificación la ecocardiografía es la técnica fundamental, con índices como

INTRODUCCIÓN

$V_{m\acute{a}x}$, ΔP_m y AVA. Sin embargo, existen algunas discrepancias hemodinámicas en los puntos de corte actuales de dichos índices. El único tratamiento definitivo de la EA es la sustitución valvular, bien sea quirúrgica o percutánea, estando actualmente relegada a pacientes con EA severa. No obstante, el conocimiento sobre la historia natural de esta enfermedad está cambiando, y, aunque se desconoce la fisiopatología subyacente, existen estudios recientes que sugieren un pronóstico pernicioso en pacientes con EA en grado menor que severo.

HIPÓTESIS

La presente Tesis Doctoral se sustenta sobre las siguientes hipótesis:

- La EA conlleva un riesgo cardiovascular no despreciable, incluso cuando no sea considerada hemodinámicamente grave.
- Los índices ecocardiográficos de $V_{\text{máx}}$ y AVA permiten capturar el riesgo cardiovascular asociado a la EA.
- Las discrepancias en la estimación de la gravedad de la EA entre los puntos de corte establecidos actualmente para $V_{\text{máx}}$ y AVA suponen también la existencia de discrepancias en el valor pronóstico de ambos índices.
- El análisis de un alto volumen de datos procedentes de historia clínica electrónica de pacientes con y sin un diagnóstico previo de EA, permite establecer con gran precisión estadística el valor pronóstico de los índices obtenidos por ecocardiografía.

OBJETIVOS

Objetivo general:

El objetivo general del presente trabajo es el de evaluar el valor pronóstico de los índices de EA, $V_{\text{máx}}$ y AVA, en los pacientes con y sin EA, en términos de mortalidad global e ingresos, con el propósito de aclarar hasta qué punto las implicaciones pronósticas de la enfermedad se deben a causas cardiovasculares y no cardiovasculares. Además, se pretende calibrar de manera independiente los puntos de corte de ambos parámetros para definir la gravedad de la EA (relación dosis-respuesta de riesgo cardiovascular asociado a la EA) y compararlos con los propuestos en las guías clínicas actuales.

Objetivos específicos:

1. Analizar la mortalidad global en los pacientes con distintos grados de EA y establecer las implicaciones pronósticas de los índices de severidad de la EA.
2. Analizar las implicaciones pronósticas en términos de ingreso de causa cardiovascular de los índices de severidad de la EA.
3. Analizar las implicaciones pronósticas en términos de ingreso por insuficiencia cardíaca (IC) de los índices de severidad de la EA, tanto para un primer episodio como reingreso.
4. Analizar la relación entre los índices de severidad de EA y el tiempo hasta ingreso por causa no cardiovascular.
5. Analizar la relación entre los índices de severidad de EA y el tiempo hasta ingreso por causa cardiovascular distinta a IC (cardiopatía isquémica, arritmia o ictus).

OBJETIVOS

6. Calibrar puntos de corte de los índices de EA, $V_{\text{máx}}$ y AVA, en función de su impacto pronóstico.
7. Evaluar las discrepancias entre los puntos de corte de los índices de EA recalibrados y los propuestos en las guías actuales.
8. Validar la calibración de los puntos de corte de los índices de EA en una cohorte externa.
9. Analizar la relación pronóstica de los índices de EA y la mortalidad por causa cardiovascular en la cohorte externa.

MATERIAL Y MÉTODO

1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional en el que se analizan todos los ecocardiogramas realizados durante un año en el laboratorio de ecocardiografía de un hospital terciario y posteriormente se recogen los datos de seguimiento en base a los datos disponibles de la historia clínica electrónica.

Durante el periodo comprendido entre el 1 de Julio de 2015 y el 30 de Junio de 2016, los técnicos, cardiólogos y personal en formación encargados de realizar los ecocardiogramas fueron instruidos en tomar las medidas de estimación de EA en todos los estudios independientemente de la indicación de la prueba, generando así una base de datos ecocardiográficos de una población no seleccionada de pacientes.

Mediante el registro de su situación vital, fecha de defunción, en caso de haberse producido, y la existencia de ingresos por causa cardiovascular y no cardiovascular, se determinó la evolución de los pacientes. Se valoró la relación entre el pronóstico de los pacientes y los datos ecocardiográficos, ajustados por posibles factores de confusión y comorbilidad recogida mediante historia clínica electrónica. Los datos ecocardiográficos de aquellos pacientes de los que no se disponía de datos de comorbilidad en la historia clínica electrónica se utilizaron para realizar un análisis de sensibilidad.

Todos los datos fueron analizados de manera anónima y el estudio se realizó siguiendo las recomendaciones actuales de la Declaración de Helsinki. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación con medicamentos, que permitió la

MATERIAL Y MÉTODO

exención de la necesidad de consentimiento informado, dada la ausencia de actividades que interfirieran con la práctica clínica habitual, y autorizó el acceso a la información para el seguimiento. Se obtuvo un primer dictamen favorable en 2017, acta 15/2017, para el análisis de los ecocardiogramas realizados durante el año de inclusión, y posteriormente un segundo dictamen favorable en 2020, acta 21/2020, para llevar a cabo la recogida y análisis de datos de seguimiento.

2. Adquisición de las imágenes

Las medidas ecocardiográficas se tomaron siguiendo las recomendaciones europeas de evaluación de EA.⁴⁴ Se obtuvieron los parámetros habituales de morfología y función de ventrículo izquierdo y derecho, función diastólica, morfología y función de válvulas izquierdas y derechas, pericardio, tamaño y colapsabilidad de vena cava inferior y tamaño de la raíz aórtica. Además, en todos los estudios se midieron parámetros específicos para la valoración de la válvula aórtica: $V_{\text{máx}}$ transvalvular, gradientes máximo y medio transvalvulares, IVT del TSVI y diámetro del TSVI. En la determinación del diámetro del TSVI se utilizó el zoom en el plano paraesternal eje largo y realizando la medida en mesosístole en el plano más cercano al anillo valvular. El espectrograma del Doppler pulsado para el cálculo de la IVT se obtuvo en un plano de cinco cámaras, con transductores multifrecuencia y Doppler color para optimizar el alineamiento con el flujo, posicionando el volumen de muestra a 0.5-1 cm proximal al plano de la válvula aórtica. El cálculo del VS se llevó a cabo mediante el producto del área del TSVI (derivado del diámetro del TSVI) y la IVT del TSVI. El AVA se calculó dividiendo el VS entre la IVT aórtica (ver introducción, **Fórmula 5**), y el AVA indexada dividiendo el AVA entre la superficie corporal del paciente (fórmula de Du Bois y Du

Bois). El cociente de velocidades se obtuvo dividiendo la velocidad pico del TSVI entre la $V_{m\acute{a}x}$, y en el caso del cociente de integrales, la IVT del TSVI entre la IVT aórtica. Todas las medidas se promediaron para tres latidos consecutivos en el caso de los ritmos regulares (sinusal o estimulación por marcapasos) o cinco latidos en el caso de pacientes con fibrilación auricular.

Las imágenes fueron clasificadas según su calidad: 0, cuando no se disponía de medidas Doppler fiables; 1, cuando la calidad de la imagen era escasa, pero las medidas podían resultar fiables; 2, cuando la calidad de la imagen era buena; y 3 cuando era excelente. Los estudios que se clasificaron como 0 y aquellos llevados a cabo por personal en formación fueron descartados. Cardiólogos expertos en imagen cardiaca informaron y valoraron todos los ecocardiogramas y realizaron una segunda medida de confirmación en aquellos estudios con AVA menor de 1.5 cm^2 .

Se definió EA cuando la válvula aórtica mostraba signos de degeneración, calcificación, engrosamiento de los velos y restricción a su apertura, además de presentar obstrucción al flujo de salida valvular, definido como una $V_{m\acute{a}x}$ mayor o igual a 250 cm/s . En los exámenes con ausencia de obstrucción al flujo de salida, la válvula se catalogó como normal o esclerosada en función de la presencia o no de datos de degeneración valvular.

Aquellos estudios con prótesis valvulares aórticas o presencia de obstrucción a nivel supra- o subvalvular fueron excluidos. La obstrucción supra- o subvalvular se definió como la existencia de signos anatómicos de estenosis a nivel de la raíz aórtica distal a la propia válvula asociada a una velocidad pico mayor o igual a 200 cm/s . La

MATERIAL Y MÉTODO

obstrucción subvalvular se definió como la presencia de una velocidad pico en el TSVI mayor o igual a 180 cm/s.

Para evaluar la reproducibilidad de las medidas se seleccionaron aleatoriamente 191 estudios sin obstrucción al TSVI que fueron valorados nuevamente por 2 cardiólogas expertas en imagen cardiaca. La reproducibilidad de las medidas de AVA en el laboratorio fue evaluada en un estudio previo,¹¹⁸ en el que se seleccionaron 20 ecocardiogramas en los que se repitieron las medidas del diámetro del TSVI y los trazados Doppler.

3. Seguimiento

Los datos de la historia médica, comorbilidades, ingresos por causa cardiovascular y no cardiovascular, las intervenciones para trasplante cardiaco o sustitución valvular, tanto mediante procedimiento percutáneo como quirúrgico, se obtuvieron de la historia clínica electrónica a través de los diagnósticos codificados por el Servicio de Admisión siguiendo los Sistemas de Clasificación Internacional de las Enfermedades CIE-9 y CIE-10.

Los antecedentes personales, características clínicas basales y de comorbilidad se obtuvieron de la historia clínica electrónica a partir de los diagnósticos principal y secundarios disponibles en los ingresos de los dos años previos al ecocardiograma transtorácico índice, a partir de los códigos CIE-9 y CIE-10. En aquellos pacientes con más de un estudio ecocardiográfico se tuvo en cuenta tan solo el primero de ellos. La comorbilidad global se evaluó utilizando el índice de comorbilidad de Charlson, extraído también de los códigos de CIE.¹⁴⁶

El registro de información relativa a los ingresos por causa cardiovascular y no cardiovascular se capturó de la historia clínica electrónica a partir de los códigos CIE principales referidos a los ingresos no programados durante el seguimiento. Estos datos se analizaron en función del tiempo al primer evento de cualquier causa y en el caso de los ingresos por IC se evaluó también el número de ingresos.

Los datos de supervivencia se obtuvieron mediante el sistema de información poblacional de la región de Madrid (CIBELES), que recoge todas las muertes que ocurren en la región administrativa de Madrid. Sin embargo, este sistema no recoge la causa de defunción.

4. Análisis estadístico

Los datos se presentan como media \pm desviación estándar salvo en los sitios en los que se indica de otra manera. Los análisis univariados para mortalidad y la tasa de ingresos por IC se realizaron mediante el método Kaplan-Meier y la prueba de asociación ordinal X^2 de Mantel-Haenszel, respectivamente. Los pacientes a los que se realizó trasplante cardíaco o sustitución valvular aórtica fueron censurados por la derecha el día del procedimiento, sin adjudicación de evento.

Los objetivos primarios fueron ajustados por covariables. En los análisis de mortalidad, ingresos de causa cardiovascular e ingresos por IC en relación con los valores de los índices de EA se utilizaron modelos multivariados de regresión de Cox de riesgos proporcionales (*proportional-hazards regression*). Para analizar la relación entre el número de ingresos por IC y los índices de EA se utilizó un modelo de regresión binomial negativa (*negative binomial regression*). Los modelos se calcularon introduciendo tanto

MATERIAL Y MÉTODO

la V_{máx} como el AVA como predictores principales y sus efectos fueron evaluados tanto cuantitativamente, incluyendo ajustes no lineales mediante splines cúbicos restringidos (*restricted cubic splines*) con 3 ó 4 nodos, como categóricamente, definiendo categorías de V_{máx} y AVA en función de los puntos de cortes actualmente establecidos en las Guías de Práctica Clínica y resumidos en la introducción (ver **Tabla 1**). Los factores de confusión y las covariables se eligieron mediante juicio clínico y se introdujeron por igual en todos los modelos multivariados. La sustitución valvular aórtica se introdujo como una covariable dependiente del tiempo en los modelos de supervivencia multivariados. Se calcularon los cocientes de riesgos (*Hazard-Ratios*, HRs) y los cocientes de tasas de incidencias (*Incidence Rate Ratios*, IRRs) con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para todos los predictores. Se analizaron las posibles interacciones lineales y no lineales relevantes y se calcularon los efectos de V_{máx} y AVA mediante el estadístico X^2 de Wald. (*Wald X^2*). Para los análisis categorizados se calcularon los riesgos absolutos flotantes (*floating absolute risks*) con sus ICs al 95%.¹⁴⁷

Las curvas de calibración para V_{máx} vs AVA se obtuvieron interpolando linealmente los valores de V_{máx} y AVA para el mismo HRs en las curvas de riesgo de mortalidad, y se superpusieron sobre mapas de calor hexagonales de la distribución bivariada de ambos índices. En estos trazados, se añadió la recta con los valores de corte actualmente recomendados en la gradación de EA ligera, moderada y severa basada en V_{máx} (250-300, 300-400 y >400 cm/s) y AVA (>2, 1.5-2, 1-1.5 y <1 cm²) para obtener una comparación visual.⁴⁴

Los supuestos de riesgos proporcionales (*proportional-hazards assumptions*) se confirmaron mediante la falta de correlación entre los residuos de Schoenfeld y el tiempo.

Debido a la falta de información clínica en muchos de los pacientes en el momento de inclusión, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad para el pronóstico de mortalidad e ingresos por IC utilizando métodos de imputación múltiple por ecuaciones encadenadas (*multiple imputation by chain equations - mice*). Estos métodos determinan la estabilidad de los riesgos calculados bajo un supuesto de datos perdidos no aleatoriamente (*missing-not-at-random assumption*). Se utilizó un método de imputación múltiple en el que progresivamente se fue disminuyendo el grado de comorbilidad en el momento de generar el conjunto de datos de imputación. Para este propósito, se establecieron valores Δ desde -1 hasta -5 en escalones de -1 para disminuir el índice de Charlson gradualmente a partir de los valores obtenidos bajo un supuesto de perdidos al azar (*missing-at-random assumption*) ($\Delta=0$) mediante postprocesado durante las iteraciones del algoritmo *mice*. Esto permitió que todas las variables binarias fueran reajustadas automáticamente de manera acorde. Se obtuvieron diez conjuntos de datos de imputación para cada valor de Δ . Se calcularon modelos multivariantes de regresión de Cox para riesgos proporcionales para cada conjunto de datos de imputación y se muestran los HRs combinados para los diez conjuntos de datos de cada escenario.

Todos los análisis se realizaron en R (v 4.0.3, expandido con el paquete *rms*²³, *mice* y otros paquetes). Se consideraron significativos los valores de $P < 0.05$.

5. Cohorte externa

Para validar los resultados de la cohorte local nos pusimos en contacto con los investigadores principales de la base de datos nacional de ecocardiografía de Australia (NEDA), un amplio registro de ecocardiogramas de pacientes no seleccionados.

MATERIAL Y MÉTODO

El registro NEDA (Australian New Zealand Clinical Trials Registry ACTRN12617001387314) es un extenso registro observacional que comprende más de 30 laboratorios de ecocardiografía de Australia.¹⁴⁸ Para este trabajo se utilizaron 112 690 casos (seleccionados entre los 241 303 ecocardiogramas realizados entre Abril de 2000 y Junio de 2017) con válvula aórtica nativa y con datos disponibles de $V_{m\acute{a}x}$, AVA, FEVI, VSi y presencia o ausencia de enfermedad en cavidades izquierdas cardiacas. Se recogieron los datos de mortalidad global y cardiovascular a partir del National Death Index of Australia, basándose en el CIE-10 del diagnóstico principal.

Se construyeron modelos de regresión de Cox de riesgos proporcionales para la mortalidad global y mortalidad cardiovascular de los grupos definidos de $V_{m\acute{a}x}$ y AVA ajustados por edad, sexo, FEVI como una variable continua, VSi y la presencia o ausencia de enfermedad de cavidades izquierdas cardiacas. Se obtuvieron así los HRs para los grupos preespecificados. Para el análisis de la cohorte de validación se utilizó SPSS (v 26.00) y todos los valores de $p < 0.05$ se consideraron significativos.

RESULTADOS

1. Características de la población de estudio

Del total de 29 514 estudios realizados a lo largo del año de inclusión, 16 156 ecocardiogramas de 13 920 pacientes se consideraron valorables. No se dispuso de datos de seguimiento de 101 pacientes ni de información clínica de base de 7 825 pacientes. Por lo tanto, se trabajó sobre una cohorte de estudio de 5 994 pacientes, usando una cohorte adicional de 13 819 pacientes para el análisis de sensibilidad, como se representa en la **Figura 10**.

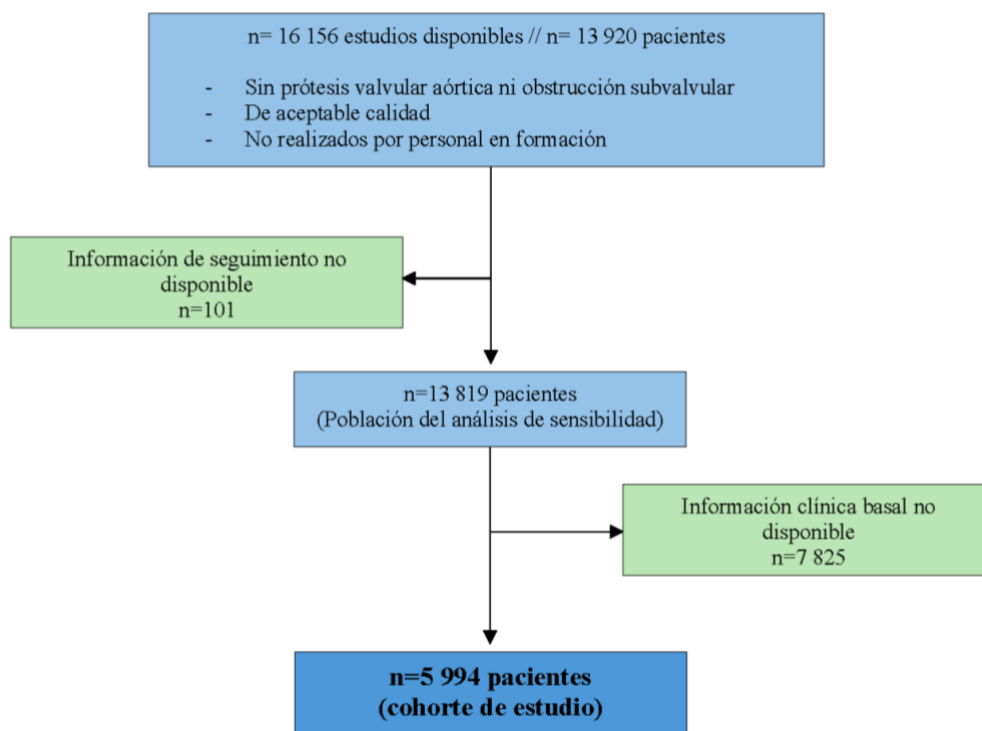


Figura 10: Flujo inicial de pacientes.

RESULTADOS

Las indicaciones para la realización del ecocardiograma variaron desde IC (23%), alteraciones del ritmo cardíaco (9%), cardiopatía isquémica (4%), sospecha de evento embólico (4%), hipertensión arterial (3%), cardiopatía valvular conocida o sospecha de la misma (1%) e hipertensión pulmonar (1%), entre otros.

Las características clínicas y comorbilidades principales de los pacientes de la cohorte de estudio se muestran en la **Tabla 2**. La edad media de la cohorte de estudio fue de 70 ± 18 años, siendo 3 334 varones (56%). En referencia a las comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular, 3 160 pacientes tenían antecedentes de hipertensión arterial (53%), 789 diabetes mellitus (13%), 775 enfermedad arterial periférica (13%), 1.024 enfermedad pulmonar obstructiva crónica (17%) y 629 anemia (11%) La historia cardiológica incluía enfermedad arterial coronaria en 1 763 pacientes (29%), de los cuales 717 habían sufrido infarto agudo de miocardio (12%). Un total de 1 558 pacientes tenían historia de IC (26%). La media del índice de comorbilidad de Charlson fue de 3.6 ± 3.3 . Se encontraban ingresados al realizarse el ecocardiograma índice un total de 3 345 pacientes de la cohorte de estudio (56%). Las **Tablas 3 y 4** muestran el tratamiento habitual y los datos analíticos de los pacientes.

RESULTADOS

	Total pacientes	V _{máx}					Valor de p
		< 150 cm/s	150 - 200 cm/s	200 - 300 cm/s	300 - 400 cm/s	> 400 cm/s	
Pacientes, n	5994	3607	1458	582	209	138	
Edad, años	70 ± 18	67 ± 19	73 ± 17	75 ± 16	79 ± 15	82 ± 17	< 0,001
Sexo, n varones (%)	3334 (56)	2168 (60)	727 (50)	276 (47)	104 (50)	59 (43)	<0,001
IMC (kg/m²)	29 ± 21	29 ± 25	28 ± 5	29 ± 5	30 ± 7	28 ± 5	0.965
TAS (mmHg)	128 ± 20	126 ± 20	131 ± 20	128 ± 21	123 ± 19	129 ± 20	< 0.001
TAD (mmHg)	69 ± 11	70 ± 11	68 ± 11	66 ± 10	65 ± 10	65 ± 10	< 0001
Frecuencia cardiaca (lpm)	75 ± 14	75 ± 14	74 ± 13	75 ± 15	74 ± 13	74 ± 13	0.228
Fibrilación Auricular, n (%)	1043 (18)	543 (15)	245 (17)	167 (29)	55 (27)	33 (24)	<0,001
Comorbilidades							
Hipertensión arterial, n (%)	3160 (53)	1740 (48)	823 (56)	368 (63)	138 (66)	91 (66)	<0,001
Diabetes Mellitus, n (%)	789 (13)	436 (12)	204 (14)	103 (18)	32 (15)	14 (10)	0,002
Hábito enólico, n (%)	524 (9)	330 (9)	120 (8)	52 (9)	18 (9)	4 (3)	0.13
Abuso de drogas, n (%)	148 (3)	121 (3)	20 (1)	4 (1)	3 (1)	0 (0)	< 0.001
Gota, n (%)	174 (3)	92 (3)	48 (3)	19 (3)	9 (4)	6 (4)	0.27
Hipotiroidismo, n (%)	688 (12)	375 (10)	178 (12)	88 (15)	30 (14)	17 (12)	0.006
CI, n (%)	1763 (29)	1079 (30)	413 (28)	170 (29)	77 (37)	24 (17)	0,002
Enfermedad Carotídea, n (%)	733 (12)	411 (11)	173 (12)	91 (16)	32 (15)	26 (19)	0.003
EVP, n (%)	775 (13)	424 (12)	193 (13)	99 (17)	40 (19)	19 (14)	<0,001
EPOC, n (%)	1024 (17)	553 (15)	277 (19)	125 (22)	45 (22)	24 (17)	<0,001
IRC, n (%)	1554 (26)	753 (21)	439 (30)	225 (39)	90 (43)	47 (34)	< 0.001
Depresión, n (%)	504 (8)	296 (8)	130 (9)	53 (9)	15 (7)	10 (7)	0.79
Cáncer, n (%)	1121 (19)	708 (20)	282 (19)	81 (14)	34 (16)	16 (12)	0.002
Anemia, n (%)	629 (11)	301 (8)	180 (12)	89 (15)	32 (15)	27 (20)	<0,001
Antecedente de IC, n (%)	1558 (26)	784 (22)	416 (29)	217 (37)	90 (43)	51 (37)	<0,001
Antecedente de IAM, n (%)	717 (12)	487 (14)	153 (11)	53 (9)	19 (9)	5 (4)	<0,001
Índice de comorbilidad de Charlson's	3.6 ± 3.3	3.4 ± 3.3	3.8 ± 3.3	4.0 ± 3.4	3.5 ± 3.2	3.2 ± 2.9	<0,001
Ingresado durante el ecocardiograma, n (%)	3345 (56)	1928 (54)	864 (59)	350 (60)	113 (54)	90 (65)	< 0.001

Tabla 2: Características clínicas y comorbilidades de los pacientes. Los valores se muestran como la media ± desviación estándar. IMC: Índice de masa corporal; TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; CI: Cardiopatía isquémica; EVP: Enfermedad vascular periférica; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; IRC: Insuficiencia renal crónica; IC: Insuficiencia Cardiaca; IAM: Infarto agudo de miocardio.

RESULTADOS

	Total pacientes	V _{máx}					Valor de p
		< 150 cm/s	150 - 200 cm/s	200 - 300 cm/s	300 - 400 cm/s	> 400 cm/s	
Estatinas, n (%)	1830 (31)	1067 (30)	46/3 (32)	175 (30)	72 (34)	53 (38)	0.09
Betabloqueantes, n (%)	1309 (22)	767 (21)	328 (23)	120 (21)	57 (27)	37 (27)	0.13
IECAs, n (%)	1330 (22)	751 (21)	640 (23)	144 (25)	56 (27)	39 (28)	0.013
ARA II, n (%)	417 (7)	202 (6)	132 (9)	55 (10)	17 (8)	11 (8)	< 0.001
Antialdosterónicos, n (%)	506 (8)	274 (8)	138 (10)	57 (10)	27 (13)	10 (7)	0.015
Otros diuréticos, n (%)	1522 (25)	732 (20)	425 (29)	214 (37)	78 (37)	73 (53)	< 0.001
Nitratos, n (%)	507 (9)	252 (7)	154 (11)	67 (12)	19 (9)	15 (11)	< 0.001
Digoxina, n (%)	331 (6)	162 (5)	88 (6)	53 (9)	16 (8)	12 (9)	< 0.001
AC, n (%)	868 (15)	423 (12)	255 (18)	113 (19)	38 (18)	39 (28)	< 0.001
AVK, n (%)	653 (11)	333 (9)	170 (12)	86 (15)	30 (14)	34 (25)	< 0.001
ACOD, n (%)	14 (0)	11 (0)	1 (0)	2 (0)	0 (0)	0 (0)	0.46
Antiagregantes, n (%)	1615 (27)	962 (27)	419 (29)	141 (24)	50 (24)	43 (31)	0.14

Tabla 3: Tratamiento habitual de los pacientes. IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; AC: Antagonistas del calcio; AVK: Anticoagulantes antivitaminas K; ACOD: Anticoagulantes directos.

Los pacientes presentaron un diámetro telediastólico medio de 46 ± 8 mm, un diámetro telesistólico medio de 32 ± 7 mm, una FEVI 56 ± 10 %, un diámetro de aurícula izquierda en paraesternal eje largo de 38 ± 8 mm, una masa indexada de ventrículo izquierdo de 168 ± 75 gr/m² y un VS medio de 68 ± 23 mL, 41 ± 11 mL/m² de superficie corporal (**Tabla 5**). La proporción de otras valvulopatías significativas como insuficiencia aórtica o insuficiencia mitral mayor o igual a III/IV fue de 3% en el caso de la insuficiencia aórtica, 84 pacientes (1%) de grado III y 88 pacientes de grado IV (2%). La proporción de pacientes con insuficiencia mitral fue de 14% con 618 pacientes (10%) con insuficiencia mitral grado III y 250 (4%) grado IV. 3 497 pacientes (58%) presentaban una válvula aórtica degenerada o con calcificación. La media de la V_{máx} transaórtica en los pacientes fue de 163 ± 72 cm/s y del AVA 2.30 ± 0.8 cm².

RESULTADOS

	Total pacientes	V _{máx}					Valor de p
		< 150 cm/s	150 - 200 cm/s	200 - 300 cm/s	300 - 400 cm/s	> 400 cm/s	
Colesterol total, mg/dL	167 ± 43	170 ± 46	164 ± 42	158 ± 38	159 ± 37	159 ± 42	0.004
Colesterol-LDL, mg/dL	96 ± 36	98 ± 37	94 ± 35	88 ± 29	89 ± 32	87 ± 34	0.003
Colesterol-HDL, mg/dL	48 ± 16	48 ± 16	49 ± 16	48 ± 17	47 ± 12	50 ± 17	0.758
Proteína C-Reactiva, mg/dL	3.9 ± 6.4	3.5 ± 6.1	4.6 ± 7.2	3.8 ± 5.9	3.7 ± 6.4	4.0 ± 6.5	0.176
Glucosa en ayunas, mg/dL	118 ± 48	116 ± 48	120 ± 49	125 ± 54	118 ± 40	117 ± 35	0.016
Hemoglobina, g/dL	12.4 ± 2.2	12.8 ± 2.2	12.1 ± 2.2	11.5 ± 2.0	11.9 ± 2.0	11.8 ± 2.1	< 0.001
Plaquetas, 10 ³ /uL	208 ± 96	211 ± 95	202 ± 101	208 ± 93	201 ± 81	196 ± 75	0.116

Tabla 4: Datos analíticos de los pacientes a la inclusión. Los valores se muestran como la media ± desviación estándar.

	Total pacientes	V _{máx}					Valor de p
		< 150 cm/s	150 - 200 cm/s	200 - 300 cm/s	300 - 400 cm/s	> 400 cm/s	
Diámetro telediastólico del VI, cm	4.6 ± 0.8	4.6 ± 0.7	4.7 ± 0.8	4.7 ± 0.8	4.5 ± 0.8	4.5 ± 0.8	0.032
Diámetro telesistólico del VI, cm	3.2 ± 0.7	3.2 ± 0.7	3.2 ± 0.7	3.3 ± 0.7	3.1 ± 0.9	3.0 ± 0.6	0.136
FEVI, %	56 ± 10	55 ± 11	56 ± 10	56 ± 9	54 ± 11	57 ± 8	< 0.001
Diámetro de AI, cm	3.8 ± 0.8	3.7 ± 0.7	3.9 ± 0.8	4.1 ± 0.8	4.2 ± 0.8	4.3 ± 0.7	< 0.001
Masa del VI indexada, g/m ²	168 ± 75	161 ± 66	171 ± 79	185 ± 107	196 ± 68	207 ± 83	< 0.001
VS, mL	68 ± 23	64 ± 21	73 ± 24	78 ± 27	72 ± 23	71 ± 22	< 0.001
VS _i , mL/m ²	41 ± 11	38 ± 9	44 ± 12	47 ± 10	50 ± 7	46 ± 19	< 0.001
Insuficiencia aórtica, n (%)							< 0.001
0-I	5588 (93)	3453 (96)	1328 (91)	507 (87)	174 (83)	126 (91)	
II	234 (4)	101 (3)	80 (6)	43 (7)	9 (4)	1 (1)	
III	84 (1)	31 (1)	32 (2)	13 (2)	4 (2)	1 (1)	
IV	88 (2)	19 (1)	18 (1)	19 (3)	22 (11)	10 (7)	
Insuficiencia mitral, n (%)							< 0.001
0	3361 (56)	2151 (60)	776 (53)	296 (51)	89 (43)	49 (36)	
I	1765 (29)	1049 (29)	474 (33)	160 (28)	49 (23)	33 (24)	
II	618 (10)	324 (9)	159 (11)	87 (15)	27 (13)	21 (15)	
III o IV	250 (4)	83 (2)	49 (3)	39 (7)	44 (21)	35 (25)	
Válvula aórtica degenerada/calcificada, n (%)	3497 (58)	1663 (46)	961 (66)	530 (91)	209 (100)	138 (100)	< 0.001
V _{máx} , cm/s	163 (72)	124 ± 18	173 ± 14	241 ± 29	351 ± 30	463 ± 45	< 0.001
AVA, cm ²	2.3 ± 0.8	2.6 ± 0.7	2.2 ± 0.7	1.6 ± 0.6	1.0 ± 0.4	0.7 ± 0.3	< 0.001

Tabla 5: Datos ecocardiográficos de los pacientes. Los valores se muestran como la media ± desviación estándar. VI: Ventrículo izquierdo; AI: Aurícula izquierda; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VS: Volumen sistólico; VS_i: Volumen sistólico indexado.

RESULTADOS

2. Seguimiento y eventos clínicos

Tras un periodo de seguimiento de 4.5 años (3.1 – 4.9 rango intercuartílico, equivalente 22 270 personas-año), 101 pacientes (1.7%) fueron intervenidos de sustitución valvular aórtica (**Figura 11**). Un total de 26 de estos pacientes fueron intervenidos por vía quirúrgica (26%) y 75 (74%) por vía percutánea, con una mediana de tiempo hasta la intervención de 18 meses.

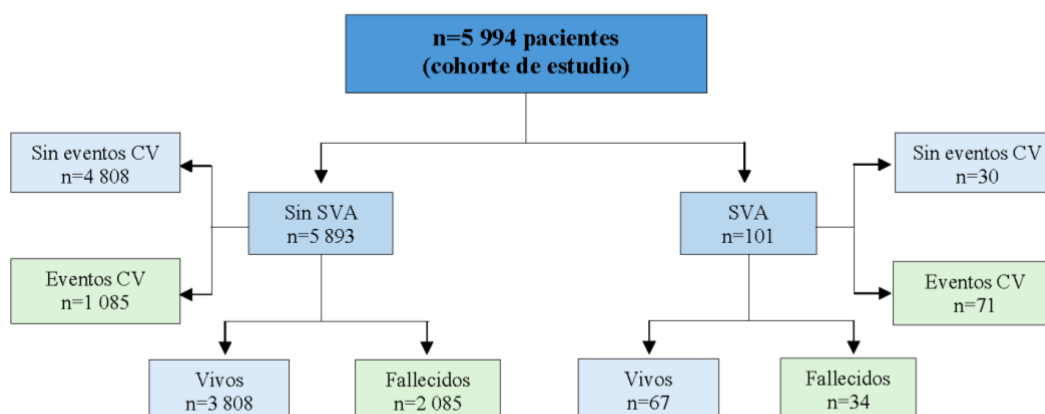


Figura 11: Eventos en la cohorte de estudio.

Un total de 833 pacientes (14%) requirió ingreso por causas cardiovasculares, 309 por IC (5%), de ellos 99 fueron clasificados como primer episodio de IC, lo que supone un 2% de los pacientes que no tenían historia previa de IC. Los ingresos de causa no cardiovascular fueron 2 160 (36%), siendo 540 por causas respiratorias (9%) y 186 de causa oncológica (3%). El total de fallecimientos fue de 2 119 (35%). La **Tabla 6** muestra los eventos en la cohorte de estudio en función del valor de V_{máx}.

RESULTADOS

	Total pacientes	V _{máx}					Valor de p
		< 150 cm/s	150 - 200 cm/s	200 - 300 cm/s	300 - 400 cm/s	> 400 cm/s	
Sustitución Valvular Aórtica							
Pacientes con Sustitución Valvular Aórtica, n (%)	101 (2)	7 (0)	9 (1)	12 (2)	35 (17)	38 (27)	< 0.001
Quirúrgica, n (%)*	26 (26)	4 (57)	3 (33)	3 (25)	7 (20)	9 (24)	0.334
Percutánea, n (%)*	75 (74)	3 (43)	6 (67)	9 (75)	28 (80)	29 (76)	0.334
Tiempo hasta Sustitución, meses	18 ± 18	21 ± 16	20 ± 23	32 ± 19	21 ± 19	10 ± 12	0.002
Ingresos							
Ingresos por Causa Cardiovascular, n (%)	833 (14)	429 (12)	205 (14)	110 (19)	41 (23)	42 (30)	< 0.001
Insuficiencia Cardíaca, n (%)	309 (5)	136 (4)	79 (5)	54 (9)	23 (11)	17 (12)	< 0.001
Primer Episodio de Insuficiencia Cardíaca, n (%)†	99 (2)	40 (1)	28 (3)	16 (4)	6 (5)	9 (10)	< 0.001
Cardiopatía Isquémica, n (%)	78 (1)	46 (1)	13 (1)	13 (2)	4 (3)	2 (1)	0.165
Arritmia, n (%)	82 (1)	43 (1)	22 (2)	11 (2)	2 (1)	4 (3)	0.300
Enfermedad cerebrovascular, n (%)	113 (2)	71 (2)	29 (2)	5 (1)	4 (2)	4 (3)	0.370
Causa no cardiovascular, n (%)	2160 (36)	1228 (34)	557 (38)	238 (41)	89 (43)	48 (35)	0.001
Causa Oncológica, n (%)	186 (3)	127 (4)	45 (3)	8 (1)	4 (2)	2 (1)	0.038
Causa Respiratoria, n (%)	540 (9)	317 (9)	126 (9)	62 (11)	19 (9)	16 (12)	0.478
Supervivencia							
Fallecidos, n (%)	2119 (35)	1072 (30)	573 (39)	279 (48)	118 (57)	77 (56)	< 0.001

Tabla 6: Eventos durante el seguimiento de 5 años de la cohorte principal. *: proporción calculada en base al total de pacientes que recibieron sustitución valvular aórtica. †: proporción calculada en base a los 4.436 pacientes sin historia previa de insuficiencia cardíaca.

3. Principales covariables

Las covariables significativas en el análisis de la supervivencia de los pacientes fueron la edad, el sexo, el estar ingresado en el momento del ecocardiograma índice, tener una válvula aórtica calcificada, el VS, la FEVI, tener insuficiencia aórtica o mitral, historia de infarto de miocardio, anemia, diabetes mellitus, enfermedad arterial periférica

RESULTADOS

y sustitución valvular aórtica entre otros. En la **Tabla 7** se muestran las principales covariables y su relevancia pronóstica.

Covariable	Chi-Cuadrado	valor de p
Índice de Comorbilidad de Charlson*	109.34	< 0.0001
Edad	61.73	< 0.0001
Enfermedad Vasculiar Periférica	38.19	< 0.0001
Válvula Aórtica Degenerada/Calcificada	34.49	< 0.0001
Volumen Sistólico*	32.95	< 0.0001
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	26.47	< 0.0001
Insuficiencia Renal Crónica	23.93	< 0.0001
Antecedente de Infarto de Miocardio	20.07	< 0.0001
Antecedentes de Insuficiencia Cardíaca Crónica	19.58	< 0.0001
Insuficiencia Aórtica	18.49	0.0003
Ingresado durante el ecocardiograma inicial	14.09	0.0002
Sexo Masculino	13.84	0.0002
Anemia	13.66	0.0002
Insuficiencia Mitral	14.70	0.0021
Sustitución Valvular Aórtica	4.11	0.042
Diabetes Mellitus	0.82	0.364
Hipertensión Arterial	0.66	0.417
Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo	0.25	0.617
Ritmo No Sinusal	1.42	0.471
Enfermedad Arterial Coronaria	0.25	0.619

Tabla 7: Variables relevantes. Factores de confusión y mediadores relevantes que se incluyeron como covariables en los modelos de "multivariable proportional hazards" y de regresión binomial negativa. Las covariables se han ordenado en función de su relevancia pronóstica (valor de Chi-cuadrado). Esta misma serie de covariables se ha utilizado para ajustar en todos los modelos de regresión. *: Incluye términos no lineales.

4. Relación entre V_{máx} y mortalidad y eventos clínicos

Tanto en el análisis univariado, representado en la **Figura 12**, como en el ajustado por covariables, **Figura 13**, la relación entre la V_{máx} y la mortalidad es lineal, con un exceso de mortalidad del 26% por cada 100 cm/s que aumenta la V_{máx} (HR IC 95%:

1.19-1.33). Valores de $V_{m\acute{a}x}$ tan bajos como 150-200 cm/s se asociaron a un incremento de mortalidad.

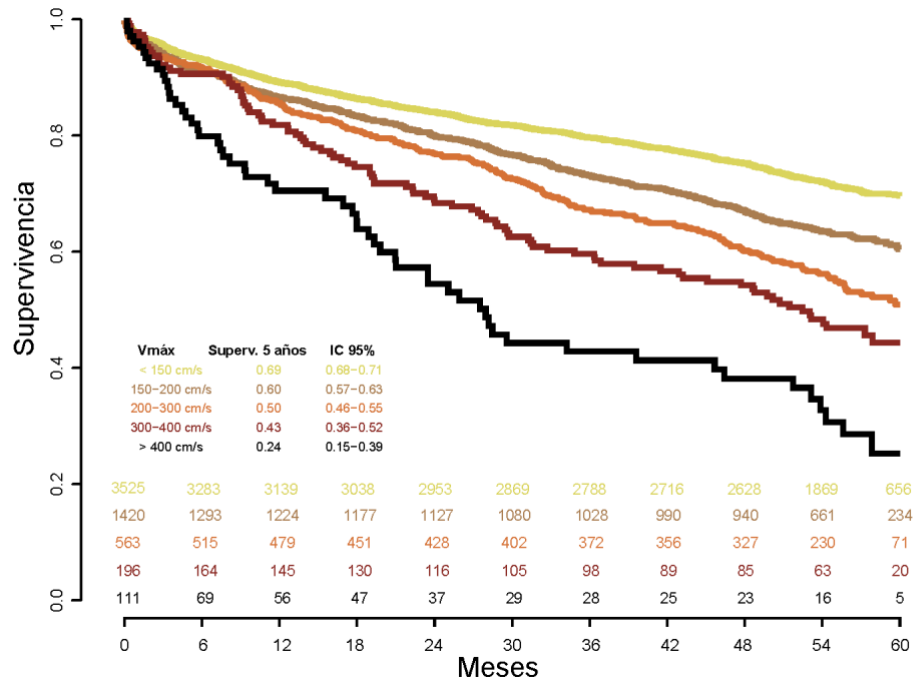


Figura 12: Curvas de supervivencia en función del valor de $V_{m\acute{a}x}$. En las tablas interiores se muestran los pacientes en riesgo de cada subgrupo, así como los HRs con sus IC 95%.

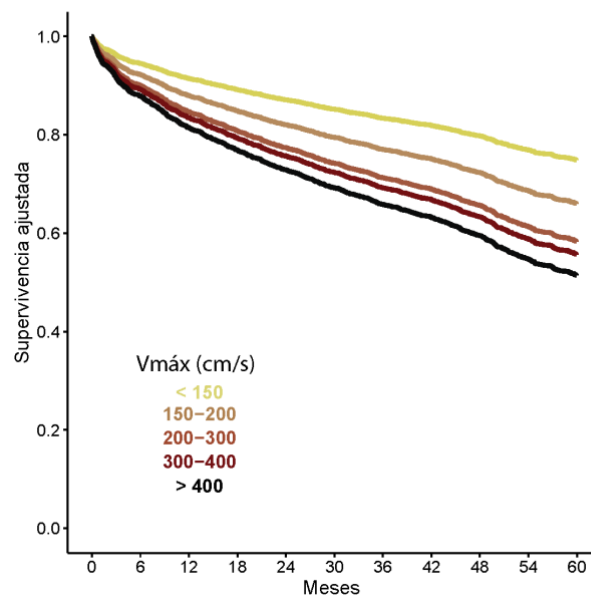


Figura 13: Curvas de supervivencia ajustada en función del valor de $V_{m\acute{a}x}$. Se mantiene la relación lineal entre $V_{m\acute{a}x}$ y la mortalidad.

RESULTADOS

La relación entre $V_{\text{máx}}$ y los eventos cardiovasculares fue también lineal, sobre todo en base al incremento del riesgo de ingreso por IC, tanto en reingresos como por primer episodio. Este exceso del riesgo de ingreso por IC se identificó incluso en el subgrupo de pacientes con $V_{\text{máx}}$ entre 150 y 200 cm/s, con un HR de 1.32 (IC 95%: 1.09-1.60) y con aumento progresivo y lineal del HR en el resto de subgrupos.

Por otro lado, no se identificó una relación significativa entre la $V_{\text{máx}}$ y el riesgo de ingreso por causa cardiovascular que no sea IC, como cardiopatía isquémica, arritmias y enfermedad cerebrovascular. No se encontró relación entre $V_{\text{máx}}$ y el riesgo de ingresos de causa no cardiovascular, como ingreso por enfermedad respiratoria o de causa oncológica. La **Tabla 8** y la **Figura 18** muestran el riesgo de ingresar de manera no programada en función del valor de $V_{\text{máx}}$.

	Hazard Ratio según $V_{\text{máx}}$ (cm/s)				
	< 150	150 - 200	200 - 300	300 - 400	> 400
Causa Cardiovascular					
Cualquiera	1.00 (0.89-1.13)	1.11 (0.97-1.28)	1.30 (1.08-1.58)	1.45 (1.08-1.94)	2.60 (1.90-3.56)
Insuficiencia Cardíaca	1.00 (0.84-1.19)	1.32 (1.09-1.60)	1.78 (1.39-2.27)	1.87 (1.28-2.74)	2.81 (1.82-4.33)
Cardiopatía Isquémica	1.00 (0.67-1.49)	0.80 (0.47-1.35)	2.32 (1.34-4.02)	1.32 (0.46-3.77)	0.84 (0.18-3.98)
Arritmia	1.00 (0.70-1.44)	1.30 (0.86-1.95)	1.44 (0.79-2.64)	1.12 (0.36-3.54)	2.88 (0.99-8.38)
Enfermedad Cerebrovascular	1.00 (0.74-1.36)	0.88 (0.59-1.29)	0.41 (0.17-1.00)	1.02 (0.37-2.81)	2.64 (1.10-6.37)
Causa Oncológica	1.00 (0.80-1.26)	1.01 (0.79-1.30)	0.40 (0.20-0.81)	0.74 (0.27-2.00)	0.89 (0.22-3.65)
Causa Respiratoria	1.00 (0.87-1.15)	0.87 (0.74-1.03)	0.99 (0.76-1.28)	0.96 (0.62-1.51)	1.72 (1.08-2.74)

Tabla 8: Riesgo de ingreso en función de $V_{\text{máx}}$. Se muestran los valores de Hazard Ratio para riesgo de ingreso no programado según subgrupos de $V_{\text{máx}}$. Se resaltan en negrita los HRs cuyo IC 95% no incluye el 1 y por tanto son estadísticamente significativos, con $p < 0.05$.

En el análisis ajustado de la probabilidad de ingresar con un primer episodio de IC en función de $V_{\text{máx}}$, se demostró una clara separación de las curvas desde los primeros meses en todos los subgrupos de pacientes, como expone la **Figura 14**. Además, el número de ingresos por IC mostró una relación lineal con la $V_{\text{máx}}$, con un OR de 1.35

(IC 95%: 1.20-1.52) por cada aumento de 100 cm/s. La **Figura 15** representa esta relación entre la tasa de ingresos y la Vmáx.

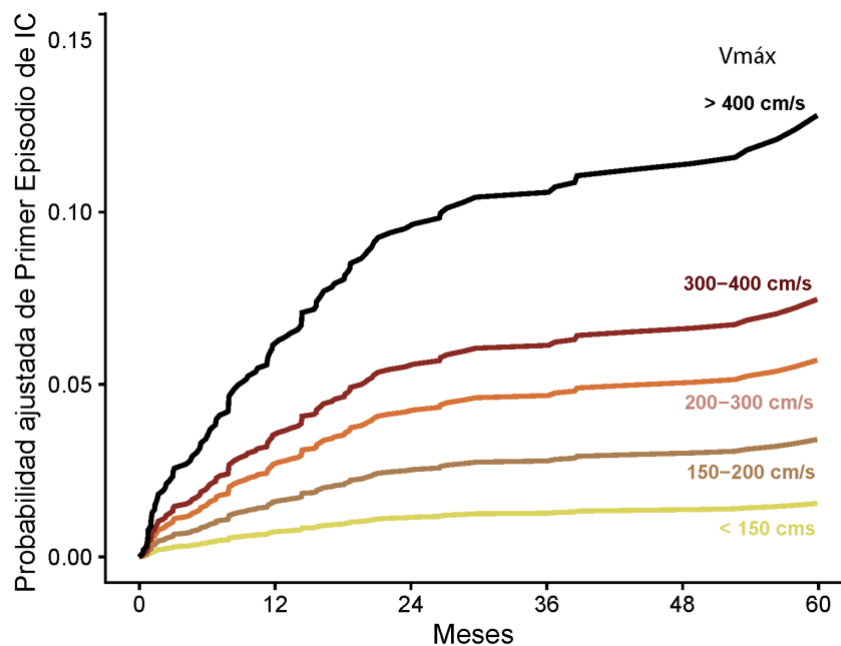


Figura 14: Curvas de probabilidad ajustada de primer episodio de IC en función del valor de Vmáx. La separación de las curvas está presente desde los primeros meses del seguimiento.

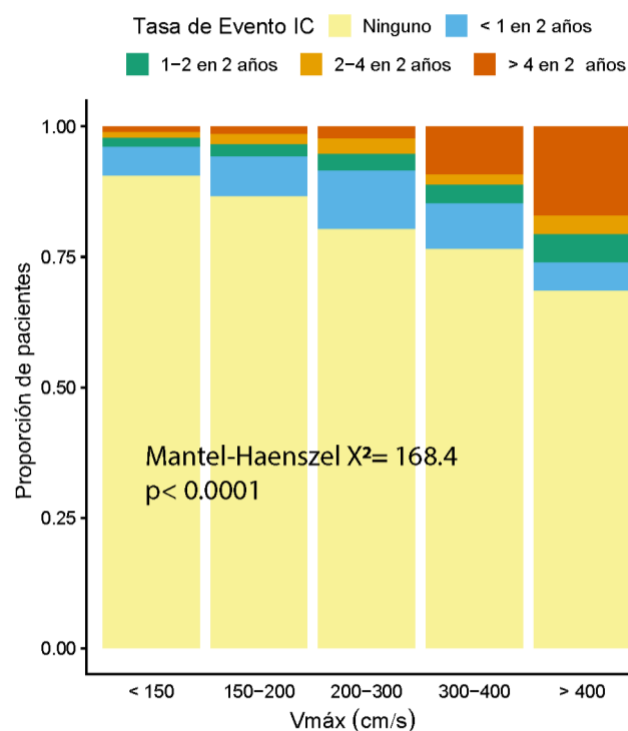


Figura 15: Relación entre Vmáx y el número de ingresos por IC. El análisis univariado muestra un aumento en el número de ingresos en función del valor de Vmáx.

RESULTADOS

5. Relación entre AVA y mortalidad y eventos clínicos

La relación entre la mortalidad y el AVA no fue lineal, debido a que para áreas mayores de 2 cm² la pendiente de la curva era prácticamente horizontal. Sin embargo, para valores del área menores de 2 cm² las curvas de Kaplan Meier mostraron tasas de supervivencia a 5 años directamente proporcionales con el tamaño del AVA. Aunque el análisis ajustado no identificó diferencias entre el subgrupo de pacientes con AVA entre 1.5 y 2 cm² frente a los pacientes con AVA mayor de 2 cm², sí que se confirmó un exceso de mortalidad en el resto de subgrupos con AVA menor de 1.5 cm². Las **Figuras 16 y 17** muestran las curvas de supervivencia del análisis univariado y ajustado respectivamente.

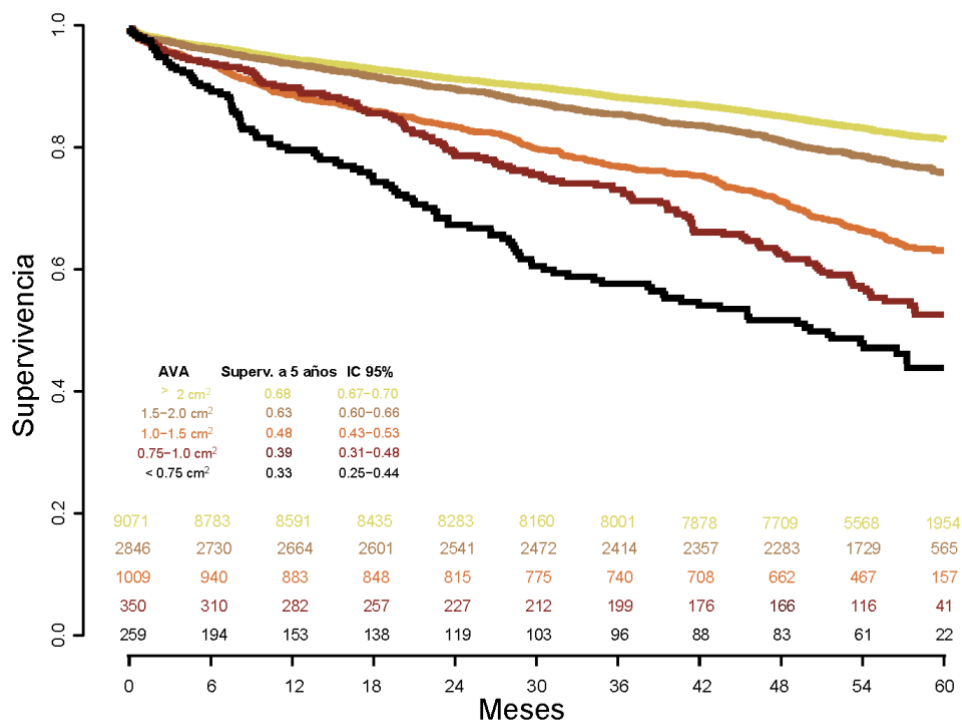


Figura 16: Curvas de supervivencia en función del valor de AVA. En las tablas interiores se muestran los pacientes en riesgo de cada subgrupo, así como los HRs con sus IC 95%.

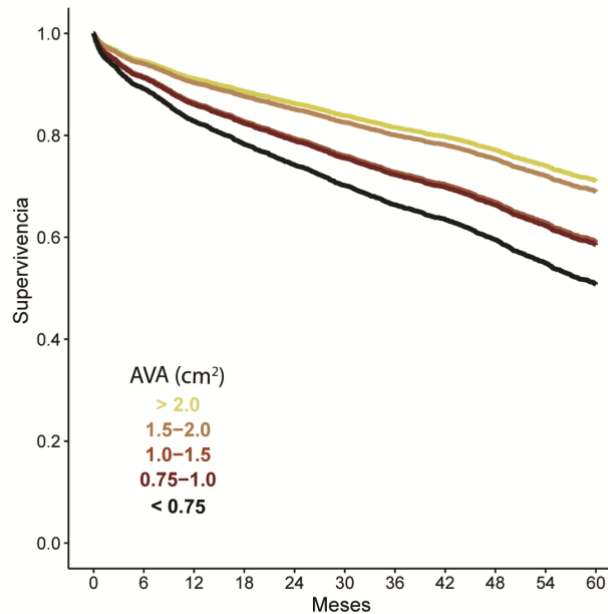


Figura 17: Curvas de supervivencia ajustada en función del valor de AVA. Los subgrupos de $>2 \text{ cm}^2$ y $1.5-2 \text{ cm}^2$ no presentan diferencias significativas, pero a partir del subgrupo $1.0-1.5 \text{ cm}^2$ se determina una caída en la supervivencia.

Se observó una relación significativa entre el AVA y los ingresos por causa cardiovascular, a expensas de mayor riesgo de ingreso por IC cuanto menor es el AVA. En el resto de ingresos por causa cardiovascular, tales como cardiopatía isquémica, arritmia o enfermedad cerebrovascular, no se demostró relación significativa. Tampoco se identificó una asociación significativa entre el AVA e ingresos por causa no cardiovascular, como muestran la **Tabla 9** y la **Figura 18**.

RESULTADOS

Causa	Hazard Ratio según AVA (cm ²)				
	> 2.0	1.5 - 2.0	1.0 - 1.5	0.75 - 1.0	< 0.75
Causa Cardiovascular					
Cualquiera	1.00 (0.88-1.14)	1.05 (0.91-1.21)	1.40 (1.16-1.68)	1.47 (1.09-1.99)	2.03 (1.52-2.72)
Insuficiencia Cardíaca	1.00 (0.83-1.21)	1.21 (0.99-1.48)	1.57 (1.23-2.00)	1.67 (1.15-2.44)	2.10 (1.42-3.11)
Cardiopatía Isquémica	1.00 (0.67-1.50)	1.21 (0.72-2.03)	1.92 (1.01-3.62)	1.40 (0.41-4.70)	1.24 (0.28-5.48)
Arritmia	1.00 (0.67-1.50)	1.21 (0.72-2.03)	1.92 (1.01-3.62)	1.40 (0.41-4.70)	1.24 (0.28-5.48)
Enfermedad Cerebrovascular	1.00 (0.71-1.41)	0.95 (0.64-1.42)	0.89 (0.46-1.72)	1.07 (0.39-2.95)	1.82 (0.71-4.67)
Causa Oncológica	1.00 (0.78-1.28)	0.78 (0.58-1.04)	0.39 (0.19-0.83)	0.37 (0.09-1.50)	0.77 (0.24-2.44)
Causa Respiratoria	1.00 (0.86-1.16)	1.07 (0.91-1.27)	1.01 (0.77-1.32)	1.68 (1.15-2.45)	0.70 (0.38-1.30)

Tabla 9: Ingresos en función de AVA. Valores de Hazard Ratio para riesgo de ingreso de manera no programada según subgrupos de AVA. Se resaltan en negrita los HRs cuyo IC 95% no incluye el 1 y por tanto son estadísticamente significativos, con $p < 0.05$.

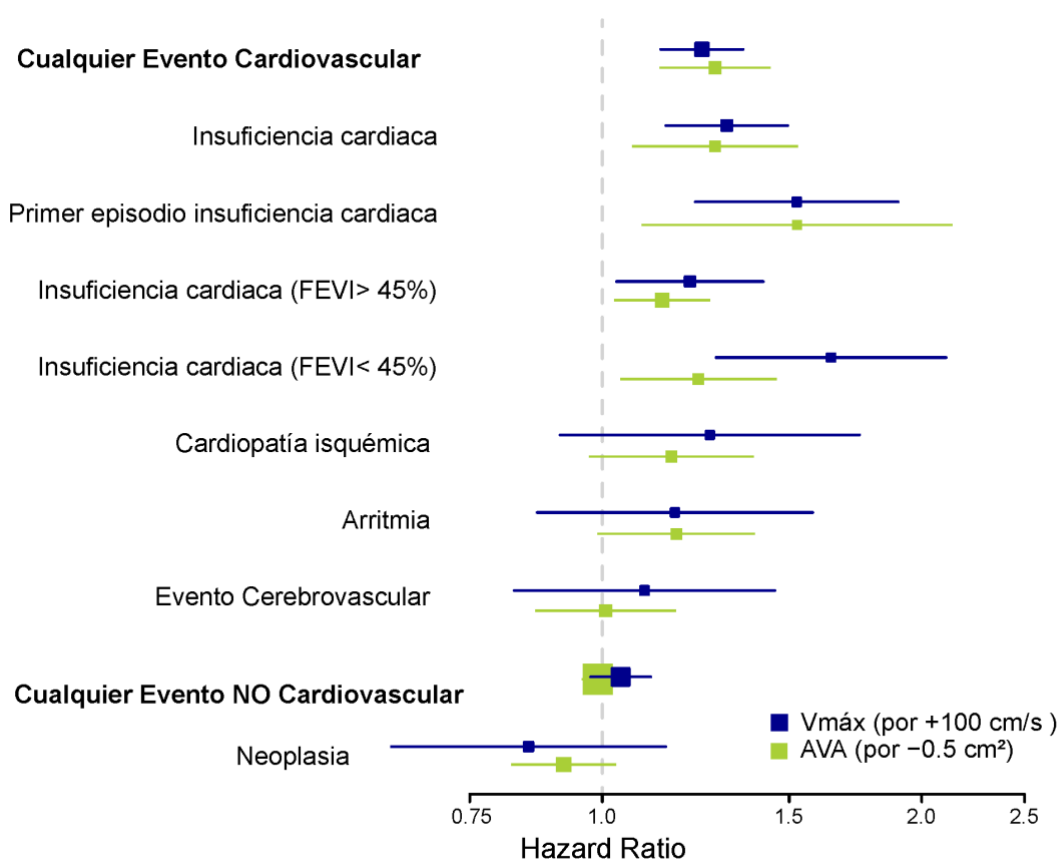


Figura 18: Forest plot del análisis ajustado de la relación entre Vmáx (en azul) y AVA (en verde) y el riesgo de ingreso por eventos cardiovasculares y no cardiovasculares. Tanto Vmáx como AVA tienen relación directa con el riesgo de ingreso por causa cardiovascular e insuficiencia cardíaca, sin influir en el riesgo de ingreso por cardiopatía isquémica, arritmia, evento cerebrovascular o eventos no cardiovasculares.

6. Calibración entre Vmáx y AVA

Para un mismo nivel de riesgo se correspondieron unos valores de Vmáx más pequeños de lo esperado para el AVA. Las **Figuras 19** y **20** muestran las discrepancias entre las categorías de severidad. Los HRs para mortalidad y para la tasa de incidencia de IC en la categoría de Vmáx entre 300 y 400 cm/s fueron superiores incluso que los de la categoría de AVA entre 0.75 y 1 cm².

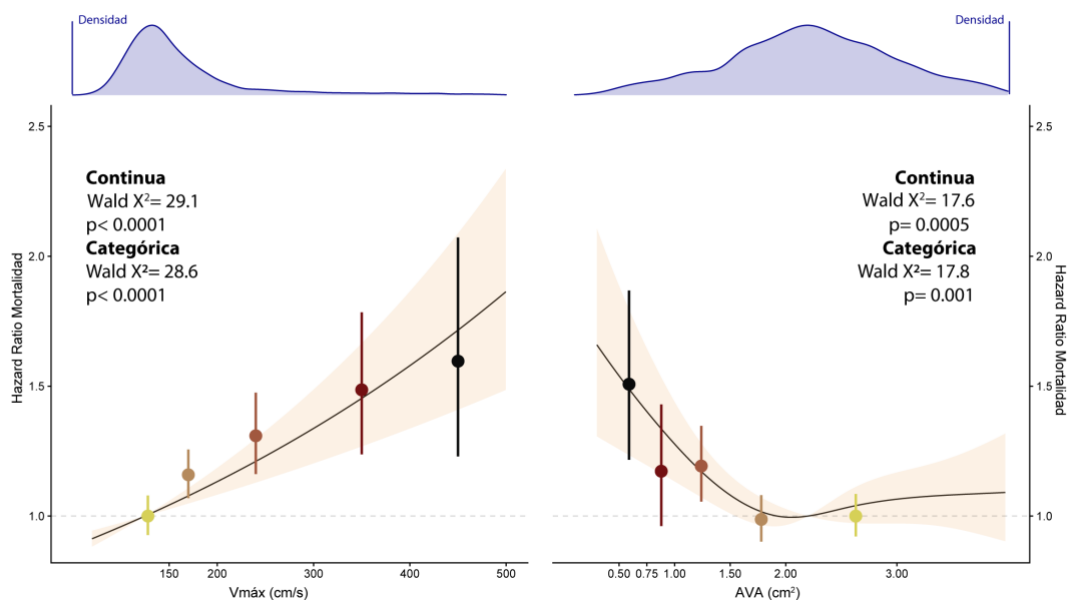


Figura 19: Harzard Ratios para mortalidad con sus IC al 95% (línea negra y banda naranja) ajustados mediante splines, y riesgos absolutos flotantes calculados para cada categoría de Vmáx y AVA (puntos y líneas verticales). En la parte superior se muestra la densidad de distribución de los índices.

RESULTADOS

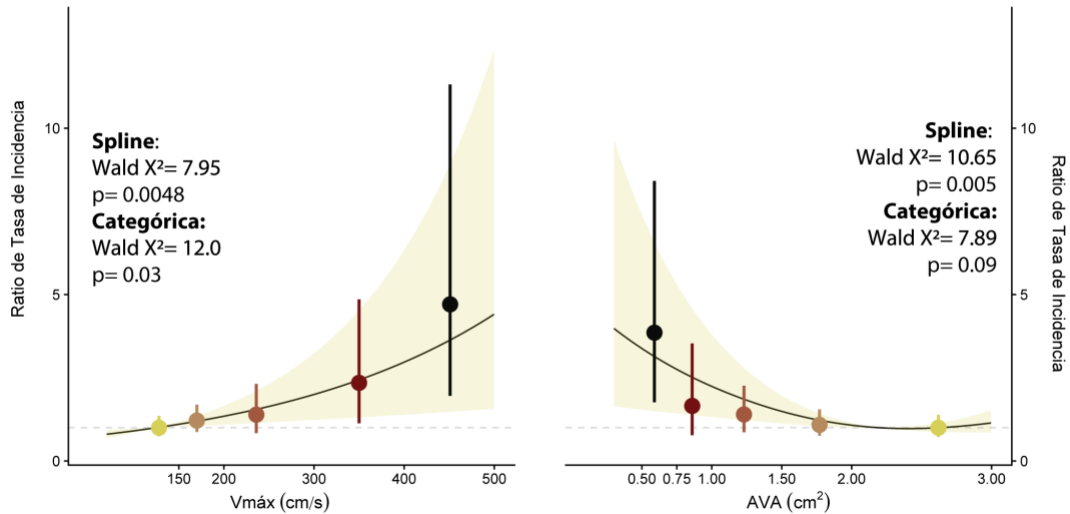


Figura 20: Ratios de tasa de incidencia de IC con sus IC al 95% (línea negra y banda naranja) ajustados mediante splines, así como los riesgos absolutos flotantes calculados para cada categoría de $V_{máx}$ y AVA (puntos y líneas verticales).

De la misma manera la curva de calibración del riesgo mostró un riesgo equivalente entre $V_{máx}$ y AVA a valores más bajos de $V_{máx}$ que los establecidos en los criterios diagnósticos actuales, como se representa en la **Figura 21**. Por ejemplo, un riesgo de mortalidad ajustado del 42% se asoció con un AVA de 1 cm^2 (IC 95% del HR: 1.27-1.60), y ese mismo riesgo de mortalidad se alcanzó con $V_{máx}$ de 292 cm/s (HR 1.42; IC 95%: 1.30-1.55). Aunque esta discordancia fue más notoria en pacientes con bajo flujo, se identificó también en pacientes con flujo normal.

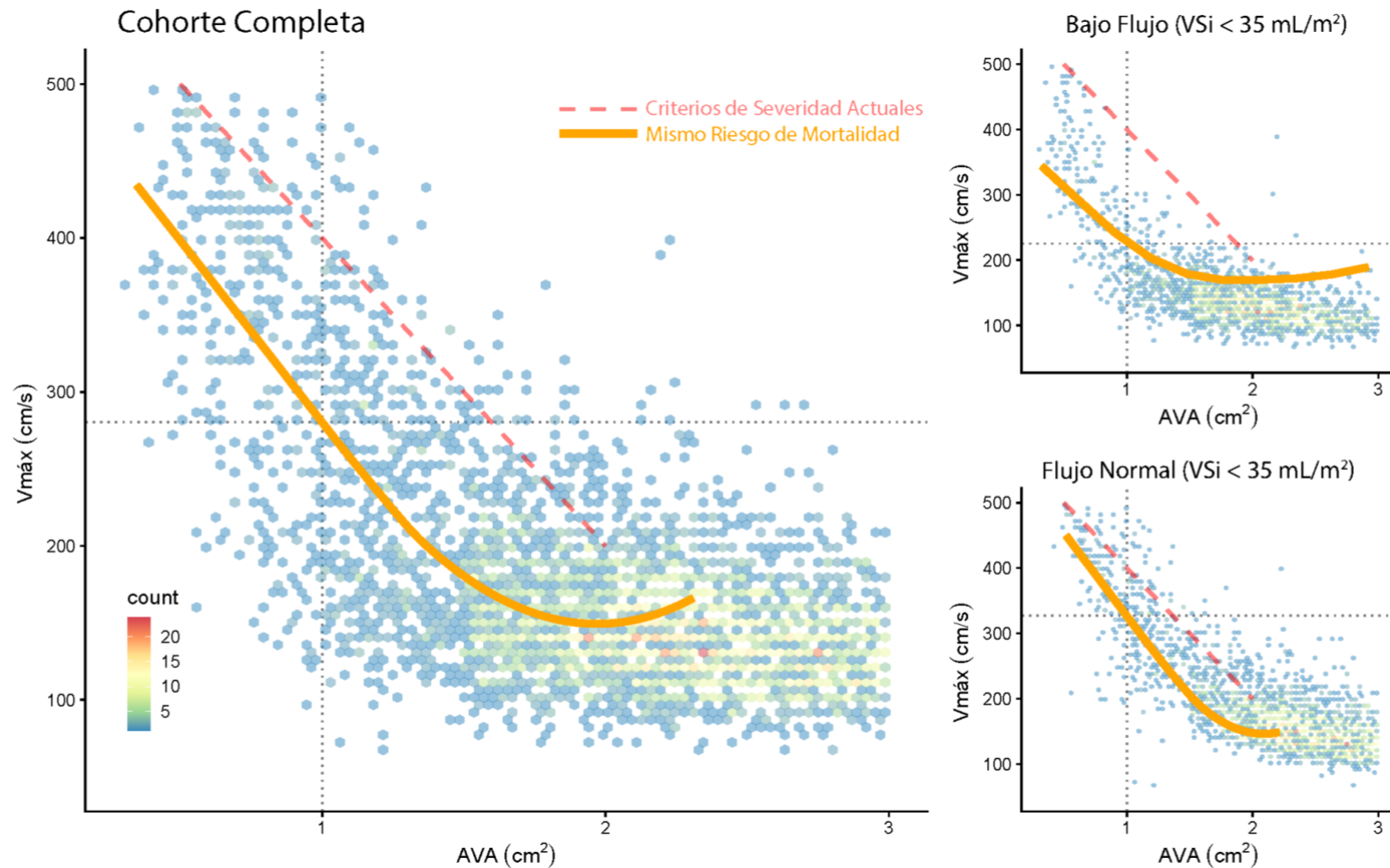


Figura 21: Curvas de calibración de mortalidad para $V_{\text{máx}}$ y AVA. La línea naranja conecta los valores de AVA y $V_{\text{máx}}$ que tienen el mismo HR ajustado para la mortalidad por cualquier causa. La línea negra punteada muestra el valor de $V_{\text{máx}}$ con un HR de mortalidad equivalente al del AVA de 1 cm^2 . La línea roja discontinua muestra los cortes equivalentes establecidos en las guías actuales con valores de $V_{\text{máx}}$ de 250-300, 300-400 y $>400 \text{ cm/s}$ y valores de AVA de $>2,0$, 1,5-2, 1,0-1,5 y $<1 \text{ cm}^2$. Las curvas se superponen sobre mapas de calor hexagonales de la distribución de ambos índices. A la izquierda se muestra la gráfica que incluye toda la cohorte y a la derecha separados por pacientes en función del flujo bajo (superior derecha) o flujo normal (inferior derecha).

RESULTADOS

7. Relación entre el cociente de velocidades y la mortalidad

Para evitar posibles fallos derivados del cálculo del AVA en válvulas no estenóticas, debido a los errores asociados a la ecuación de Bernoulli simplificada para velocidades menores de 250 cm/s, se realizó un análisis de la relación entre el cociente de velocidades y la mortalidad. Esta relación fue no lineal, determinando un aumento del riesgo a partir de valores menores de 0.5, como muestran la **Figura 22** y **23**.

Nuevamente se identificó discordancia entre los valores considerados de severidad en las guías y los datos obtenidos, con un HR para un cociente de velocidades de 0.25 equivalente al HR del subgrupo de pacientes con $V_{m\acute{a}x}$ entre 300 y 400 cm/s.

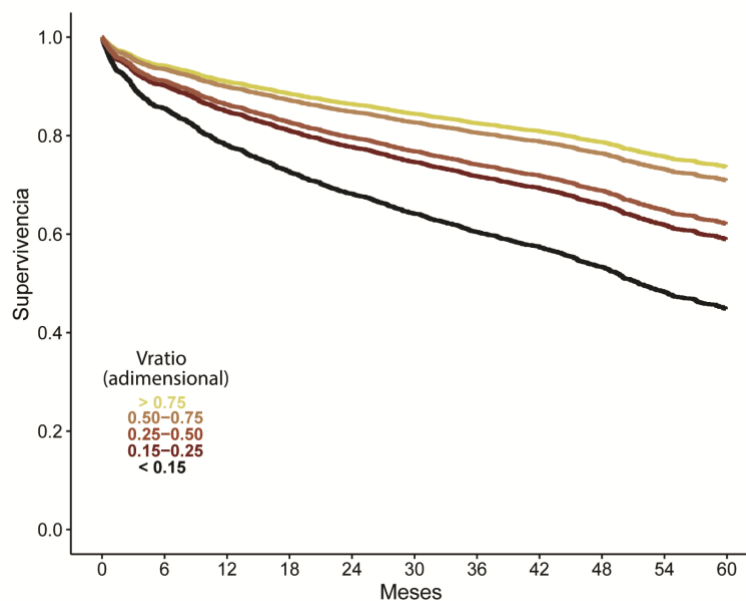


Figura 22: Curvas de supervivencia ajustada en función del valor del cociente de velocidades. A partir de valores de Vratio menor de 0.5 se determina una caída en la supervivencia.

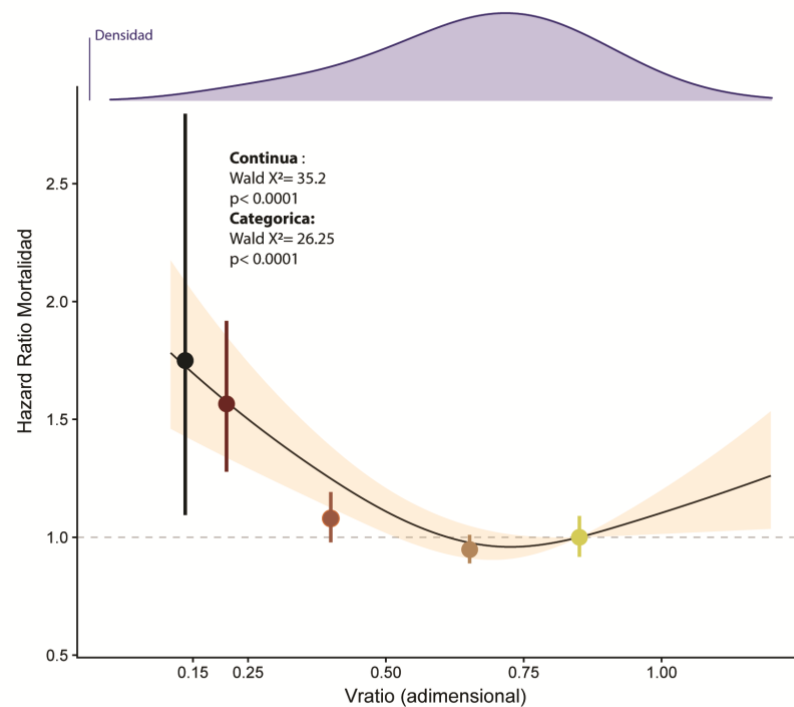


Figura 23: Harzard Ratios para mortalidad con sus IC al 95% (línea negra y banda naranja) ajustados mediante splines, así como los riesgos absolutos flotantes calculados para cada categoría de Vratio (puntos y líneas verticales). En la parte superior en el gráfico azul se muestra la densidad de distribución del índice en la cohorte de estudio.

8. Análisis de sensibilidad

Se identificó una supervivencia mayor en aquellos pacientes de los que no se dispuso de la información clínica (se trata de pacientes ambulatorios en el momento de realizarse el ecocardiograma de inclusión). Para descartar un sesgo en los datos, se realizó un análisis de sensibilidad dirigido hacia un perfil de menor comorbilidad. En este análisis de sensibilidad, usando como end-points la mortalidad y el ingreso por IC, se mostró que el aumento del riesgo en ambos índices que se mantuvo estable en todos los supuestos, como se expone en las **Tablas 10 y 11** y **la Figura 24**.

RESULTADOS

Imputación	Vmáx Hazard Ratio (cm/s vs < 150 cm/s)				
	Δ	150 - 200	200 - 300	300 - 400	> 400
0 (MAR)		1.18 (1.07-1.29)	1.47 (1.29-1.67)	1.94 (1.64-2.30)	2.56 (2.07-3.17)
-1		1.17 (1.06-1.28)	1.44 (1.27-1.63)	1.94 (1.65-2.30)	2.57 (2.07-3.20)
-2		1.17 (1.06-1.28)	1.42 (1.25-1.61)	1.95 (1.65-2.31)	2.54 (2.05-3.15)
-3		1.18 (1.07-1.29)	1.42 (1.25-1.61)	1.92 (1.63-2.27)	2.51 (2.03-3.09)
-4		1.17 (1.07-1.28)	1.41 (1.25-1.60)	1.94 (1.65-2.28)	2.45 (1.98-3.04)
-5		1.18 (1.08-1.29)	1.42 (1.25-1.61)	1.95 (1.66-2.29)	2.47 (1.98-3.08)
ACD		1.16 (1.04-1.29)	1.33 (1.15-1.54)	1.77 (1.45-2.16)	2.38 (1.84-3.07)

Tabla 10: Análisis de sensibilidad para mortalidad. Predicción de riesgo de mortalidad por cualquier causa en la cohorte tras la imputación para datos perdidos. Se analizaron un total de 6 escenarios desde $\Delta = 0$ (asunción de pérdidas al azar) hasta $\Delta = -5$ (pérdidas no debidas al azar con la imputación de menor comorbilidad). Se muestran los valores de HRs con sus IC 95%, comparados con la categoría de referencia de Vmáx < 150 cm/s, obtenidos tras un total de 10 imputaciones para cada escenario de Δ . La tabla muestra que el impacto de Vmáx en la mortalidad por todas las causas se mantiene estable en todas las categorías y para todos los escenarios imputados; con valores cercanos a los obtenidos en el análisis del conjunto de datos sin imputar (última fila). MAR: missing at random, pérdidas debidas al azar; ACD: análisis del conjunto de datos, sin imputar.

Imputación	Vmáx Hazard Ratio (cm/s vs < 150 cm/s)				
	Δ	150 - 200	200 - 300	300 - 400	> 400
0 (MNAR)		1.28 (1.01-1.64)	1.84 (1.37-2.47)	2.12 (1.45-3.11)	3.09 (1.92-4.99)
-1		1.29 (1.01-1.65)	1.82 (1.35-2.44)	2.18 (1.49-3.19)	3.00 (1.89-4.77)
-2		1.31 (1.02-1.67)	1.80 (1.34-2.42)	2.19 (1.49-3.22)	2.94 (1.82-4.75)
-3		1.29 (1.01-1.65)	1.82 (1.36-2.44)	2.12 (1.45-3.10)	2.97 (1.86-4.74)
-4		1.29 (1.01-1.65)	1.82 (1.35-2.45)	2.17 (1.48-3.19)	2.92 (1.82-4.70)
-5		1.30 (1.02-1.66)	1.83 (1.36-2.46)	2.16 (1.48-3.17)	2.93 (1.82-4.71)
ACD		1.24 (0.92-1.65)	1.67 (1.19-2.36)	1.62 (0.99-2.67)	2.70 (1.56-4.70)

Tabla 11: Análisis de sensibilidad para ingreso por IC. Predicción del riesgo de ingresar por IC tras la imputación para datos perdidos. Se analizaron los mismos escenarios que para el análisis de sensibilidad del riesgo de mortalidad y se muestran los HRs y sus IC 95% comparados con la categoría de referencia Vmáx < 150 cm/s (ver tabla 9). Igualmente se objetiva un aumento del riesgo de ingreso por IC estable que se mantiene en todas las categorías y escenarios con valores incluso mayores a los obtenidos en el análisis del conjunto de datos sin imputar (última fila). MNAR: missing not at random, pérdidas no debidas al azar; ACD: análisis del conjunto de datos, sin imputar.

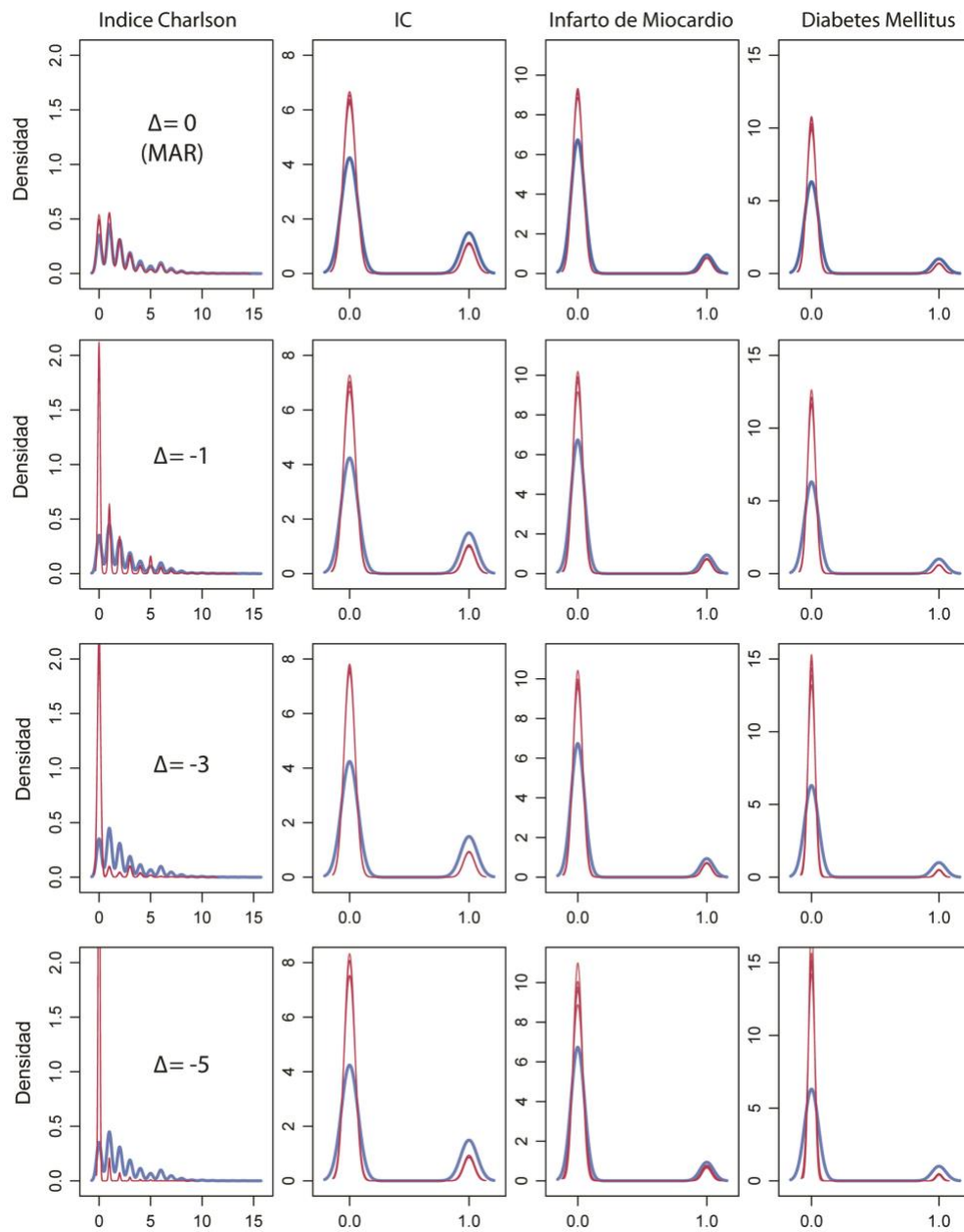


Figura 24: Análisis de sensibilidad basado en las imputaciones múltiples de pérdida de datos clínicos en la base de datos original de la cohorte inicial. Los datos perdidos son imputados utilizando un sistema de imputaciones múltiple basado en un algoritmo de ecuaciones encadenas según la información clínica y ecocardiográfica disponible y la supervivencia global. Los pacientes con pérdida de información muestran mejores resultados clínicos que aquellos pacientes de los que disponemos de información clínica completa. Así, utilizando el postprocesado durante el proceso de imputación progresivamente sesgamos la distribución de los datos faltantes (líneas rojas) hacia comorbilidades menos prevalentes que en los pacientes con los datos disponibles (línea azul), disminuyendo Δ desde 0 (asunción de pérdidas al azar) hasta -5 (asunción de pérdidas no debidas al azar). MAR: missing at random, pérdidas debidas al azar. IC: insuficiencia cardiaca.

RESULTADOS

9. Cohorte externa, mortalidad global y cardiovascular

La cohorte utilizada del registro NEDA comprendió datos de 58 892 (52%) varones y 53 788 mujeres, con una edad media de 61 ± 17 y 61 ± 19 años respectivamente. Del total, 2 943 (3%) se sometió a reemplazo de la válvula aórtica en una mediana de 3.2 años (rango intercuartílico 1.2-6.4 años) desde la realización del primer ecocardiograma. La distribución de los grupos de $V_{\text{máx}}$ fue: 1) ≤ 149 cm/s (n= 69 960, 62%), 2) 150-199 cm/s (n= 27 528, 24%), 3) 200-299 cm/s (n= 10 436, 9%), 4) 300-399 cm/s (n=3 153, 3%) y 5) ≥ 400 cm/s (n= 1 613, 1%).

En esta cohorte se confirmó la relación entre mortalidad global y los índices de $V_{\text{máx}}$ y AVA, con pequeños aumentos en $V_{\text{máx}}$ o descensos en AVA suponiendo deterioro del pronóstico. La misma relación se identificó en cuanto a mortalidad cardiovascular, teniendo ambos riesgos de mortalidad global y cardiovascular un incremento lineal conforme aumenta la severidad, como se expone en la **Figura 25**.

De la misma manera que en la cohorte principal, los puntos de corte de $V_{\text{máx}}$ y AVA resultaron discordantes en su valor pronóstico. Los HRs del grupo de $V_{\text{máx}}$ entre 300 y 400 cm/s para mortalidad global (HR 1.86; IC 95%: 1.75-1.97) y para mortalidad cardiovascular (HR 2.59; IC 95%: 2.46-2.96) fueron incluso mayores que los del grupo de AVA menor de 1 cm^2 (1.69; IC 95%: 1.22-2.28 y 2.40; IC 95%: 2.17-2.66, respectivamente).

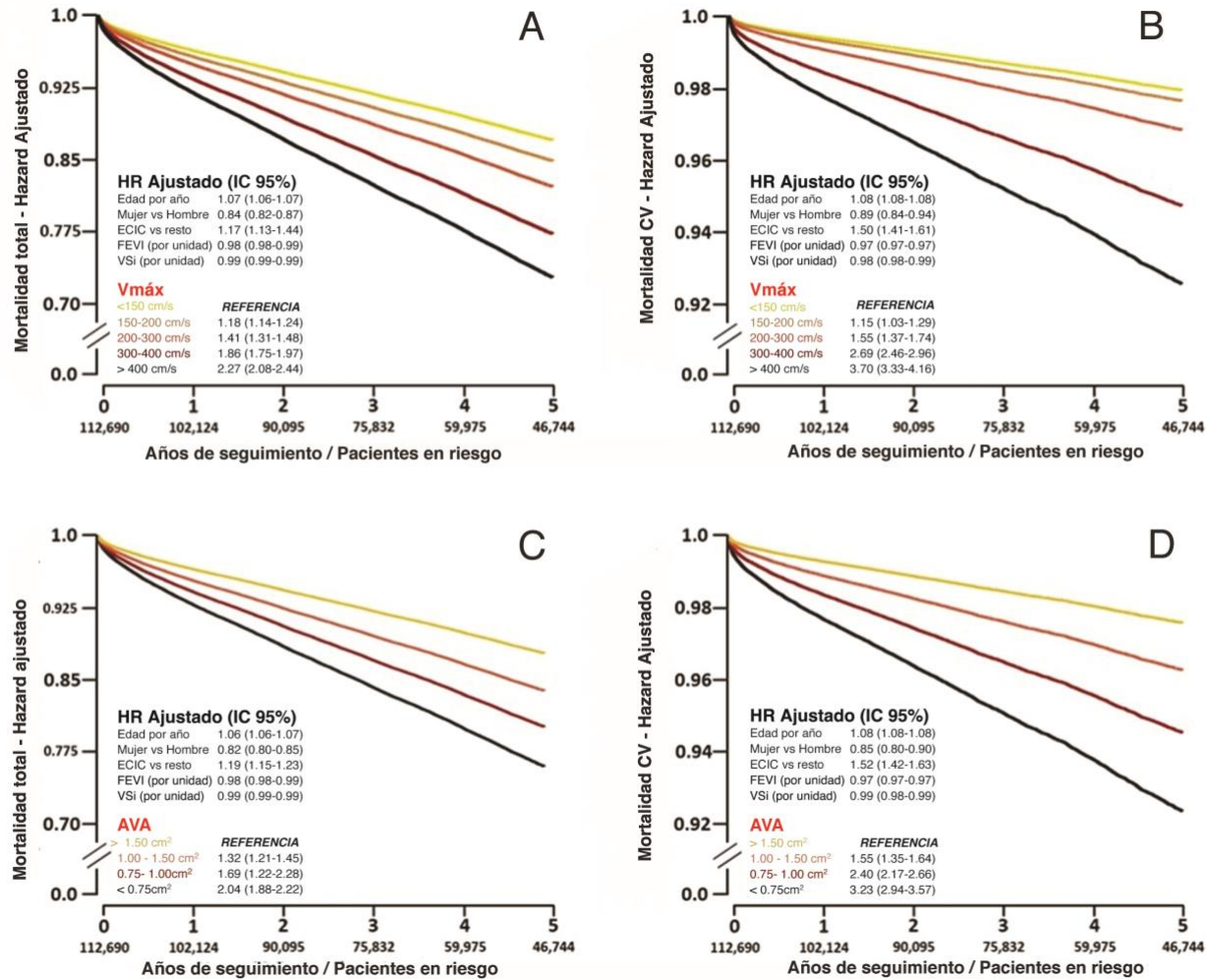


Figura 25: Curvas de supervivencia ajustada en la cohorte externa para la mortalidad por todas las causas (A y C) y la mortalidad cardiovascular (B y D) según los puntos de corte de severidad establecidos para V_{máx} (A y B) y AVA (C y D). Se muestran los Hazard Ratios para cada subgrupo, así como las comorbilidades relevantes utilizadas para el ajuste.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se demuestra que la presencia de EA tiene una implicación en el pronóstico del paciente cardiovascular, incluso antes de que sea considerada hemodinámicamente grave. Al analizar los datos clínicos y ecocardiográficos de una cohorte de más de 5000 pacientes se demostró que la EA asocia un aumento del riesgo de mortalidad global y de ingreso por causa cardiovascular (a expensas de un riesgo de ingreso por insuficiencia cardíaca), tanto de reingresos como por primer episodio. Además, este aumento del riesgo se mantiene incluso tras ajustar por factores de confusión y comorbilidades tales como la presencia de otras valvulopatías izquierdas, el volumen sistólico, la fracción de eyección, la enfermedad coronaria, la enfermedad vascular periférica y/o los cambios degenerativos valvulares.

1. Pronóstico de la EA no severa

Otros estudios han demostrado también un pronóstico peor del considerado hasta ahora en la EA moderada. Por ejemplo, se ha identificado mayor riesgo de mortalidad en pacientes con EA moderada comparados con la población general emparejado por edad y sexo,¹⁴⁹ así como comparados a una cohorte de pacientes sin EA.¹⁴⁴ En ambos estudios se definió la EA moderada como AVA 1-1.5 cm². En otro estudio en pacientes sin y con EA en todos sus grados, según los criterios actuales, se encontraron, además del peor pronóstico esperado en pacientes con EA severa, peores tasas de supervivencia en pacientes con EA moderada.¹⁴⁵

DISCUSIÓN

Existen en la literatura otros indicios de que el efecto deletéreo de la EA sobre el ventrículo izquierdo aparece desde grados previos a la severidad. Hay estudios que evidencian deterioro del strain longitudinal global en pacientes con EA moderada,⁴⁹ y también otros que muestran la presencia de fibrosis miocárdica en la RMC.¹⁵⁰

En nuestro estudio, sin embargo, no se realizó ninguna estratificación a priori, sino que se midieron todos los índices de EA independientemente de la presencia o no de EA y se calculó el AVA fuera cual fuera la V_{máx}. Esto permitió disponer del AVA en todos los pacientes y, teniendo en cuenta que se han encontrado valores de AVA por debajo de la normalidad en pacientes sin EA,⁷⁴ esta información nos permitió realizar un análisis más completo en vistas a establecer una relación entre la V_{máx} y AVA sin predefinir la presencia o no de EA.

Dado el carácter observacional de este trabajo, no es posible establecer las causas subyacentes que determinan un aumento de riesgo de mortalidad y eventos clínicos en valores de V_{máx} y AVA fuera de los límites de severidad. Teniendo en cuenta que no se han realizado nuevos estudios ecocardiográficos en el seguimiento, cabría plantearse la opción de que los resultados se deban a la progresión de los índices hasta niveles ya próximos a los de severidad. Sin embargo, varios estudios han establecido una tasa de progresión de EA concordante en torno a 30-45 cm/s/año,^{41, 141, 151} presentando mayor velocidad de progresión a mayor severidad de la EA.¹⁴¹ Otro estudio demostró que la mayoría de los pacientes que presentan afectación valvular sin EA tardan 6 años en desarrollar EA moderada, y hasta 8 años en el caso de EA severa.¹⁵² Recientemente se ha analizado cómo la tasa de progresión rápida de V_{máx} influye en el pronóstico de los pacientes con EA no severa. Sin embargo, en dicho estudio las curvas de supervivencia y eventos no se separan hasta pasado el primer año.¹⁵³ Considerando cómo en nuestros

resultados las curvas de eventos se separan desde los primeros meses del seguimiento, tanto en lo referente a la mortalidad como en el caso de ingresos por causa cardiovascular e insuficiencia cardiaca, resulta poco probable que la totalidad de los resultados se deba únicamente a la progresión de los índices, si bien no se puede descartar que una parte de ellos se vea influenciada.

Con respecto a otros factores que puedan influir en el pronóstico de los pacientes con EA, es conocido el impacto de las comorbilidades, tales como síndrome metabólico, niveles de lipoproteína (a) e inflamación, para la EA ligera y moderada.^{142, 154-156} Por las características del estudio no ha sido posible tener en cuenta todos estos factores de manera específica. Sin embargo, sí se ha llevado a cabo un análisis ajustado por covariables importantes tales como la presencia de esclerosis aórtica, parámetro que ha demostrado conllevar un aumento de mortalidad en sí misma y suponer un posible marcador de enfermedad coronaria.¹⁴⁰ También se incluyeron en los modelos ajustados la enfermedad arterial coronaria y enfermedad arterial periférica como marcadores de daño cardiovascular previo que pudieran condicionar un aumento de riesgo de ingreso por causa cardiovascular. El hecho de que no se haya visto una relación estadísticamente significativa en el riesgo de ingreso por cardiopatía isquémica, da fuerza a la idoneidad del modelo multivariado. Otro de los factores más relevantes que se han relacionado con peor pronóstico en pacientes con EA es la hipertensión arterial,¹⁵⁷ así mismo incorporada en los modelos ajustados.

A pesar de no poder establecer un modelo causal, los resultados obtenidos muestran que pequeños cambios en la presión sistólica del ventrículo izquierdo generados por la obstrucción valvular se acompañan de un aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca. Se conoce que el aumento de la postcarga supone un aumento en la rigidez

DISCUSIÓN

diastólica del ventrículo izquierdo, y esto es causa de IC con FEVI preservada.¹⁵⁸ Probablemente de la misma manera que actúa la sobrecarga generada por la hipertensión arterial,^{159, 160} la sobrecarga de presión crónica genera un efecto deletéreo sobre el ventrículo. A diferencia de la hipertensión, sin embargo, la EA no se ha visto reflejada en un aumento del riesgo de enfermedad coronaria o cerebrovascular, probablemente por la menor carga que supone en el compartimento vascular la EA.¹¹²

2. Implicaciones clínicas de la EA no severa

La demostración de peor supervivencia de la esperada en pacientes con EA no severa puede suscitar una hipótesis sobre si es adecuado adelantar el momento de la sustitución valvular. No obstante, no es ese el objetivo de este trabajo. Algunos estudios han evidenciado mejoría en la supervivencia de pacientes con gradientes medios transvalvulares entre 25 y 40 mmHg y $V_{m\acute{a}x}$ entre 300 y 400 cm/s tras sustitución valvular.¹⁶¹ Sin embargo, hay que tener en cuenta los propios riesgos de la intervención, así como el riesgo de trombosis, endocarditis, la anticoagulación, etc, y otras posibles complicaciones derivadas de ser portador de una prótesis valvular a largo plazo. Además, se ha demostrado que hay un porcentaje no despreciable de pacientes portadores de prótesis que presentan valores de $V_{m\acute{a}x}$ residuales que son similares a los de la EA moderada e incluso severa y que impactan en la supervivencia.¹⁶²

La presente tesis doctoral quiere servir como una evidencia preliminar de que la EA afecta al pronóstico antes de ser considerada hemodinámicamente significativa, aunque las causas subyacentes deben ser estudiadas en trabajos posteriores. Así, es recomendable potenciar la investigación en la prevención de la EA, mediante estudios que ayuden a conocer mejor su historia natural y los posibles factores de riesgo asociados

susceptibles de actuación,¹⁶³ y fomentar el desarrollo de nuevos fármacos (o explorar los ya existentes) que ralenticen su progresión.^{164, 165} Igualmente se deben buscar herramientas que nos permitan detectar a pacientes con mayor riesgo sobre los que actuar o vigilar de una manera más estrecha, como por ejemplo la clasificación en base al daño cardiaco.^{166, 167}

3. Calibración de los índices de severidad de EA

Los índices de severidad deben aportar información en tres aspectos fundamentales: 1) información epidemiológica, que haga referencia a la distribución del índice en la población, 2) información funcional, que realmente suponga una afectación significativa en la fisiopatología de la enfermedad, y por último 3) información pronóstica, que determine puntos de corte que realmente supongan un cambio en la supervivencia o calidad de vida del paciente.

Cada uno de los índices de severidad empleados actualmente en la evaluación de la EA tiene sus ventajas e inconvenientes. El AVA al estar corregido para el flujo resulta más preciso para valorar la severidad funcional siendo un parámetro mejor a la hora de predecir el beneficio de la sustitución valvular.¹⁶⁸ Sin embargo, el AVA tiene la desventaja de sobreestimar en ocasiones la severidad de la valvulopatía.⁷⁴ Por otro lado, los índices no corregidos por el flujo presentan mayor valor pronóstico.^{38, 110} El escenario más apropiado es aquel en el que cada categoría de riesgo aúne el impacto funcional y el impacto pronóstico independientemente del índice utilizado, pero los cortes actuales descritos en las guías son arbitrarios y se basan en estudios que no buscaban una estratificación pronóstica.^{38, 40, 41, 141}

DISCUSIÓN

Los cortes actuales en la EA ligera, moderada o severa, son 250, 300 y 400 cm/s para la $V_{m\acute{a}x}$ y 2, 1.5 y 1 cm^2 para el AVA. Nuestro estudio muestra una discordancia entre estos puntos de corte. Estudios previos mostraron una incongruencia hemodinámica,⁷⁰⁻⁷³ y en nuestro estudio se muestra que la incongruencia también tiene lugar en términos pronósticos. Así, el riesgo de mortalidad identificado para un AVA de 1 cm^2 coincidió con el riesgo de mortalidad identificado para una $V_{m\acute{a}x}$ de 292 cm/s. Se ha postulado la hipótesis de que existiría mejor congruencia en los puntos de corte si se bajara el valor del punto de corte de severidad de AVA de 1 cm^2 a 0.8 cm^2 .¹⁶⁹ Sin embargo, se ha demostrado que los pacientes con AVA entre 0.8 cm^2 y 1 cm^2 también se benefician de la sustitución valvular.¹⁶¹ Según los resultados del presente trabajo existe mejor congruencia en los puntos de corte disminuyendo el valor del punto de corte de $V_{m\acute{a}x}$ a niveles en los que ya se observa impacto pronóstico, tanto a nivel de supervivencia como de ingresos por insuficiencia cardiaca.

En la práctica clínica el hecho de que existan estas discordancias realmente influye en el manejo de estos pacientes. Hay estudios que demuestran que ante valores discrepantes se toma en consideración el de menor severidad, con las implicaciones de menor indicación de sustitución valvular en pacientes que potencialmente pudieran beneficiarse de la misma.¹⁷⁰

Además de estas discrepancias entre AVA y $V_{m\acute{a}x}$ destaca en los resultados obtenidos, cómo el pronóstico se ve afectado desde valores de $V_{m\acute{a}x}$ que ni siquiera serían considerados actualmente como EA. Es posible, por tanto, que sea necesario no sólo bajar el corte de la $V_{m\acute{a}x}$ para conseguir una estratificación más exacta, sino incluso para la propia definición de EA.

La presente tesis, por tanto, demuestra que la EA no es solo una afectación degenerativa intrínseca a la edad del paciente, sino que es un determinante de su pronóstico. Se deben explorar índices o escalas que determinen qué pacientes se beneficiarían de un seguimiento más estrecho o una sustitución valvular más temprana. Además de fomentar la investigación en actuación sobre factores de riesgo o fármacos que ralenticen la progresión de esta valvulopatía, perjudicial desde sus estadios iniciales.

LIMITACIONES

Tal y como se ha expuesto en la **Figura 10**, un alto número de los estudios realizados en el año de inclusión no fueron valorables, y en un alto porcentaje de pacientes no se dispuso de información relativa a las comorbilidades. En la cohorte estudiada el 56% de los pacientes se encontraban ingresados en el momento de realizarse el ecocardiograma índice, por lo que los resultados son difícilmente extrapolables a la población general. No obstante, el análisis de sensibilidad aporta información adicional sobre esta limitación, siendo sus resultados congruentes con los encontrados en la cohorte de estudio. Además, el hecho de que la población de estudio no fuera seleccionada inicialmente, sino que se incluyera cualquier estudio independientemente de la indicación, proporciona una muestra muy variada con pacientes y casos muy diversos.

La medida del diámetro del TSVI se realizó en la zona más próxima al anillo valvular posible. El nivel al que realizar esta medida es objeto de debate. Se ha propuesto que el plano adecuado para la localización del Doppler-pulsado en la adquisición de la IVT del TSVI se debe situar a 0.5-1 cm del anillo para mantenerse en el área de flujo laminar. Sin embargo, a dicho nivel el TSVI presenta un área más elíptica y de menor tamaño que la que se presupone, por la forma de embudo característica del TSVI, por lo que la medida del diámetro a dicho nivel puede infraestimar el área.^{67, 171}

No se han tenido en cuenta otras pruebas de imagen que pueden ser útiles en el cálculo del AVA, tales como la TC y la ecocardiografía transesofágica. Sin embargo, hay estudios que muestran que no resulta superior el hecho de utilizar técnicas híbridas para calcular el AVA.¹⁰⁷ Además, tanto en la práctica clínica como en las recomendaciones

LIMITACIONES

proporcionadas por las Guías, el ecocardiograma transtorácico sigue siendo la prueba de referencia para esta valvulopatía.^{61, 172}

En el análisis estadístico se han utilizado métodos de ajustes por covariables en lugar de puntuación de propensión (*propensity score*), basándose en estudios que no demuestran superioridad de estos últimos.¹⁷³

CONCLUSIONES

1. Un aumento de la $V_{\text{máx}}$ o una disminución del AVA se asocia a un aumento del riesgo de muerte por cualquier causa desde valores de 150-200 cm/s de $V_{\text{máx}}$ y AVA menores de 1.5 cm². Esta relación se mantiene tras ajustar por edad, sexo, VS, FEVI, comorbilidades y el resto de covariables estudiadas.
2. Existe un aumento del riesgo de ingreso por causa cardiovascular que se asocia linealmente a un incremento de $V_{\text{máx}}$ a partir de 100 cm/s así como a una disminución del AVA a partir de 2.5 cm².
3. El aumento de la $V_{\text{máx}}$ o la disminución del AVA suponen un aumento progresivo del riesgo de ingreso por insuficiencia cardiaca, tanto en primer episodio como en reingreso sin importar el valor de la FEVI.
4. No existe una asociación significativa entre los ingresos por causa no cardiovascular y la $V_{\text{máx}}$ o el AVA.
5. No existe una asociación significativa entre los ingresos por causa cardiovascular distinta a IC, tales como cardiopatía isquémica, arritmia o ictus, y la $V_{\text{máx}}$ o el AVA.
6. Un AVA de 1 cm² se corresponde en términos pronósticos con un valor de $V_{\text{máx}}$ de 292 cm/s.
7. Los puntos de corte actuales de estratificación de la EA en base a la $V_{\text{máx}}$ y al AVA presentan diferencias en el impacto pronóstico de los pacientes, independientemente de si tienen bajo flujo o flujo normal. Reducir los puntos de corte de $V_{\text{máx}}$ es más apropiado, en términos de estratificación, que reducir el punto de corte del AVA.

CONCLUSIONES

8. Los resultados presentados han sido validados en una amplia cohorte externa en la que tanto la $V_{m\acute{a}x}$ como el AVA tienen una relación lineal con el aumento de riesgo de mortalidad global en los pacientes con EA.
9. Existe también una relación proporcional entre la $V_{m\acute{a}x}$ y el AVA y la mortalidad cardiovascular en la cohorte externa. Tanto el aumento de la $V_{m\acute{a}x}$ como la disminución del AVA suponen un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG and Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368:1005-11.
2. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaut P and Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1231-43.
3. Andell P, Li X, Martinsson A, Andersson C, Stagmo M, Zoller B, Sundquist K and Smith JG. Epidemiology of valvular heart disease in a Swedish nationwide hospital-based register study. *Heart*. 2017;103:1696-1703.
4. Eneboren GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P and Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study. *Heart*. 2013;99:396-400.
5. Lindroos M, Kupari M, Heikkila J and Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:1220-5.
6. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW and Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:630-4.
7. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, Bogers AJ, Piazza N and Kappetein AP. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1002-12.
8. Jackson CF and Wenger NK. Cardiovascular disease in the elderly. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:697-712.
9. Thaden JJ, Nkomo VT and Enriquez-Sarano M. The global burden of aortic stenosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56:565-71.
10. Coffey S, Cairns BJ and Iung B. The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart*. 2016;102:75-85.
11. Iung B and Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:162-72.
12. Perego S, Zambon A, Nistri S, Bruni A, Motta S, Cavalieri D'Oro L, Rossi E, Annoni G and Bellelli G. Prevalence, clinical correlates, and burden of undiagnosed aortic stenosis in older patients: a prospective study in a non-cardiologic acute hospital ward. *Aging Clin Exp Res*. 2020.
13. Hoffman JI and Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1890-900.
14. Tutar E, Ekici F, Atalay S and Nacar N. The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening. *Am Heart J*. 2005;150:513-5.

BIBLIOGRAFÍA

15. Roberts WC and Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*. 2005;111:920-5.
16. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS, American Heart Association Council on E, Prevention Statistics C and Stroke Statistics S. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e56-e528.
17. Sliwa K, Carrington M, Mayosi BM, Zigiriadis E, Mvungi R and Stewart S. Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in urban African adults: insights from the heart of Soweto study. *Eur Heart J*. 2010;31:719-27.
18. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, Forouzanfar MH, Longenecker CT, Mayosi BM, Mensah GA, Nascimento BR, Ribeiro ALP, Sable CA, Steer AC, Naghavi M, Mokdad AH, Murray CJL, Vos T, Carapetis JR and Roth GA. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990-2015. *N Engl J Med*. 2017;377:713-722.
19. Freeman RV and Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*. 2005;111:3316-26.
20. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM and O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994;90:844-53.
21. Lindroos M, Kupari M, Valvanne J, Strandberg T, Heikkila J and Tilvis R. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J*. 1994;15:865-70.
22. Yan AT, Koh M, Chan KK, Guo H, Alter DA, Austin PC, Tu JV, Wijeyesundera HC and Ko DT. Association Between Cardiovascular Risk Factors and Aortic Stenosis: The CANHEART Aortic Stenosis Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1523-1532.
23. Eneboren GW, Schirmer H, Lunde P, Heggelund G, Hansen JB and Rasmussen K. Assessment of risk factors for developing incident aortic stenosis: the Tromso Study. *Eur J Epidemiol*. 2014;29:567-75.
24. Larsson SC, Wallin A, Hakansson N, Stackelberg O, Back M and Wolk A. Type 1 and type 2 diabetes mellitus and incidence of seven cardiovascular diseases. *Int J Cardiol*. 2018;262:66-70.
25. Larsson SC, Wolk A and Back M. Alcohol consumption, cigarette smoking and incidence of aortic valve stenosis. *J Intern Med*. 2017;282:332-339.
26. Larsson SC, Wolk A, Hakansson N and Back M. Overall and abdominal obesity and incident aortic valve stenosis: two prospective cohort studies. *Eur Heart J*. 2017;38:2192-2197.
27. Vavilis G, Back M, Occhino G, Trevisan M, Bellocco R, Evans M, Lindholm B, Szummer K and Carrero JJ. Kidney Dysfunction and the Risk of Developing Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:305-314.

28. Fuchs C, Mascherbauer J, Rosenhek R, Pernicka E, Klaar U, Scholten C, Heger M, Wollenek G, Czerny M, Maurer G and Baumgartner H. Gender differences in clinical presentation and surgical outcome of aortic stenosis. *Heart*. 2010;96:539-45.
29. Toyofuku M, Taniguchi T, Morimoto T, Yamaji K, Furukawa Y, Takahashi K, Tamura T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, Kitai T, Kawase Y, Izumi C, Miyake M, Mitsuoka H, Kato M, Hirano Y, Matsuda S, Inada T, Murakami T, Takeuchi Y, Yamane K, Ishii M, Minamino-Muta E, Kato T, Inoko M, Ikeda T, Komasa A, Ishii K, Hotta K, Higashitani N, Kato Y, Inuzuka Y, Maeda C, Jinnai T, Morikami Y, Saito N, Minatoya K, Kimura T and Investigators CAR. Sex Differences in Severe Aortic Stenosis- Clinical Presentation and Mortality. *Circ J*. 2017;81:1213-1221.
30. Exadactylos N, Sugrue DD and Oakley CM. Prevalence of coronary artery disease in patients with isolated aortic valve stenosis. *Br Heart J*. 1984;51:121-4.
31. Rapp AH, Hillis LD, Lange RA and Cigarroa JE. Prevalence of coronary artery disease in patients with aortic stenosis with and without angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2001;87:1216-7; A7.
32. Vandeplass A, Willems JL, Piessens J and De Geest H. Frequency of angina pectoris and coronary artery disease in severe isolated valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1988;62:117-20.
33. Kanwar A, Thaden JJ and Nkomo VT. Management of Patients With Aortic Valve Stenosis. *Mayo Clin Proc*. 2018;93:488-508.
34. Kitai T, Honda S, Okada Y, Tani T, Kim K, Kaji S, Ehara N, Kinoshita M, Kobori A, Yamamuro A, Kita T and Furukawa Y. Clinical outcomes in non-surgically managed patients with very severe versus severe aortic stenosis. *Heart*. 2011;97:2029-32.
35. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, Kaiser DL, Smucker ML and Gibson RS. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1988;61:123-30.
36. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR and Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:1012-7.
37. Kang DH, Park SJ, Rim JH, Yun SC, Kim DH, Song JM, Choo SJ, Park SW, Song JK, Lee JW and Park PW. Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis. *Circulation*. 2010;121:1502-9.
38. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft CD, Miyake-Hull CY and Schwaegler RG. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*. 1997;95:2262-70.
39. Pai RG, Kapoor N, Bansal RC and Varadarajan P. Malignant natural history of asymptomatic severe aortic stenosis: benefit of aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:2116-22.
40. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, Barnes ME and Tajik AJ. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005;111:3290-5.
41. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G and Baumgartner H. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2000;343:611-7.

BIBLIOGRAFÍA

42. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, Bergler-Klein J, Grimm M, Gabriel H and Maurer G. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation*. 2010;121:151-6.
43. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, Kitai T, Kawase Y, Izumi C, Miyake M, Mitsuoka H, Kato M, Hirano Y, Matsuda S, Nagao K, Inada T, Murakami T, Takeuchi Y, Yamane K, Toyofuku M, Ishii M, Minamino-Muta E, Kato T, Inoko M, Ikeda T, Komasa A, Ishii K, Hotta K, Higashitani N, Kato Y, Inuzuka Y, Maeda C, Jinnai T, Morikami Y, Sakata R, Kimura T and Investigators CAR. Initial Surgical Versus Conservative Strategies in Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2827-2838.
44. Baumgartner HC, Hung JC-C, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFevre M, Miller F, Jr. and Otto CM. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:254-275.
45. Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K and Siegel RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2009;104:972-7.
46. Redfors B, Pibarot P, Gillam LD, Burkhoff D, Bax JJ, Lindman BR, Bonow RO, O'Gara PT, Leon MB and Genereux P. Stress Testing in Asymptomatic Aortic Stenosis. *Circulation*. 2017;135:1956-1976.
47. Marechaux S, Hachicha Z, Bellouin A, Dumesnil JG, Meimoun P, Pasquet A, Bergeron S, Arsenault M, Le Tourneau T, Ennezat PV and Pibarot P. Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 2010;31:1390-7.
48. Dahl JS, Magne J, Pellikka PA, Donal E and Marwick TH. Assessment of Subclinical Left Ventricular Dysfunction in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:163-171.
49. Zhu D, Ito S, Miranda WR, Nkomo VT, Pislaru SV, Villarraga HR, Pellikka PA, Crusan DJ and Oh JK. Left Ventricular Global Longitudinal Strain Is Associated With Long-Term Outcomes in Moderate Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13:e009958.
50. Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal S, Araoz PA, Michelena HI, Cuffe C, Larose E, Miller JD, Vahanian A and Enriquez-Sarano M. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1202-13.
51. Pawade T, Clavel MA, Tribouilloy C, Dreyfus J, Mathieu T, Tastet L, Renard C, Gun M, Jenkins WSA, Macron L, Sechrist JW, Lacomis JM, Nguyen V, Galian Gay L, Cuellar Calabria H, Ntalas I, Carlidge TRG, Prendergast B, Rajani R, Evangelista A, Cavalcante JL, Newby DE, Pibarot P, Messika Zeitoun D and Dweck MR. Computed Tomography Aortic Valve Calcium Scoring in Patients With Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11:e007146.
52. Wang TKM, Flamm SD, Schoenhagen P, Griffin BP, Rodriguez LL, Grimm RA and Xu B. Diagnostic and Prognostic Performance of Aortic Valve Calcium Score with Cardiac CT for Aortic Stenosis: A Meta-Analysis. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2021;3:e210075.
53. Bohbot Y, Renard C, Manrique A, Levy F, Marechaux S, Gerber BL and Tribouilloy C. Usefulness of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13:e010356.

54. Nitsche C, Scully PR, Patel KP, Kammerlander AA, Koschutnik M, Dona C, Wollenweber T, Ahmed N, Thornton GD, Kelion AD, Sabharwal N, Newton JD, Ozkor M, Kennon S, Mullen M, Lloyd G, Fontana M, Hawkins PN, Pugliese F, Menezes LJ, Moon JC, Mascherbauer J and Treibel TA. Prevalence and Outcomes of Concomitant Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:128-139.
55. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO, Tarasoutchi F, Grinberg M and Rochitte CE. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:278-87.
56. Lee H, Park JB, Yoon YE, Park EA, Kim HK, Lee W, Kim YJ, Cho GY, Sohn DW, Greiser A and Lee SP. Noncontrast Myocardial T1 Mapping by Cardiac Magnetic Resonance Predicts Outcome in Patients With Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:974-983.
57. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, Binder T, Pacher R, Maurer G and Baumgartner H. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation*. 2004;109:2302-8.
58. Clavel MA, Malouf J, Michelena HI, Suri RM, Jaffe AS, Mahoney DW and Enriquez-Sarano M. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2016-25.
59. Nakatsuma K, Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, Kitai T, Kawase Y, Izumi C, Miyake M, Mitsuoka H, Kato M, Hirano Y, Matsuda S, Inada T, Nagao K, Mabuchi H, Takeuchi Y, Yamane K, Toyofuku M, Ishii M, Minamino-Muta E, Kato T, Inoko M, Ikeda T, Komasa A, Ishii K, Hotta K, Higashitani N, Kato Y, Inuzuka Y, Maeda C, Jinnai T, Morikami Y, Saito N, Minatoya K, Kimura T and Investigators CAR. B-type natriuretic peptide in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart*. 2019;105:384-390.
60. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL and Group ESCSD. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739-2791.
61. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Juni P, Pierard L, Prendergast BD, Sadaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W and Group EESD. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2021.
62. Barbieri F, Senoner T, Adukauskaitė A, Dobner S, Holfeld J, Semsroth S, Lambert T, Zweiker D, Theurl T, Rainer PP, Schmidt A, Feuchtner GM, Steinwender C, Hoppe UC, Hintringer F, Bauer A, Muller S, Grimm M, Pfeifer BE and Dichtl W. Long-Term Prognostic Value of High-Sensitivity Troponin T Added to N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide Plasma Levels Before Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis. *Am J Cardiol*. 2019;124:1932-1939.
63. Thaden JJ, Nkomo VT, Lee KJ and Oh JK. Doppler Imaging in Aortic Stenosis: The Importance of the Nonapical Imaging Windows to Determine Severity in a Contemporary Cohort. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:780-5.
64. Baumgartner H, Stefenelli T, Niederberger J, Schima H and Maurer G. "Overestimation" of catheter gradients by Doppler ultrasound in patients with aortic stenosis: a predictable manifestation of pressure recovery. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1655-61.

BIBLIOGRAFÍA

65. Otto CM, Pearlman AS, Comess KA, Reamer RP, Janko CL and Huntsman LL. Determination of the stenotic aortic valve area in adults using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7:509-17.
66. Khaw AV, von Bardeleben RS, Strasser C, Mohr-Kahaly S, Blankenberg S, Espinola-Klein C, Munzel TF and Schnabel R. Direct measurement of left ventricular outflow tract by transthoracic real-time 3D-echocardiography increases accuracy in assessment of aortic valve stenosis. *Int J Cardiol.* 2009;136:64-71.
67. Caballero L, Saura D, Oliva-Sandoval MJ, Gonzalez-Carrillo J, Espinosa MD, Garcia-Navarro M, Valdes M, Lancellotti P and de la Morena G. Three-Dimensional Morphology of the Left Ventricular Outflow Tract: Impact on Grading Aortic Stenosis Severity. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30:28-35.
68. Zoghbi WA, Farmer KL, Soto JG, Nelson JG and Quinones MA. Accurate noninvasive quantification of stenotic aortic valve area by Doppler echocardiography. *Circulation.* 1986;73:452-9.
69. Oh JK, Taliercio CP, Holmes DR, Jr., Reeder GS, Bailey KR, Seward JB and Tajik AJ. Prediction of the severity of aortic stenosis by Doppler aortic valve area determination: prospective Doppler-catheterization correlation in 100 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11:1227-34.
70. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ and Jander N. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J.* 2008;29:1043-8.
71. Pibarot P and Dumesnil JG. Assessment of aortic stenosis severity: when the gradient does not fit with the valve area. *Heart.* 2010;96:1431-3.
72. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ and Jander N. Inconsistent grading of aortic valve stenosis by current guidelines: haemodynamic studies in patients with apparently normal left ventricular function. *Heart.* 2010;96:1463-8.
73. Michelena HI, Margaryan E, Miller FA, Eleid M, Maalouf J, Suri R, Messika-Zeitoun D, Pellikka PA and Enriquez-Sarano M. Inconsistent echocardiographic grading of aortic stenosis: is the left ventricular outflow tract important? *Heart.* 2013;99:921-31.
74. Gonzalez-Mansilla A, Martinez-Legazpi P, Prieto A, Goma E, Haurigot P, Perez Del Villar C, Cuadrado V, Delgado-Montero A, Prieto R, Mombiela T, Perez-David E, Rodriguez Gonzalez E, Benito Y, Yotti R, Perez-Vallina M, Fernandez-Aviles F and Bermejo J. Valve area and the risk of overestimating aortic stenosis. *Heart.* 2019;105:911-919.
75. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, Kitai T, Kawase Y, Izumi C, Miyake M, Mitsuoka H, Kato M, Hirano Y, Matsuda S, Inada T, Nagao K, Murakami T, Takeuchi Y, Yamane K, Toyofuku M, Ishii M, Minamino-Muta E, Kato T, Inoko M, Ikeda T, Komasa A, Ishii K, Hotta K, Higashitani N, Kato Y, Inuzuka Y, Maeda C, Jinnai T, Morikami Y, Saito N, Minatoya K, Kimura T and Investigators CAR. High- Versus Low-Gradient Severe Aortic Stenosis: Demographics, Clinical Outcomes, and Effects of the Initial Aortic Valve Replacement Strategy on Long-Term Prognosis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10.
76. Carabello BA, Green LH, Grossman W, Cohn LH, Koster JK and Collins JJ, Jr. Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure. *Circulation.* 1980;62:42-8.

77. deFilippi CR, Willett DL, Brickner ME, Appleton CP, Yancy CW, Eichhorn EJ and Grayburn PA. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol.* 1995;75:191-4.
78. Monin JL, Quere JP, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, Pop C, Ohlmann P, Lelguen C, Dehant P, Tribouilloy C and Gueret P. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation.* 2003;108:319-24.
79. Quere JP, Monin JL, Levy F, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, Pop C, Ohlmann P, Lelguen C, Dehant P, Gueret P and Tribouilloy C. Influence of preoperative left ventricular contractile reserve on postoperative ejection fraction in low-gradient aortic stenosis. *Circulation.* 2006;113:1738-44.
80. Ribeiro HB, Lerakis S, Gilard M, Cavalcante JL, Makkar R, Herrmann HC, Windecker S, Enriquez-Sarano M, Cheema AN, Nombela-Franco L, Amat-Santos I, Munoz-Garcia AJ, Garcia Del Blanco B, Zajarias A, Lisko JC, Hayek S, Babaliaros V, Le Ven F, Gleason TG, Chakravarty T, Szeto WY, Clavel MA, de Agustin A, Serra V, Schindler JT, Dahou A, Puri R, Pelletier-Beaumont E, Cote M, Pibarot P and Rodes-Cabau J. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis: The TOPAS-TAVI Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1297-1308.
81. Blais C, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Loho N, Rader F, Baumgartner H, Beanlands RS, Chayer B, Kadem L, Garcia D, Durand LG and Pibarot P. Projected valve area at normal flow rate improves the assessment of stenosis severity in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis) study. *Circulation.* 2006;113:711-21.
82. Clavel MA, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Baumgartner H, Bergler-Klein J, Senechal M, Mathieu P, Couture C, Beanlands R and Pibarot P. Validation of conventional and simplified methods to calculate projected valve area at normal flow rate in patients with low flow, low gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (True or Pseudo Severe Aortic Stenosis) study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:380-6.
83. Annabi MS, Touboul E, Dahou A, Burwash IG, Bergler-Klein J, Enriquez-Sarano M, Orwat S, Baumgartner H, Mascherbauer J, Mundigler G, Cavalcante JL, Larose E, Pibarot P and Clavel MA. Dobutamine Stress Echocardiography for Management of Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:475-485.
84. Clavel MA, Fuchs C, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Baumgartner H, Bergler-Klein J, Beanlands RS, Mathieu P, Magne J and Pibarot P. Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS Study. *Circulation.* 2008;118:S234-42.
85. Ben-Dor I, Maluenda G, Iyasu GD, Laynez-Carnicero A, Hauville C, Torguson R, Okubagzi P, Xue Z, Goldstein SA, Lindsay J, Satler LF, Pichard AD and Waksman R. Comparison of outcome of higher versus lower transvalvular gradients in patients with severe aortic stenosis and low (<40%) left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2012;109:1031-7.
86. O'Sullivan CJ, Stortecky S, Heg D, Pilgrim T, Hosek N, Buellfeld L, Khattab AA, Nietlispach F, Moschovitis A, Zanchin T, Meier B, Windecker S and Wenaweser P. Clinical outcomes of patients with low-flow, low-gradient, severe aortic stenosis and either preserved or

BIBLIOGRAFÍA

reduced ejection fraction undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2013;34:3437-50.

87. Maes F, Lerakis S, Barbosa Ribeiro H, Gilard M, Cavalcante JL, Makkar R, Herrmann HC, Windecker S, Enriquez-Sarano M, Cheema AN, Nombela-Franco L, Amat-Santos I, Munoz-Garcia AJ, Garcia Del Blanco B, Zajarias A, Lisko JC, Hayek S, Babaliaros V, Le Ven F, Gleason TG, Chakravarty T, Szeto W, Clavel MA, de Agustin A, Serra V, Schindler JT, Dahou A, Salah-Annabi M, Pelletier-Beaumont E, Cote M, Puri R, Pibarot P and Rodes-Cabau J. Outcomes From Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis and Left Ventricular Ejection Fraction Less Than 30%: A Substudy From the TOPAS-TAVI Registry. *JAMA Cardiol*. 2019;4:64-70.

88. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P and Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation*. 2007;115:2856-64.

89. Dumesnil JG, Pibarot P and Carabello B. Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment. *Eur Heart J*. 2010;31:281-9.

90. Perez Del Villar C, Yotti R, Espinosa MA, Gutierrez-Ibanes E, Barrio A, Lorenzo MJ, Sanchez Fernandez PL, Benito Y, Prieto R, Perez David E, Martinez-Legazpi P, Fernandez-Aviles F and Bermejo J. The Functional Significance of Paradoxical Low-Gradient Aortic Valve Stenosis: Hemodynamic Findings During Cardiopulmonary Exercise Testing. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:29-39.

91. Clavel MA, Ennezat PV, Marechaux S, Dumesnil JG, Capoulade R, Hachicha Z, Mathieu P, Bellouin A, Bergeron S, Meimoun P, Arsenault M, Le Tourneau T, Pasquet A, Couture C and Pibarot P. Stress echocardiography to assess stenosis severity and predict outcome in patients with paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis and preserved LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:175-83.

92. Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Araoz PA, Michelena HI, Cuffe C, Larose E, Capoulade R, Vahanian A and Enriquez-Sarano M. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2329-38.

93. Alluri K, Carabello BA and Nekkanti R. Imaging Strategies for Evaluating Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis with Reduced and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21:94.

94. Jander N, Minners J, Holme I, Gerds E, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Kesaniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Rossebo A, Pedersen TR, Skjaerpe T, Willenheimer R, Wachtell K, Neumann FJ and Gohlke-Barwolf C. Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation*. 2011;123:887-95.

95. Maes F, Boulif J, Pierard S, de Meester C, Melchior J, Gerber B, Vancraeynest D, Pouleur AC, Lazam S, Pasquet A and Vanoverschelde JL. Natural history of paradoxical low-gradient severe aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:714-22.

96. Clavel MA, Dumesnil JG, Capoulade R, Mathieu P, Senechal M and Pibarot P. Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1259-67.

97. Dayan V, Vignolo G, Magne J, Clavel MA, Mohty D and Pibarot P. Outcome and Impact of Aortic Valve Replacement in Patients With Preserved LVEF and Low-Gradient Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2594-2603.
98. Pibarot P and Dumesnil JG. Paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis: new evidence, more questions. *Circulation*. 2013;128:1729-32.
99. Annabi MS, Clisson M, Clavel MA and Pibarot P. Workup and Management of Patients With Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20:49.
100. Fischer-Rasokat U, Renker M, Liebetrau C, van Linden A, Arsalan M, Weferling M, Rolf A, Doss M, Mollmann H, Walther T, Hamm CW and Kim WK. 1-Year Survival After TAVR of Patients With Low-Flow, Low-Gradient and High-Gradient Aortic Valve Stenosis in Matched Study Populations. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:752-763.
101. Rodriguez-Gabella T, Nombela-Franco L, Auffret V, Asmarats L, Islas F, Maes F, Ferreira-Neto AN, Paradis JM, Dumont E, Cote M, Jimenez-Quevedo P, Macaya C, Pibarot P and Rodes-Cabau J. Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis. *Am J Cardiol*. 2018;122:625-632.
102. Eleid MF, Sorajja P, Michelena HI, Malouf JF, Scott CG and Pellikka PA. Flow-gradient patterns in severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: clinical characteristics and predictors of survival. *Circulation*. 2013;128:1781-9.
103. Mehrotra P, Jansen K, Flynn AW, Tan TC, Elmariah S, Picard MH and Hung J. Differential left ventricular remodelling and longitudinal function distinguishes low flow from normal-flow preserved ejection fraction low-gradient severe aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2013;34:1906-14.
104. Saeed S, Vamvakidou A, Seifert R, Khattar R, Li W and Senior R. The impact of aortic valve replacement on survival in patients with normal flow low gradient severe aortic stenosis: a propensity-matched comparison. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:1094-1101.
105. Zusman O, Pressman GS, Banai S, Finkelstein A and Topilsky Y. Intervention Versus Observation in Symptomatic Patients With Normal Flow Low Gradient Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:1225-1232.
106. Rusinaru D, Malaquin D, Marechaux S, Debry N and Tribouilloy C. Relation of Dimensionless Index to Long-Term Outcome in Aortic Stenosis With Preserved LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:766-75.
107. Clavel MA, Malouf J, Messika-Zeitoun D, Araoz PA, Michelena HI and Enriquez-Sarano M. Aortic valve area calculation in aortic stenosis by CT and Doppler echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:248-257.
108. Sprigings DC, Chambers JB, Cochrane T, Allen J and Jackson G. Ventricular stroke work loss: validation of a method of quantifying the severity of aortic stenosis and derivation of an orifice formula. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:1608-14.
109. Tobin JR, Jr., Rahimtoola SH, Blundell PE and Swan HJ. Percentage of left ventricular stroke work loss. A simple hemodynamic concept for estimation of severity in valvular aortic stenosis. *Circulation*. 1967;35:868-79.

BIBLIOGRAFÍA

110. Bermejo J, Odreman R, Feijoo J, Moreno MM, Gomez-Moreno P and Garcia-Fernandez MA. Clinical efficacy of Doppler-echocardiographic indices of aortic valve stenosis: a comparative test-based analysis of outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:142-51.
111. Pibarot P, Garcia D and Dumesnil JG. Energy loss index in aortic stenosis: from fluid mechanics concept to clinical application. *Circulation*. 2013;127:1101-4.
112. Yotti R, Bermejo J, Gutierrez-Ibanes E, Perez del Villar C, Mombiela T, Elizaga J, Benito Y, Gonzalez-Mansilla A, Barrio A, Rodriguez-Perez D, Martinez-Legazpi P and Fernandez-Aviles F. Systemic vascular load in calcific degenerative aortic valve stenosis: insight from percutaneous valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:423-33.
113. Antonini-Canterin F, Huang G, Cervesato E, Faggiano P, Pavan D, Piazza R and Nicolosi GL. Symptomatic aortic stenosis: does systemic hypertension play an additional role? *Hypertension*. 2003;41:1268-72.
114. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, Tongue AG, Rieu R, Garcia D and Pibarot P. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: implications for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:291-8.
115. Bermejo J. The effects of hypertension on aortic valve stenosis. *Heart*. 2005;91:280-2.
116. Cannon JD, Jr., Zile MR, Crawford FA, Jr. and Carabello BA. Aortic valve resistance as an adjunct to the Gorlin formula in assessing the severity of aortic stenosis in symptomatic patients. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1517-23.
117. Ford LE, Feldman T, Chiu YC and Carroll JD. Hemodynamic resistance as a measure of functional impairment in aortic valvular stenosis. *Circ Res*. 1990;66:1-7.
118. Bermejo J, Garcia-Fernandez MA, Torrecilla EG, Bueno H, Moreno MM, San Roman D and Delcan JL. Effects of dobutamine on Doppler echocardiographic indexes of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1206-13.
119. Roger VL, Seward JB, Bailey KR, Oh JK and Mullany CJ. Aortic valve resistance in aortic stenosis: Doppler echocardiographic study and surgical correlation. *Am Heart J*. 1997;134:924-9.
120. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J and Investigators A. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation*. 2010;121:306-14.
121. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA, Scottish Aortic S and Lipid Lowering Trial IoRI. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2005;352:2389-97.
122. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Barwolf C, Holme I, Kesaniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R and Investigators S. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359:1343-56.
123. Pawade TA, Doris MK, Bing R, White AC, Forsyth L, Evans E, Graham C, Williams MC, van Beek EJ, Fletcher A, Adamson PD, Andrews JPM, Cartlidge TRG, Jenkins WSA, Syed M, Fujisawa T, Lucatelli C, Fraser W, Ralston SH, Boon N, Prendergast B, Newby DE and Dweck MR. Effect of Denosumab or Alendronic Acid on the Progression of Aortic Stenosis: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2021;143:2418-2427.

124. Tsimikas S. Potential Causality and Emerging Medical Therapies for Lipoprotein(a) and Its Associated Oxidized Phospholipids in Calcific Aortic Valve Stenosis. *Circ Res.* 2019;124:405-415.
125. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM, 3rd, Thompson A and Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021;143:e72-e227.
126. Nielsen OW, Sajadieh A, Sabbah M, Greve AM, Olsen MH, Boman K, Nienaber CA, Kesaniemi YA, Pedersen TR, Willenheimer R and Wachtell K. Assessing Optimal Blood Pressure in Patients With Asymptomatic Aortic Valve Stenosis: The Simvastatin Ezetimibe in Aortic Stenosis Study (SEAS). *Circulation.* 2016;134:455-68.
127. Capoulade R, Clavel MA, Mathieu P, Cote N, Dumesnil JG, Arsenault M, Bedard E and Pibarot P. Impact of hypertension and renin-angiotensin system inhibitors in aortic stenosis. *Eur J Clin Invest.* 2013;43:1262-72.
128. Kang DH, Park SJ, Lee SA, Lee S, Kim DH, Kim HK, Yun SC, Hong GR, Song JM, Chung CH, Song JK, Lee JW and Park SW. Early Surgery or Conservative Care for Asymptomatic Aortic Stenosis. *N Engl J Med.* 2020;382:111-119.
129. Bohbot Y, Pasquet A, Rusinaru D, Delabre J, Delpierre Q, Altes A, Marechaux S, Vanoverschelde JL and Tribouilloy C. Asymptomatic Severe Aortic Stenosis With Preserved Ejection Fraction: Early Surgery Versus Conservative Management. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:2938-2939.
130. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S and Investigators PT. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363:1597-607.
131. Liu Z, Kidney E, Bem D, Bramley G, Bayliss S, de Belder MA, Cummins C and Duarte R. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in high surgical risk patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13:e0196877.
132. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ and Investigators PT. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364:2187-98.
133. Lazkani M, Singh N, Howe C, Patel N, Colon MJ, Tasset M, Amabile O, Morris M, Fang HK and Pershad A. An updated meta-analysis of TAVR in patients at intermediate risk for SAVR. *Cardiovasc Revasc Med.* 2019;20:57-69.
134. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG and Investigators P. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2016;374:1609-20.

BIBLIOGRAFÍA

135. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR and Investigators P. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019;380:1695-1705.
136. Goel S, Pasam RT, Wats K, Patel J, Chava S, Gotesman J, Malik BA, Frankel R, Shani J and Gidwani U. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical aortic valve replacement in low-surgical-risk patients: An updated meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019.
137. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL, 3rd, Forrest JK, Tchetché D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ and Evolut Low Risk Trial I. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019;380:1706-1715.
138. Ross J, Jr. and Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation.* 1968;38:61-7.
139. Turina J, Hess O, Sepulcri F and Krayenbuehl HP. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J.* 1987;8:471-83.
140. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ and Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med.* 1999;341:142-7.
141. Rosenhek R, Klaar U, Schemper M, Scholten C, Heger M, Gabriel H, Binder T, Maurer G and Baumgartner H. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J.* 2004;25:199-205.
142. Chandra HR, Goldstein JA, Choudhary N, O'Neill CS, George PB, Gangasani SR, Cronin L, Marcovitz PA, Hauser AM and O'Neill WW. Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:169-75.
143. Otto CM. Why is aortic sclerosis associated with adverse clinical outcomes? *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:176-8.
144. Mann TD, Loewenstein I, Ben Assa E and Topilsky Y. Natural History of Moderate Aortic Stenosis with Preserved and Low Ejection Fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2021;34:735-743.
145. Strange G, Stewart S, Celermajer D, Prior D, Scalia GM, Marwick T, Ilton M, Joseph M, Codde J, Playford D and National Echocardiography Database of Australia contributing s. Poor Long-Term Survival in Patients With Moderate Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1851-1863.
146. Charlson ME, Pompei P, Ales KL and MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-83.
147. Easton DF, Peto J and Babiker AG. Floating absolute risk: an alternative to relative risk in survival and case-control analysis avoiding an arbitrary reference group. *Stat Med.* 1991;10:1025-35.

148. Strange G, Celermajer DS, Marwick T, Prior D, Ilton M, Codde J, Scalia GM, Stewart S, Bulsara M, Gabbay E and Playford D. The National Echocardiography Database Australia (NEDA): Rationale and methodology. *Am Heart J*. 2018;204:186-189.
149. Delesalle G, Bohbot Y, Rusinaru D, Delpierre Q, Marechaux S and Tribouilloy C. Characteristics and Prognosis of Patients With Moderate Aortic Stenosis and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011036.
150. Chin CWL, Everett RJ, Kwiecinski J, Vesey AT, Yeung E, Esson G, Jenkins W, Koo M, Mirsadraee S, White AC, Japp AG, Prasad SK, Semple S, Newby DE and Dweck MR. Myocardial Fibrosis and Cardiac Decompensation in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:1320-1333.
151. Otto CM, Pearlman AS and Gardner CL. Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13:545-50.
152. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, Rosenzweig BP, Freedberg RS, Katz ES, Applebaum RM and Kronzon I. The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. *Arch Intern Med*. 2002;162:2345-7.
153. Benfari G, Nistri S, Marin F, Cerrito LF, Maritan L, Tafciu E, Franzese I, Onorati F, Setti M, Pighi M, Rossi A and Ribichini FL. Excess Mortality Associated with Progression Rate in Asymptomatic Aortic Valve Stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021;34:237-244.
154. Capoulade R, Clavel MA, Dumesnil JG, Chan KL, Teo KK, Tam JW, Cote N, Mathieu P, Despres JP, Pibarot P and Investigators A. Impact of metabolic syndrome on progression of aortic stenosis: influence of age and statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:216-23.
155. Capoulade R, Clavel MA, Dumesnil JG, Chan KL, Teo KK, Tam JW, Cote N, Mathieu P, Despres JP, Pibarot P and Investigators A. Insulin resistance and LVH progression in patients with calcific aortic stenosis: a substudy of the ASTRONOMER trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:165-74.
156. Capoulade R, Torzewski M, Mayr M, Chan KL, Mathieu P, Bosse Y, Dumesnil JG, Tam J, Teo KK, Burnap SA, Schmid J, Gobel N, Franke UFW, Sanchez A, Witztum JL, Yang X, Yeang C, Arsenault B, Despres JP, Pibarot P and Tsimikas S. ApoCIII-Lp(a) complexes in conjunction with Lp(a)-OxPL predict rapid progression of aortic stenosis. *Heart*. 2020;106:738-745.
157. Rieck AE, Cramariuc D, Staal EM, Rossebo AB, Wachtell K and Gerds E. Impact of hypertension on left ventricular structure in patients with asymptomatic aortic valve stenosis (a SEAS substudy). *J Hypertens*. 2010;28:377-83.
158. Penicka M, Bartunek J, Trakalova H, Hrabakova H, Maruskova M, Karasek J and Kocka V. Heart failure with preserved ejection fraction in outpatients with unexplained dyspnea: a pressure-volume loop analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1701-10.
159. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D and Framingham Heart S. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106:3068-72.
160. Kenchaiah S and Pfeffer MA. Cardiac remodeling in systemic hypertension. *Med Clin North Am*. 2004;88:115-30.
161. Berthelot-Richer M, Pibarot P, Capoulade R, Dumesnil JG, Dahou A, Thebault C, Le Ven F and Clavel MA. Discordant Grading of Aortic Stenosis Severity: Echocardiographic Predictors

BIBLIOGRAFÍA

of Survival Benefit Associated With Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:797-805.

162. Playford D, Stewart S, Celermajer D, Prior D, Scalia GM, Marwick T, Ilton M, Codde J, Strange G and Sites NC. Poor Survival with Impaired Valvular Hemodynamics After Aortic Valve Replacement: The National Echo Database Australia Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33:1077-1086 e1.

163. Ito S, Miranda WR, Nkomo VT, Boler AN, Pislaru SV, Pellikka PA, Crusan DJ, Lewis BR, Nishimura RA and Oh JK. Prognostic Risk Stratification of Patients with Moderate Aortic Stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021;34:248-256.

164. Hutcheson JD, Aikawa E and Merryman WD. Potential drug targets for calcific aortic valve disease. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:218-31.

165. Marquis-Gravel G, Redfors B, Leon MB and Genereux P. Medical Treatment of Aortic Stenosis. *Circulation*. 2016;134:1766-1784.

166. Genereux P, Pibarot P, Redfors B, Mack MJ, Makkar RR, Jaber WA, Svensson LG, Kapadia S, Tuzcu EM, Thourani VH, Babaliaros V, Herrmann HC, Szeto WY, Cohen DJ, Lindman BR, McAndrew T, Alu MC, Douglas PS, Hahn RT, Kodali SK, Smith CR, Miller DC, Webb JG and Leon MB. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J*. 2017;38:3351-3358.

167. Snir AD, Ng MK, Strange G, Playford D, Stewart S, Celermajer DS and National Echo Database of A. Cardiac Damage Staging Classification Predicts Prognosis in All the Major Subtypes of Severe Aortic Stenosis: Insights from the National Echo Database Australia. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021;34:1137-1147 e13.

168. Malouf J, Le Tourneau T, Pellikka P, Sundt TM, Scott C, Schaff HV and Enriquez-Sarano M. Aortic valve stenosis in community medical practice: determinants of outcome and implications for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144:1421-7.

169. Zoghbi WA. Low-gradient "severe" aortic stenosis with normal systolic function: time to refine the guidelines? *Circulation*. 2011;123:838-40.

170. Raddatz MA, Gonzales HM, Farber-Eger E, Wells QS, Lindman BR and Merryman WD. Characterisation of aortic stenosis severity: a retrospective analysis of echocardiography reports in a clinical laboratory. *Open Heart*. 2020;7.

171. Hahn RT and Pibarot P. Accurate Measurement of Left Ventricular Outflow Tract Diameter: Comment on the Updated Recommendations for the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30:1038-1041.

172. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFevre M, Miller F, Jr. and Otto CM. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30:372-392.

173. Elze MC, Gregson J, Baber U, Williamson E, Sartori S, Mehran R, Nichols M, Stone GW and Pocock SJ. Comparison of Propensity Score Methods and Covariate Adjustment: Evaluation in 4 Cardiovascular Studies. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:345-357.