

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Estenosis aórtica severa en la vida real. Determinantes del  
manejo y pronóstico**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Hugo González Saldivar**

DIRECTORES

**Manuel Martínez-Sellés**  
**Francisco Fernández-Avilés**

Madrid, 2018

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**Estenosis aórtica severa en la vida real.  
Determinantes del manejo y pronóstico**

**TESIS DOCTORAL**

**HUGO GONZÁLEZ SALDIVAR**

**Directores:**

**Manuel Martínez-Sellés**

**Francisco Fernández-Avilés**

**Madrid, 2017**

**TÍTULO: Estenosis aórtica severa en la vida real. Determinantes del  
manejo y pronóstico.**

**DIRECTORES:**

**- PROFESOR MANUEL MARTÍNEZ-SELLÉS:**

PROFESOR ASOCIADO UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

PROFESOR TITULAR DE MEDICINA, UNIVERSIDAD EUROPEA DE MADRID.

JEFE DE SECCIÓN DEL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL

UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN DE MADRID.

**- PROFESOR FRANCISCO FERNÁNDEZ-AVILÉS:**

CATEDRÁTICO DE MEDICINA.

FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

JEFE DE SERVICIO DE CARDIOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO

GREGORIO MARAÑÓN DE MADRID

A mi Tía China.

A mis adjuntos, enfermeras y compañeros residentes de cardiología del Gregorio Marañón.

## **Agradecimientos:**

En la vida, a la familia le corresponde una importante tarea: la de ayudar tanto al progreso como a la formación del ser humano. Es decir, de construir los cimientos y la base de la sociedad como tal, ya que la familia es una sociedad. Por esta razón es sumamente importante sentir el respaldo de una familia que nos inculque buenos valores, ética y nos permita crecer como personas de bien.

Es un enorme privilegio contar con una familia que nos respalde ante los retos que la vida nos presenta, y sin duda el proyecto de tesis es un reto bastante grande, donde estas personas hacen las veces de grandes benefactores, gracias a mis queridos padres y muchas gracias a mis cansinos y amorosos hermanos.

Las parejas se mantienen unidas no solamente por el amor y el afecto incondicional que se tienen el hombre y la mujer, sino por la capacidad de superar problemas, malas situaciones y de prosperar juntos, y esta unión permite que puedan llegar a cumplir toda clase de objetivos juntos basados en el apoyo mutuo, gracias Laura por todo ello.

A los amigos, que en realidad son hermanos de diferente sangre, creando a través del tiempo y las situaciones vividas un vínculo casi tan cercano como el de nuestra familia. Gracias por el apoyo de siempre a mis queridos compañeros de residencia, Leo, Vane y Maje. Los amigos están ahí para ayudarnos, para brindarnos apoyo cuando más lo necesitamos, por ejemplo en este proyecto de tesis, gracias Lourdes.

Un agradecimiento muy especial a una persona que siempre está ahí para resolver, sugerir, mejorar, y sobre todo apoyar en cualquier duda, en proyectos como este, gracias Dr. Fernando Sarnago.

A los verdaderos responsables de esta tesis, los Profesores Manuel Martínez-Sellés y Francisco Fernández-Avilés, agradecer su exigencia, paciencia y su profesionalidad en la dirección de este trabajo.

Al Profesor Alberto Tejedor por su empuje y por sus sabios consejos, muchas gracias.

También agradecer el trabajo realizado por los investigadores del registro IDEAS, indispensable para la elaboración de esta tesis doctoral.

Y finalmente no quisiera acabar sin agradecer a los verdaderos protagonistas a los que nos debemos como médicos: nuestros queridos pacientes. Gracias por su colaboración, porque sin ellos la investigación médica no tendría sentido.

# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>	
	<b>1.1</b>	<b>Abstract</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>5</b>	
<b>3</b>	<b>LA ESTENOSIS AÓRTICA</b>	<b>6</b>	
	<b>3.1</b>	<b>Etiología</b>	<b>6</b>
	<b>3.2</b>	<b>Epidemiología</b>	<b>7</b>
	<b>3.3</b>	<b>Patogenia y fisiopatología</b>	<b>8</b>
	<b>3.3.1</b>	<b>Proceso patogénico de la estenosis aórtica</b>	<b>9</b>
	<b>3.3.2</b>	<b>Otras teorías</b>	<b>11</b>
	<b>3.3.3</b>	<b>Fisiopatología</b>	<b>12</b>
	<b>3.4</b>	<b>Manifestaciones clínicas</b>	<b>15</b>
	<b>3.4.1</b>	<b>Disnea- Insuficiencia Cardiaca</b>	<b>16</b>
	<b>3.4.2</b>	<b>Mareos-Síncope</b>	<b>16</b>
	<b>3.4.3</b>	<b>Angina de Pecho</b>	<b>17</b>
	<b>3.5</b>	<b>Exploración física y evaluación diagnóstica</b>	<b>18</b>
	<b>3.6</b>	<b>Historia natural</b>	<b>20</b>
	<b>3.7</b>	<b>Tratamiento quirúrgico</b>	<b>24</b>
	<b>3.7.1</b>	<b>Comorbilidades y riesgo quirúrgico</b>	<b>27</b>
	<b>3.8</b>	<b>Implantación transcatóter de prótesis valvular</b>	<b>29</b>
	<b>3.9</b>	<b>Valvuloplastia percutánea con balón</b>	<b>41</b>
	<b>3.10</b>	<b>Tratamiento médico conservador</b>	<b>42</b>
<b>4</b>	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>45</b>	
<b>5</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>46</b>	
<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>50</b>	
<b>7</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>58</b>	
<b>8</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>62</b>	
<b>9</b>	<b>APÉNDICE</b>	<b>63</b>	
<b>10</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>64</b>	
<b>11</b>	<b>ANEXOS (Publicaciones surgidas de esta tesis doctoral)</b>	<b>84</b>	

## 1. RESUMEN

*Antecedentes:* La estenosis aórtica (EAo) es la enfermedad valvular cardíaca más común en los países desarrollados y tiene un mal pronóstico cuando aparecen los síntomas. Según las guías de práctica clínica la sustitución valvular aórtica (SVAo) es el tratamiento de elección para la EAo severa sintomática. La implantación de válvula aórtica transcatóter (TAVI), presenta buenos resultados a corto y mediano plazo de seguimiento, por lo que cada vez más juega un papel preponderante como opción de tratamiento en los pacientes con EAo severa sintomática. A pesar de las opciones actuales, muchos de los pacientes con EAo severa sintomática son manejados con medicamentos. Nuestro objetivo fue evaluar los determinantes en el manejo y pronóstico de la EAo severa en la vida real.

*Métodos:* Registro multicéntrico (en 48 centros españoles) que incluyó a todos los adultos con EAo severa (gradiente medio  $\geq 40$  mmHg o área valvular aórtica (AVA)  $< 1$  cm<sup>2</sup> estimada por ecuación de continuidad, sin intervención valvular previa) diagnosticados por ecocardiograma transtorácico durante el mes de enero de 2014. Se registraron las características clínicas, datos ecocardiográficos, índice de comorbilidad de Charlson, así como el European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE-II). Se realizó seguimiento clínico mediante revisión de historias clínicas o contacto telefónico a los 12 meses en todos los pacientes, incluyendo estado vital y realización de intervención valvular (quirúrgica o percutánea). Se consideraron muertes de causa cardíaca las debidas a insuficiencia cardíaca, muerte súbita o infarto de miocardio.

*Resultados:* Se incluyeron un total de 726 pacientes, la edad media fue de  $77,3 \pm 10,6$  y 377 eran mujeres (51,8%). El tratamiento más frecuente fue la terapia conservadora en 468 (64,5%), seguido de la SVAo en 199 (27,4%) y TAVI en 59 (8,1%). La intervención de la válvula aórtica, fue más frecuente en pacientes manejados en hospitales terciarios con departamento de cirugía cardíaca (OR 2,7; IC del 95%: 1.8 a 4.1,  $p < 0.001$ ). Las dos razones principales para elegir el tratamiento conservador fueron la ausencia de síntomas significativos 136 (29,1%) y la presencia de comorbilidad 128 (27,4%). Durante 1 año de seguimiento 132 (18.2%) pacientes fallecieron. Las principales causas de muerte fueron la insuficiencia cardíaca 60 (45,5%) y las enfermedades no cardíacas 46 (34,9%). El pronóstico de los pacientes tratados

conservadoramente fue bueno en ausencia de síntomas significativos (supervivencia al año del 97,1%). Pero en presencia de síntomas la supervivencia del grupo tratado de forma conservadora fue significativamente inferior. La supervivencia al año en los pacientes tratados de forma conservadora, con TAVI y con SVAo fue de 76,3%, 94,9% y 92,5%, respectivamente,  $p < 0,001$ . Hasta un 32 % de los pacientes presentaban teóricamente indicación de intervención.

*Conclusiones:* En la práctica clínica de la vida real no existe uniformidad en el manejo de los pacientes con estenosis aórtica severa. La gran mayoría de los pacientes con EAo severa son tratados de forma conservadora y esta es probablemente la mejor opción en pacientes asintomáticos. Nuestros datos sugieren que los pacientes que no son manejados en hospitales terciarios (de tipo A) reciben con menos frecuencia intervenciones valvulares. Los pacientes tratados con SVAo son altamente seleccionados y tienen un perfil de bajo riesgo (evaluados por escalas como el Euroscore II o el índice de Charlson), pero su pronóstico a 1 año de seguimiento es similar a los tratados con TAVI, todo ello nos hace pensar que la TAVI es una intervención particularmente beneficiosa en pacientes con alto riesgo quirúrgico o comorbilidades.

## 1.1 ABSTRACT

*Background:* Aortic stenosis (AS) is the most common cardiac valve disease in developed countries and has a poor prognosis when symptoms appear. According to clinical practice guidelines, aortic valve replacement (AVR) is the treatment of choice for symptomatic severe AS. Transcatheter aortic valve (TAVI) implantation has good results in the short and medium term follow-up. Therefore, it plays an important role as a treatment option in patients with symptomatic severe AS. Despite current therapeutic options, many patients with symptomatic severe AS receive medical treatment alone. Our main objective was to evaluate the determinants in the management and prognosis of severe AS in real life.

*Methods:* Multicenter registry (in 48 Spanish centers) that included all adults with severe AS (mean gradient  $\geq 40$  mmHg or AVA  $< 1$  cm<sup>2</sup> estimated by continuity equation, without previous valvular intervention) diagnosed by transthoracic echocardiography during the month of January 2014. The clinical characteristics, echocardiographic data, Charlson's comorbidity index and the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE-II) were recorded. Clinical follow-up assessing vital status and valvular intervention was performed by means of medical records and phone contact in all patients. The type of valvular intervention (surgical or percutaneous) was also recorded. Deaths due to heart failure, sudden death, or myocardial infarction were considered as cardiac deaths.

*Results:* A total of 726 patients were included. Mean age was  $77.3 \pm 10.6$  and 377 were women (51.8%). The most frequent treatment was conservative therapy in 468 (64.5%), followed by AVR in 199 (27.4%) and TAVI in 59 (8.1%). Aortic valve intervention was more common in patients managed in tertiary hospitals with a department of cardiac surgery (OR 2.7, 95% CI 1.8 to 4.1,  $p < 0.001$ ). The two main reasons for choosing conservative treatment were the absence of significant symptoms in 136 patients (29.1%) and the presence of comorbidity in 128 patients (27.4%). During 1 year of follow-up, 132 (18.2%) patients died. The main causes of death were heart failure in 60 (45.5%) and non-cardiac diseases in 46 (34.9%). The prognosis of patients who received medical treatment alone was good in the absence of

significant symptoms (97.1% survival per year). However, in symptomatic patients, the survival of the conservatively treated group was significantly lower. Survival at 1 year in patients with conservative treatment compared to patients with TAVI and AVR was 76.3%, 94.9% and 92.5%, respectively,  $p < 0.001$ . Up to 32% of the patients had a theoretical indication of intervention.

*Conclusions:* In daily practice there is still no uniformity in the management of patients with severe aortic stenosis. The majority of patients with severe AS are treated conservatively, and this is probably the best option in asymptomatic patients. Our data suggest that patients who are not managed in tertiary (type A) hospitals receive less frequent valvular interventions. Patients treated with AVR are highly selected and have a low risk profile (assessed by scales such as the Euroscore II or the Charlson index), but their 1-year mortality prognosis is similar to those treated with TAVI. We can conclude that TAVI is a particularly beneficial intervention in patients with high surgical risk or comorbidities.

## 2. INTRODUCCIÓN

La estenosis aórtica (EAo) es la enfermedad valvular cardiaca más común en los países desarrollados, con una prevalencia en personas  $\geq 65$  años de 3% (1), que aumenta al 12% en los  $> 75$  años (2). La EAo severa es particularmente frecuente por encima de 75 años con una prevalencia superior al 3% (2, 3) y tiene un mal pronóstico cuando aparecen los síntomas (4). Cerca de tres cuartas partes de los pacientes ancianos con EAo severa están sintomáticos (2), por lo que la carga global de la enfermedad debido a la EAo severa en la población anciana en general es considerable. Por otra parte, se espera que la prevalencia y el impacto de la EAo severa en los recursos de salud y atención pública vayan en aumento, debido al envejecimiento de la población occidental (5). La sustitución valvular aórtica (SVAo) mejora el pronóstico y se ha propuesto como una opción incluso en pacientes con EAo severa asintomáticos (6). Además, la implantación de la válvula aórtica transcatóter (TAVI) ha surgido como una alternativa a la SVAo en pacientes sintomáticos con alto riesgo quirúrgico (7, 8). Sin embargo, los pacientes con EAo severa se tratan con frecuencia de manera conservadora (9-12), debido a varias razones que incluyen las disparidades geográficas (9), la ausencia de síntomas graves (10), la comorbilidad (11), la sobreestimación del riesgo quirúrgico (12, 13), y las preferencias del paciente (13). Los datos previos sobre la historia natural de la EAo severa en pacientes asintomáticos han mostrado una tasa de mortalidad general baja, con una tasa anual de muerte súbita por debajo del 1% (14). Por otro lado, los pacientes asintomáticos son por lo general más jóvenes y tienen menos factores de riesgo y comorbilidades que los que son sintomáticos (15), por lo tanto la influencia independiente de los síntomas en esta condición no es clara. Por otra parte, la probabilidad de permanecer libre de síntomas disminuye con el tiempo (16). En esta tesis vamos a tratar de demostrar que los pacientes con EAo severa, no son manejados de manera uniforme, si no que depende o se ve influenciado por las características del paciente y por el tipo de centro donde son atendidos; estos datos han sido publicados en la revista intercoral *American Journal of Cardiology*, en Julio 2016

### 3. LA ESTENOSIS AÓRTICA

#### 3.1. ETIOLOGÍA

Desde un punto de vista etiológico, se describen causas primarias y secundarias de EAo.

Entre las causas primarias se encuentran:

- EAo de origen congénito, que se debe a la existencia de una válvula aórtica bicúspide con calcificación superpuesta (uni o bicúspide).
- EAo degenerativa o calcificada. Es la forma más frecuente en los países desarrollados (Europa y Norteamérica).
- EAo de origen reumático. Se trata de la forma más frecuente en países de tercer mundo, acompañándose indefectiblemente de afectación valvular mitral.

Otras causas conocidas, pero mucho menos frecuentes de EAo, son las secundarias, debidas por ejemplo a enfermedades sistémicas, como ocurre en la enfermedad de Paget, la alcaptonuria o el lupus eritematoso sistémico, o en el seno de algunos desórdenes metabólicos, como en la enfermedad de Fabry. El programa *The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease* reclutó en el año 2001 de forma prospectiva a 5001 pacientes, con una edad media de  $69\pm 12$  años, de los que 1197 tenían EAo (15,17). Este trabajo proporciona datos muy fiables sobre la etiología de la EAo, y de él se desprende que la forma degenerativa aumenta con la edad, siendo más frecuente en los pacientes con enfermedad más avanzada y en los pacientes más sintomáticos (15)

Se ha observado que la localización geográfica influye enormemente sobre la frecuencia relativa de la etiología de la EAo. En Europa y en Norteamérica la principal causa es la debida a la calcificación bien de una válvula aortica tricúspide, o bien de una válvula aortica bicúspide de origen congénito. De igual modo, la prevalencia de la valvulopatía de origen degenerativo ha aumentado desde la segunda mitad del siglo pasado, en detrimento de la forma reumática (15,18).

### 3.2. EPIDEMIOLOGÍA

Con respecto a la epidemiología, y como consecuencia del progresivo envejecimiento de la población en el mundo occidental, al igual que ocurre en España la EAo se ha convertido en la valvulopatía más prevalente. La prevalencia y gravedad de esta entidad aumentan con la edad (19), constituyendo un verdadero problema de salud pública (14). Es, después de la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica, la enfermedad cardiovascular más frecuente en Europa y Norteamérica (20), y es responsable de unas 50.000 sustituciones valvulares anuales en Estados Unidos (14), en donde es también la segunda causa de indicación de cirugía cardíaca (21). Afecta más a hombres que a mujeres (18), y no se han descrito diferencias significativas entre la población afroamericana, hispana o blanca (22).

La esclerosis aórtica, precursora de la EAo calcificada, se ha encontrado hasta en un 26% de la población general mayor de 65 años (23). La prevalencia de la EAo en este grupo de edad oscila entre el 2 y el 7%, lo que la convierte en la lesión valvular más frecuente diagnosticada en pacientes ancianos (3,17,24). La prevalencia de la EAo severa en los pacientes octogenarios puede alcanzar el 13% (24), y su tratamiento quirúrgico puede llegar a suponer un 60-70% de las cirugías cardíacas en este grupo de edad (25).

Puede encontrarse diferencias en la incidencia según las modalidades de diagnóstico ETT (Ecografía transtorácica) vs TAC (Tomografía axial computarizada), y es probable que la menor sensibilidad de la ETT en comparación con la TAC diese lugar a un mayor número de sujetos con esclerosis aórtica sin ser detectados al inicio. A pesar de que la falta de un estándar de diagnóstico hace que la comparación directa sea difícil, basados en la TAC la válvula aórtica calcificada y el diagnóstico ecocardiográfico de esclerosis aórtica parece representar el mismo proceso de la enfermedad. El uso del TAC para el diagnóstico de esclerosis aórtica conduciría a una mayor prevalencia (26)

### 3.3. PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

La esclerosis aórtica se define, desde un punto de vista ecocardiográfico, por el hallazgo de un engrosamiento valvular focal, típicamente en el centro de la valva, que conserva una movilidad y unos parámetros hemodinámicos valvulares normales (entendiendo esta última definición como una velocidad de jetaórtico  $\leq 2,5$  m/seg), siendo frecuente la detección de un soplo sistólico a la auscultación cardiaca (14). Considerada durante mucho tiempo consecuencia inevitable del envejecimiento (3,23) la esclerosis aórtica carecía, hasta hace poco, de relevancia clínica. Esta entidad, que suele cursar clínicamente de forma asintomática, asocia un incremento de la morbi-mortalidad, independiente de la presencia de factores de riesgo cardiovascular. La presencia de esclerosis aórtica en pacientes sin diagnóstico de enfermedad coronaria previa se relacionó con un incremento del 40% del riesgo de sufrir un infarto de miocardio y del 50% de muerte cardiovascular (27). En otro estudio prospectivo que incluyó casi 2.000 pacientes ancianos, los que tenían esclerosis aórtica presentaron una probabilidad de desarrollar un evento coronario nuevo 1,8 veces mayor que aquellos que no la tenían (28). Estos hallazgos se han reproducido también en estudios observacionales más recientes (29). A pesar de estos datos, no está del todo aclarado el mecanismo por el que la esclerosis aórtica asocia este mal pronóstico, habiéndose propuesto que esta entidad podría tratarse en realidad de un marcador subrogado de inflamación y enfermedad aterosclerótica subyacente (14). Así, algunos estudios han asociado la esclerosis aórtica con la disfunción endotelial (30) y la resistencia plaquetaria al óxido nítrico, lo que implicaría por tanto la predisposición a desarrollar fenómenos trombóticos y podría predisponer a la calcificación valvular(31,32).

La progresión de la esclerosis aórtica a EAO ha sido tratada en varios estudios. El mayor realizado hasta la fecha, de carácter prospectivo, incluyó a más de 2.000 pacientes con esclerosis aórtica, de los que el 16% desarrolló EAO, que fue de carácter leve en el 10,5%, moderada en el 3%, y grave en el 2,5%. El tiempo medio desde que se diagnosticó la esclerosis aórtica hasta que progresó a EAO fue de 8 años (33)

Si bien es cierto que la progresión de esclerosis aórtica a EAO afecta a una pequeña proporción de pacientes, en términos globales este pequeño porcentaje supone que se vean afectados un gran número de pacientes, y este número no hace si no aumentar al aumentar el periodo de seguimiento. Es por ello, y por la elevada morbimortalidad que conlleva, por lo que

los pacientes diagnosticados de esclerosis aórtica deben tener un seguimiento clínico estrecho, con evaluaciones periódicas y seriadas (33)

### **3.3.1. Proceso patológico de la EAo**

La EAo degenerativa y la arterioesclerosis comparten algunos factores de riesgo, como son la edad avanzada, el sexo masculino, la hipertensión arterial, la dislipemia (especialmente la elevación de lipoproteína (a y LDL), y el tabaquismo (23,27). En consecuencia, y especialmente en edades avanzadas, es frecuente que los pacientes con EAo estén afectados también de otras enfermedades vasculares arterioescleróticas, pues ambos se deben a procesos inflamatorios y de disfunción endotelial (14,34).

La progresión de la EAo se debe a un proceso inflamatorio activo en el que intervienen múltiples vías de señalización celular, y caracterizado por el depósito de lipoproteínas, inflamación crónica y formación ósea a nivel valvular (32, 35-39). Por todo ello, quizás, el término de EAo degenerativa no sea el más apropiado (15,18)

Desde un punto de vista anatomopatológico, las lesiones iniciales de la esclerosis aórtica aparecen como lesiones focales subendoteliales, sobre la superficie aórtica de las cúspides, en las que el flujo es más turbulento (40). Se piensa que estas lesiones, que también se extienden hacia la capa fibrosa subyacente, son consecuencia de erosiones endoteliales secundarias al mayor estrés mecánico al que está sometida la zona de flexión de la valva. Se produce un importante acúmulo de lipoproteínas aterogénicas, especialmente LDL y lipoproteína (a), produciéndose fenómenos de oxidación de LDL, infiltrado de células inflamatorias y procesos de calcificación microscópica (14,35, 41-43). Por todo ello, esta patología comparte ciertas similitudes con las placas de ateroma.

La importancia del colesterol en el inicio del desarrollo de la enfermedad valvular subraya la importancia de la disfunción endotelial en la patogenia de este proceso. El LDL, a través de la inactivación de la sintasa endotelial del óxido nítrico, contribuye de forma fundamental al desarrollo de un estado de oxidación anormal (44,45). Las LDL que han sido modificadas por oxidación tienen propiedades proinflamatorias y estimulantes del crecimiento, son posteriormente atrapadas por los macrófagos, convirtiéndose en células espumosas, análogas a las de las lesiones ateroscleróticas (46). Distintos estudios han demostrado que las células inflamatorias son el tipo celular predominante en las lesiones iniciales, especialmente macrófagos (47) y linfocitos T (48-50), que infiltran el subendotelio, depositándose en el

mismo, y liberando citoquinas proinflamatorias como TGF- $\beta$ 1 (transforming growth factor  $\beta$ 1) o IL-1 (interleukina-1, citoquina proinflamatoria que se relaciona con un aumento en la producción local de metaloproteínas de la matriz extracelular). Toda esta actividad, y las reacciones asociadas, desorganizan la matriz extracelular (14), consecuencia del desequilibrio en la expresión de metaloproteinasas (40), sus inhibidores, catepsinas, colágeno, y elastina. A nivel de la capa fibrosa, algunos fibroblastos se diferencian hacia miofibroblastos (14). Eventualmente, se produce un aumento de la expresión de proteínas relacionadas con la formación ósea a nivel de la matriz, resultando en una diferenciación osteoblástica de las células del intersticio valvular, dando lugar a nódulos de calcificación que se han relacionado también con la adquisición, por parte de dichos miofibroblastos de un fenotipo de carácter osteoblástico (35). En esta diferenciación osteogénica intervienen múltiples vías de señalización que expresan RunX2 (35,36,51) osteoprotegerina, aumento de fosfatasa alcalina, calcio sérico y niveles de fosfato, proteínas fundamentales relacionadas con la formación ósea y la calcificación vascular (39), como lo es también la proteína BMP-2 (bone morphogenic protein-2), que igualmente se encuentra en estas lesiones de las válvulas aórticas (52).

Por último, el desarrollo de estrés oxidativo, además de favorecer la activación de vías específicas de señalización celular implicadas en el remodelado de la matriz valvular, promueve también la diferenciación de los miofibroblastos hacia un fenotipo osteoblástico (32) En consecuencia, estas vías de señalización se consideran potenciales objetivos terapéuticos para intentar controlar la progresión de la enfermedad (53).

En estas lesiones, además, se han identificado los principales componentes del sistema renina-angiotensina, como son la enzima convertidora de angiotensina (ECA), la angiotensina II y el receptor tipo 1 de la angiotensina II (54,55) que se relacionan con el aumento de la captación de LDL en las lesiones ateroscleróticas y la promoción del infiltrado inflamatorio (56), además de sus conocidos efectos profibróticos (55).

Los principales hallazgos histopatológicos se recogen en la Tabla 1.

**Tabla 1. Principales hallazgos histopatológicos descritos en las valvas de los pacientes con estenosis aórtica.** Adaptado de Freeman R. *Circulation*. 2005. (14)



Cuando la enfermedad progresa se aprecia formación ósea (36). Todo ello, en resumen, provoca un aumento del grosor y rigidez valvular, originando la estenosis valvular, que produce un mayor estrés mecánico a la salida de la sangre a través del orificio valvular, desencadenando en consecuencia una mayor disfunción endotelial, cerrando el círculo vicioso de la enfermedad.

### 3.3.2. Otras teorías

Algunos autores sugieren que el proceso de calcificación no se explica únicamente en base a un proceso inflamatorio, proponiendo la intervención de las denominadas nanopartículas calcificantes auto-replicativas, que se relacionarían con nanobacterias (58-60), y que han sido detectadas en válvulas calcificadas de pacientes con EAo (60)

Por último, y con respecto a la hipótesis genética, hasta la fecha no existen estudios de heredabilidad para la EAo calcificada, dada la dificultad para recabar los datos familiares en una enfermedad que se desarrolla en etapas avanzadas de la vida (56). Sí se han llevado a cabo algunos estudios epidemiológicos, como el realizado por Le Gal et al en el Finisterre francés, en el que los autores encontraron en esta región un agrupamiento geográfico de pacientes que se sometieron a una sustitución valvular por EAo (61). En otro estudio realizado también en el noroeste de Francia, se encontraron hallazgos similares, identificándose varias familias con varios miembros afectados, sugiriendo una agregación familiar de la enfermedad (62). Sin

embargo, estos estudios por sí solos no demuestran si este agrupamiento geográfico responde a la herencia genética o a factores ambientales compartidos.

Además, no está del todo clara la existencia de genes asociadas con la EAo, al no estar claro que haya genes responsables del desarrollo del proceso patológico, o bien que éste tenga lugar a través de factores de riesgo clásicos. Un ejemplo son los polimorfismos de los genes de las apolipoproteínas, responsables de la alteración de los lípidos sanguíneos y por tanto de la carga lipídica del individuo, pero que también son reconocidos como factores de riesgo para la EAo (56). Por otro lado, se han identificado mutaciones específicas del gen NOTCH1 como causantes, en varias familias, de enfermedad valvular aórtica con importante calcificación (63). El factor transcripcional NOTCH1 regula la diferenciación osteogénica (NOTCH1 reprime la actividad de Runx2, que es un regulador crítico en el desarrollo de la actividad osteoblástica), y el desarrollo valvular. De este modo, las mutaciones del gen podrían incrementar la formación de osteoblastos y promover la calcificación (40). Sin embargo, habría que puntualizar el hecho de que hasta la fecha se ha estudiado únicamente un pequeño grupo de pacientes, y se desconoce la medida en que las variantes del gen NOTCH1 contribuyen al desarrollo de EAo en la población general (56,57). La hipótesis más plausible actualmente sostiene la coexistencia de una predisposición genética y unos factores medioambientales determinados que, en conjunto, crean un sustrato biológico propenso a la calcificación valvular.

### **3.3.3. Fisiopatología**

El área efectiva de apertura de la válvula aórtica oscila entre 3 y 4 cm<sup>2</sup> en individuos sanos. A medida que se desarrolla la EAo, la velocidad anterógrada permanece normal, apareciendo un pequeño gradiente transvalvular. Esta situación cambia cuando el área valvular disminuye por debajo de la mitad de lo normal. La esclerosis aórtica se caracteriza por la calcificación valvular en ausencia de gradiente relevante. Hablamos de EAo establecida cuando la velocidad del jetaórtico en una válvula anormal es al menos de 2,6 m/seg. Consecuencia de la progresión e instauración de la EAo, se establece una obstrucción a la eyección ventricular izquierda, condicionando por tanto la aparición de un gradiente transvalvular durante la sístole, con el consiguiente aumento también de la presión sistólica intraventricular. Como mecanismo adaptativo, dado que la progresión de la enfermedad es lo suficientemente lenta como para permitir la instauración del mismo, se produce un aumento del grosor y la masa ventricular (hipertrofia ventricular), de carácter concéntrico. Este proceso pretende mantener un estrés

parietal dentro de la normalidad, siguiendo la ley de Laplace. Gracias a esta adaptación, se consigue mantener un gasto cardiaco adecuado durante mucho tiempo. Sin embargo, y consecuencia de la hipertrofia ventricular, se produce una disminución importante de la reserva coronaria a nivel subendocárdico. Por ello, se ha sugerido que la hipertrofia ventricular es en realidad una respuesta maladaptativa en lugar de un mecanismo compensador (64), pues si bien es cierto que el aumento del grosor parietal podría ser beneficioso al disminuir la tensión parietal, la hipertrofia ventricular podría asociar consecuencias cardiacas negativas, como disfunción sistólica e insuficiencia cardiaca, tal y como demuestra un estudio que incluyó 137 pacientes con EAo grave sintomática (edad  $69 \pm 10$  años) en el que se encontró que cuanto mayor era la masa ventricular izquierda, menor era la fracción de eyección, y mayor era también la probabilidad de desarrollar insuficiencia cardiaca, independientemente de la gravedad de la EAo (65).

A medida que progresa la estenosis valvular y por tanto la hipertrofia ventricular, el ventrículo izquierdo se hace cada vez menos distensible, lo cual hace que aumenten las presiones de llenado y disminuya el llenado diastólico, incluso aunque el tamaño de la cavidad ventricular permanezca dentro de la normalidad. La alteración de la función diastólica es especialmente importante en estos pacientes, condicionando y contribuyendo sobremanera al inicio de los síntomas (66). Además, como consecuencia de la fibrosis intersticial, puede persistir incluso después de solucionar la estenosis valvular. En este sentido, los pacientes ancianos tienen un mayor empeoramiento de la función diastólica que pacientes más jóvenes para un grado similar de EAo (67). El aumento de las presiones de llenado ventricular se transmite también retrógradamente, afectando a la aurícula izquierda, que termina por dilatarse, siendo más propensa a desarrollar arritmias. La pérdida de la contracción auricular efectiva, como ocurre por ejemplo en el contexto de la fibrilación auricular, puede precipitar un deterioro clínico rápido e importante en estos pacientes.

Con el tiempo se producen dilatación y disfunción ventricular, condicionando una disminución del volumen latido y del gasto cardiaco. Como resultado, aumentan aún más la presión auricular izquierda y la presión capilar pulmonar, dando lugar a hipertensión pulmonar. La existencia de isquemia subendocárdica por alteración de la reserva coronaria, con la consiguiente instauración de fibrosis e incluso aparición de zonas a o disquinéticas, puede contribuir también al empeoramiento de la función ventricular.

A pesar de todo ello, casi el 70% de los pacientes ancianos con EAo tienen una fracción de eyección ventricular izquierda conservada, siendo la disfunción diastólica el principal condicionante de su situación funcional. El pronóstico de estos pacientes depende sobre todo de la función ventricular. Un estudio que incluyó 48 pacientes con edad  $\geq 62$  años con insuficiencia cardiaca congestiva y EAo no operada, de los que el 63% tenían fracción de eyección conservada, demostró que el peor pronóstico lo presentaban aquellos pacientes con disfunción sistólica, y que los pacientes con disfunción diastólica, por su parte, tenían peor pronóstico que aquellos sin disfunción ventricular (68).

En pacientes con EAo y función sistólica ventricular conservada, los síntomas no suelen aparecer hasta que el área valvular es menor de  $1 \text{ cm}^2$ , la velocidad del jetaórtico supera los  $4 \text{ m/seg}$ , y/o el gradiente medio transvalvular es mayor de  $40 \text{ mmHg}$ . Sin embargo, muchos pacientes no desarrollan síntomas hasta que la estenosis valvular es aún más grave, y otros, en cambio, presentan síntomas con menor grado de estenosis valvular, como ocurre en el caso de que coexista insuficiencia valvular aórtica. La gravedad de la estenosis se determina por la estimación ecocardiográfica de la velocidad del jetaórtico, del gradiente transvalvular medio y del área valvular aórtica (Tabla 2). Sin embargo, debido a que el inicio de los síntomas no se corresponde con los mismos valores en todos los pacientes, no hay unos puntos de corte absolutos que aisladamente definan la severidad.

**Tabla 2. Clasificación de la Estenosis Aórtica según su gravedad.** Adaptado de Nishimura RA, et al. (69)

	Leve	Moderada	Grave
Área valvular ( $\text{cm}^2$ )	$> 1,5$	1-1,5	$< 1$
Gradiente medio de presión (mmHg)	$< 25$	25-40	$> 40$
Velocidad del jet aórtico. ( $\text{m/seg}^2$ )	$< 3$	3-4	$> 4$

### 3.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La importancia de la EAO estriba en su alta prevalencia y en su importancia desde el punto de vista clínico, pues es un predictor independiente de mortalidad en la población general (69) y en los pacientes con insuficiencia cardíaca (70), existiendo una clara relación entre la severidad de la EAO y el pronóstico.

Habitualmente, el paciente con EAO permanece asintomático durante mucho tiempo a pesar del desarrollo progresivo de la obstrucción y el consiguiente aumento de presión intraventricular. Sin embargo, existe una gran variabilidad de unos pacientes a otros en lo referente a la relación entre el grado de obstrucción valvular y los síntomas. Tradicionalmente se ha considerado que el inicio de los síntomas confiere un pronóstico muy desfavorable a esta entidad (71), si bien el pronóstico puede ser igualmente desfavorable en ausencia de síntomas en pacientes con EAO muy severas (72). La aparición de los síntomas depende en gran medida del nivel de actividad física del paciente, por lo que puede ser difícil de determinar en ancianos, en los que la actividad física suele reducirse de forma más o menos marcada, bien de forma espontánea, bien consecuencia de enfermedades concomitantes, disminución de la movilidad, o también como mecanismo de adaptación para evitar su aparición. Por ello, cualquier disminución de la capacidad de ejercicio debe ser valorada de forma cuidadosa (73). Además, una correcta valoración de la sintomatología puede verse dificultada en pacientes ancianos por el deterioro cognitivo.

Clásicamente se distinguen tres síntomas relacionados con la EAO, que normalmente aparecen en relación con el esfuerzo:

- Disnea
- Síncope o mareos
- Angina

La aparición de disnea, angina o síncope marca un punto de inflexión en el curso de la enfermedad, con una esperanza de vida que puede ser inferior a 2 años (74). Los pacientes que tienen 80 ó más años tienen un pronóstico incluso peor, con una esperanza de vida en torno a un año (75).

La muerte súbita, por su parte, es una causa frecuente de fallecimiento en pacientes sintomáticos (20), apareciendo también en aproximadamente el 1% de los pacientes asintomáticos cada año (76)

### **3.4.1. Disnea e insuficiencia cardiaca**

La disnea es el síntoma más común en los pacientes con EAo, generalmente de esfuerzo. Se trata muchas veces de un síntoma al que pueden contribuir otras patologías frecuentes en el anciano, como son las enfermedades pulmonares crónicas o la obesidad (73). En la aparición y desarrollo de la disnea y la insuficiencia cardiaca pueden intervenir la disfunción diastólica y la incapacidad ventricular para aumentar el gasto cardiaco durante el ejercicio debido a la obstrucción valvular al flujo. La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, por su parte, no es muy frecuente. Una vez establecida la insuficiencia cardiaca, la sintomatología predominante puede incluir sensación de fatigabilidad con mínimos esfuerzos, debilidad, así como otros signos y síntomas de bajo gasto. El cansancio, más que la disnea, puede ser el indicador de mala tolerancia al esfuerzo en aquellos pacientes con actividad física reducida.

Como se ha comentado previamente, el desarrollo de arritmias auriculares rápidas puede conducir a un rápido deterioro clínico debido a la pérdida de la contracción auricular y a que la taquicardia limita el llenado diastólico ventricular.

### **3.4.2. Mareos y síncope**

Estos síntomas se relacionan con una insuficiente perfusión cerebral, que podría explicarse por varios mecanismos, entre los que se incluyen los siguientes:

- La vasodilatación inducida con el ejercicio puede provocar hipotensión arterial en presencia de una obstrucción al flujo con gasto cardiaco fijo.
- Disminución del gasto cardiaco, en los casos en que la función ventricular izquierda esté deprimida.
- Aparición de arritmias auriculares, como la fibrilación auricular, por la pérdida de la contracción auricular al llenado ventricular y por el acortamiento del tiempo de llenado diastólico ventricular. Las arritmias ventriculares son poco frecuentes.
- Aparición de una bradiarritmia transitoria, bien durante los esfuerzos, o inmediatamente después de los mismos.
- Alteraciones en la respuesta barorreceptora, condicionando un inadecuado e insuficiente aumento de la presión arterial en determinadas circunstancias.

En ancianos con enfermedad cerebrovascular concomitante la isquemia cerebral transitoria puede contribuir también a la aparición de mareos o síncope.

### **3.4.3. Angina de pecho**

Dos tercios de los pacientes con EAo grave presentan angina de esfuerzo, encontrándose enfermedad coronaria subyacente hasta en la mitad de estos pacientes (77).

En el resto de pacientes, la angina se debe a la hipertrofia ventricular izquierda, que puede condicionar la aparición de isquemia miocárdica por distintos mecanismos (35, 79-81)

- Reducción de la reserva de flujo coronario.
- Compresión de las arterias coronarias intramiocárdicas, a lo que contribuyen una contracción y una relajación miocárdica alteradas.
- Disminución del tiempo de perfusión coronaria durante la diástole, en caso de taquicardia.
- Incremento de la demanda de oxígeno resultante del aumento de la masa ventricular.

En cuanto al pronóstico una vez que aparecen los síntomas incluso leves, la supervivencia es escasa, a no ser que se alivie la obstrucción al flujo de salida. Las curvas de supervivencia derivadas de estudios retrospectivos antiguos muestran que el intervalo desde el comienzo de los síntomas hasta el momento de la muerte es aproximadamente 2 años en los pacientes con insuficiencia cardiaca, de 3 años en aquellos con síncope, y de 5 años en aquellos con angina. Las series más recientes han confirmado este mal pronóstico, con una supervivencia media de solo 1 a 3 años después del comienzo de los síntomas. Entre los pacientes con EAo grave, el pronóstico es peor cuando el ventrículo izquierdo ha fracasado y el gasto cardiaco y el gradiente transvalvular son bajos. El riesgo de muerte súbita es alto en pacientes con EAo grave sintomática, de manera que estos pacientes se deben intervenir en la brevedad posible. (82)

### 3.5. EXPLORACIÓN FÍSICA Y EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA.

La auscultación típica de la EAo comprende un soplo sistólico en el segundo espacio intercostal derecho irradiado hacia el borde esternal izquierdo y hacia el ápex, o escuchado directamente en el ápex. El soplo es prácticamente la norma en pacientes ancianos con EAo moderada y grave, y se escucha en el 95% de los ancianos con EAo leve. En un estudio con pacientes ancianos con EAo se detectó este soplo en todos los pacientes con EAo moderada y grave, y en el 95% de los ancianos con EAo leve (83). Sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y EAo grave, como consecuencia de un gasto cardiaco disminuido, este soplo puede ser más débil de lo habitual o incluso estar ausente.

En cuanto a la irradiación del soplo sistólico a carótidas, ésta no diferencia entre EAo grave y moderada en ancianos. La presión de pulso también puede ser normal, aunque también puede ser más bien amplia que estrecha, sobre todo en ancianos con EAo grave debido a la pérdida de la elasticidad. Por último, el borramiento del segundo tono tampoco diferencia en ancianos entre EAo moderada y grave (83,84)

El ecocardiograma es la herramienta fundamental en la evaluación diagnóstica de la EAo, al aportar información anatómica de la válvula y de la extensión de la calcificación. A diferencia de la EAo de origen reumático, en la EAo calcificada no existe fusión comisural ni afectación y desestructuración valvular mitral reumática acompañante (85).

La medición de la velocidad anterógrada del jetaórtico, del gradiente de presión medio transvalvular y el área valvular mediante ecuación de continuidad (14), permiten determinar y cuantificar de forma fiable la gravedad de la EAo. A la hora de realizar la evaluación hemodinámica de esta valvulopatía, deben tenerse en cuenta algunos factores como la hipertensión arterial, que puede infraestimar la verdadera gravedad de la EAo (86-88) al disminuir el gradiente transvalvular. De igual modo, la disminución de la distensibilidad arterial sistémica, que acompaña a la hipertensión arterial, contribuye también al aumento de la poscarga y puede contribuir al deterioro de la función ventricular izquierda, por lo que igualmente debería tenerse en cuenta en la evaluación de estos pacientes, tanto con fines diagnósticos como terapéuticos (89).

En la valoración de la gravedad de la EAo, la ecocardiografía doppler y el cateterismo cardiaco presentan una concordancia superior al 95%. El ecocardiograma, además, proporciona

información muy valiosa referente a la función sistólica y diastólica y al aumento de los espesores parietales propios de la hipertrofia ventricular. También aporta información sobre la existencia de otras alteraciones asociadas frecuentemente con la EAo como la dilatación aórtica, la afectación valvular mitral o la hipertensión pulmonar. En consecuencia, el seguimiento ecocardiográfico de estos pacientes es fundamental, dependiendo la frecuencia del mismo de la gravedad de la estenosis o la aparición de síntomas o cambios en la exploración física. Así, las guías de práctica clínica recomiendan la realización de un ecocardiograma anual en pacientes asintomáticos con EAo grave, cada 1 ó 2 años en pacientes con EAo moderada, y de 3 a 5 años en pacientes con EAo leve (69)

El cateterismo cardiaco permite medir el gradiente transvalvular. Su indicación se reserva para aquellos casos, poco frecuentes, en los que la ecocardiografía no es diagnóstica, o bien existe discrepancia entre los datos clínicos y ecocardiográficos. La coronariografía está indicada antes de la cirugía valvular para determinar si es necesario realizar en el mismo acto quirúrgico cirugía de derivación coronaria (14).

La TAC multicorte y la cardio-resonancia magnética son técnicas que se están incorporando al estudio de la EAo, aunque no se utilizan de forma rutinaria en la práctica clínica. La TAC multicorte obtiene imágenes anatómicas del orificio valvular, aunque no proporciona información sobre el área valvular efectiva o el gradiente transvalvular que sea comparable a la obtenida por ecocardiografía (90). Sin embargo, sí que es mejor que la ecocardiografía para cuantificar el contenido de calcio a nivel valvular y aórtico (91). La cardio-resonancia magnética, por su parte, obtiene imágenes anatómicas del orificio valvular, proporcionando también información hemodinámica sobre los flujos valvulares (92). Tanto la TC multicorte como la cardio-resonancia magnética aportan una información anatómica más precisa que la ecocardiografía sobre la aorta (91).

### 3.6. HISTORIA NATURAL.

Durante el desarrollo y progresión de la EAo, al principio el gradiente transvalvular es mínimo, y sólo empieza a ser importante cuando el área valvular disminuye por debajo de la mitad de lo normal. En consecuencia, la historia natural de la EAo implica un periodo inicial más o menos prolongado caracterizado porque el paciente se encuentra asintomático, con muy baja mortalidad. El estudio hemodinámico realizado durante años en estos pacientes, demuestra la existencia de una progresión significativa de la enfermedad, inicialmente silente, en muchos casos. Consecuencia de dicha progresión, se produce una disminución en el área valvular aórtica, con el consiguiente aumento de gradiente de presión transvalvular. Las recomendaciones actuales indican el recambio valvular en el momento en que aparecen los síntomas (69), ya que se asume que el pronóstico de los pacientes sintomáticos no tratados es malo (76).

La velocidad de progresión de la estenosis valvular es similar en numerosos estudios, si bien hay que tener en cuenta que ésta varía ampliamente de forma individual en cada paciente. Por ello, la posibilidad de realizar una predicción individual fiable es enormemente difícil. En general, se puede afirmar lo siguiente (26):

- El aumento medio del gradiente de presión transvalvular sistólico varía entre 4 y 7 mmHg por año, si bien este aumento puede alcanzar los 15-19 mmHg por año en algunos pacientes.
- El área valvular disminuye de media 0,1 cm<sup>2</sup> por año. Algunos pacientes tienen una progresión menor o incluso no la tienen, y otros progresan más rápidamente.
- La velocidad del jet aórtico aumenta como promedio 0,3 m/seg por año.

La importancia de la realización de ecocardiografías de forma seriada no radica únicamente en la medición del área valvular o de parámetros hemodinámicos como el gradiente de presión transvalvular, ya que no han demostrado tener utilidad clínica en pacientes asintomáticos, pues no determinan el momento adecuado para realizar el recambio valvular. Sin embargo, la ecocardiografía seriada también proporciona información valiosa sobre la función ventricular izquierda, así como de posibles lesiones asociadas, que sí pueden influir en la toma de decisiones.

El pronóstico clínico en pacientes asintomáticos con EAo es difícil de precisar. Estudios sobre la historia natural de la EAo en pacientes asintomáticos han demostrado una baja tasa de mortalidad global, con una tasa de muerte súbita anual menor del 1% (14). Los pacientes con EAo severa que se encuentran asintomáticos suelen ser más jóvenes y con menos factores de riesgo y comorbilidades que los pacientes sintomáticos (15).

La progresión de la lesión valvular y el momento de inicio de los síntomas varían de unos pacientes a otros. En un estudio de pacientes con EAo leve o moderada (velocidad del jet aórtico entre 2,5 y 4 m/seg; edad  $58 \pm 19$  años), la probabilidad de permanecer asintomático fue del 95% al año, y del 60% a los 5 años (93). Entre los pacientes que se encontraban inicialmente en el subgrupo con menor gravedad hemodinámica, el 19% presentaba síntomas al finalizar el seguimiento; por eso es tan importante realizar una monitorización clínica estrecha en cualquier paciente con EAo asintomático, independientemente de la gravedad de la lesión valvular en el diagnóstico inicial. En este trabajo, la extensión de la calcificación valvular se asoció de manera significativa con la supervivencia o el inicio de los síntomas (94).

La incidencia de aparición de síntomas en pacientes asintomáticos aumenta con la velocidad del jet aórtico, siendo del 38% a los 2 años, y del 79% a los 3 años en pacientes con una velocidad mayor de 4 m/s (95). La supervivencia libre de síntomas en pacientes asintomáticos con una velocidad del jetaórtico superior a 5 m/s (edad  $67 \pm 15$  años) es del 64%, 36%, 25%, 12% a 1, 2, 3 y 4 años respectivamente, y del 44%, 25%, 11% y 4% en el mismo periodo de tiempo en los pacientes que tenían una velocidad del jet aórtico mayor de 5,5 m/s (edad  $66 \pm 15$  años). El rápido deterioro funcional de los pacientes con EAo muy grave (entendiéndose como tal una velocidad del jetaórtico superior a 5 m/s) ha hecho que algunos autores (72), e incluso las guías de práctica clínica (69), recomienden considerar la SVAo (indicación clase IIa; nivel de evidencia C) en el subgrupo de pacientes asintomáticos con función ventricular izquierda conservada, bajo riesgo quirúrgico y uno o más de los siguientes: EAo grave con velocidad pico  $>5.5$  m/s, o calcificación valvular severa y una progresión de velocidad pico  $>0.3$  m/s anual.

Existe controversia sobre si es posible identificar de forma eficaz a los pacientes que están en alto riesgo de presentar una rápida progresión hemodinámica. La mayoría de los estudios realizados con tal fin se basan en análisis retrospectivos, existiendo discrepancias en los

resultados obtenidos. En la Tabla 3 se enumeran los factores clínicos que pueden tener importancia en esta progresión.

**Tabla 3. Factores clínicos asociados con la progresión hemodinámica de la Estenosis Aórtica.**

Adaptado de Freeman R. (14)

• <b>Edad avanzada</b>	• Insuficiencia renal
• <b>Sexo masculino</b>	• Área valvular aórtica inicial
• <b>Diabetes Mellitus</b>	• Historia de cardiopatía isquémica
• <b>Hipercolesterolemia</b>	• Masa ventricular izquierda
• <b>Elevación de LDL</b>	• Calcificación valvular mitral
• <b>Tabaquismo</b>	• Hipercalcemia
• <b>Índice de masa corporal aumentado</b>	• Aporte de suplementos de calcio

Por otro lado, hay otros estudios, prospectivos, que han intentado identificar factores de riesgo de progresión en pacientes asintomáticos (79, 96-98)

Existen estudios que de manera específica analizan factores hemodinámicos predictores de progresión de la EAo:

- En la Universidad de Washington se estudió de forma prospectiva mediante ecocardiografía y ergometría anual a 123 pacientes asintomáticos (edad media  $63\pm 16$  años) con EAo, con una velocidad del jet aórtico superior a 2,5 m/seg. Se concluyó que eran predictores de progresión hemodinámica y pronóstico clínico la velocidad del jet aórtico, la tasa de variación en la velocidad del jet y el estatus funcional. (96)
- En el Hospital General de Viena también de manera prospectiva se estudió a 126 pacientes asintomáticos (edad media  $60\pm 18$  años) con EAo grave (velocidad del jetaórtico  $\geq 4$  m/seg). La extensión de la calcificación valvular fue el único predictor independiente del pronóstico en estos pacientes. (97)
- En la Clínica Mayo se estudió de manera retrospectiva a 622 pacientes asintomáticos (edad media  $72\pm 11$  años) con EAo grave (velocidad del jetaórtico  $\geq 4$  m/seg, con área valvular aórtica media de 0,9 cm<sup>2</sup>). El área valvular aórtica y la hipertrofia del ventrículo izquierdo fueron predictores independientes del desarrollo de síntomas. (76)

El péptido natriurético de tipo B (BNP) también se ha propuesto como marcador de gravedad de la enfermedad en pacientes asintomáticos (99,100), en los que podría ayudar

también a discriminar entre una tolerancia normal a los esfuerzos y la presencia de síntomas precoces de insuficiencia cardíaca. Asimismo, podría tener utilidad como predictor de desarrollo de síntomas (101,102)

El inicio de los síntomas en los pacientes ancianos con EAo puede ser difícil de diagnosticar, al tener muchas veces una actividad física reducida, consecuencia del hecho de que coexisten comorbilidades y limitación de la movilidad. Por ello, además de valorar la aparición de los síntomas clásicos, es necesario prestar atención a otros aspectos, como la disminución de la tolerancia a los esfuerzos. La aparición de síntomas, según las recomendaciones actuales, es indicación de sustitución valvular (69) dado que el pronóstico de los pacientes sintomáticos no tratados quirúrgicamente es malo (74, 76). Además, los pacientes sintomáticos que se someten a cirugía de sustitución valvular aórtica tienen una supervivencia media postoperatoria similar a la de su grupo de edad (103).

### 3.7. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

La sustitución valvular aórtica (SVAo) constituye el tratamiento quirúrgico de la EAo. Esta intervención consiste en la realización de una esternotomía media y posterior instauración de un *by-pass* cardio-pulmonar, para explantar la válvula nativa estenótica y sustituirla por una prótesis valvular. Las indicaciones para la cirugía son las que figuran en la siguiente tabla (69) (tabla 4).

---

**Tabla 4. Indicaciones clase I de sustitución valvular aórtica en EAo.** Adaptado de Nishimura RA. (69)

- 
- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Pacientes sintomáticos con EAo grave (nivel de evidencia B)</b></li></ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Pacientes con EAo grave que precisen cirugía de bypass coronario, de la aorta o de otras válvulas cardiacas (nivel de evidencia C)</b></li></ul>                 |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Pacientes con EAo grave y disfunción sistólica del VI (función ventricular izquierda &lt;50%) no debida a otra causa (Nivel de evidencia C)</b></li></ul>        |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Pacientes asintomáticos con EAo grave que presenten síntomas en ejercicio claramente relacionados con la estenosis valvular (nivel de evidencia C)</b></li></ul> |
- 

El status preoperatorio de los pacientes ancianos con EAo suele ser peor que el de los pacientes más jóvenes. La comorbilidad no cardiológica más frecuentemente diagnosticada en el *Euro Heart Survey* fue la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que afecta hasta al 15% de los paciente (17). En los pacientes mayores de 75 años con EAo grave sintomática, hasta el 44% de los pacientes tienen al menos una comorbilidad no cardiológica. La edad y la comorbilidad determinan el riesgo operatorio y la esperanza de vida, que tienen implicaciones importantes en la toma de decisiones. Estos factores condicionan que la mortalidad intrahospitalaria sea mayor, oscilando entre un 5 y un 18% según distintos estudios (104-106).

Los factores relacionados con la mortalidad operatoria se describen en la Tabla 5.

---

**Tabla 5. Factores relacionados con la mortalidad operatoria de la SVA en pacientes con EAo.**

Adaptado de Lung B (114). NYHA: New York Heart Association; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

- **Edad avanzada**
- **Enfermedad cardíaca en estado avanzado. En caso de insuficiencia cardíaca: clase funcional IV de la NYHA, FEVI disminuida, o fibrilación auricular**
- **Existencia de comorbilidad. En particular EPOC, insuficiencia renal, o enfermedad aterosclerótica que afecte al territorio coronario o a las arterias periféricas**
- **Necesidad de revascularización coronaria en el mismo acto quirúrgico**
- **Necesidad de cirugía urgente**

No hay duda de que la supervivencia de pacientes ancianos es menor que en pacientes más jóvenes pero, sin embargo, es muy aceptable cuando se compara con la esperanza de vida en la población general de la misma edad (107). En un estudio prospectivo de cohortes de pacientes a los que se les había realizado SVAo, se observaron medianas de supervivencia de 6,8 años en el grupo de 80 a 84 años, y de 6,2 años en los mayores de 85 años, datos que son similares a las de la población general de esa misma edad (108). Los pacientes con edades comprendidas entre 80 y 84 años tuvieron una supervivencia a los 3 años del 75,1%, a los 6 años del 54,7%, y a los 9 años del 27,1%. Los mayores de 85 años, por su parte, tuvieron una supervivencia del 71,6%, del 50,7% y del 24,1%, respectivamente. Aquellos pacientes a los que se realizó también cirugía de revascularización coronaria tuvieron una mortalidad operatoria ligeramente superior, si bien no se detectaron diferencias apreciables a largo plazo (108).

Los factores relacionados con mal pronóstico postoperatorio se enumeran en la Tabla 6.

**Tabla 6. Factores de mal pronóstico postoperatorio tras la SVAo en pacientes con EAo.**

Adaptado de Vahanian A, Otto CM (73).

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad avanzada</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Existencia de comorbilidad</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitación funcional importante</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor grado de severidad de la estenosis aórtica</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertrofia severa del ventrículo izquierdo</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daño miocárdico irreversible, como una escara miocárdica de gran tamaño</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad coronaria no tratada</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arritmias ventriculares</li> </ul>

Los principales argumentos a favor y en contra de la intervención quirúrgica, previamente comentados, se describen en la Tabla 7.

**Tabla 7. Argumentos a favor y en contra de la sustitución valvular aórtica en octogenarios con EAo grave sintomática.**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los pacientes que sobreviven a la cirugía, tienen buena supervivencia posterior</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Escasa representación de pacientes octogenarios en estudios y ensayos clínicos</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La supervivencia tras la cirugía es similar a la de la población general de la misma edad (108)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La relación de los síntomas con el pronóstico no está clara en el anciano (24,104,105)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejoría de la calidad de vida (73)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor mortalidad y complicaciones perioperatorias en el anciano (111)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• No intervención se asocia con frecuencia a peor pronóstico (109)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuente sesgo de publicación de lasserries con mejores resultados y, selección de los pacientes que se eligen para tratamiento quirúrgico (110)</li> </ul>

En lo que respecta al tipo de prótesis valvular, en los pacientes ancianos se prefiere realizar el implante de bioprótesis valvulares frente a prótesis mecánicas, dado que las primeras tienen menos problemas de disfunción con respecto a pacientes más jóvenes, y las últimas precisan anticoagulación crónica (93).

### **3.7.1. Comorbilidad y riesgo quirúrgico**

En la población existe una gran variabilidad en el riesgo quirúrgico (106). Se han desarrollado y validado distintas escalas de puntuación (*scores*) multivariantes para estimar la mortalidad operatoria teniendo en cuenta características cardiológicas y no cardiológicas de los pacientes. Sin embargo, estos *scores* presentan algunas limitaciones sobre todo cuando se aplican a poblaciones ancianas (112), habiéndose descrito discrepancias entre la mortalidad operatoria observada y la predicha en pacientes con EAo, siendo estas discrepancias especialmente marcadas en los pacientes de más alto riesgo (113,114). El hecho de que la capacidad predictiva de los *scores* multivariantes sea menor en pacientes de alto riesgo se relaciona probablemente con que estos grupos de alto riesgo sólo participan en una pequeña proporción en las poblaciones con las que estos *scores* se realizaron (73). Los pacientes de alto riesgo, además, constituyen un grupo especialmente heterogéneo, lo que hace aún más difícil estimar con precisión la contribución específica de cada factor a la mortalidad operatoria (73). La gradación de dependencia funcional, común en la medicina geriátrica, está poco extendida en la evaluación por cardiólogos o cirujanos cardiovasculares y se sigue excluyendo de las puntuaciones de riesgo más recientes (115). Por otro lado, los *scores* tampoco tienen en consideración la contribución de algunos factores tan importantes como son la experiencia o los resultados individuales de cada centro en concreto (73).

Los *scores* más empleados son el EuroSCORE y el STS-PROM. Se ha sugerido que el EuroSCORE sobreestima la mortalidad (116-118), mientras que el STS-PROM podría ser más fiable para identificar a los pacientes de mayor riesgo (117,118). Este score de riesgo, además, ha demostrado ser el más adecuado para predecir la mortalidad operatoria, y a medio y largo plazo en pacientes sometidos a SVAo (119).

El EuroSCORE II, en comparación con la base de datos original EuroSCORE, la edad media fue de 64,7 (anterior 62.5) con 31% de las mujeres (anterior 28%). Más pacientes tenían NYHA clase IV, arteriopatía extracardiaca, insuficiencia renal y enfermedad pulmonar. La mortalidad

global fue del 3,9% (anterior 4,6%). Cuando se aplica los datos actuales a los antiguos modelos de riesgo de mortalidad se sobrepronosticó (real: 3,9%; EuroSCORE previo: 5,8%; EuroSCORE logístico: 7,57%). En cambio el EuroSCORE II fue bien calibrado en las pruebas en el subconjunto de datos de validación de 5553 pacientes (mortalidad real: 4,18%; predijo: 3,95%). Muy buena discriminación con un área bajo la curva de eficacia diagnóstica de 0,8095. En conclusión el EuroSCORE II estaría mejor calibrado que el modelo original. Se propone para el futuro de la evaluación del riesgo de cirugía cardíaca. (120)

En general, la mayoría de los pacientes sometidos a implante de TAVI son ancianos con un riesgo estimado de mortalidad operatoria > 20% según el EuroSCORE logístico o > 10% según el *score* de la Sociedad Norteamericana de Cirujanos Torácicos (STS). Además, los pacientes con un menor riesgo quirúrgico (< 20% por EuroSCORE logístico o < 10% por STS *score*) que recibieron una TAVI presentaban otras comorbilidades importantes, como fragilidad extrema y/o aorta de porcelana, ninguna de las cuales está recogida en los *scores* de cálculo de riesgo quirúrgico.

A pesar de tener ciertas limitaciones, especialmente en los pacientes de alto riesgo, la importancia de los sistemas de *score* multivariantes reside en que consideran de forma conjunta distintas características del paciente con lo que se reduce la subjetividad de la evaluación del riesgo operatorio y de la esperanza de vida. Sin duda, constituyen una ayuda fundamental en la toma de decisiones, pero deben estar integrados en una valoración conjunta con muchos otros factores a la hora de elaborar un juicio clínico.

La decisión de realizar SVAo sobre todo en octogenarios sigue siendo un reto, consecuencia de la mayor morbimortalidad que presentan estos pacientes (121-123). A la mayoría de los pacientes  $\geq 80$  años con EAO severa no se les propone o rechazan la SVAo (124-126), a pesar de que esta intervención quirúrgica se puede realizar en octogenarios seleccionados con tasas relativamente bajas de mortalidad (73). La implantación valvular aórtica transcatóter (TAVI), ha surgido como una alternativa a la SVAo para pacientes considerados de alto riesgo quirúrgico y al tratamiento médico en pacientes que no pueden someterse a cirugía (127-129). Recientemente se han ampliado las indicaciones a pacientes de riesgo intermedio (179)

### 3.8. IMPLANTACIÓN TRANSCATÉTER DE PRÓTESIS VALVULARES

Aunque la SVAo tiene excelentes resultados en pacientes ancianos, se sabe que la mayor comorbilidad y el mayor riesgo quirúrgico que entrañan estos pacientes, pues ambos aumentan con la edad, son responsables de los peores resultados de la intervención y a un año (130). Además, entre el 30 y el 50% de los pacientes con EAO grave sintomática no se someten a cirugía de SVAo, a menudo porque no se remiten al cirujano, lo que se ha relacionado con la preocupación que existe en relación a las comorbilidades de estos pacientes (17,131). En consecuencia, es altamente probable que exista una población que se beneficiaría de un abordaje terapéutico menos invasivo que la SVAo.

A finales del siglo pasado se empezó a considerar la posibilidad de realizar implantes valvulares por vía percutánea, técnica que implica menos riesgos que la cirugía y mejores resultados que valvuloplastia con balón (132). El implante de una TAVI permite el reemplazo de la válvula aórtica sin necesidad de esternotomía ni parada cardiaca, y sin necesidad de soporte cardiopulmonar; en consecuencia, tampoco se acompaña del importante trauma posquirúrgico.

El implante es técnicamente distinto atendiendo al modelo de prótesis empleado, que puede montarse sobre un balón que se infla y coloca la prótesis en el anillo aórtico, o bien se autoexpande durante el procedimiento, quedando, en ambos casos, la válvula nativa aplastada y adosada a la pared aórtica. Las prótesis más comunes en España son los dispositivos Edwards SAPIEN y CoreValve (133,134). El primer implante de TAVI con balón expandible se realizó en 2002 (135), mientras que el sistema autoexpandible de CoreValve se utilizó por primera vez en 2005 (136). Estos dos dispositivos, el Edwards-SAPIEN Transcatheter Heart Valve (Edwards Lifesciences, Irvine, California) (expandible con balón), y el Medtronic CoreValve (Medtronic, Minneapolis, Minnesota) (sistema autoexpandible) son los más frecuentemente utilizados en la actualidad.

Las guías europeas recomiendan que el procedimiento se realice en centros con gran volumen de SVAo (137). En Reino Unido, además, se recomienda que la TAVI se realice en centros con cirugía cardiotorácica que tengan la capacidad de realizar rápidamente cirugía convencional si la situación lo requiere, así como cirugía vascular y soporte renal.

La vía de acceso empleada inicialmente fue la anterógrada, técnicamente más compleja, al implicar la realización de un abordaje venoso periférico y precisar una punción transeptal. La vía retrógrada, mediante acceso transfemoral, es la menos invasiva y la más sencilla, características que la convierten en la de elección en la actualidad (138-140). Sin embargo, en algunos pacientes, especialmente en aquellos con enfermedad vascular periférica importante, este acceso vascular no es lo suficientemente grande como para permitir la utilización de introductores y catéteres. En estos casos, se pueden contemplar otras alternativas, como es el acceso transapical (141-143), en el que se realiza una mini-toracotomía en la pared anterior izquierda del tórax para exponer el ápex del ventrículo izquierdo, a través de donde se implanta la prótesis. En este caso, el procedimiento se lleva a cabo en quirófano y en él interviene un equipo multidisciplinar formado por un cirujano cardiaco, un cardiólogo intervencionista, un anestesista y un ecocardiografista. Se recomienda tener todo previsto para cambiar rápidamente a cirugía convencional en caso de que fuera necesario (143).

Con el tiempo, también se desarrollaron técnicas y dispositivos que permiten realizar el implante mediante un abordaje subclavio (144) e incluso transaórtico (145), que permite el acceso directo al arco aórtico mediante una mini esternotomía superior; este abordaje podría ser especialmente útil en pacientes con enfermedades respiratorias severas o importantes deformidades torácicas, ambas contraindicaciones relativas para la realización de la minitoracotomía del acceso transapical (133).

El implante de prótesis aórticas mediante un abordaje percutáneo supone una posibilidad terapéutica para pacientes con EAO considerados inoperables hasta hace pocos años por su alto riesgo quirúrgico. En este sentido, los pacientes ancianos pueden ser los más favorecidos por este tratamiento, al ser ellos los que con más frecuencia no son operados por su alto riesgo (134). No conviene olvidar, que este procedimiento reviste cierta complejidad, en gran medida relacionada con el acceso vascular, más complejo en caso de que exista enfermedad arterial periférica, y también en relación con diámetros arteriales lumbales especialmente pequeños, sobre todo en el caso de mujeres ancianas (146).

En la generalización de esta técnica es fundamental el ensayo PARTNER (*Placement of AoRTic TraNscathetER Valve*). PARTNER es un estudio prospectivo y aleatorizado que se llevó a cabo en Estados Unidos y Canadá, y que incluyó a pacientes con EAO grave sintomática divididos en dos cohortes:

- A) Pacientes considerados de alto riesgo quirúrgico: se aleatorizaron a implante de TAVI transfemoral o transapical con la válvula Edwards SAPIEN o a SVAo quirúrgica (147). El objetivo primario era la ausencia de muerte durante la duración del estudio (diseño de no inferioridad).
- B) Pacientes considerados no operables: se aleatorizaron a implante de TAVI transfemoral con la válvula Edwards SAPIEN o a tratamiento médico (148). El objetivo primario era la ausencia de muerte al año de seguimiento (diseño de superioridad).

El estudio de la cohorte B del ensayo PARTNER demostró que aquellos pacientes con EAo grave que no se consideran buenos candidatos para cirugía convencional, se benefician del implante de una TAVI más que del tratamiento médico convencional. En este trabajo, un total de 358 pacientes con EAo grave que no se consideraron candidatos adecuados para cirugía de SVAo por sus cirujanos se asignaron de forma randomizada a recibir tratamiento estándar (incluyendo valvuloplastia con balón) o implante transcatóter vía femoral de una válvula expandible de pericardio bovino (Edwards SAPIEN). La edad media de los pacientes en el grupo de TAVI fue de  $83.1 \pm 8.6$ , y de  $83.2 \pm 8.3$  en el grupo de tratamiento estándar. El STS score medio y el EuroSCORE logístico fueron de  $11.2 \pm 5.8$  y  $26.4 \pm 17.2$  para el grupo de TAVI, y  $12.1 \pm 6.1$  y  $30.4 \pm 19.1$  para el grupo de tratamiento convencional, respectivamente. En los pacientes a los que se implantó una prótesis de forma percutánea se observó, a un año, una disminución significativa de la mortalidad por cualquier causa (30.7% vs. 50.7%, HR 0.55,  $p < 0.001$ ), de la mortalidad de causa cardiovascular (19.6% vs. 41.9%,  $p < 0.001$ ), así como de la necesidad de rehospitalización (22.3% vs. 44.1%,  $p < 0.001$ ) y del evento combinado de muerte por cualquier causa o nueva rehospitalización (42.5% vs. 70.4%,  $p < 0.001$ ), y síntomas cardíacos. Como era de esperar, los pacientes sometidos a reemplazo valvular percutáneo presentaron una mayor incidencia de eventos cerebrovasculares y complicaciones vasculares y hemorrágicas a 30 días. Además, entre los pacientes que sobrevivieron un año, la tasa de síntomas cardiológicos por disnea en clase funcional III o IV de la NYHA (New York Heart Association) era menor en el grupo de TAVI (25.5% vs. 58.0%,  $p < 0.001$ ). En este punto es importante destacar que el estudio se realizó con el modelo de válvula Edwards SAPIENS antiguo, al que se han ido incorporando modificaciones técnicas que lo han mejorado enormemente.

Por otro lado, la cohorte A del ensayo PARTNER, realizado poco después, comparó los dos procedimientos intervencionistas, esto es, la cirugía de sustitución valvular aórtica y la TAVI en pacientes considerados de alto riesgo quirúrgico, pero considerados candidatos para cirugía de recambio valvular. Así, se randomizaron 699 pacientes con EAo grave considerados de alto riesgo quirúrgico a cada uno de los dos procedimientos, bajo la hipótesis primaria de que el abordaje percutáneo (que incluía los accesos transfemoral y transapical) no era inferior a la técnica quirúrgica. La edad media fue de  $83.6 \pm 6.8$  y  $84.5 \pm 6.4$  años para el grupo de TAVI y tratamiento quirúrgico, respectivamente. Por su parte, el STS score medio y el EuroSCORE logístico fueron de  $11.8 \pm 3.3$  y  $29.3 \pm 16.5$  para el grupo de TAVI, y de  $11.7 \pm 3.5$  y  $29.2 \pm 15.6$  para el grupo de cirugía convencional. Las tasas de muerte por cualquier causa a 30 días fueron 3.4% en el grupo de TAVI y 6.5% en el grupo quirúrgico ( $p = 0.07$ ), y 24.4% y 26.8%, respectivamente, a un año ( $p = 0.44$ ). A 30 días, las complicaciones vasculares mayores fueron significativamente más frecuentes en el grupo de sustitución transcatheter (11.0% vs. 3.2%,  $P < 0.001$ ). Los eventos adversos más frecuentes tras la intervención quirúrgica incluyeron sangrado mayor (9.3% vs. 19.5%,  $P < 0.001$ ), que tiene a su vez un gran impacto pronóstico (149), y fibrilación auricular de nueva aparición (8.6% vs. 16.0%,  $P = 0.006$ ). La mayoría de los pacientes del grupo de TAVI experimentaron una mejoría de los síntomas a 30 días, si bien no se encontraron diferencias en este punto entre los dos grupos a un año. En conclusión, este trabajo demuestra que en los pacientes con EAo grave considerados de alto riesgo quirúrgico, las tasas de supervivencia son similares independientemente de la estrategia elegida, TAVI o SVAo, si bien cada una implica una serie de riesgos inherentes al procedimiento (150).

De igual manera se publica en el año 2014 los resultados con la válvula autoexpandible CoreValve. Este estudio trata de evaluar la seguridad y eficacia de la válvula cardíaca transcatheter CoreValve para el tratamiento de la EAo severa en pacientes de alto riesgo para la cirugía. Se realizó un estudio prospectivo, multicéntrico, el objetivo primario fue mortalidad o accidente cerebrovascular por todas las causas a los 12 meses. Un total de 41 centros en los Estados Unidos reclutó a 506 pacientes, de los cuales 489 fueron sometidos a implante de la prótesis CoreValve. La tasa de mortalidad por cualquier causa o ictus mayor a los 12 meses fue del 26,0% frente a 43,0% de aquellos bajo tratamiento conservador ( $p < 0,0001$ ). La necesidad de colocación de un marcapasos permanente fue del 21,6%. Con ello se ha concluido que la

bioprótesis autoexpandible es segura y eficaz en pacientes con estenosis aórtica severa sintomática con riesgo prohibitivo para la cirugía de recambio valvular. (Estudio de Seguridad y eficacia del Sistema de Medtronic CoreValve) (151)

Para tratar de unificar criterios, expertos de la *European Association of Cardio-Thoracic Surgery*, la *European Society of Cardiology* y la *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions* han elaborado un documento de consenso con recomendaciones para el uso y el desarrollo de la implantación percutánea de prótesis aórticas (137).

Las indicaciones y contraindicaciones se recogen en la Tabla 8.

**TABLA 8. Indicaciones y contraindicaciones para la implantación de prótesis aórticas transcater. Adaptado de Martínez-Selles M. (146)**

Indicaciones	Contraindicaciones
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pacientes con EAo grave sintomática</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Para la vía percutánea</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Enfermedad coronaria que no pueda revascularizarse percutáneamente</li> <li>○ Enfermedad vascular periférica que impida el paso de la prótesis</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Con alto riesgo y contraindicación para cirugía.</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Para la vía transapical.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cirugía previa del VI con utilización de parche</li> <li>○ Calcificación pericárdica</li> <li>○ Dificultad de acceso al apex del VI</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Edad rara vez menor de 70 años</b></li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>By-pass aorto-coronario previo con injertos patentes</b></li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Radiación torácica previa</b></li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Aorta de porcelana</b></li> </ul>	

La mayoría de las series publicadas recogen medias de edad de más de 80 años, lo cual está en consonancia con estas recomendaciones. Por su parte, la mortalidad hospitalaria del octogenario con sustitución valvular quirúrgica varía según las series publicadas, y se sitúa entre el 7,5 y los 12,5%, resultados que no tienen en cuenta los casos desestimados para la intervención (130). En un estudio, realizado por Webb et al (152), se incluyeron 168 pacientes (mediana de edad: 84 años) a los que se implantó una prótesis aórtica transcáteter tras ser desestimados para cirugía por un grupo de cardiólogos y cirujanos (EuroSCORE logístico medio del 28,6%). La mortalidad a 30 días fue del 14,3% en la primera mitad del estudio y del 8,3% en la segunda, lo que traduce que la mortalidad está claramente influenciada por la curva de aprendizaje. Por su parte, la supervivencia a 1, 12 y 24 meses fue del 89%, el 74% y el 61%, respectivamente.

Globalmente, los registros multicéntricos recientes describen unas tasas de éxito del procedimiento superiores al 90%, así como una mortalidad a 30 días inferior al 10% (153,154). Incluso, en un trabajo de Webb et al destacan que la combinación de experiencia y mejoras sustanciales en el diseño del catéter transportador de la válvula pueden conllevar resultados tan excepcionales como un éxito del procedimiento del 100% y la ausencia de mortalidad a 30 días (155). Estos resultados subrayan la seguridad y eficacia de este procedimiento, clara alternativa a la SVAo en pacientes considerados de riesgo quirúrgico muy elevado o prohibitivo (156).

Por otro lado, y con respecto a las complicaciones relacionadas con el procedimiento, las más frecuentes son las relacionadas con el acceso vascular, como se menciona previamente. Tienen lugar en un 10-15% de los casos según las series, constituyendo la principal causa de morbimortalidad (146, 157). En ocasiones requieren reparación quirúrgica o endovascular, y se relacionan con un aumento de las transfusiones de sangre y estancias hospitalarias más prolongadas. Su incidencia es mayor en pacientes con factores de riesgo cardiovascular clásicos, especialmente diabetes mellitus, y enfermedad vascular (158). Otra de las complicaciones que se aprecia con cierta frecuencia es el desarrollo de bloqueo en el sistema de conducción eléctrica del corazón por afectación del haz de His, que se relaciona sobre todo con el implante de válvulas tipo CoreValve® (24.5% vs 5.9%,  $p < 0.0001$ ) (159), y que implica en muchas ocasiones el implante de un marcapasos definitivo en estos pacientes (156,157). Menos frecuentes son la necesidad de hemodiálisis (3.5% - 9.3%) o la malposición o

embolización de la válvula (2.2% - 3.4%), y menos aún la necesidad de conversión a cirugía abierta (1.2% - 1.4% -hasta 4.1% para el abordaje transapical-, entidad que asocia un aumento de la mortalidad nueve veces superior a 30 días (160), o el infarto de miocardio (1.5% - 2.6%) (156). Una complicación temida la constituyen el infarto cerebrovascular y el accidente isquémico transitorio; un metaanálisis que incluyó 10.037 pacientes describe una incidencia del  $3.3 \pm 1.8\%$  (rango 0-6%), siendo la mayoría infartos mayores, e implicando una mortalidad a 30 días 3.5 veces superior (161). Son menos frecuentes en el abordaje transapical.

Un aspecto fundamental del procedimiento es la técnica anestésica; a este respecto, un trabajo que incluyó 98 pacientes con alto riesgo quirúrgico que se sometieron a implante de TAVI, no encontró diferencias en la evolución según se utilizara anestesia general o cuidados anestésicos monitorizados (sedación superficial) (162).

En el estudio de Webb et al la mayoría de las muertes después de los primeros 30 días tras el procedimiento fueron debidas a causas no cardíacas (153). El trabajo de Webb et al y otros más recientes (157,163, 164), demuestran que, con una adecuada selección de los casos y las mejoras técnicas esperables en los dispositivos, el tratamiento transcatóter de la EAO puede aumentar la esperanza y la calidad de vida de los pacientes ancianos considerados hasta ahora no tratables.

En el seguimiento se aprecia una importante mejoría clínica y hemodinámica, alcanzándose áreas valvulares  $>1,5 \text{ cm}^2$  con gradientes residuales medios  $<15 \text{ mmHg}$  tras el procedimiento (146,156), y que se mantienen al menos en el seguimiento a medio plazo. La mejoría de la clase funcional también permanece estable durante el seguimiento (153). Al comparar los resultados hemodinámicos de la intervención, la TAVI demostró mejores resultados con una menor incidencia de desajuste grave paciente prótesis (183). Sin embargo, la incidencia de insuficiencia aórtica paravalvular residual puede alcanzar el 65-85%, siendo por tanto muy superior a la observada tras SVAo (165). Pese a ello, la mayoría de las insuficiencias periprotésicas son mínimas o ligeras, permaneciendo estables o incluso mejorando a medio plazo, sobre todo en el caso de las CoreValve; condicionan insuficiencia aórtica moderada en menos del 10% y severa en el 5% de los pacientes (156,165). Estos hallazgos se observaron también en otro trabajo más reciente, en el que se estudiaron los parámetros ecocardiográficos de los pacientes sometidos a SVAo y TAVI en la cohorte A del ensayo

PARTNER (166); se demostró que las dos intervenciones se relacionaron con una reducción significativa de los gradientes transvalvulares y aumento del área efectiva aórtica y que, al compararlas entre sí, los pacientes sometidos a TAVI presentaban índices de área efectiva aórtica mayores, y menos mismatch prótesis-paciente, si bien tenían más insuficiencia aórtica total y paravalvular.

En un estudio realizado de cara a determinar los factores que influyen en la mortalidad y la mejoría o no de los síntomas durante el seguimiento tras el implante de una válvula aórtica mediante abordaje percutáneo, se incluyeron 145 pacientes (edad media  $79.1 \pm 6.4$  años, EuroSCORE logístico medio  $21\% \pm 16.2\%$ ) de los que 23 (15.9%) fallecieron durante un seguimiento de 6 meses; los predictores independientes de mortalidad por todas las causas fueron tener un gradiente aórtico medio  $\leq 40$  mm Hg (odds ratio [OR] 3.93), insuficiencia tricúspide moderada o severa (OR 4.50), y la presencia de insuficiencia valvular de carácter moderado o severo tras el procedimiento (OR 4.26). De los 122 pacientes que sobrevivieron, 25 (20%) no presentaron mejoría sintomática; los factores que se asociaron de forma independiente con ello fueron la presencia de insuficiencia mitral severa (OR 7.42) y también la insuficiencia aórtica moderada y severa después del procedimiento (OR 10.1) (167).

Un artículo publicado por Zahn et al (168) subraya la importancia pronóstica de distintas variables en la supervivencia un año después del implante de una TAVI. Este trabajo incluyó 1.391 pacientes (edad media, 81.6 años) tratados con TAVI en 27 hospitales alemanes, incluidos en el registro "*German Transcatheter Aortic Valve Interventions – Registr (GARI)*". La mortalidad a un año del 19.9%. Ésta se relacionó con distintos factores:

- Antes de la intervención: EuroSCORE elevado, insuficiencia mitral, gradiente valvular aórtico bajo, ingreso previo por descompensación de insuficiencia cardiaca, infarto previo, insuficiencia renal y mala clase funcional (clase funcional IV de la NYHA).
- Durante la intervención: necesidad de conversión a cirugía abierta, infarto cerebral periprocedimiento e insuficiencia aórtica residual  $\geq$  II.
- Tras el procedimiento: infarto de miocardio y embolismo pulmonar.

El pronóstico de los pacientes sometidos al implante de TAVI está claramente influenciado por las comorbilidades que presentan antes de la intervención. En un trabajo que incluyó 133

pacientes (edad media  $79.5 \pm 6.7$  años) con EAo grave sintomática considerados de alto riesgo quirúrgico (EuroSCORE logístico  $21.5\% \pm 14\%$ ) a los que se implantó una TAVI (CoreValve, Medtronic) se observó que la supervivencia a 1 y 2 años fue del 84.5% y el 79%, respectivamente. Un índice de Charlson (169) elevado (hazard ratio [HR] 1.44, 95% CI 1.09-1.89,  $p < 0.01$ ) y una peor puntuación en la escala de Karnofsky (170) antes del procedimiento (HR 0.95, 95% CI 0.92-0.99,  $p 0.021$ ) fueron predictores de mortalidad pasados los primeros 30 días (153). En un trabajo reciente destinado a estudiar el valor pronóstico de la insuficiencia renal crónica en los pacientes sometidos a TAVI y que incluyó 642 pacientes (edad media  $83.5 \pm 6.5$  años), se demostró que la presencia de la misma, así como su severidad, implican claramente un peor pronóstico a corto y medio plazo (171), hasta el punto que la enfermedad renal en estadio 4 (aclaramiento  $15-29$  ml/min/ $1.73\text{m}^2$ ) comportó un aumento importante de la mortalidad a 30 días (HR 3.04; IC 95% 1.43-6.49,  $p 0.0004$ ), y a un año (HR 2.92; IC 95% 1.73-4.90,  $p < 0.001$ ). El estadio 3b de la insuficiencia renal (aclaramiento  $30-44$  ml/min/ $1.73\text{m}^2$ ) también se relacionó con un aumento de la mortalidad en el seguimiento a un año (HR 1.71; IC 1.09-2.68,  $p 0.02$ ). En este trabajo, los pacientes con enfermedad renal más avanzada eran también pacientes más ancianos y con mayor riesgo quirúrgico (EuroSCORE logístico y STS score).

Josep Rodés-Cabau et al (172) realizaron un trabajo que incluyó 339 pacientes ( $81 \pm 8$  años), a los que se implantó una TAVI, 49.6% mediante acceso transfemoral, 50.7% mediante acceso transapical, demostró que otros predictores preoperatorios independientes de mortalidad tras el implante de una TAVI son la presencia de hipertensión pulmonar (definida como una presión sistólica pulmonar  $> 60$  mmHg estimada mediante ecocardiografía Doppler o bien medida mediante cateterismo cardiaco), enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia renal (aclaramiento  $< 60$  ml/min), así como factores relacionados con el propio procedimiento como son la necesidad de soporte hemodinámico o el desarrollo de sepsis. El tipo de abordaje terapéutico no influyó en el pronóstico de estos pacientes. La insuficiencia renal aguda, en relación con el procedimiento, también ha demostrado tener interés pronóstico (173). La presencia de diabetes mellitus insulín dependiente comporta también un peor pronóstico, al condicionar un aumento de la mortalidad y el riesgo de infarto de miocardio durante el seguimiento (174).

En cuanto al sexo, Hayashida et al (175) describen, en su serie de 260 pacientes (edad  $83.1 \pm 6.3$  años) de los que 131 eran mujeres, que el sexo femenino se asocia con mejores características clínicas basales y mejor supervivencia, lo que lo convierte en un predictor independiente de supervivencia a medio plazo tras el implante de una TAVI. En este trabajo, las mujeres tenían menos enfermedad coronaria y vascular periférica, menos riesgo quirúrgico calculado por EuroSCORE, menos cirugía cardíaca previa, y mejor fracción de eyección. Por contra, tenían menor tamaño femoral mínimo y anular y valvular aórtico, si bien esto no se relacionó con problemas de acceso vascular ni con mayores gradientes residuales. No hubo diferencias en el éxito del procedimiento ni en los eventos a corto plazo, si bien la supervivencia a un año fue mayor en mujeres que en hombre (76% vs. 65%), identificándose el sexo masculino como predictor de mortalidad a medio plazo (hazard ratio: 1.62; IC 1.03 - 2.53; p 0.037).

Con respecto al seguimiento a medio plazo, series recientes describen una supervivencia mayor del 80% utilizando la vía transfemoral y menor del 80% usando la vía transapical (156) si bien hay que tener en cuenta que los pacientes seleccionados para abordaje transapical tenían mayor riesgo quirúrgico. En la misma línea, en el registro "*U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry*", se incluyeron 870 pacientes con una edad media de  $81.9 \pm 7.1$  años a los que se realizó implante de TAVI, se describen tasas de supervivencia general del 78.6% y 73.7% a 1 y 2 años respectivamente. Sin embargo, los pacientes a los que el implante se realizó vía transfemoral, comparado con aquellos a los que se realizó a través de otro acceso, presentaron tasas de supervivencia mejores a 30 días (94.5% vs. 89.3%), uno (81.5% vs. 72.3%) y dos años (77.5% vs. 63.3%). De nuevo, los pacientes con acceso distinto al femoral tenían más comorbilidades y mayor riesgo quirúrgico. Resultado del análisis de los datos de este registro, el análisis univariado demuestra que factores como la insuficiencia renal, la enfermedad coronaria y un acceso distinto al femoral, tienen un impacto pronóstico adverso en la supervivencia, mientras que la presencia de disfunción ventricular izquierda severa, insuficiencia aórtica residual moderada/severa y la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica son los únicos predictores independientes de mortalidad en el modelo multivariado (127).

Más a largo plazo, a 5 años, el trabajo de Toggweiler et al (158), que incluyó 88 pacientes ( $83 \pm 7$  años) tras implante de TAVI (excluyendo los que fallecieron dentro de los primeros 30

días del implante) demostró tasas de supervivencia de 1 a 5 años del 83%, 74%, 53%, 42%, y 35%, respectivamente, con una supervivencia media tras el implante de TAVI de 3.4 años (intervalo de confianza al 95% [IC]: 2.6 a 4.3). Los investigadores concluyeron también que el riesgo de muerte durante el seguimiento aumentaba de forma significativa en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (hazard ratio ajustado [HR]: 2.17; IC 95%: 1.28 a 3.70) y en aquellos con leak paravalvular residual de carácter al menos moderado (HR ajustado: 2.98; IC 95%:1.44 a 6.17).

Por último, y con respecto al concepto de *fragilidad* o “síndrome de alteración de la reserva fisiológica y pobre resistencia al estrés”, destaca un trabajo realizado por Green et al, en el que se diseña un score de fragilidad a partir de 159 pacientes (edad media  $86 \pm 8$  años) con EAo grave y alto riesgo quirúrgico, sometidos a TAVI (161). Comprende cuatro variables, que constituyen el mejor modelo predictivo: velocidad de paso, fuerza de agarre (con que se aprieta con las manos), albúmina sérica y grado de dependencia para las actividades habituales (índice de Katz). Lo interesante del trabajo es que una mayor fragilidad no se asoció necesariamente a una mayor comorbilidad (que no fue distinta entre los pacientes con alto y bajo score de fragilidad) ni STS score. Un score de fragilidad alto se relacionó con una estancia hospitalaria más prolongada ( $p < 0.004$ ), pero no se encontró asociación cruda entre el estado de fragilidad y los eventos relacionados con el procedimiento (ictus, sangrado, complicaciones vasculares, insuficiencia renal aguda y mortalidad a 30 días), lo que sugiere una adecuada selección de los pacientes. Sin embargo, la fragilidad sí se relacionó de forma independiente con la mortalidad a un año (HR 3.5, IC 95% 1.4-8.5,  $p < 0.007$ ) tras el implante de la TAVI.

En el momento actual esta técnica está destinada a pacientes con EAo gravesintomática con alto riesgo quirúrgico o con contraindicaciones para la cirugía. De cara a un futuro próximo es bueno señalar que ya se han descrito el implante de prótesis percutáneas intraprotésicas, en prótesis que fallaron, con severa insuficiencia aórticaresidual y mala tolerancia hemodinámica, con buena evolución al menos a medio plazo (152, 178).

Estudios recientes han confirmado que aquellos pacientes con EAo severa sintomática con alto riesgo quirúrgico, tienen menor mortalidad en el grupo sometido a TAVI que aquellos sometidos a SVAo. (156).

También en estudios muy recientes, en pacientes de riesgo intermedio, donde se ha valorado la tasa de muerte por cualquier causa o accidente cerebrovascular discapacitante, fue

similar en el grupo TAVI y en el grupo sometido a SVAo. A los 2 años, las tasas de eventos por Kaplan-Meier fueron 19,3% en el grupo TAVI y el 21,1% en el grupo de cirugía. En la cohorte de TAVI con acceso transfemoral inclusive resultó en una menor tasa de muerte o accidente cerebrovascular discapacitante que la cirugía, mientras que en la cohorte de acceso transapical, los resultados fueron similares en los dos grupos. El TAVI dio como resultado mayor área valvular aórtica en relación a la cirugía y también dio lugar a menores tasas de insuficiencia renal aguda, hemorragia grave, y la fibrilación auricular de nueva aparición; la cirugía resultó en un menor número de complicaciones vasculares mayores y menos regurgitación aórtica paravalvular (179).

Inclusive en el estudio publicado a principios de año 2015 (NOTION), no se encontraron diferencias significativas, en cuanto a muerte por cualquier causa, Ictus o IAM a 1 año de seguimiento en pacientes considerados de bajo riesgo quirúrgico, sometidos a TAVI vs SVAo (180).

Y aunque es cierto que quedan cuestiones importantes aún sin respuestas, como son principalmente la duración de la prótesis a largo plazo, parece que las TAVIs se están abriendo camino hacia una ampliación de sus indicaciones, todo esto en relación probable a una mejor selección de los pacientes, el aumento de la experiencia del operador y los avances en la tecnología de dispositivos. Actualmente se producen menos complicaciones relacionadas a la posición, la embolización, dehiscencia periprotésica y la necesidad de marcapasos. (181)

Hoy por hoy, y según las indicaciones actuales de TAVI, aproximadamente 290.000 pacientes ancianos (> 75 años) con EAO grave son candidatos a recibir esta terapia en Europa y Norteamérica, a los que hay que sumar casi 27.000 pacientes nuevos cada año (182).

En resumen, los pacientes que se refieren para TAVI constituyen una población heterogénea, que incluye pacientes tremendamente frágiles y enfermos que no son, en realidad, buenos candidatos para ningún tipo de intervención, y pacientes susceptibles de ser operados pero que implican un elevado riesgo quirúrgico si se comparan con los pacientes más jóvenes o con menos comorbilidades que son frecuentemente remitidos para cirugía. En consecuencia, cardiólogos y cirujanos deben trabajar en equipo para mejorar la selección de los candidatos que más se benefician de cada intervención, así como evaluar los resultados de forma crítica y constructiva. La selección de un determinado tratamiento depende a menudo de ciertos modelos de riesgo o *scores* que, como se ha comentado, pueden tener ciertas

limitaciones a la hora de predecir la mortalidad en estos pacientes. Por ello, parece razonable considerar el desarrollo de un *score* de riesgo para pacientes candidatos a TAVI con el objetivo de identificar factores pronósticos relacionados con esta intervención.

### **3.9. VALVULOPLASTIA PERCUTÁNEA CON BALÓN**

Este procedimiento consiste en la colocación y posterior inflado de uno o varios balones a lo largo de la válvula estenótica para fragmentar los depósitos de calcio y reducir la gravedad de la estenosis. Los beneficios hemodinámicos y la mejoría sintomática al reducir el gradiente de presión transvalvular suelen ser moderados, pero de carácter inmediato (183). Sin embargo, estos efectos beneficiosos no se mantienen a largo plazo, produciéndose una restenosis en la mayoría de los pacientes en los primeros 6-12 meses, por lo que no se modifica el curso natural de la enfermedad (14). Además, este procedimiento no está exento de complicaciones agudas graves, como son muerte, ictus, rotura aórtica e insuficiencia valvular, que pueden aparecer en más del 10% de los pacientes.

En consecuencia, la valvuloplastia aórtica percutánea con balón no es una alternativa a la SVAo cuando el paciente es candidato a cirugía. Sí se puede contemplar en algunos escenarios, como en el caso de pacientes con muy alto riesgo quirúrgico o en pacientes considerados no operables, pudiendo ser útil como medida paliativa en pacientes inoperables con EAo grave (183). Esta intervención se puede contemplar también en aquellos pacientes sintomáticos con EAo grave que precisan urgentemente una cirugía mayor no cardíaca, como puente a la SVAo para salvar una situación de inestabilidad hemodinámica (34, 69).

### 3.10. TRATAMIENTO MÉDICO O CONSERVADOR

Desde un punto de vista conceptual, y dado que el sustrato de la enfermedad valvular aórtica reside en unos mecanismos biológicos activos, parece razonable pensar que es posible encontrar un tratamiento médico específico para la EAo calcificada (184). En este sentido, y dado que la EAo comparte factores de riesgo, rasgos clínicos e histopatológicos con la aterosclerosis, se ha sugerido que la enfermedad podría enlentecerse o incluso prevenirse en caso de que se modificaran los factores de riesgo responsables (34). De igual modo, la participación del eje renina-angiotensina en el desarrollo de la aterosclerosis y la patogenia de la EAo calcificada (54,185) implicaría también que los fármacos que interfieren con este sistema pudieran enlentecer la progresión de la enfermedad (20).

#### **Estatinas y EAo calcificada**

La asociación entre el tratamiento con estatinas y una progresión hemodinámica más lenta de la EAo ha sido demostrada en varios estudios experimentales en animales (186,187) y estudios clínicos retrospectivos (188-190, 22). Sin embargo, la mayoría de los estudios prospectivos realizados hasta el momento no han confirmado esta hipótesis (191-193). Únicamente el estudio RAAVE (*Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis*)(edad media  $73,7 \pm 8,9$  años), que no fue un estudio randomizado, demostró que la rosuvastatina enlentecía la progresión hemodinámica de la enfermedad en pacientes asintomáticos con EAo moderada-severa y niveles elevados de LDL (*low density lipoproteins*) (194)

En consecuencia, y según los datos de que disponemos actualmente, se puede afirmar que la progresión de la EAo no se modifica con el tratamiento con estatinas, cuyo uso se debe reservar para sus indicaciones convencionales.

#### **IECAs (Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) y EAo calcificada**

Un estudio retrospectivo demostró que los inhibidores de la ECA enlentecen el depósito de calcio en las válvulas aórticas (195). Por otro lado, y hasta el momento, no se han podido demostrar diferencias en la progresión hemodinámica de la EAo en pacientes en tratamiento con IECA frente a pacientes sin este tratamiento (190). No obstante, se necesitan más estudios

destinados a aclarar este punto, de gran utilidad también si se tiene en cuenta la elevada proporción de pacientes, fundamentalmente ancianos, que reciben habitualmente estos fármacos (14). Se especula también que un tratamiento iniciado en fases más tempranas de la enfermedad y mantenido de forma prolongada podría ser clave en la contribución de esta medicación. En cualquier caso, sus potenciales efectos beneficiosos en el remodelado y en los cambios hipertróficos del miocardio, más que un hipotético efecto enlentecedor de la progresión de la enfermedad, fundamentan la recomendación de su uso en la EAO (196,197). Varios estudios han demostrado un incremento del flujo transvalvular en respuesta a un descenso de la postcarga, excepto en pacientes con EAO muy grave, lo que sugiere que el tratamiento con IECA de la hipertensión arterial puede ser beneficioso (86,198)

En conclusión, y hasta el momento, no hay evidencias sólidas que respalde que la progresión de la EAO pueda ser detenida por ningún tratamiento médico.

### **Tratamiento médico de los pacientes sintomáticos**

El uso de diuréticos, IECAs y digitálicos puede ser beneficioso para los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (69). El tratamiento diurético debe utilizarse con precaución y a la dosis adecuada para controlar la sintomatología congestiva, para evitar disminuir el gasto cardiaco y producir hipotensión. Durante años se ha defendido el concepto de que los vasodilatadores estaban contraindicados en la EAO grave por riesgo de hipotensión (199). Sin embargo, existen estudios que han demostrado efectos hemodinámicos beneficiosos secundarios a la vasodilatación, destacando el estudio de Khot et al (200), que documentó una rápida y consistente mejoría del gasto cardiaco con el empleo de nitroprusiato en pacientes críticos con EAO grave (edad  $73 \pm 15$  años) y disfunción sistólica ventricular izquierda severa, lo que permitió la estabilización clínica de estos pacientes, sirviendo de puente para otros procedimientos posteriores. Es conveniente recordar, no obstante, que en caso de que sea necesario realizar un tratamiento vasodilatador, este se haga con gran cuidado para evitar una reducción excesiva de la precarga que conduzca a un descenso del gasto cardiaco y de la presión arterial. Si el síntoma predominante es el ángor, los nitratos y betabloqueantes se administrarán también con suma precaución por el mismo motivo.

En conclusión, el tratamiento médico solo presenta una elevada mortalidad, al no tener impacto en la evolución natural de la enfermedad, mientras que la valvuloplastia con balón,

que puede mejorar la sintomatología de forma transitoria, tampoco modifica la supervivencia. La sustitución valvular aórtica y el TAVI se pueden llevar a cabo en pacientes seleccionados considerados de alto riesgo quirúrgico, con buenos resultados a corto y largo plazo (125).

## 4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### Hipótesis

- Los pacientes con EAo severa, no son manejados de manera uniforme si no que depende o se ve influenciado por las características del paciente y por el tipo de centro donde son atendidos.

### Objetivos

- **Generales:**
  - Evaluar los determinantes del manejo y el pronóstico de pacientes con EAo severa en la vida real.
- **Específicos:**
  - Objetivar el tipo de tratamiento más frecuente.
  - Objetivar datos clínicos y ecocardiográficos que pudieran influenciar dicho tratamiento.
  - Comparar características basales incluyendo índice de Charlson y riesgo quirúrgico valorado por Euro-SCORE II según los distintos tratamientos.
  - Valorar el tratamiento recibido en estos pacientes según el tipo de hospital donde fueron atendidos.
  - Objetivar cuales fueron las causas más frecuentes por las que se decidió manejo conservador y si los investigadores se encontraban o no de acuerdo con esta decisión.
  - Objetivar el tiempo medio de intervención desde la indicación del mismo.
  - Observar la supervivencia media al año de estos pacientes según el tipo de tratamiento realizado.
  - Objetivar factores independientes predictores de mortalidad.

## 5. MÉTODOS.

El estudio IDEAS (*Influencia del Diagnóstico de Estenosis Aórtica Severa*) es un registro multicéntrico que incluyó pacientes adultos con diagnóstico de EAo severa (gradiente medio > 40 mmHg o área valvular <1 cm<sup>2</sup>) (69) medidos por ecocardiografía de 48 centros españoles, durante el mes de enero del año 2014. El único criterio de exclusión fue la intervención previa de la válvula aórtica. Las variables registradas incluyeron parámetros clínicos [edad, sexo, aclaramiento de creatinina (medidos por método de MDRD-4 IDMS) (201), cirugía cardiaca previa, si se encontraba hospitalizado al momento del diagnóstico] y ecocardiográficos (Gradiente máximo, gradiente medio, área valvular aórtica, FEVI), índice de comorbilidad de Charlson (169) y EuroSCORE II (120) (Tabla 9 y Tabla 10)

**Tabla 9. Índice de comorbilidad de Charlson**

<b>Infarto de miocardio</b>	<b>1</b>	<b>Hemiplejía</b>	<b>2</b>
<b>ICC</b>	<b>1</b>	<b>IRC moderada-severa</b>	<b>2</b>
<b>EVP (incluye AAA 6 cm)</b>	<b>1</b>	<b>DM con afectación orgánica</b>	<b>2</b>
<b>Demencia</b>	<b>1</b>	<b>Leucemia aguda o crónica</b>	<b>2</b>
<b>EPOC</b>	<b>1</b>	<b>Linfoma</b>	<b>2</b>
<b>Enfermedad de tejido conectivo</b>	<b>1</b>	<b>Hepatopatía moderada-severa</b>	<b>3</b>
<b>Úlcus péptico</b>	<b>1</b>	<b>Cáncer con metástasis</b>	<b>6</b>
<b>Hepatopatía leve</b>	<b>1</b>	<b>SIDA</b>	<b>6</b>
<b>DM sin afectación orgánica</b>	<b>1</b>	<b>Total</b>	

*ICC*: insuficiencia cardiaca congestiva; *EVP*: enfermedad vascular periférica; *EPOC*: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; *DM*: diabetes mellitus; *IRC*: insuficiencia renal crónica; *SIDA*: síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *AAA*: Aneurisma de aorta abdominal

**Tabla 10. EuroSCORE II**

<b>Edad</b>	
<b>Sexo</b>	Varón/ Mujer
<b>Aclaramiento de creatinina</b>	
<b>Arteriopatía no cardíaca</b>	Sí/ No
<b>Movilidad reducida por enfermedad musculoesquelética o neurológica</b>	Sí/ No
<b>Cirugía cardíaca previa</b>	Sí/ No
<b>Enfermedad pulmonar con uso de broncodilatadores o corticoides</b>	Sí/ No
<b>Endocarditis activa</b>	Sí/ No
<b>Inestabilidad aguda</b>	Sí/ No
<b>Tratamiento con insulina</b>	Sí/ No
<b>Clase NYHA</b>	I/II/III/IV
<b>Angina de reposo</b>	Sí / No
<b>FEVI</b>	
<b>IAM en los últimos 90 días</b>	Sí/ No
<b>PSAP</b>	
<b>Urgencia de intervención</b>	Electiva/Ingreso actual/24 horas
<b>Tipo de intervención necesaria</b>	Sólo coronaria/Sólo no coronaria/Multiprocedimiento
<b>Necesitaría cirugía sobre la aorta torácica</b>	Sí/ No
<b>Puntuación EuroSCORE II (<a href="http://www.euroscore.org/calc.html">http://www.euroscore.org/calc.html</a>)</b>	

*NYHA*: New York Heart Association; *FEVI*: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; *IAM*: infarto agudo de miocardio; *PSAP*: presión sistólica de la arteria pulmonar.

Cada uno de los ítems del índice de Charlson o del Euroscore 2 se calculó según los criterios publicados previamente disponibles en la calculadora online. (169,120)

Las características del hospital, se consideraron 5 tipos: A (terciario): con cirugía cardiaca, hemodinámica y posibilidad de implante de TAVI, B: como A pero sin posibilidad de implante de TAVI, C: sin cirugía cardiaca, pero con hemodinámica y posibilidad de implante de TAVI, D: sin cirugía cardiaca, con hemodinámica pero sin posibilidad de implante de TAVI, E: sin cirugía cardiaca ni hemodinámica

Tras un año de seguimiento de los pacientes se revisó la supervivencia de los mismos y la intervención de la válvula aórtica (SVAo o TAVI) y el tiempo medio hasta la intervención. En los casos tratados de manera conservadora se registraron las principales razones de esta decisión (usando los siguientes subgrupos, ausencia de síntomas, comorbilidad, la demencia, la edad, y la decisión del paciente) y los investigadores locales declararon si, en su opinión, una intervención debería haberse realizado de acuerdo con las características del paciente y guías de práctica clínica actuales (69).

El estudio cumplió con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

El registro IDEAS fue coordinado por la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología.

### **Análisis estadísticos**

Las variables cuantitativas se expresan como media (DE) y las categóricas como n (%).

Las comparaciones de variables cuantitativas se realizaron mediante el análisis de la varianza. Las curvas de supervivencia se elaboraron mediante el método Kaplan-Meier, analizándose la significación estadística de las diferencias mediante log rank test.

Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante el test de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas y la prueba de la t o ANOVA de Student para variables continuas. Los predictores del tratamiento conservador se determinaron utilizando un modelo de regresión logística multinomial utilizando un análisis por pasos (backward and forward stepwise) con unos umbrales tanto para la entrada como para la salida de las variables en el modelo multivariado de  $p < 0,10$  y  $p > 0,10$  respectivamente. El objetivo era un modelo parsimonioso, con el número mínimo de variables capaz de explicar el mayor grado de variabilidad. Para determinar predictores independientes de mortalidad se empleó el modelo de riesgos proporcionales de Cox, incluyendo todas las variables significativas en el análisis

univariante inicial. Se utilizó el programa SPSS, versión 12.0, para Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois)

## 6. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 726 pacientes, con edad media de  $77,3 \pm 10,6$ . 377 (51,8%) eran mujeres. El manejo más frecuente fue el tratamiento conservador en 468 pacientes (64,5%), seguido de SVAo en 199 (27,4%) y TAVI en 59 (8,1%). La tabla 11 compara los datos clínicos y ecocardiográficos según el manejo.

**Tabla 11. Comparación de datos clínicos y ecocardiográficos según el manejo recibido.**

Variable	Conservador N=468	SVAo N=199	TAVI N=59	P <sup>a</sup>
Edad (media±DE) años	79,0±10,9	72,2±9,1	80,6±5,7	<0,001
Sexo femenino (%)	257 (54,9)	87 (43,7)	32 (54,2)	0,03
Índice de Charlson (media±DE)	2,4±2,1	1,7±1,7	2,3±1,8	<0,001
EuroSCORE II (media±DE)	4,5±5,9	2,9±3,2	5,8±9,0	<0,001
Aclaramiento de creatinine (media±DE) ml/min	60,9±24,8	71,1±22,5	57,2±16,4	<0,001
Departamento de cirugía cardiaca (%)	313 (66,9)	157 (78,9)	53 (89,8)	<0,001
Paciente hospitalizado (%)	152 (32,5)	62 (31,2)	25 (42,4)	0,26
<b>ECOCARDIOGRAFÍA (media±DE)</b>				
Gradiente máximo (mmHg)	75,2±24,0	86,4±23,7	85,9±24,6	<0,001
Gradiente medio (mmHg)	45,6±15,4	52,9±15,6	52,5±16,4	<0,001
Área valvular (cm <sup>2</sup> )	0,74±0,18	0,70±0,19	0,67±0,18	<0,005
Fracción de eyección %	60,9±11,8	60,7±11,8	57,9±14,5	0,22

<sup>a</sup>P: valores de la comparación de los 3 grupos; SVAo: Sustitución valvular aórtica; TAVI: implantación de válvula aórtica transcater; DE: desviación estándar.

Los pacientes tratados con SVAo eran más jóvenes, con menos comorbilidad y menor riesgo quirúrgico que aquellos manejados en forma distinta. También presentaron mejor aclaramiento de creatinina, gradientes valvulares superiores, y eran menos frecuentemente

mujeres. Los pacientes tratados de forma conservadora en general fueron manejados en hospitales con menos disponibilidad de servicio de cirugía cardíaca. Los pacientes tratados con TAVI tenían mayor edad y euroSCORE II así como peor aclaramiento de creatinina.

Las variables asociadas de forma independiente con la intervención de la válvula aórtica (TAVI/SVAo) se muestran en la tabla 12.

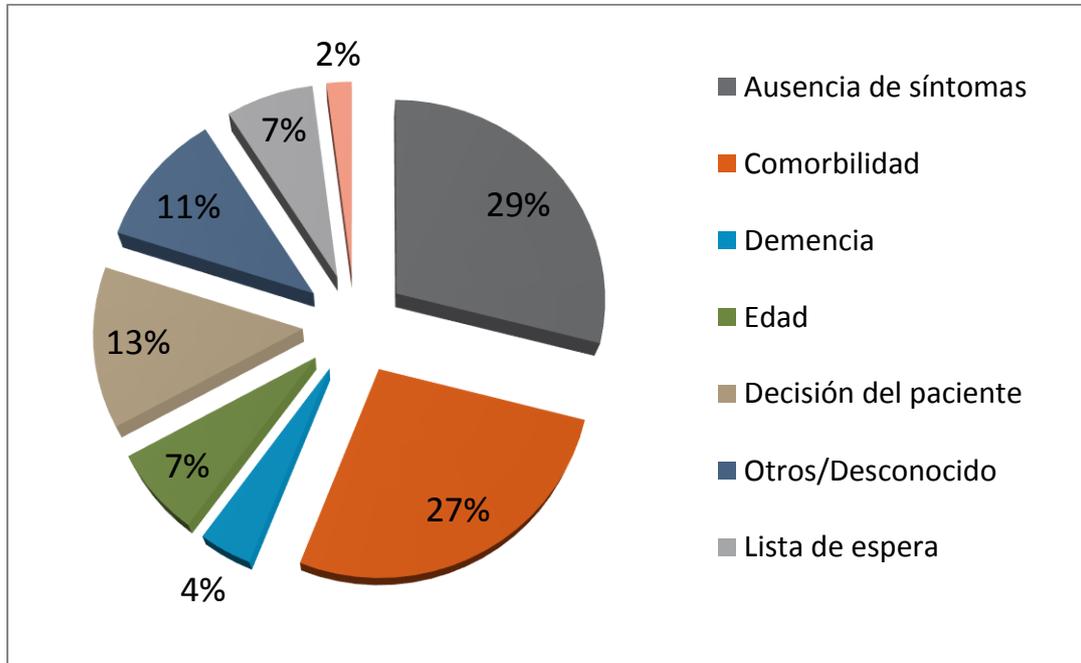
**Tabla 12. Predictores independientes sobre la intervención de la válvula aórtica.**

	OR (95% CI)	p
<b>Edad</b>	0,96 (0,94-0,97)	<0,001
<b>Índice de Charlson</b>	0,91 (0,83-1,0)	0,047
<b>Gradiente máximo valvular</b>	1,03 (1,02-1,03)	<0,001
<b>Fracción de eyección</b>	0,97 (0,95-0,98)	<0,001
<b>Hospital de tipo A (terciarios)</b>	2,7 (1,8-4,1)	<0,001

La asociación más fuerte fue el manejo del paciente en un hospital con servicio de cirugía cardíaca.

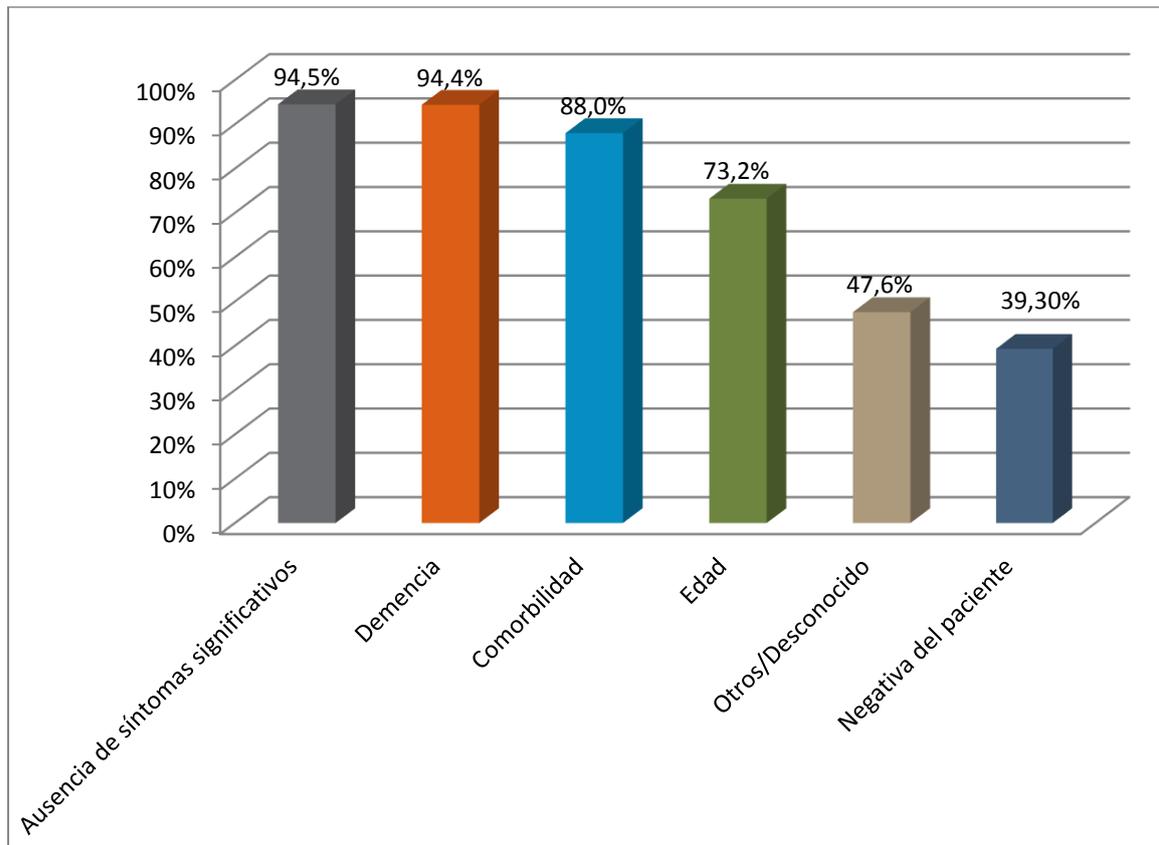
En los 468 pacientes manejados de forma conservadora las dos principales razones para elegir esta opción fueron la ausencia de síntomas significativos y la presencia de comorbilidades (Figura 1).

**Figura 1: Principales razones para elegir tratamiento conservador**



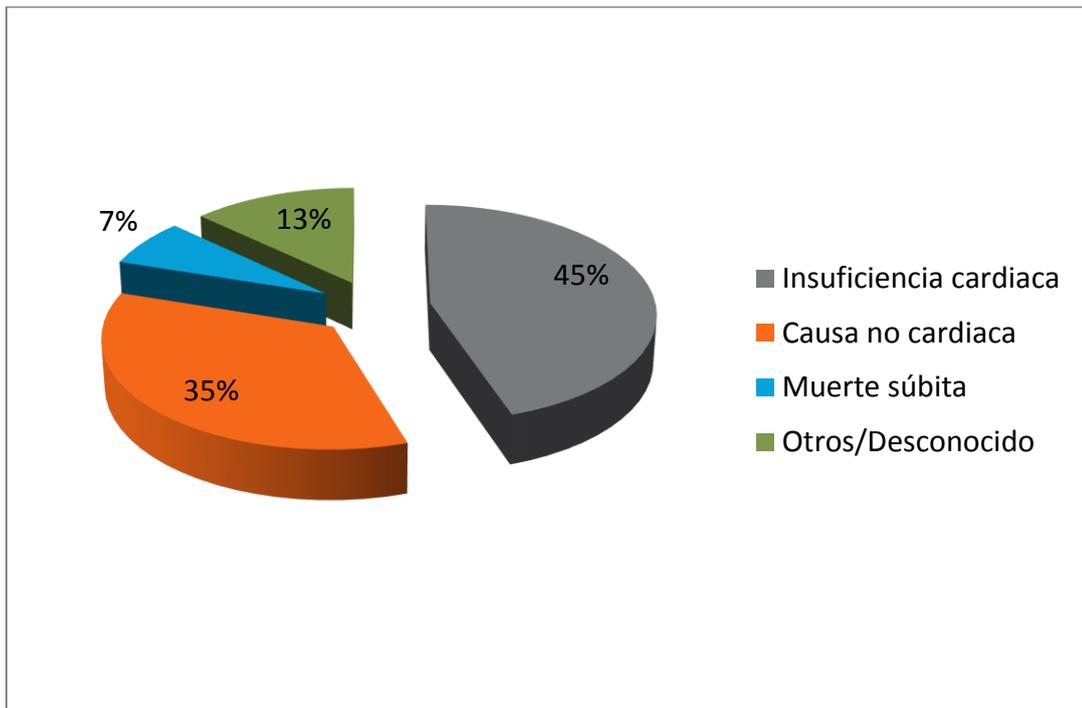
Los investigadores no estuvieron de acuerdo con la decisión del tratamiento conservador en 135 casos (28,8%). La concordancia de los investigadores con esta decisión fue diferente según la razón principal por la cual se eligió el tratamiento conservador (Figura 2.)

**Figura 2: Tasas de concordancia en relación a la decisión de elegir tratamiento conservador**



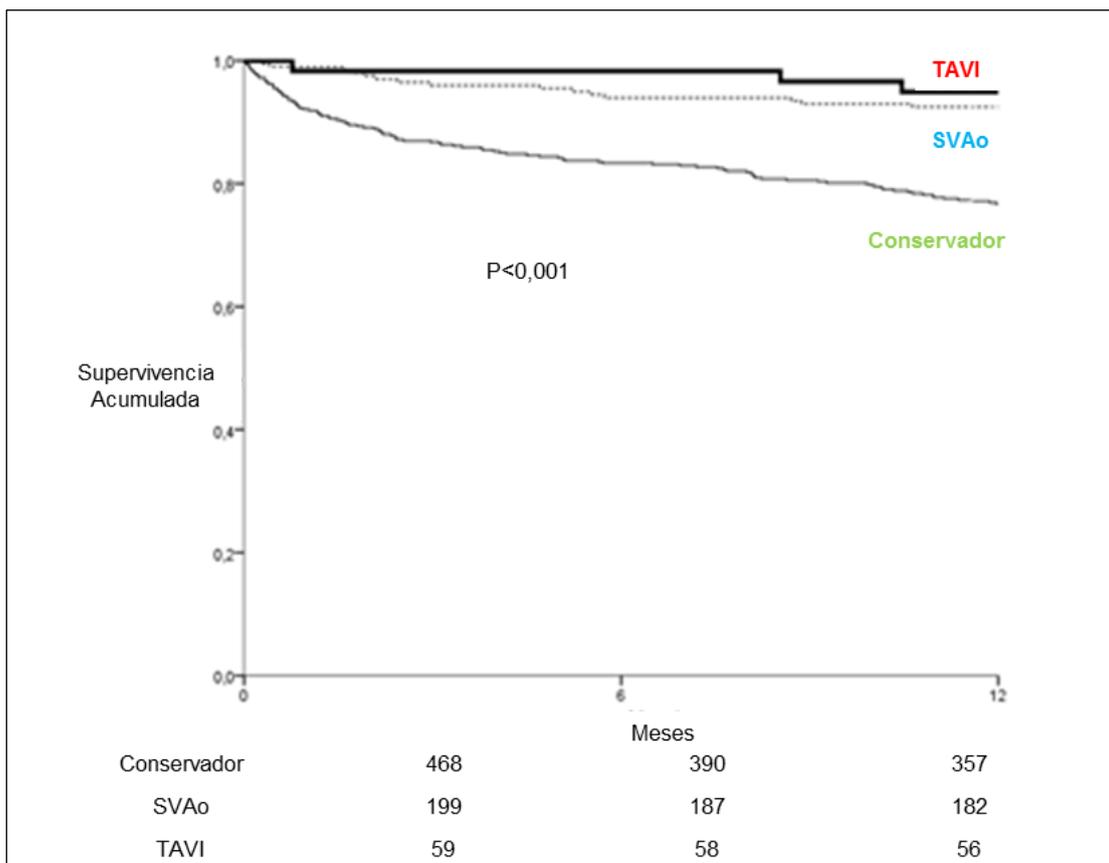
Durante 1 año de seguimiento 132 pacientes fallecieron (18,2%). Las principales causas de muerte fueron la insuficiencia cardíaca y las enfermedades no cardíacas (Figura 3).

**Figura 3: Causas de muerte en los 132 pacientes que murieron durante el año de seguimiento**



El tiempo medio para SVAo fue  $114.4 \pm 101.5$  días versus  $89.0 \pm 98.2$  días para TAVI,  $p = 0,09$ . La supervivencia al año en los pacientes tratados de forma conservadora, con TAVI y con SVAo fue 76,3%, 94,9% y 92,5%, respectivamente,  $p < 0,001$  (Figura 4)

**Figura 4: Supervivencia de acuerdo al manejo realizado**



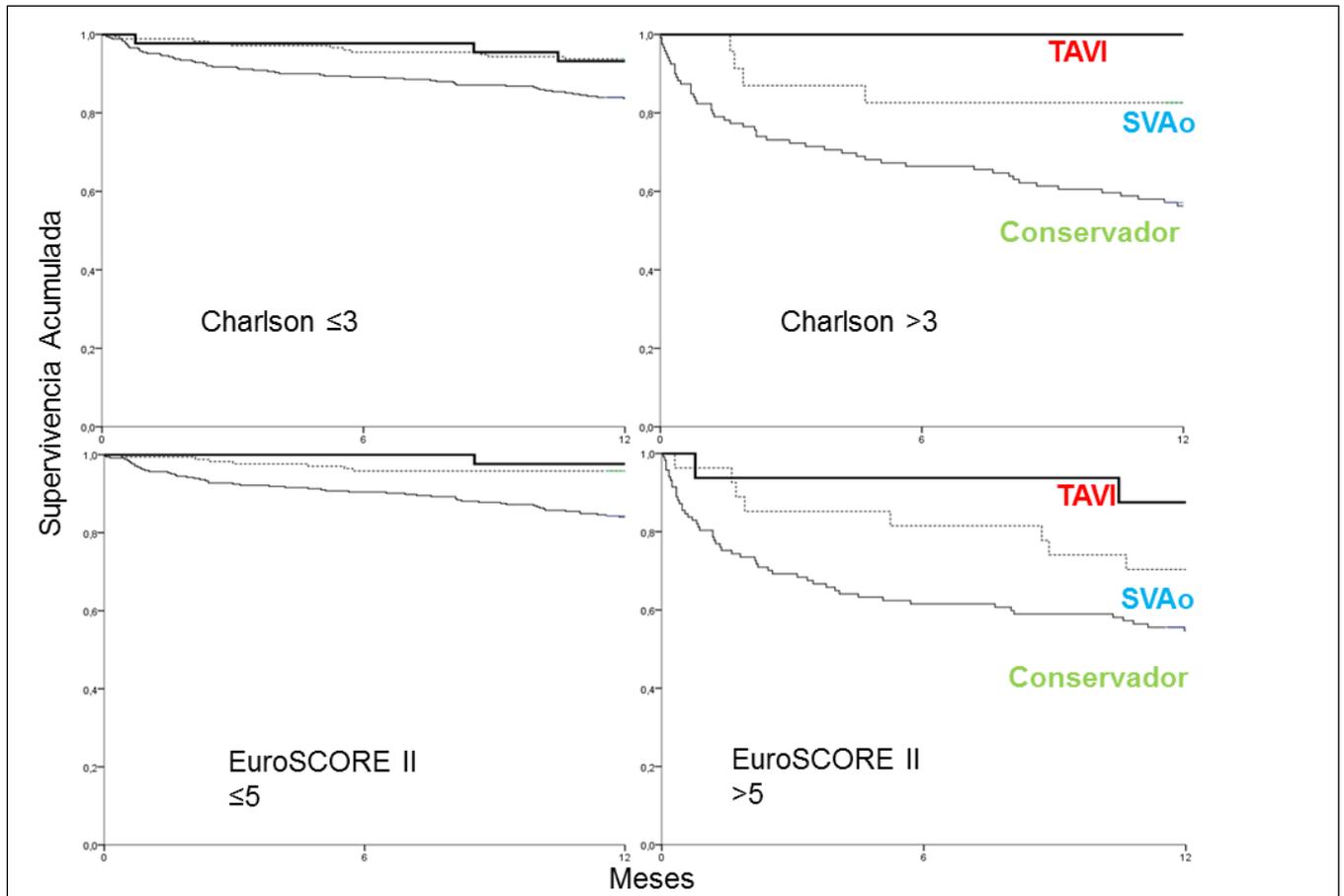
Los predictores independientes de mortalidad se muestran en la tabla 13.

**Tabla 13. Predictores independientes de mortalidad**

	HR (95% CI)	p
<b>Índice de Charlson</b>	1,2 (1,1-1,3)	<0,001
<b>Gradiente valvular máximo</b>	1,011 (1,003-1,018)	0,004
<b>Fracción de eyección</b>	0,98 (0,96-0,99)	0,002
<b>EuroSCORE II</b>	1,06 (1,04-1,08)	<0,001
<b>Intervención de válvula aórtica</b>	0,29 (0,18-0,49)	<0,001
<b>Paciente hospitalizado</b>	2,8 (1,9-4,0)	<0,001
<b>Aclaramiento de creatinina</b>	0,987 (0,977-0,996)	0,005

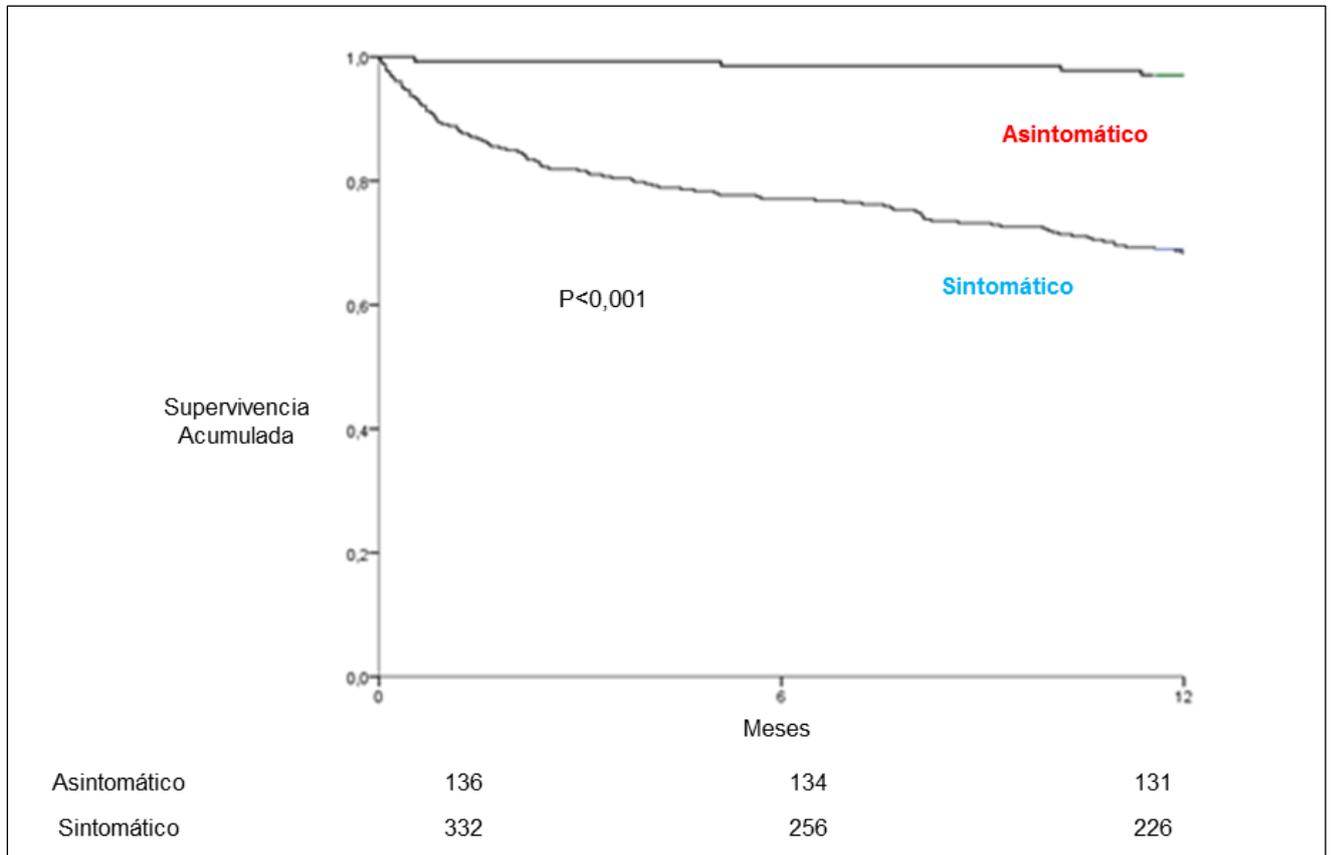
La TAVI pareció ser particularmente beneficiosa para los pacientes con alta comorbilidad o alto riesgo quirúrgico (Figura 5).

**Figura 5: Supervivencia de acuerdo a la comorbilidad (Índice de Charlson) y riesgo quirúrgico (euroSCORE II)**



El pronóstico de los pacientes tratados de forma conservadora fue bueno en ausencia de síntomas significativos con una supervivencia del 97,1% en 1 año (Figura 6).

**Figura 6: Supervivencia de los 468 pacientes tratados de forma conservadora de acuerdo a la presencia de síntomas**



## 7. DISCUSIÓN.

En nuestra población de la vida real de pacientes con EAo severa el manejo más común fue la terapia conservadora. La intervención de la válvula aórtica fue más frecuente en los hospitales terciarios (de tipo A). La SVAo se realizó en pacientes muy seleccionados con bajo perfil de riesgo. La TAVI parece ser especialmente beneficiosa para las personas con alta comorbilidad y riesgo quirúrgico elevado y el tratamiento conservador es probablemente la mejor opción en pacientes asintomáticos. El tiempo medio para la intervención fue menor para la TAVI que para la SVAo.

Estudios recientes han demostrado que los pacientes con EAo severa se tratan con frecuencia de forma conservadora (9-12), incluso en el caso de los pacientes sintomáticos (9, 11, 12). Varias razones han sido relacionadas con el tratamiento médico. Vavalle et al (9) encontró disparidades geográficas pertinentes dentro de Carolina del Norte, con los sectores más rurales que tienen las tasas más bajas de la cirugía. En el estudio IDEAS nuestros datos mostraron un hallazgo similar con tasas más bajas de intervención de la válvula aórtica en los hospitales no terciarios. Aunque estos pacientes pueden ser trasladados a hospitales terciarios cuando se decide la intervención sobre la válvula aórtica, nuestros datos sugieren que esta estrategia con frecuencia no se implementa. Una opción podría ser la de incluir una "bandera roja" en los informes de ecocardiografía de pacientes con EAo severa para asegurar que todos estos pacientes reciban una atención adecuada. Datos anteriores apoyan la utilidad de este tipo de recordatorios adjuntos al informe de ecocardiografía en pacientes con insuficiencia cardíaca (200), una medida eficaz fácil de implementar con un costo mínimo.

La comorbilidad (11), y la ausencia de síntomas relevantes (10) también se han descrito para determinar el manejo conservador. Curiosamente, encontramos un alto grado de concordancia ( $\geq 94\%$ ) con la decisión del tratamiento médico cuando ésta fue tomada debido a la demencia o ausencia de síntomas relevantes. Por otra parte, los pacientes asintomáticos tuvieron un excelente pronóstico al año de seguimiento. Aunque algunos autores han sugerido la necesidad de pruebas de estrés para determinar qué pacientes con estenosis aórtica severa son sintomáticas (13), nuestros datos sugieren que el tratamiento conservador en pacientes asintomáticos con función sistólica ventricular izquierda normal tienen buen pronóstico a 1 año (Figura 6). Una posible excepción podría ser pacientes con EAo muy grave (203). Sin embargo

nuestro registro tiene un seguimiento de sólo 1 año y un enfoque de intervención en pacientes asintomáticos se ha propuesto recientemente en un estudio con un seguimiento más largo (204).

Comentario aparte merece el grupo de pacientes sometidos a manejo conservador solo por presentar edad avanzada. Curiosamente, estos pacientes presentaban un perfil de bajo riesgo quirúrgico, con menor prevalencia de las principales comorbilidades y una mortalidad al año relativamente baja, con poco protagonismo de la mortalidad no cardíaca. El grado de acuerdo entre los investigadores del estudio IDEAS y el equipo médico responsable de la estrategia terapéutica en estos pacientes fue sensiblemente más bajo, estando alrededor del 70%. Los datos de este estudio no apoyan la utilización de una estrategia conservadora en pacientes de edad avanzada con pocas comorbilidades, haciendo especialmente importante la valoración geriátrica exhaustiva de cara a la selección de la estrategia terapéutica en este escenario. El progresivo envejecimiento poblacional está motivando un aumento exponencial en el número de pacientes ancianos con EAo severa, muchos de los cuales llegan a edades avanzadas en buenas condiciones, con poca comorbilidad, sin criterios de fragilidad ni otros síndromes geriátricos. Este subgrupo de pacientes podría, en base a nuestros hallazgos, obtener un beneficio significativo de la intervención valvular cuando presentan síntomas atribuibles a la EAo, más aún con la diseminación y desarrollo de técnicas menos invasivas como la TAVI, que han mostrado un adecuado rendimiento en pacientes de riesgo quirúrgico moderado o alto.

La utilización del Índice de Charlson para la valoración de la comorbilidad ha mostrado un adecuado rendimiento pronóstico tanto en escenarios no cardiológicos (169) como en pacientes con EAo severa. Datos del registro PEGASO (4) mostraron que aquellos pacientes octogenarios con EAo severa sintomática y abundante comorbilidad (Índice de Charlson  $\geq 5$ ) no parecían obtener beneficio de la intervención valvular, con mayor grado de dependencia, mayor mortalidad y mayor protagonismo de la mortalidad de causas no cardíacas en comparación con el resto (28.6% vs 19.5%,  $p=0,008$ ). Por otro lado, los datos del Euro Heart Survey (17), llevado a cabo en pacientes con EAo severa de edad igual o superior a 75 años, mostraron que el Índice de Charlson fue el principal predictor de mortalidad al año. La inclusión del Índice de Charlson en la estratificación de riesgo preoperatoria se ha mostrado útil en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca y recambio valvular aórtico quirúrgico, así como en

pacientes sometidos a TAVI, habiéndose incluso cuestionado el beneficio de la intervención valvular en pacientes ancianos con múltiples comorbilidades (212). La valoración de otras variables vinculadas al envejecimiento, como la situación cognitiva, el estado nutricional, la movilidad, la situación funcional y la fragilidad ha mostrado asimismo una clara asociación con el pronóstico en este escenario (213). Por todo ello, en los últimos años se ha establecido claramente la indicación de una valoración geriátrica exhaustiva, incluyendo una evaluación rigurosa, prospectiva y sistemática de fragilidad, comorbilidad y otras variables vinculadas al envejecimiento de cara a una adecuada selección de la estrategia terapéutica en este escenario (177).

El riesgo operatorio debe evaluarse con mucho cuidado en estos pacientes, actualmente se utilizan sistemas de clasificación de riesgo (STS), Euroscore que pueden sobreestimar el riesgo operatorio. Por otra parte, incluso cuando se utilizan estos resultados, algunos pacientes con bajo riesgo no son referidos a cirugía. Con respecto a la sobreestimación de la mortalidad operatoria Bach et al (12) mostraron que 22% de los pacientes sintomáticos con EAO severa y un riesgo de mortalidad operatoria <10% no fueron referidos para cirugía. En nuestro estudio los pacientes con euroSCORE > 5% parecían tener un mejor pronóstico con TAVI que con SVAo. Este fue también el caso de los pacientes con índice de comorbilidad de Charlson > 3. Curiosamente, en alrededor de un tercio de los pacientes tratados de forma conservadora, la comorbilidad fue la razón principal para seleccionar esta opción. Posiblemente algunos de estos pacientes podrían haberse beneficiado de TAVI. Incluso si tenemos en cuenta toda nuestra población, los pacientes que se sometieron a TAVI evolucionaron de manera similar a los tratados con SVAo, a pesar de su perfil básico más desfavorable.

Teniendo en cuenta el tiempo medio hasta la intervención, esta es muy variable según los resultados de las experiencias previas. Respecto a otras series, los pacientes de este estudio tuvieron un tiempo de espera superior a la cohorte de Chicago (205), que incluyó 1005 pacientes, con una mediana de espera de 2.9 semanas (rango intercuartil 1.3 a 5.1 semanas). Sin embargo, en una cohorte danesa (206) que incluyó 99 pacientes, el tiempo medio fue de 6 meses hasta la cirugía (no incluyeron TAVI). A las 6 semanas de inclusión en lista, 83.4% habían recibido sustitución valvular aórtica quirúrgica y 61.2% implante de TAVI en el estudio americano, al contrario de nuestro análisis, que ha mostrado tiempos más cortos para la TAVI.

Nuestros datos sugieren que los resultados de los ensayos clínicos recientes se pueden extrapolar a la vida real y que la TAVI podría ser una alternativa no sólo en los pacientes de alto riesgo generalmente aceptados (7, 8), sino también en pacientes de riesgo intermedio (179) y de bajo riesgo similares a los incluidos en el estudio *Nordic Aortic Valve Intervention* (NOTION) (180). En poco tiempo, las indicaciones actuales para TAVI podrían extenderse, y el buen pronóstico objetivado en los resultados del registro IDEAS podrían apoyar a las mismas.

Tanto la comorbilidad como el riesgo quirúrgico fueron predictores independientes de mortalidad. Esto se ha encontrado en estudios anteriores, incluyendo la importancia de la enfermedad renal y disfunción sistólica ventricular izquierda (207-209). La mayoría de los pacientes con EAo severa son de edad avanzada con comorbilidad frecuente. De hecho, en nuestro registro más de un tercio de las muertes fueron por causas no cardíacas. La importancia de las muertes no cardíacas en estos pacientes se ha reportado (210,211) y es probable que aumente debido al envejecimiento de la población (5).

### **Limitaciones**

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. El tipo de manejo seleccionada no fue aleatorio. Además, el tiempo medio de intervención de la válvula aórtica fue mayor de 3 meses, por lo que la selección de los pacientes que sobrevivieron para recibir esa intervención podría aumentar el efecto positivo de la intervención. Además, el número de pacientes tratados con TAVI es relativamente pequeño para sacar conclusiones definitivas. Las diferencias en la disponibilidad de salas de hemodinámias o unidades de cirugía cardíaca son potenciales factores de confusión en el tratamiento y en la toma de decisiones. Sin embargo, debido a la organización del sistema de salud en España, no hay prácticamente ninguna limitación a las remisiones de pacientes a los hospitales con estas instalaciones. Por otra parte, hasta donde sabemos, este es el mayor estudio de una cohorte no seleccionada con EAo severa en una época donde el TAVI ya está bien establecido.

## 8. CONCLUSIONES

1. En la práctica clínica de la vida real no existe uniformidad en el manejo de los pacientes con EAo severa.
2. La gran mayoría de los pacientes con EAo severa son tratados de forma conservadora. Esta es probablemente la mejor opción en pacientes asintomáticos.
3. Nuestros datos muestran que los pacientes que no son manejados en hospitales terciarios reciben con menos frecuencia intervención aórtica.
4. Los pacientes tratados con SVAo son altamente seleccionados y tienen un perfil de bajo riesgo, pero su pronóstico a 1 año de seguimiento es similar a los tratados con TAVI.
5. El tiempo medio hasta la intervención fue menor para la TAVI en relación a la SVAo.
6. Incluir un recordatorio adjunto al informe de ecocardiografía de pacientes con EAo severa podría ser una medida eficaz para asegurar que todos estos pacientes reciban una atención adecuada.
7. Los predictores independientes de mortalidad para estos pacientes, fueron la comorbilidad objetivada por escala de Charlson ( $>3$ ), la FEVI deprimida, el riesgo quirúrgico (EuroSCORE II  $> 5$ ), el diagnóstico de EAo severa en pacientes hospitalizados y la insuficiencia renal.

## 9. APÉNDICE

El estudio Influencia del Diagnóstico de Estenosis Aórtica Severa - (IDEAS) fue coordinado por la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad de Cardiología Española. A continuación una lista con los investigadores participantes.

Hugo González Saldivar; Carlos Rodríguez-Pascual; Teresa Parajes-Vázquez; Marina Montero-Magan; Gonzalo De la Morena; Pedro J Flores-Blanco; Covadonga Fernández-Golfín; Cristina Lozano; Luis Miguel Rincón; Carmen Amorós; Xavier Borrás; Mario Baquero Alonso; Eva García Camacho; Andrés Sánchez Pérez; Luis Martínez Dolz; Herminio Morillas Climent; Jorge Sanz Sánchez; María Ferré Vallverdú; Albert Ariza Solé; Gabriela Guzmán-Martínez; Óscar González-Fernández; Juan José Gómez-Doblas; Antonio Arribas Jiménez; María Jesús García Sánchez; Pedro Luis Sánchez Fernández; María Eugenia Fuentes; María Victoria Millán; Laura Galian Gay; Martín Ruiz Ortiz; Pablo Avanzas; Isaac Pascual; César Morís; Emad Abu-Assi; Tomás Ripoll Vera; Yolanda Gómez Pérez; Oscar Díaz-Castro; Jesús Jiménez Borreguero; Eduardo Pozo; Paula Antuña; Dafne Viliani; María Victoria Mogollón Jiménez; Gonzalo Marcos Gómez; Marcelino Cortés García; Miguel Orejas Orejas; Juan Quiles; Clara Gunturiz; Javier Castrodeza; Javier Tobar; Javier López; Martín Jesús García González; Eva Bernal Labrador; Jorge López Ayerbe; Sonia María Barros; Antoni Carol Ruiz; Javier Botas; Alberto Núñez García; Esther Sanz Girgas; Alfredo Bardají Ruiz; Cesar S Caro Martínez; Alicia Gómez Agüera; Teresa Pareja Sierra; Fiorella Quinte Yarcuri; Irene Mateo Rodríguez; María del Pilar Zuazola Martínez; Teresa Pérez; Vicente Ignacio Arrarte Esteban; Francisco Sogorb Garri; Miguel A Ramírez-Marrero; Sonia Ibars Campaña; Ferrán Padilla Marchan; Jorge Rodríguez-Capitán; Ramón Andion; Leopoldo Pérez de Isla; Patricia Mahía Casado; José Plaza Carrera; Bernardo García de la Villa Redondo; Félix M Valencia-Serrano; Daniel Bravo Bustos; Isaac Lacambra-Blasco; Guillermo Isasti; Alicia Bautista Paves; Eduardo Pereyra; Eva Pueo; Luis Cornide Santos; Ana Garrido Martín; Clara Bonanad Lozano; Javier López Díaz; Javier Castrodeza Calvo; Javier Tobar Ruiz; Manuel Martínez-Sellés

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferreira-González I, Pinar-Sopena J, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, González-Alujas T, Evangelista A, Brotons C, Moral I, Permanyer-Miralda G, García-Dorado D, Tornos P. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: a population-based study in a Mediterranean area. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20:1022-1030.
2. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, Bogers AJ, Piazza N, 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;62:1002-1012.
3. Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol.* 1993;5:1220-1225.
4. Martínez-Sellés M, Gómez Doblaz JJ, Carro Hevia A, García de la Villa B, Ferreira-González I, Alonso Tello A, Andiñón Ogando R, Ripoll Vera T, Arribas Jiménez A, Carrillo P, Rodríguez Pascual C, Casares i Romeva M, Borrás X, Cornide L, López-Palop R; PEGASO Registry Group. Prospective registry of symptomatic severe aortic stenosis in octogenarians: a need for intervention. *J Intern Med.* 2014;275:608-620.
5. Lung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:162–172.
6. Rosenhek R, Maurer G, Baumgartner H. Should early elective surgery be performed in patients with severe but asymptomatic aortic stenosis? *Eur Heart J.* 2002;18:1417-1421.
7. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, Webb JG, Douglas PS, Anderson WN, Blackstone EH, Kodali SK, Makkar RR, Fontana GP, Kapadia S, Bavaria J, Hahn RT, Thourani VH, Babaliaros V, Pichard A, Herrmann HC, Brown DL, Williams M, Davidson MJ, Svensson LG; PARTNER 1 trial investigators, Akin J. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 2477-2484.
8. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J Jr, Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK; U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med.* 2014;370:1790-1798.

9. Vavalle JP, Phillips HR, Holleran SA, Wang A, O'Connor CM, Smith PK, Hughes GC, Harrison JK, Patel MR. Analysis of geographic variations in the diagnosis and treatment of patients with aortic stenosis in North Carolina. *Am J Cardiol.* 2014;113:1874-1878.
10. Perera S, Wijesinghe N, Ly E, Devlin G, Pasupati S. Outcomes of patients with untreated severe aortic stenosis in real-world practice. *N Z Med J.* 2011;124:40-48.
11. Martínez-Sellés M, Díez-Villanueva P, Sánchez-Sendin D, Carro Hevia A, Gómez Doblás JJ, García de la Villa B, Cornide L, Alonso Tello A, Andi6n Ogando R, Ripoll Vera T, Arribas Jiménez A, Carrillo P, Rodríguez Pascual C, Casares I Romeva M, Borrás X, Vázquez S, López-Palop R; PEGASO Registry Group. Comorbidity and intervention in octogenarians with severe symptomatic aortic stenosis. *Int J Cardiol.* 2015;189:61-66.
12. Bach DS, Siao D, Girard SE, Duvernoy C, McCallister BD Jr, Gualano SK. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: the potential role of subjectively overestimated operative risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2:533–539.
13. Freed BH, Sugeng L, Furlong K, Mor-Avi V, Raman J, Jeevanandam V, Lang RM. Reasons for nonadherence to guidelines for aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis and potential solutions. *Am J Cardiol.* 2010; 105:1339-1342.
14. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation.* 2005;111:3316-3326.
15. Lung B, Baron G, Tornos P, Gohlke-Bärwolf C, Butchart EG, Vahanian A. Valvular heart disease in the community: a European experience. *Curr Probl Cardiol.* 2007; 32 :609- 661.
16. Rosenhek R, Klaar U, Schemper M, Scholten C, Heger M, Gabriel H, Binder T, Maurer G, Baumgartner H. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J.* 2004; 25:199-205.
17. Lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2003;24:1231-1243.
18. Lung B, Vahanian A. Valvular heart diseases in elderly people. *Lancet.* 2006;368 :969-971.
19. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006; 368:1005-1011.
20. Baumgartner H. Aortic stenosis: medical and surgical management. *Heart.* 2005;91:1483-1488.

21. Roberts WC, 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;111:920-925.
22. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Comparison of echocardiographic abnormalities in African-American, Hispanic, and white men and women aged >60 years. *Am J Cardiol*. 2001 ;87:1131-1133.
23. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:630-634.
24. Iivanainen AM, Lindroos M, Tilvis R, Heikkilä J, Kupari M. Natural history of aortic valve stenosis of varying severity in the elderly. *Am J Cardiol*. 1996;78:97-101.
25. Pretre R, Turina MI. Cardiac valve surgery in the octogenarian. *Heart*. 2000;83:116-121.
26. Coffey S, Cox B, Williams M J A. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2852–2861.
27. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*. 1999 ;341:142-147.
28. Aronow WS, Ahn C, Shirani J, Kronzon I. Comparison of frequency of new coronary events in older subjects with and without valvular aortic sclerosis. *Am J Cardiol*. 1999;83:599-600.
29. Rossi A, Gaibazzi N, Dandale R, Agricola E, Moreo A, Berlinghieri N. Aortic valve sclerosis as a marker of coronary artery atherosclerosis; a multicenter study of a large population with a low prevalence of coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2014;172: 364-367.
30. Poggianti E, Venneri L, Chubuchny V, Jambrik Z, Baroncini LA, Picano E. Aortic valve sclerosis is associated with systemic endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:136-141.
31. Ngo DT, Sverdlov AL, Willoughby SR, Nightingale AK, Chirkov YY, McNeil JJ. Determinants of occurrence of aortic sclerosis in an aging population. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:919-927.
32. Owens DS, Otto CM. Is it time for a new paradigm in calcific aortic valve disease? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:928-930.
33. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, Rosenzweig BP, Freedberg RS, Katz ES. The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. *Arch Intern Med*. 2002;162:2345-2347.
34. Ramaraj R, Sorrell VL. Degenerative aortic stenosis. *BMJ*. 2008;336:550-555.

35. Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D, Stock SR, Donovan J, Springett M. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation*. 2003 ;107:2181-2184.
36. Mohler ER, 3rd, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*. 2001;103:1522-1528.
37. Parolari A, Loardi C, Mussoni L, Cavallotti L, Camera M, Biglioli P. Nonrheumatic calcific aortic stenosis: an overview from basic science to pharmacological prevention. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35:493-504.
38. Steiner I, Kasparova P, Kohout A, Dominik J. Bone formation in cardiac valves: a histopathological study of 128 cases. *Virchows Arch*. 2007;450:653-657.
39. Saikrishnan N, Kumar G, Sawaya FJ, Lerakis S, Yoganathan AP. Accurate assessment of aortic stenosis: a review of diagnostic modalities and hemodynamics. *Circulation*. 2014 ;129:244-253.
40. Goldberg SH, Elmariah S, Miller MA, Fuster V. Insights into degenerative aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1205-1213.
41. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1854-1863.
42. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:523-532.
43. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation*. 2011;124:1783-1791.
44. Rajamannan NM, Subramaniam M, Stock SR, Stone NJ, Springett M, Ignatiev KI. Atorvastatin inhibits calcification and enhances nitric oxide synthase production in the hypercholesterolaemic aortic valve. *Heart*. 2005;91:806-810.
45. Rajamannan NM. Low-density lipoprotein and aortic stenosis. *Heart*. 2008;94:1111-1112.
46. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1218-1222.
47. Ghaisas NK, Foley JB, O'Briain DS, Crean P, Kelleher D, Walsh M. Adhesion molecules in nonrheumatic aortic valve disease: endothelial expression, serum levels and effects of valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:2257-2262.

48. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994;90:844-853.
49. Olsson M, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A, Rosenqvist M, Ryden L, Nilsson J. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1162-1170.
50. Wallby L, Janerot-Sjoberg B, Steffensen T, Broqvist M. T lymphocyte infiltration in non-rheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves. *Heart*. 2002;88:348-351.
51. O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, Ferguson M, Giachelli C, Alpers CE. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation*. 1995;92:2163-2168.
52. Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R, Vahl CF, Hagl S, Brueckmann M. Expression of bone sialoprotein and bone morphogenetic protein-2 in calcific aortic stenosis. *J Heart Valve Dis*. 2004;13:560-566.
53. Cawley PJ, Otto CM. Prevention of calcific aortic valve stenosis-fact or fiction? *Ann Med*. 2009;41:100-108.
54. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation*. 2002;106:2224-2230.
55. Helske S, Lindstedt KA, Laine M, Mayranpaa M, Werkkala K, Lommi J. Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol*. 2004 ;44:1859-1866.
56. Bosse Y, Mathieu P, Pibarot P. Genomics: the next step to elucidate the etiology of calcific aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1327-1336.
57. Nguyen V, Cimadevilla C, Estellat C, Codogno I, Huart V, Benessiano J, Duval X, Pibarot P, Clavel M, Enriquez-Sarano M, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Haemodynamic and anatomic progression of aortic stenosis. *Heart*. 2015; 101: 943-947.
58. Miller VM, Rodgers G, Charlesworth JA, Kirkland B, Severson SR, Rasmussen TE. Evidence of nanobacterial-like structures in calcified human arteries and cardiac valves. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287:1115-1124.
59. Jelic TM, Chang HH, Roque R, Malas AM, Warren SG, Sommer AP. Nanobacteria-associated calcific aortic valve stenosis. *J Heart Valve Dis*. 2007;16:101-105.

60. Bratos-Perez MA, Sanchez PL, Garcia de Cruz S, Villacorta E, Palacios IF, Fernandez-Fernandez JM. Association between self-replicating calcifying nanoparticles and aortic stenosis: a possible link to valve calcification. *Eur Heart J*. 2008;29:371-376.
61. Le Gal G, Bertault V, Bezon E, Cornily JC, Barra JA, Blanc JJ. Heterogeneous geographic distribution of patients with aortic valve stenosis: arguments for new aetiological hypothesis. *Heart*. 2005;91:247-249.
62. Probst V, Le Scouarnec S, Legendre A, Jousseau V, Jaafar P, Nguyen JM. Familial aggregation of calcific aortic valve stenosis in the western part of France. *Circulation*. 2006;113:856-860.
63. Garg V, Muth AN, Ransom JF, Schluterman MK, Barnes R, King IN, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature*. 2005;437:270-274.
64. Hill JA, Karimi M, Kutschke W, Davisson RL, Zimmerman K, Wang Z, et al. Cardiac hypertrophy is not a required compensatory response to short-term pressure overload. *Circulation*. 2000;101:2863-2869.
65. Kupari M, Turto H, Lommi J. Left ventricular hypertrophy in aortic valve stenosis: preventive or promotive of systolic dysfunction and heart failure? *Eur Heart J*. 2005 ;26:1790-1796.
66. Dahl JS, Christensen NL, Videbaek L, Poulsen MK, Carter-Storch R, Hey TM. Left ventricular diastolic function is associated with symptom status in severe aortic valve stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:142-148.
67. Villari B, Vassalli G, Schneider J, Chiariello M, Hess OM. Age dependency of left ventricular diastolic function in pressure overload hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 1997 ;29:181-186.
68. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Nanna M. Prognosis of congestive heart failure in patients aged > or = 62 years with unoperated severe valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1993 ;72:846-848.
69. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, SundtTM III, Thomas JD. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:57–185.

70. Martinez-Selles M, Garcia Robles JA, Prieto L, Dominguez Munoa M, Frades E, Diaz-Castro O, et al. Systolic dysfunction is a predictor of long term mortality in men but not in women with heart failure. *Eur Heart J.* 2003;24:2046-2053.
71. Pierri H, Nussbacher A, Decourt LV, Medeiros C, Cattani A, Serro-Azul JB. Clinical predictors of prognosis in severe aortic stenosis in unoperated patients > or = 75 years of age. *Am J Cardiol.* 2000;86:801-804
72. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation.* 2010;121:151-156.
73. Vahanian A, Otto CM. Risk stratification of patients with aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2010;31:416-423.
74. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J.* 1988 ;9 57-64.
75. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Survival in elderly patients with severe aortic stenosis is dramatically improved by aortic valve replacement: Results from a cohort of 277 patients aged > or =80 years. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30:722-727.
76. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation.* 2005;111:3290-3295.
77. Hakki AH, Kimbiris D, Iskandrian AS, Segal BL, Mintz GS, Bemis CE. Angina pectoris and coronary artery disease in patients with severe aortic valvular disease. *Am Heart J.* 1980 ;100:441-449.
78. Levinson JR, Akins CW, Buckley MJ, Newell JB, Palacios IF, Block PC. Octogenarians with aortic stenosis. Outcome after aortic valve replacement. *Circulation.* 1989 ;80: 49-56.
79. Julius BK, Spillmann M, Vassalli G, Villari B, Eberli FR, Hess OM. Angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. Mechanisms and pathophysiological concepts. *Circulation.* 1997;95:892-898.
80. Marcus ML, Doty DB, Hiratzka LF, Wright CB, Eastham CL. Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N Engl J Med.* 1982;307:1362-1366.
81. Rajappan K, Rimoldi OE, Dutka DP, Ariff B, Pennell DJ, Sheridan DJ, et al. Mechanisms of coronary microcirculatory dysfunction in patients with aortic stenosis and angiographically normal coronary arteries. *Circulation.* 2002;105:470-476.

82. Bach D, Siao D, Girard S, Duvernoy C, Mccallister B, Gualano S. Evaluation of Patients With Severe Symptomatic Aortic Stenosis Who Do Not Undergo Aortic Valve Replacement The Potential Role of Subjectively Overestimated Operative Risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:533-539.
83. Aronow WS, Kronzon I. Prevalence and severity of valvular aortic stenosis determined by Doppler echocardiography and its association with echocardiographic and electrocardiographic left ventricular hypertrophy and physical signs of aortic stenosis in elderly patients. *Am J Cardiol*. 1991;67:776-777.
84. Aronow WS, Kronzon I. Correlation of prevalence and severity of valvular aortic stenosis determined by continuous-wave Doppler echocardiography with physical signs of aortic stenosis in patients aged 62 to 100 years with aortic systolic ejection murmurs. *Am J Cardiol*. 1987 ;60:399-401.
85. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009;373:956-966.
86. Pibarot P, Dumesnil JG. Assessment of aortic stenosis severity: check the valve but don't forget the arteries! *Heart*. 2007;93:780-782.
87. Kadem L, Dumesnil JG, Rieu R, Durand LG, Garcia D, Pibarot P. Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis. *Heart*. 2005;91:354-361.
88. Pibarot P, Dumesnil JG. New concepts in valvular hemodynamics: implications for diagnosis and treatment of aortic stenosis. *Can J Cardiol*. 2007;23 Suppl B:40B-47B.
89. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, Tongue AG, Rieu R, Garcia D. 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;46:291-298.
90. Bamgartner H. Is there a role for multislice computed tomography in aortic stenosis? *Eur Heart J*. 2006;27:2923-2924.
91. Chambers JB. Aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:11-19.
92. John AS, Dill T, Brandt RR, Rau M, Ricken W, Bachmann G. Magnetic resonance to assess the aortic valve area in aortic stenosis: how does it compare to current diagnostic standards?. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:519-526.
93. Aronow WS. Recognition and management of aortic stenosis in the elderly. *Geriatrics*. 2007;62:23-32.
94. Rosenhek R, Klaar U, Schemper M, Scholten C, Heger M, Gabriel H. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J*. 2004 ;25:199-205.

95. Oh JK, Taliercio CP, Holmes DR, Jr., Reeder GS, Bailey KR, Seward JB. 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 ;11:1227-1234.
96. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation.* 1997;95:2262-2270.
97. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2000;343:611-617.
98. Pohle K, Maffert R, Ropers D, Moshage W, Stilianakis N, Daniel WG. Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation.* 2001;104:1927-1932.
99. Ikeda T, Matsuda K, Itoh H, Shirakami G, Miyamoto Y, Yoshimasa T. Plasma levels of brain and atrial natriuretic peptides elevate in proportion to left ventricular end-systolic wall stress in patients with aortic stenosis. *Am Heart J.* 1997;133:307-314.
100. Qi W, Mathisen P, Kjekshus J, Simonsen S, Bjornerheim R, Endresen K. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J.* 2001;142:725-732.
101. Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, West TM, French RL, Sutton TM. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation.* 2003 ;107:1884-1890.
102. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation.* 2004;109:2302-2308.
103. Lindblom D, Lindblom U, Qvist J, Lundstrom H. Long-term relative survival rates after heart valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:566-573.
104. Bessou JP, Bouchart F, Angha S, Tabley A, Dubar A, Mouton-Schleifer D. Aortic valvular replacement in octogenarians. Short-term and mid-term results in 140 patients. *Cardiovasc Surg.* 1999;7:355-362.
105. Olsson M, Granstrom L, Lindblom D, Rosenqvist M, Ryden L. Aortic valve replacement in octogenarians with aortic stenosis: a case-control study. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1512-1516.
106. Logeais Y, Langanay T, Roussin R, Leguerrier A, Rioux C, Chaperon J. Surgery for aortic stenosis in elderly patients. A study of surgical risk and predictive factors. *Circulation.* 1994;90:2891-2898.

107. Kvidal P, Bergstrom R, Horte LG, Stahle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:747-756.
108. Likosky DS, Sorensen MJ, Dacey LJ, Baribeau YR, Leavitt BJ, DiScipio AW. Long-term survival of the very elderly undergoing aortic valve surgery. *Circulation.* 2009 ;120: 127-133.
109. Kojodjojo P, Gohil N, Barker D, Youssefi P, Salukhe TV, Choong A. Outcomes of elderly patients aged 80 and over with symptomatic, severe aortic stenosis: impact of patient's choice of refusing aortic valve replacement on survival. *QJM.* 2008;101:567-573.
110. Martinez-Selles M. Aortic valve replacement: the answer to aortic stenosis epidemic in the elderly?. *Med Clin (Barc).* 2010;134:114-115.
111. Martinez-Selles M, Vidan MT, Lopez-Palop R, Rexach L, Sanchez E, Datino T. End-stage heart disease in the elderly. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:409-421.
112. Lung B, Vahanian A. Valvular heart diseases in elderly people. *Lancet.* 2006 ;368:969-971.
113. Lung B. Management of the elderly patient with aortic stenosis. *Heart.* 2008;94:519-524.
114. Maslow A, Casey P, Poppas A, Schwartz C, Singh A. Aortic valve replacement with or without coronary artery bypass graft surgery: the risk of surgery in patients > or =80 years old. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24:18-24.
115. Florath I, Albert A, Boening A, Ennker IC, Ennker J. Aortic valve replacement in octogenarians: identification of high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010 ;37:1304-1310.
116. Dewey TM, Brown D, Ryan WH, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:180-187.
117. Descoutures F, Himbert D, Lepage L, Lung B, Detaint D, Tchetché D. Contemporary surgical or percutaneous management of severe aortic stenosis in the elderly. *Eur Heart J.* 2008;29:1410-1417.
118. Collart F, Feier H, Kerbaul F, Mouly-Bandini A, Riberi A, Mesana TG. Valvular surgery in octogenarians: operative risks factors, evaluation of Euroscore and long term results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27:276-280.
119. Vanhuyse F, Maureira P, Folliguet T, Villemot JP. Predictive value of five risk scores to predict outcomes after aortic valve replacement in octogenarians. *J Heart Valve Dis.* 2013 ;22:517-523.

120. Nashef S, Roques F, Sharples L, Nilsson J, Smith C. EuroSCORE II. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012;41:734–745.
121. Bakaeen FG, Chu D, Huh J, Carabello BA. Is an age of 80 years or greater an important predictor of short-term outcomes of isolated aortic valve replacement in veterans? *Ann Thorac Surg*. 2010;90:769-774.
122. Chiappini B, Camurri N, Loforte A, Di Marco L, Di Bartolomeo R, Marinelli G. Outcome after aortic valve replacement in octogenarians. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:85-89.
123. Krane M, Voss B, Hiebinger A, Deutsch MA, Wottke M, Hapfelmeier A. Twenty years of cardiac surgery in patients aged 80 years and older: risks and benefits. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:506-513.
124. Bouma BJ, van Den Brink RB, van Der Meulen JH, Verheul HA, Cheriex EC, Hamer HP. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. *Heart*. 1999;82:143-148.
125. Petronio AS, Giannini C, Misuraca L. Current state of symptomatic aortic valve stenosis in the elderly patient. *Circ J*. 2011;75:2324-2325.
126. Pierard S, Seldrum S, de Meester C, Pasquet A, Gerber B, Vancraeynest D. Incidence, determinants, and prognostic impact of operative refusal or denial in octogenarians with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:1107-1112.
127. Moat NE, Ludman P, de Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2130-2138.
128. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364:2187-2198.
129. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597-1607.
130. Leontyev S, Walther T, Borger MA, Lehmann S, Funkat AK, Rastan A, et al. Aortic valve replacement in octogenarians: utility of risk stratification with EuroSCORE. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:1440-1445.
131. Lung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*. 2005;26:2714-2720.

132. Martinez-Selles M, Datino T, Gomez Sanchez MA, Banuelos C. Update on geriatric cardiology. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:4-14.
133. Thomas M. The global experience with percutaneous aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:1103-1109.
134. Martinez-Selles M, Datino T, Diaz-Castro O, Lopez-Palop R. Update on geriatric cardiology. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:17-28.
135. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106:3006-3008.
136. Grube E, Laborde JC, Zickmann B, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B. First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005; 66:465-469.
137. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, Antunes M, Bax J, Cormier B. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2008;29:1463-1470.
138. Paniagua D, Condado JA, Besso J, Velez M, Burger B, Bibbo S. First human case of retrograde transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis. *Tex Heart Inst J*. 2005;32:393-398.
139. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation*. 2007;116:755-763.
140. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation*. 2006 ;113:842-850.
141. Svensson LG, Dewey T, Kapadia S, Roselli EE, Stewart A, Williams M. United States feasibility study of transcatheter insertion of a stented aortic valve by the left ventricular apex. *Ann Thorac Surg*. 2008;86:46-54.
142. Walther T, Falk V, Kempfert J, Borger MA, Fassel J, Chu MW. Transapical minimally invasive aortic valve implantation; the initial 50 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33:983-988.

143. Walther T, Simon P, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Falk V, Kasimir MT. Transapical minimally invasive aortic valve implantation: multicenter experience. *Circulation*. 2007;116:240-245.
144. Petronio AS, De Carlo M, Bedogni F, Marzocchi A, Klugmann S, Maisano F. Safety and efficacy of the subclavian approach for transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve revalving system. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:359-366.
145. Bauernschmitt R, Schreiber C, Bleiziffer S, Ruge H, Mazzitelli D, Hutter A. Transcatheter aortic valve implantation through the ascending aorta: an alternative option for no-access patients. *Heart Surg Forum*. 2009;12:63-64.
146. Martinez-Selles M, Lopez-Palop R, Datino T, Banuelos C. Update on geriatric cardiology. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:53-66.
147. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364:2187-2198.
148. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597-1607.
149. Genereux P, Cohen DJ, Williams MR, Mack M, Kodali SK, Svensson L. Bleeding Complications after Surgical Aortic Valve Replacement (SAVR) Compared with Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR): Insights from the PARTNER I Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013.
150. Svensson LG, Tuzcu M, Kapadia S, Blackstone EH, Roselli EE, Gillinov AM, et al. A comprehensive review of the PARTNER trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145:S11-6.
151. Popma, J, Adams D, Reardon M, Yakubov S, Kleiman N, Heimansohn D, Hermiller J, Hughes G, Harrison J K, Coselli J Diez J, Ka A, Schreiber T, Gleason T, Conte J, Buchbinder M, Deeb M, Carabello B, Serruys P, Chenoweth S, Oh J K for the CoreValve United States Clinical Investigators. Transcatheter Aortic Valve Replacement Using a Self-Expanding Bioprosthesis in Patients With Severe Aortic Stenosis at Extreme Risk for Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1972–1981.
152. Webb JG, Altwegg L, Boone RH, Cheung A, Ye J, Lichtenstein S. Transcatheter aortic valve implantation: impact on clinical and valve-related outcomes. *Circulation*. 2009 ;119:3009-3016.

153. Munoz-Garcia AJ, Hernandez-Garcia JM, Jimenez-Navarro MF, Alonso-Briales JH, Dominguez-Franco AJ, Rodriguez-Bailon I. Survival and predictive factors of mortality after 30 days in patients treated with percutaneous implantation of the CoreValve aortic prosthesis. *Am Heart J.* 2012;163:288-294.
154. Mack MJ, Brennan JM, Brindis R, Carroll J, Edwards F, Grover F, et al. Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in the United States. *JAMA.* 2013 ;310:2069-2077.
155. Webb JG, Altwegg L, Masson JB, Al Bugami S, Al Ali A, Boone RA. A new transcatheter aortic valve and percutaneous valve delivery system. *J Am Coll Cardiol.* 2009 ;53:1855-1858.
156. Adams D, Pompa J, Reardon M, Yakubov S, Coselli J, Deeb M, et al. U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis.*NEJM.* 2014;1-9.
157. Avanzas P, Munoz-Garcia AJ, Segura J, Pan M, Alonso-Briales JH, Lozano I. Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding aortic valve prosthesis in patients with severe aortic stenosis: early experience in Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2010 ;63:141-148.
158. Mwiripatayi BP, Picardo A, Masilonyane-Jones TV, Larbalestier R, Thomas S, Turner J. Incidence and prognosis of vascular complications after transcatheter aortic valve implantation. *J Vasc Surg.* 2013;58:1028-1036.
159. Jilaihawi H, Chakravarty T, Weiss RE, Fontana GP, Forrester J, Makkar RR. Meta-analysis of complications in aortic valve replacement: comparison of Medtronic-Corevalve, Edwards-Sapien and surgical aortic valve replacement in 8,536 patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;80:128-138.
160. Eggebrecht H, Schmermund A, Kahlert P, Erbel R, Voigtlander T, Mehta RH. Emergent cardiac surgery during transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a weighted meta-analysis of 9,251 patients from 46 studies. *EuroIntervention.* 2013;8:1072-1080.
161. Eggebrecht H, Schmermund A, Voigtlander T, Kahlert P, Erbel R, Mehta RH. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention.* 2012;8:129-138.
162. Balanika M, Smyrli A, Samanidis G, Spargias K, Stavridis G, Karavolias G. Anesthetic Management of Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28:285-289.

163. Al-Attar N, Himbert D, Descoutures F, Lung B, Raffoul R, Messika-Zeitoun D. Transcatheter aortic valve implantation: selection strategy is crucial for outcome. *Ann Thorac Surg*;87:1757-1762.
164. Himbert D, Descoutures F, Al-Attar N, Lung B, Ducrocq G, Detaint D. Results of transfemoral or transapical aortic valve implantation following a uniform assessment in high-risk patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:303-311.
165. Clavel MA, Webb JG, Pibarot P, Altwegg L, Dumont E, Thompson C. Comparison of the hemodynamic performance of percutaneous and surgical bioprostheses for the treatment of severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1883-1891.
166. Hahn RT, Pibarot P, Stewart WJ, Weissman NJ, Gopalakrishnan D, Keane MG. Comparison of transcatheter and surgical aortic valve replacement in severe aortic stenosis: a longitudinal study of echocardiography parameters in cohort A of the PARTNER trial (placement of aortic transcatheter valves). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2514-2521.
167. Gotzmann M, Pljakic A, Bojara W, Lindstaedt M, Ewers A, Germing A. Transcatheter aortic valve implantation in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis-predictors of mortality and poor treatment response. *Am Heart J*. 2011;162:238-245.
168. Zahn R, Gerckens U, Linke A, Sievert H, Kahlert P, Hambrecht R. Predictors of one-year mortality after transcatheter aortic valve implantation for severe symptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2013;112:272-279.
169. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-383.
170. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol*. 1984;2:187-193.
171. Yamamoto M, Hayashida K, Mouillet G, Hovasse T, Chevalier B, Oguri A. Prognostic value of chronic kidney disease after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:869-877.
172. Rodes-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Feindel CM. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1080-1090.

173. Johansson M, Nozohoor S, Bjursten H, Ola Kimblad P, Sjogren J. Acute Kidney Injury Assessed by Cystatin C after Transcatheter Aortic Valve Implantation and Late Renal Dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28:960-965.
174. Conrotto F, D'Ascenzo F, Giordana F, Salizzoni S, Tamburino C, Tarantini G. Impact of diabetes mellitus on early and midterm outcomes after transcatheter aortic valve implantation (from a multicenter registry). *Am J Cardiol.* 2014;113:529-534.
175. Hayashida K, Morice MC, Chevalier B, Hovasse T, Romano M, Garot P. Sex-related differences in clinical presentation and outcome of transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:566-571.
176. Toggweiler S, Humphries KH, Lee M, Binder RK, Moss RR, Freeman M. 5-year outcome after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:413-419.
177. Green P, Woglom AE, Genereux P, Daneault B, Paradis JM, Schnell S. The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults with severe aortic stenosis: a single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:974-981.
178. Webb JG. Transcatheter aortic valve implantation. Balancing enthusiasm and caution. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:131-133.
179. Leon M, Smith C, Mack M, Makkar R, Svensson L, Kodali S, Thourani V, Tuzcu M, Pichard A, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto W, Williams M, Kereiakes D, Zajarias A, Greason K, Whisenant B, Hodson R, Moses J, Trento A, Brown D, Fearon W, Pibarot P, Hahn R, Jaber W, Anderson W, Alu M, and Webb J Investigators PARTNER 2. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2013;74:1609-1620
180. Thyregod HG, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, Chang Y, Franzen OW, Engstrøm T, Clemmensen P, Hansen PB, Andersen LW, Olsen PS, Søndergaard L. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients with Severe Aortic Valve Stenosis: One-year Results from the All-comers Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2184-2194.
181. Gutierrez E, Angulo R, Elizaga J y Fernández-Avilés F. Se está controlando las complicaciones del TAVI?. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2015;15:36-43.
182. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM. 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 ;62:1002-1012.

183. Eltchaninoff H, Cribier A, Tron C, Anselme F, Koning R, Soyer R. Balloon aortic valvuloplasty in elderly patients at high risk for surgery, or inoperable. Immediate and mid-term results. *Eur Heart J*. 1995;16:1079-1084.
184. Rajamannan NM. Calcific aortic stenosis: lessons learned from experimental and clinical studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:162-168.
185. Mohler ER 3rd. Mechanisms of aortic valve calcification. *Am J Cardiol*. 2004 ;94:1396-1402.
186. Rajamannan NM, Subramaniam M, Caira F, Stock SR, Spelsberg TC. Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced calcification in the aortic valves via the Lrp5 receptor pathway. *Circulation*. 2005;112:229-234.
187. Miller JD, Weiss RM, Serrano KM, Brooks RM, 2nd, Berry CJ, Zimmerman K. Lowering plasma cholesterol levels halts progression of aortic valve disease in mice. *Circulation*. 2009;119:2693-2701.
188. Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1723-1730.
189. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation*. 2001;104:2205-2209.
190. Rosenhek R, Rader F, Loho N, Gabriel H, Heger M, Klaar U. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation*. 2004 ;110:1291-1295.
191. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2005;352:2389-2397.
192. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008 ;359:1343-1356.
193. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J. 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;121:306-314.
194. Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL, Barros IM, Azevedo LF, Rocha-Goncalves F. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:554-561.

195. O'Brien KD, Probstfield JL, Caulfield MT, Nasir K, Takasu J, Shavelle DM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Arch Intern Med.* 2005;165:858-862.
196. Routledge HC, Townend JN. ACE inhibition in aortic stenosis: dangerous medicine or golden opportunity? *J Hum Hypertens.* 2001;15:659-667.
197. Chambers J. The left ventricle in aortic stenosis: evidence for the use of ACE inhibitors. *Heart.* 2006;92:420-423.
198. O'Brien KD, Zhao XQ, Shavelle DM, Caulfield MT, Letterer RA, Kapadia SR. Hemodynamic effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with mild to moderate aortic stenosis and preserved left ventricular function. *J Investig Med.* 2004;52:185-191.
199. Zile MR, Gaasch WH. Heart failure in aortic stenosis - improving diagnosis and treatment. *N Engl J Med.* 2003;348:1735-1736.
200. Khot UN, Novaro GM, Popovic ZB, Mills RM, Thomas JD, Tuzcu EM. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2003;348:1756-1763.
201. Salvador-González B, Rodríguez-Latre L, Güell-Miró R, Álvarez-Funes V, Sanz-Ródenas H, Tovillas-Morán F. Estimación del filtrado glomerular según MDRD-4 IDMS y CKD-EPI en individuos de edad igual o superior a 60 años en Atención Primaria. *Revista Nefrología* 2013;33:552-563
202. Heidenreich P. Improving heart failure care with a reminder attached to the echocardiography report. *Am J Med.* 2008;121:853-854
203. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, Bergler-Klein J, Grimm M, Gabriel H, Maurer G. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010;121:151- 156.
204. 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; CURRENT AS Registry Investigators. Initial surgical versus conservative strategies in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:2827- 2838.

205. Malaisrie SC, McDonald E, Kruse J, Li Z, McGee EC Jr, Abicht TO, Russell H, McCarthy PM, Andrei AC. Mortality While Waiting for Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg.* 2014;98:1564-1570
206. Lund O, Nielsen TT, Emmertsen K, Flo C, Rasmussen B, Jensen FT, Pilegaard HK, Kristensen LH, Hansen OK. Mortality and Worsening of Prognostic Profile During Waiting Time for Valve Replacement in Aortic Stenosis. *ThoracCardiovascSurg.* 1996;44: 289-295.
207. Seiffert M, Schnabel R, Conradi L, Diemert P, Schirmer J, Koschyk D, Linder M, Kersten JF, Grosser A, Wilde S, Blankenberg S, Reichenspurner H, Baldus S, Treede H. Predictors and outcomes after transcatheter aortic valve implantation using different approaches according to the Valve Academic Research Consortium definitions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013; 82: 640–652.
208. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, Leprince P, Leguerrier A, Lievre M, Prat A, Teiger E, Lefevre T, Himbert D, Tchetché D, Carrié D, Albat B, Cribier A, Rioufol G, Sudre A, Blanchard D, Collet F, Dos Santos P, Meneveau N, Tirouvanziam A, Caussin C, Guyon P, Bosch J, Le Breton H, Collart F, Houel R, Delpine S, Souteyrand G, Favereau X, Ohlmann P, Doisy V, Grollier G, Gommeaux A, Claudel JP, Bourlon F, Bertrand B, Van Belle E, Laskar M. FRANCE 2 Investigators. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1705–1715.
209. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Osten M, Feindel CM, Natarajan MK, Velianou JL, Martucci G, DeVarennes B, Chisholm R, Peterson M, Thompson CR, Wood D, Toggweiler S, Gurvitch R, Lichtenstein SV, Doyle D, DeLarochelière R, Teoh K, Chu V, Bainey K, Lachapelle K, Cheema A, Latter D, Dumesnil JG, Pibarot P, Horlick E. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: insights on prognostic factors and valve durability from the Canadian multicenter experience. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60:1864–1875.
210. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg.* 2006;82: 2111-2115.
211. Miura S, Arita T, Kumamaru H, Domei T, Yamaji K, Soga Y, Shirai S, Hanyu M, Ando K. Causes of death and mortality and evaluation of prognostic factors in patients with severe aortic stenosis in an aging society. *J Cardiol.* 2015; 65: 353–359.
212. Van Brabandt H, Neyt M, Hulstaert F. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): risky and costly. *BMJ.* 2012;345:e4710.

213. Stortecky S, Schoenenberger AW, Moser A, Kalesan B, Jüni P, Carrel T. Evaluation of multidimensional geriatric assessment as a predictor of mortality and cardiovascular events after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012; 5:489-496.

## 11. ANEXOS (Publicaciones surgidas de esta tesis doctoral)

# Comparison of 1-Year Outcome in Patients With Severe Aorta Stenosis Treated Conservatively or by Aortic Valve Replacement or by Percutaneous Transcatheter Aortic Valve Implantation (Data from a Multicenter Spanish Registry)



Hugo González-Saldivar, MD<sup>a</sup>, Carlos Rodríguez-Pascual, MD, PhD<sup>b</sup>, Gonzalo de la Morena, MD<sup>c</sup>, Covadonga Fernández-Golfín, MD, PhD<sup>d</sup>, Carmen Amorós, MD<sup>e</sup>, Mario Baquero Alonso, MD<sup>f</sup>, Luis Martínez Dolz, MD<sup>g</sup>, Albert Ariza Solé, MD, PhD<sup>h</sup>, Gabriela Guzmán-Martínez, MD<sup>i</sup>, Juan José Gómez-Doblas, MD, PhD<sup>j</sup>, Antonio Arribas Jiménez, MD<sup>k</sup>, María Eugenia Fuentes, MD<sup>l</sup>, Laura Galian Gay, MD<sup>m</sup>, Martín Ruiz Ortiz, MD, PhD<sup>n</sup>, Pablo Avanzas, MD, PhD<sup>o</sup>, Emad Abu-Assi, MD<sup>p</sup>, Tomás Ripoll-Vera, MD<sup>q</sup>, Oscar Díaz-Castro, MD, PhD<sup>r</sup>, Eduardo P. Osinalde, MD, PhD<sup>s</sup>, and Manuel Martínez-Sellés, MD, PhD<sup>t,\*</sup>, on behalf of the Influencia del Diagnóstico de Estenosis Aórtica Severa—Influence of the Severe Aortic Stenosis Diagnosis (IDEAS) Investigators<sup>†</sup>

The factors that influence decision making in severe aortic stenosis (AS) are unknown. Our aim was to assess, in patients with severe AS, the determinants of management and prognosis in a multicenter registry that enrolled all consecutive adults with severe AS during a 1-month period. One-year follow-up was obtained in all patients and included vital status and aortic valve intervention (aortic valve replacement [AVR] and transcatheter aortic valve implantation [TAVI]). A total of 726 patients were included, mean age was 77.3 ± 10.6 years, and 377 were women (51.8%). The most common management was conservative therapy in 468 (64.5%) followed by AVR in 199 (27.4%) and TAVI in 59 (8.1%). The strongest association with aortic valve intervention was patient management in a tertiary hospital with cardiac surgery (odds ratio 2.7, 95% confidence interval 1.8 to 4.1,  $p < 0.001$ ). The 2 main reasons to choose conservative management were the absence of significant symptoms (136% to 29.1%) and the presence of co-morbidity (128% to 27.4%). During 1-year follow-up, 132 patients died (18.2%). The main causes of death were heart failure (60% to 45.5%) and noncardiac diseases (46% to 34.9%). One-year survival for patients treated conservatively, with TAVI, and with AVR was 76.3%, 94.9%, and 92.5%, respectively,  $p < 0.001$ . One-year survival of patients treated conservatively in the absence of significant symptoms was 97.1%. In conclusion, most patients with severe AS are treated conservatively. The outcome in asymptomatic patients managed conservatively was acceptable. Management in tertiary hospitals is associated with valve intervention. One-year survival was similar with both interventional strategies. © 2016 Elsevier Inc. All rights reserved. (Am J Cardiol 2016;118:244–250)

Aortic stenosis (AS) is the most common valvular heart disease in developed countries<sup>1–3</sup> and has a poor prognosis when symptoms appear.<sup>4</sup> As about 3/4 of elderly patients

with severe AS are symptomatic,<sup>2</sup> the overall burden of disease due to severe symptomatic AS is substantial. Moreover, the impact of severe AS on public health is

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain; <sup>b</sup>Servicio de Geriátria, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Spain; <sup>c</sup>Unidad de Imagen, Servicio de Cardiología, IMIB-Arríxaca, Murcia, Spain; <sup>d</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain; <sup>e</sup>Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain; <sup>f</sup>Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, Spain; <sup>g</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain; <sup>h</sup>Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, Spain; <sup>i</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, IdIPaz, Madrid, Spain; <sup>j</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, Spain; <sup>k</sup>Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain; <sup>l</sup>Hospital Infanta Cristina, Badajoz, Spain; <sup>m</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; <sup>n</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain; <sup>o</sup>Área del Corazón, Hospital Universitario Central de Asturias,

Oviedo, Spain; <sup>p</sup>Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Spain; <sup>q</sup>Hospital Son Llatzer, Idispa, Palma de Mallorca, Spain; <sup>r</sup>Hospital de Pontevedra, Vigo, Spain; <sup>s</sup>Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain; and <sup>t</sup>Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Europea and Universidad Complutense, Madrid, Spain. Manuscript received March 2, 2016; revised manuscript received and accepted April 26, 2016.

See page 248 for disclosure information.

\*Corresponding author: Tel/fax: (+34) 91-586-8276.

E-mail address: mmselles@secardiologia.es (M. Martínez-Sellés).

<sup>†</sup>The full list of investigators is detailed in the Appendix.



## Original article

## Conservative management in very elderly patients with severe aortic stenosis: Time to change?

Eva Bernal (MD)<sup>a,b</sup>, Albert Ariza-Solé (PhD)<sup>c,\*</sup>, Francesc Formiga (PhD)<sup>c</sup>, Emad Abu-Assi (PhD)<sup>d</sup>, Antoni Carol (MD)<sup>e</sup>, Laura Galián (MD)<sup>f</sup>, Antoni Bayés-Genís (PhD)<sup>a,b</sup>, Hugo González Saldivar (MD)<sup>g</sup>, Pablo Díez-Villanueva (PhD)<sup>h</sup>, Manuel Martínez Sellés (PhD)<sup>g,i</sup>, on behalf of the Influencia del Diagnóstico de Estenosis Aórtica Severa (IDEAS) Registry Investigators<sup>1</sup>

<sup>a</sup> Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

<sup>b</sup> Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>d</sup> Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo, Pontevedra, Spain

<sup>e</sup> Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona, Spain

<sup>f</sup> Hospital de la Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

<sup>g</sup> Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

<sup>h</sup> Hospital Universitario La Princesa, Madrid, Spain

<sup>i</sup> Universidad Europea y Universidad Complutense, Madrid, Spain

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 16 June 2016

Received in revised form 14 August 2016

Accepted 18 August 2016

Available online xxx

## Keywords:

Severe aortic stenosis  
Conservative management  
Comorbidity  
Elderly  
Mortality

## ABSTRACT

**Background:** Despite current recommendations, a high percentage of patients with severe symptomatic aortic stenosis are managed conservatively. The aim of this study was to study symptomatic patients undergoing conservative management from the IDEAS registry, describing their baseline clinical characteristics, mortality, and the causes according to the reason for conservative management.

**Methods:** Consecutive patients with severe aortic stenosis diagnosed at 48 centers during January 2014 were included. Baseline clinical characteristics, echocardiographic data, Charlson index, and EuroSCORE-II were registered, including vital status and performance of valve intervention during one-year follow-up. For the purpose of this substudy we assessed symptomatic patients undergoing conservative management, including them in 5 groups according to the reason for performing conservative management [I: comorbidity/frailty (128, 43.8%); II: dementia 18 (6.2%); III: advanced age 34 (11.6%); IV: patients' refusal 62 (21.2%); and V: other reasons 50 (17.1%)].

**Results:** We included 292 patients aged  $81.5 \pm 9$  years. Patients from group I had higher Charlson index ( $4 \pm 2.3$ ), higher EuroSCORE-II ( $7.5 \pm 6$ ), and a higher overall (42.2%) and non-cardiac mortality (16.4%) than the other groups. In contrast, patients from group III had fewer comorbidities, lower EuroSCORE-II ( $4 \pm 2.5$ ), and low overall (20.6%) and non-cardiac mortality (5.9%).

**Conclusions:** Patients with severe symptomatic aortic stenosis managed conservatively have different baseline characteristics and clinical course according to the reason for performing conservative management. A prospective assessment of comorbidity and other geriatric syndromes might contribute to improve therapeutic strategy in this clinical setting.

© 2016 Japanese College of Cardiology. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

## Background

The prevalence of aortic stenosis (AS) increases with age and is especially high in the elderly [1], affecting 8% of patients aged 85 years or older [2]. The progressive aging of populations makes likely a marked increase in the impact of AS on public health during the upcoming years [3,4]. Prognosis clearly worsens when symptoms appear [5], with an impairment in quality of life and

\* Corresponding author at: Cardiology Department, Bellvitge University Hospital, Feixa Llarga s/n. 08907, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain. Tel.: +34 932607924.

E-mail address: [aariza@bellvitgehospital.cat](mailto:aariza@bellvitgehospital.cat) (A. Ariza-Solé).

<sup>1</sup> See Annex 1 for the list of Influencia del Diagnóstico de Estenosis Aórtica Severa (IDEAS) Registry Investigators.

Management of nonagenarian patients with severe aortic stenosis: The role of comorbidity. Eva Bernal, Albert Ariza-Solé, Antoni Bayés-Genís, Francesc Formiga, Pablo Díez-Villanueva, Rafael Romaguera, Hugo González-Saldívar, Manuel Martínez-Sellés. Heart, Lung and Circulation. 2017. (In Press)

# REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

## 5007-7 - ¿ES EL MANEJO DE LA ESTENOSIS AÓRTICA GRAVE DISTINTO EN FUNCIÓN DEL TIPO DE HOSPITAL? RESULTADOS DEL REGISTRO IDEAS

Hugo González Saldivar<sup>1</sup>, Albert Ariza Solé<sup>2</sup>, Gabriela Guzmán-Martínez<sup>2</sup>, Juan José Gómez-Doblas<sup>2</sup>, Antonio Arribas Jiménez<sup>2</sup>, María Eugenia Fuentes<sup>2</sup>, Laura Galián Gay<sup>2</sup> y Manuel Martínez-Sellés<sup>1</sup> del <sup>1</sup>Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid y <sup>2</sup>Registro IDEAS, Madrid.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La sustitución valvular aórtica (SVAo) es el tratamiento de elección para la estenosis aórtica (EAo) grave sintomática. Los pacientes ancianos son frecuentemente manejados de forma conservadora o en ciertos casos con la implantación de válvula aórtica transcatheter (TAVI). Nuestro objetivo fue valorar el manejo de la estenosis aórtica grave en función del tipo de hospital.

**Métodos:** Los datos son del estudio IDEAS, un registro prospectivo que incluyó 726 pacientes de 48 centros, diagnosticados de EAo grave, durante el mes de enero de 2014 con seguimiento al cabo de un año. Dividimos hospitales en 5 tipos: A: con cirugía cardiaca, hemodinámica y posibilidad de implante de TAVI, B: como A pero sin posibilidad de implante de TAVI, C: no cirugía cardiaca, hemodinámica y posibilidad de implante de TAVI, D: no cirugía cardiaca, hemodinámica y sin posibilidad de implante de TAVI, E: sin cirugía cardiaca ni hemodinámica.

**Resultados:** La edad media fue de  $77 \pm 10$  años. El manejo planificado más frecuente fue la terapia conservadora en 468 pacientes (64,5%). Se intervinieron 258 pacientes (35,5%), de los cuales 199 fueron SVAo (27,4%) y 59 TAVI (8,1%). En los hospitales de tipo A fueron tratados un total de 523 pacientes, de ellos 313 (59,8%) fueron manejados en forma conservadora, 157 (30%) sometidos a SVAo y 53 (10,1%) sometidos a implante de TAVI. En los de tipo B fueron tratados un total de 16 pacientes, de ellos 13 (81,3%) fueron manejados en forma conservadora y 3 (18,8%) sometidos a SVAo. No se registró hospitales de tipo C. En los de tipo D 64 pacientes (73,6%) fueron manejados en forma conservadora, 21 (24,1%) sometidos a SVAo y 2 (2,3%) sometidos a implante de TAVI. En los de tipo E, 78 pacientes (78%) fueron manejados en forma conservadora, 18 (18%) sometidos a SVAo y 4 (4%) sometidos a implante de TAVI.

Manejo de la EAo grave según tipo de hospital				
Tipo de hospital	Tipo de intervención			Total
	Médico	SVAo	TAVI	
A	313	157	53	523
	59,80%	30%	10,10%	100%
B	13	3	0	16
	81,30%	18,80%	0%	100%

# REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

## 5007-8 - ESTENOSIS AÓRTICA GRAVE ASINTOMÁTICA/OLIGOSINTOMÁTICA: LO MEJOR SIGUE SIENDO EL TRATAMIENTO CONSERVADOR

Hugo González Saldivar<sup>1</sup>, Martín Ruiz Ortiz<sup>2</sup>, Pablo Avanzas<sup>2</sup>, Emad Abu-Assi<sup>2</sup>, María Victoria Mogollón Jiménez<sup>2</sup>, Tomás Ripoll<sup>2</sup>, Óscar Díaz Castro<sup>2</sup> y Manuel Martínez-Sellés<sup>1</sup> del <sup>1</sup>Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid y <sup>2</sup>Registro IDEAS, Madrid.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** Algunos autores han sugerido la necesidad de intervenir a los pacientes con estenosis aórtica (EAo) grave incluso en ausencia de síntomas. Nuestro objetivo fue valorar el pronóstico de una población no seleccionada de pacientes con EAo grave en función de la presencia de síntomas.

**Métodos:** Los datos provienen del estudio IDEAS, un registro prospectivo que incluyó 726 pacientes de 48 centros, diagnosticados de EAo grave durante el mes de enero de 2014 con seguimiento al cabo de un año. Se registró el tratamiento realizado. En caso de tratamiento conservador se registró el principal motivo para la decisión y se interrogó a los investigadores si consideraban que se debería haber intervenido, según los criterios de las guías de práctica clínica.

**Resultados:** La edad media fue de  $77 \pm 10$  años y 52% eran mujeres. El manejo planificado más frecuente fue la terapia conservadora en 468 pacientes (64,5%), seguido de sustitución valvular aórtica en 199 (27,4%) e implante percutáneo-TAVI en 59 (8,1%). Los principales motivos para no intervenir fueron la ausencia de síntomas o pacientes oligosintomáticos en 136 casos (29,1%) y la comorbilidad en 128 casos (27,4%). La evolución de los pacientes asintomáticos/oligosintomáticos fue excelente (fig.) y en el 95% de los casos el investigador que valoró de forma independiente el caso consideró que no se debería haber realizado intervención.

# REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

## 5021-4 - ¿ES EL TAVI SUPERIOR A LA CIRUGÍA, EN ESTENOSIS AÓRTICA GRAVE CON IMPORTANTE COMORBILIDAD O EUROSCORE II ELEVADO? RESULTADOS DEL REGISTRO IDEAS

*Hugo González Saldivar<sup>1</sup>, Albert Ariza Solé<sup>2</sup>, Gabriela Guzmán-Martínez<sup>2</sup>, Juan José Gómez-Doblas<sup>2</sup>, Antonio Arribas Jiménez<sup>2</sup>, María Eugenia Fuentes<sup>2</sup>, Laura Galián Gay<sup>2</sup> y Manuel Martínez-Sellés<sup>1</sup> del <sup>1</sup>Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid y <sup>2</sup>Registro IDEAS, Madrid.*

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La sustitución valvular aórtica (SVAo) es el tratamiento de elección para la estenosis aórtica (EAo) grave sintomática. Los pacientes ancianos son frecuentemente manejados conservadoramente o con el implante de válvula aórtica transcatóter (TAVI). Estudiamos la evolución en función del tratamiento realizado, teniendo en cuenta la comorbilidad y el riesgo quirúrgico.

**Métodos:** Los datos son del estudio IDEAS, un registro prospectivo que incluyó a 726 pacientes de 48 centros, diagnosticados de EAo grave durante el mes de enero de 2014 con seguimiento al cabo de un año. Se registró la escala de Charlson para valorar comorbilidad y el EuroSCORE II para riesgo quirúrgico.

**Resultados:** La edad media fue de  $77 \pm 10$  años. El manejo más frecuente fue la terapia conservadora en 468 pacientes (64,5%). Se intervinieron 258 (35,5%), de los cuales fueron sometidos 199 (27,4%) a SVAo y 59 (8,1%) a TAVI. En cuanto a la escala de Charlson, aquellos manejados en forma conservadora presentaron una puntuación media de 2,39 (DE  $\pm 2,1$ ) los sometidos a SVAo 1,67 (DE  $\pm 1,7$ ) y los sometidos a TAVI 2,29 (DE  $\pm 1,8$ ). Aquellos manejados en forma conservadora presentaron una edad media de 79 años (DE  $\pm 10,9$ ), los sometidos a SVAo 72 años (DE  $\pm 9,1$ ) y los sometidos a TAVI 81 años (DE  $\pm 5,7$ ). Los pacientes manejados en forma conservadora presentaron EuroSCORE promedio de 4,50 (DE  $\pm 5,9$ ), los sometidos a SVAo 3 (DE  $\pm 3,2$ ), y los sometidos a TAVI 6 (DE  $\pm 9,0$ ). Durante el año de seguimiento murieron 113 pacientes manejados de forma conservadora (24,1%), 16 pacientes intervenidos con SVAo (8%) y 3 pacientes sometidos a TAVI (5,1%).

# REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

## 7005-2 - ¿DEBEMOS REALIZAR UN CRIBADO DE LAS ESTENOSIS AÓRTICAS GRAVES EN LOS LABORATORIOS DE ECOCARDIOGRAFÍA?

Hugo González Saldivar<sup>1</sup>, Carlos Rodríguez-Pascual<sup>2</sup>, Gonzalo de la Morena<sup>2</sup>, Covadonga Fernández-Golfín<sup>2</sup>, Carmen Amorós<sup>2</sup>, Mario Vaquero Alonso<sup>2</sup>, Luis Martínez Dolz<sup>2</sup> y Manuel Martínez-Sellés<sup>1</sup> del <sup>1</sup>Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid y <sup>2</sup>Registro IDEAS, Madrid.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** Aunque se recomienda realizar intervencionismo a los pacientes con estenosis aórtica (EAo) grave sintomática, estos se manejan frecuentemente de forma conservadora. Nuestro objetivo fue valorar si la revisión sistemática de todos los ecocardiogramas permitiría detectar pacientes en los que no se realiza la intervención pese a estar indicada.

**Métodos:** Los datos son del estudio IDEAS, un registro prospectivo que incluyó 726 pacientes de 48 centros, diagnosticados de EAo grave durante el mes de enero de 2014 con seguimiento al cabo de un año. Se registró el tratamiento realizado y, en caso de tratamiento conservador, se interrogó a los investigadores si consideraban que se debería haber realizado una intervención, según los criterios de las guías de práctica clínica.

**Resultados:** La edad media fue de  $77 \pm 10$  años y 52% eran mujeres. El manejo planificado más frecuente fue la terapia conservadora en 468 pacientes (64,5%), seguido de sustitución valvular aórtica en 199 (27,4%) e implante percutáneo (TAVI) en 59 (8,1%). Los principales motivos para no intervenir fue la ausencia de síntomas/oligosintomático en 136 (29,1%) y la comorbilidad en 128 casos (27,4%), entre otros la negativa del paciente en 62 casos (13,2%), por edad avanzada 34 casos (7,3%), por lista de espera en 32 casos (6,8%), demencia en 18 casos (3,8%), *exitus* pendiente de procedimiento en 8 casos (1,7%) y desconocidos en 50 casos (10,7%). De los pacientes que no se intervinieron, 152 pacientes (32,5%) deberían haberse intervenido a criterio del investigador, y de entre estos 40 han fallecido (26%).

**Conclusiones:** El diagnóstico de estenosis aórtica grave en los laboratorios de ecocardiografía debería acompañarse de una advertencia “banderita roja” de modo a asegurar el manejo óptimo de los pacientes, ya que en hasta un tercio de los casos en los que no se realiza una intervención que está indicada. Esto podría ser de particular importancia en los pacientes que son seguidos por médicos no cardiólogos o que están menos acostumbrados a esta patología.