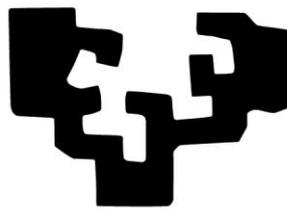


FACTORES PRONÓSTICOS EN
ESTENOSIS AÓRTICA SEVERA
ASINTOMÁTICA CON
FRACCIÓN DE EYECCIÓN
PRESERVADA

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

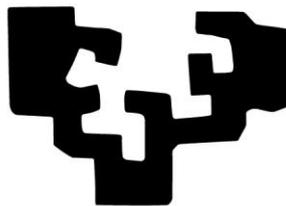
TESIS DOCTORAL

2017

ANGELA CACICEDO FERNANDEZ DE BOBADILLA

FACTORES PRONÓSTICOS EN
ESTENOSIS AÓRTICA SEVERA
ASINTOMÁTICA CON
FRACCIÓN DE EYECCIÓN
PRESERVADA

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

TESIS DOCTORAL

2017

Autor: ANGELA CACICEDO FERNANDEZ DE BOBADILLA

Director: VICENTE PORTUGAL PORRAS

A mi marido, por entender mi dedicación, por creer en mí y brindarme su apoyo. A mis padres y mi hermano por su confianza en mí y por estar siempre cuando los necesito.

AGRADECIMIENTOS:

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han hecho posible la realización de esta Tesis Doctoral.

Debo agradecer de manera muy especial a mi director, el Dr. Vicente Portugal, su rigurosidad, el tiempo dedicado, sus consejos y la motivación recibida. Así mismo quiero agradecer a la Dra. Sonia Velasco, el inculcarme la curiosidad y el interés por la investigación, el ser un referente profesional para mí en los años de trabajo en el Hospital de Galdakao y sobre todo su gran labor y el apoyo que me ha brindado en la realización de esta tesis doctoral.

Gracias a mis compañeros del Laboratorio de Ecocardiografía del Hospital de Galdakao, en especial a Eva, Jose e Ibon, que han sido de gran ayuda con sus sugerencias y amistad. A los técnicos de ecocardiografía Judith y Yagoba por estar siempre dispuestos a echar una mano y al personal de enfermería que con su colaboración desinteresada han hecho posible la realización de este estudio, en especial Susana, Irune, Izaskun y M^a Luz.

Deseo agradecer la acogida, la colaboración y los medios recibidos de la Unidad de Investigación del Hospital de Galdakao. Especialmente gracias a Ane, por su tesón, paciencia y buen carácter; sin olvidar a Susana y a Urko, con cuyas aportaciones han allanado el camino.

Por último expresar mi agradecimiento más sincero a mi familia y amigos, por su comprensión, paciencia y apoyo incondicional.

FACTORES PRÓNOSTICOS EN ESTENOSIS AÓRTICA SEVERA ASINTOMÁTICA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
I.1. Definición	1
I.2. Historia natural	2
I.3. Evaluación y diagnóstico.....	3
I.3.1. Anamnesis y exploración física	3
I.3.2. Ecocardiografía doppler transtorácica	4
I.3.2.1. Parámetros ecocardiográficos convencionales.....	4
I.3.2.1.a Velocidad aórtica máxima.....	4
I.3.2.1.b Gradiente máximo y gradiente medio aórtico	5
I.3.2.1.c Área valvular aórtica.....	6
I.3.2.1.d Relación VTI TSVI/VTI VAo.....	7
I.3.2.1.e Parámetros de función sistólica.....	7
I.3.2.1.f Parámetros de función diastólica.....	8
I.3.2.1.g Hipertrofia ventricular izquierda.....	10
I.3.2.1.h Interpretación y limitaciones de los parámetros ecocardiográficos..	11
I.3.2.2. Parámetros ecocardiográficos no convencionales.....	14
I.3.2.2.a Fenómeno de recuperación de presiones.....	14
I.3.2.2.b Índice de pérdida de energía.....	16
I.3.2.2.c Impedancia valvuloarterial	18
I.3.2.2.d Pérdida de trabajo eyectivo	18
I.3.2.2.e Resistencia valvuloarterial	19
I.3.3. Ecocardiografía transesofágica.....	20
I.3.4. Ergometría.....	20

I.3.5. TC.....	21
I.3.6. La cardioresonancia (CRM)	23
I.3.7. Péptidos natriuréticos	23
I.4. Seguimiento	25
I.5. Recambio valvular aórtico: técnica, indicaciones y resultados.....	26
I.5.1. Técnica de sustitución valvular aórtica.....	26
I.5.1.1. Elección entre una prótesis biológica o una mecánica	30
I.5.2. Indicaciones de recambio valvular aórtico	31
I.5.3. Resultados de la cirugía.....	35
I.6. Prótesis percutánea: técnicas, indicaciones y contraindicaciones y resultados	36
I.6.1. Técnica de implantación.....	36
I.6.2. Indicaciones y contraindicaciones de la prótesis percutánea	38
I.6.3. Resultados de la prótesis percutánea	40
I.7. Riesgos y beneficios del recambio valvular precoz	42
I.7.1. Argumentos a favor del tratamiento conservador	43
I.7.2. Argumentos a favor del tratamiento quirúrgico.....	44
I.8. Estratificación de riesgo en estenosis aórtica: Factores pronósticos.....	49
I.8.1. Parámetros ecocardiográficos:.....	50
I.8.1.1. Parámetros ecocardiográficos convencionales:.....	50
I.8.1.1.a Velocidad aórtica máxima.....	50
I.8.1.1.b Gradiente medio aórtico y gradiente máximo aórtico	51
I.8.1.1.c Área valvular aórtica y área valvular aórtica indexada	52
I.8.1.1.d Disfunción Ventricular izquierda	53
I.8.1.1.e Parámetros de función diastólica (E/A, doppler tisular...).....	54
I.8.1.1.f Hipertrofia ventricular izquierda	55
I.8.1.1.g Calcificación valvular aórtica medida por ecocardiograma	56
I.8.1.2. Parámetros ecocardiográficos no convencionales:.....	56
I.8.1.2.a Fenómeno de recuperación de presiones	56
I.8.1.2.b Índice de pérdida de energía (IPE)	57
I.8.1.2.c Complianza arterial sistémica e impedancia alvuloarterial	58

I.8.1.2.d Pérdida de trabajo eyectivo o “Stroke work loss”	59
I.8.1.2.e Resistencia valvular aórtica.....	60
I.8.2. Parámetros clínicos y analíticos:	60
I.8.2.1. Péptidos natriuréticos.....	60
I.8.2.2. STS score	60
I.8.2.3. Fibrilación auricular	62
I.8.3. Otros parámetros pronósticos menos utilizados en la práctica clínica diaria.....	62
I.8.3.1. Ergometría.....	62
I.8.3.2. Ecocardiograma de estrés esfuerzo	63
I.8.3.3. Strain.....	64
I.8.3.4. Insuficiencia aórtica	66
I.8.3.5. Calcificación valvular aórtica por TC	66
I.8.3.6. Fibrosis miocárdica por CRM.....	67
I.8.3.7. Impacto de la duración del QRS y su morfología en el riesgo de muerte súbita en los pacientes con estenosis aórtica	68
I.9. Justificación del estudio.....	68
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVO DEL ESTUDIO	70
III. MATERIAL Y MÉTODOS	72
III.1. Análisis estadístico.....	77
IV. RESULTADOS	79
IV.1. Variables predictoras de evento global (mortalidad por cualquier causa y/o necesidad de recambio valvular) y modelo predictivo para la variable evento global	83
IV.2. Variables predictoras de mortalidad cardiaca.....	93
IV.3. Variables predictoras de indicación de recambio valvular aórtico	97
IV.4. Variables predictoras de evento cardiaco (mortalidad de causa cardiaca y/o necesidad de recambio valvular).....	106
IV.5. Relevancia clínica del fenómeno de recuperación de presiones (FRP)	112
V. DISCUSIÓN.....	122
V.1. Idoneidad del estudio	122
V.2. Idoneidad de la muestra.....	125

V.3.	Discusión de los resultados	125
V.3.1.	Principales hallazgos del estudio	125
V.3.2.	Valor pronóstico de los parámetros ecocardiográficos convencionales	128
V.3.3.	Valor pronóstico de los parámetros ecocardiográficos no convencionales	139
V.3.4.	Valor pronóstico del FRP.....	144
V.3.5.	Valor pronóstico de los parámetros clínicos y analíticos	146
V.4.	Limitaciones.....	148
V.5.	Líneas futuras de investigación	149
VI.	CONCLUSIONES.....	150
VII.	ANEXOS.....	151
VII.1.	Consentimiento informado.....	151
VII.2.	Autorización del Comité de Ética del Hospital de Galdakao	153
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	154

ABREVIATURAS:

AA: diámetro de la aorta ascendente a nivel de la unión sinotubular

A_A : área de la aorta ascendente a nivel de la unión sinotubular

AAA: área de la porción proximal de la aorta ascendente

ACV: accidente cerebrovascular

ANP: atrial natriuretic peptide (péptido natriurético auricular)

AVAo: área valvular aórtica calculada por ecocardiografía.

AVA predicha: área valvular aórtica que se mediría mediante cateterismo

AHA: American Heart Association

ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II

AUC: area under the curve o área bajo la curva

AVAo: área valvular aórtica

AVAo/SC: área valvular aórtica indexada para superficie corporal

BNP: brain natriuretic peptide (péptido natriurético cerebral)

CRM: cardioresonancia

DM: diabetes mellitus

DTE: tiempo de desaceleración

E: especificidad

EAO: estenosis aórtica

EOA: “efectivo orificio área” o área efectiva del orificio aórtico

ESC: “European Society of Cardiology” o Sociedad Europea de Cardiología

EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation. Es un score para estimar el riesgo de mortalidad operatoria en cirugía cardíaca

FA: fibrilación auricular

FE (%): fracción de eyección

FRP: fenómeno de recuperación de presiones

Grad Med Ao: gradiente medio aórtico

Grad Max Ao: gradiente máximo aórtico

Grad net: gradiente neto (gradiente máximo-FRP)

Grad VD-AD: gradiente ventrículo derecho- aurícula derecha

IECA_s: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IPE: índice de pérdida de energía

MS: muerte súbita

PP: presión de pulso

Relación VTI_{TSVI}/VTI_{Ao} = relación entre la integral velocidad tiempo del flujo a nivel del tracto de salida de ventrículo izquierdo y la integral velocidad tiempo del flujo a nivel del orificio valvular aórtico

RM: resonancia magnética

RVAo: resistencia valvular aórtica

STS score: score para predecir el riesgo de mortalidad operatoria en cirugía cardíaca

SWL: stroke work loss o pérdida de trabajo efectivo

TAVI: implantación transfemoral de una prótesis aórtica de pericardio bovino expandible con balón

TC: tomografía computarizada

VAo: válvula aórtica

VMaxAo: velocidad máxima aórtica

Vol sist index: volumen sistólico indexado

ZVAo: impedancia valvuloarterial

I.

Introducción

I.1. DEFINICIÓN:

La estenosis aórtica es una valvulopatía en la cual el orificio valvular aórtico disminuye de tamaño (tamaño normal de 3-4cm²), lo cual supone una dificultad a la salida del flujo sanguíneo del ventrículo izquierdo. La estenosis aórtica se ha convertido en el tipo más frecuente de valvulopatía en Europa y Norteamérica y se espera que su prevalencia aumente ostensiblemente en los próximos años debido al aumento de la esperanza de vida (1). Con respecto a la etiología, actualmente la causa más frecuente de estenosis aórtica en adultos es la degenerativa calcificada, presente en el 2-7% de la población mayor a 65 años. Los factores de riesgo para la aparición de una estenosis aórtica calcificada son similares a los de la aterosclerosis vascular (colesterol LDL, diabetes, tabaquismo, hipertensión, lipoproteína a...). Existen otras causas menos frecuentes de estenosis aórtica, como la estenosis aórtica congénita, que es la segunda causa más frecuente (siendo habitualmente la válvula bicúspide y más raramente unicúspide o tetracúspide) y finalmente la estenosis aórtica reumática, cuya prevalencia ha disminuido drásticamente en los últimos años (2). (Ver Figura 1)

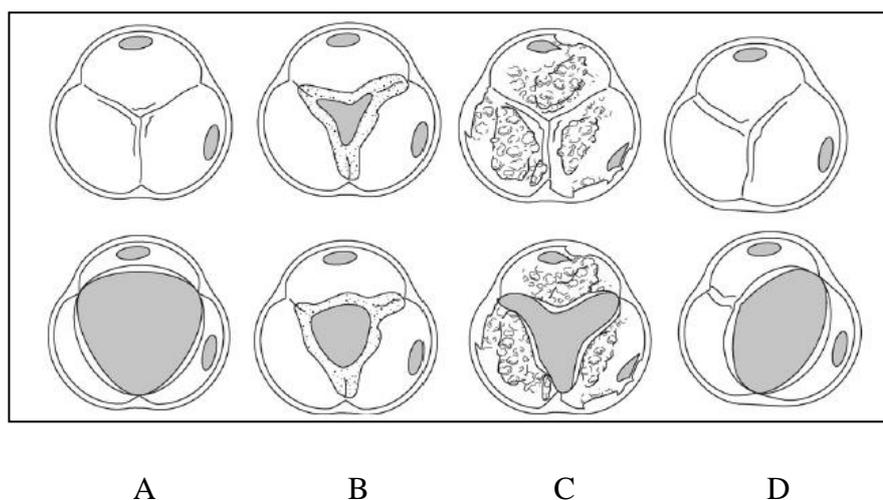


Figura 1: Etiología de la estenosis aórtica: A) Válvula aórtica normal; B) Válvula aórtica reumática; C) Válvula aórtica esclerocalcificada; D) Válvula aórtica bicúspide (3).

I.2. HISTORIA NATURAL:

La estenosis aórtica es una enfermedad progresiva, como la aterosclerosis. Su historia natural incluye un periodo asintomático prolongado durante el cual la morbilidad y la mortalidad son muy bajas. Se estima que durante dicho periodo, la incidencia anual de muerte súbita es alrededor del 1%, incluso en estenosis aórtica severa. La aparición de síntomas supone un cambio importante, siendo el inicio típicamente insidioso, de modo que la mayoría de los pacientes desarrolla una menor tolerancia al ejercicio físico o disnea de esfuerzo. Los síntomas más severos como insuficiencia cardíaca, angina o síncope suelen ser manifestaciones tardías de la enfermedad. El desarrollo de angina, síncope o disnea implican una media de supervivencia con tratamiento médico menor de 3 años y marcan la necesidad de recambio valvular aórtico. En los distintos estudios, los pacientes se consideran sintomáticos (en lo que a disnea se refiere) si presentan una clase NYHA ≥ 2 , dado que son pacientes generalmente de edad avanzada y resulta complicado discernir si las limitaciones se deben a la propia enfermedad, a la edad o a patología concomitante. Los pacientes sintomáticos requieren sustitución valvular aórtica, ya que ningún tratamiento médico ha demostrado mejorar la supervivencia con respecto a la historia natural de la enfermedad (4–9).

Algunos estudios en animales han mostrado reducción de la progresión de la calcificación valvular aórtica con atorvastatina (10) y estudios retrospectivos en humanos han mostrado reducción en la velocidad de progresión de la estenosis aórtica en pacientes tratados con estatinas (11). Sin embargo los estudios randomizados no han demostrado beneficio de la terapia con hipolipemiantes para frenar la progresión de la enfermedad ni para reducir eventos relacionados con la estenosis aórtica, por lo que los hipolipemiantes no están indicados en los pacientes con estenosis aórtica con el único propósito de frenar la progresión de la enfermedad, aunque sí puede ser necesario el empleo de estatinas para el tratamiento de una dislipemia concomitante (12,13). El tratamiento con IECAS (inhibidores del enzima conversor de angiotensina) tampoco han demostrado reducción de la progresión de la enfermedad (11), sin embargo, en pacientes en lista de espera a cirugía o bien pacientes que no son candidatos ni a cirugía ni a prótesis percutánea, puede ser necesario el empleo de fármacos como los IECAS, ARA II (antagonistas de los receptores de angiotensina II), diuréticos, digoxina...etc

para tratar los síntomas de insuficiencia cardiaca, presentes en el estadio final de esta valvulopatía.

I.3. EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO:

I.3.1. Anamnesis y exploración física:

El característico soplo sistólico que produce la estenosis aórtica es muchas veces la primera pista para una evaluación más completa. El borramiento del segundo tono cardiaco es un signo específico de estenosis aórtica severa, aunque es poco sensible (2).

Además es imprescindible interrogar a los pacientes sobre la presencia de síntomas (disnea, angina o síncope) para un adecuado manejo de esta patología, ya que como se ha comentado anteriormente la aparición de los mismos marca la necesidad del recambio valvular. En ocasiones es difícil descartar la presencia de síntomas en la anamnesis, en estos casos la ergometría es una prueba que podría ser de utilidad, como se comentará posteriormente (apartado I.3.4), pero no es una prueba que se utilice de rutina (2,14).

Dentro de la valoración clínica y ecocardiográfica tanto inicial como periódica de los pacientes con estenosis aórtica, es importante medir la tensión arterial. La hipertensión arterial es común en estos pacientes y puede resultar un factor de confusión a la hora de evaluar la severidad. La hipertensión arterial implica una imposición de mayor carga al ventrículo izquierdo y el volumen latido se reduce, resultando en un menor gradiente de presión al esperado para la severidad de la estenosis aórtica y por tanto en una posible infraestimación de la severidad. Además, para un mismo grado de obstrucción valvular, en presencia de hipertensión arterial, la mayor poscarga para el ventrículo izquierdo (aumento de las resistencias vasculares sistémicas además de la propia obstrucción valvular) podría resultar en disfunción ventricular izquierda y en una aparición más precoz de los síntomas. Por todo ello en casos con estenosis aórtica e hipertensión arterial concomitante lo aconsejable es tratar correctamente la hipertensión

arterial y reevaluar la severidad de la estenosis aórtica con el paciente normotenso. Es aconsejable así mismo evitar situaciones de hipotensión (15,16).

I.3.2. Ecocardiografía doppler transtorácica:

La ecocardiografía doppler es la técnica preferida para la evaluación de la estenosis aórtica. Permite confirmar el diagnóstico, evaluar la severidad, el grado de calcificación valvular, cuantificar la hipertrofia y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, así como confirmar la existencia de otras valvulopatías o enfermedades de la aorta acompañantes (2).

I.3.2.1. Parámetros ecocardiográficos convencionales:

Los parámetros utilizados habitualmente en la práctica clínica diaria para estratificar la severidad son los llamados parámetros ecocardiográficos convencionales: la velocidad aórtica máxima, los gradientes máximo y medio aórticos, el área valvular aórtica (estimada por ecuación de continuidad), el área valvular aórtica indexada para la superficie corporal y la relación VTI TSVI/VTI Ao (relación entre la integral velocidad tiempo del flujo a nivel del tracto de salida de ventrículo izquierdo y la integral velocidad tiempo del flujo a nivel del orificio valvular aórtico). A continuación se describen las recomendaciones Europeas vigentes para la valoración ecocardiográfica de la estenosis aórtica (3).

I.3.2.1.a La velocidad aórtica máxima (VMaxAo)

Es la velocidad máxima a través del orificio valvular aórtico, se mide en metros por segundo (m/s) y se obtiene utilizando el doppler continuo. Con el fin de determinar la velocidad máxima, se deben tomar mediciones en diferentes ventanas (las ventanas apical, supraesternal o paraesternal derecha permiten normalmente obtener dicha velocidad máxima) y se debe alinear cuidadosamente el doppler continuo de forma paralela al flujo aórtico para evitar infraestimar la velocidad. Es recomendable así mismo reseñar en el informe ecocardiográfico la ventana en la que se ha obtenido la

velocidad máxima con el fin de utilizarla en estudios posteriores. En pacientes en ritmo sinusal se debe hacer la media de la velocidad de al menos 3 latidos, en cambio si el paciente está en fibrilación auricular se debe hacer la media de al menos 5 latidos (3) (Ver Figura 2).

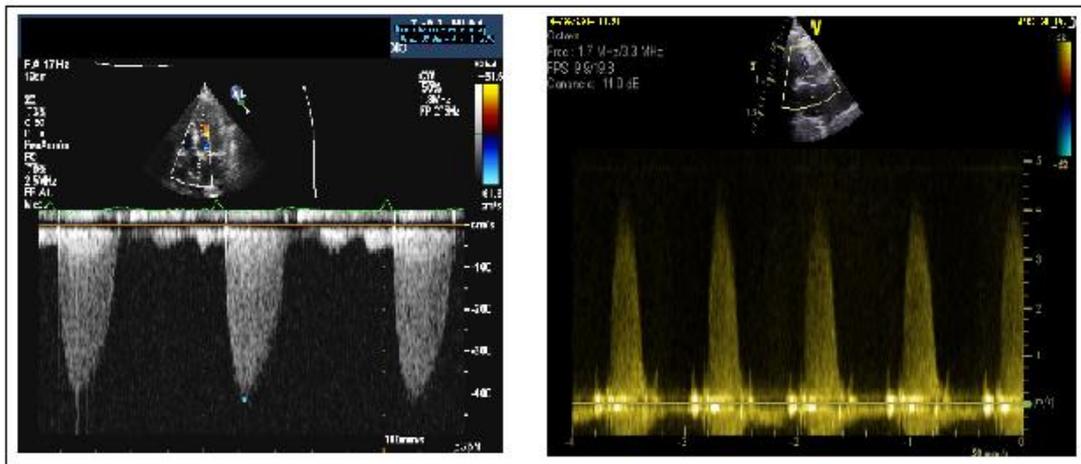


Figura 2. Flujo aórtico obtenido en ventanas apical 5 cámaras (izquierda) y paraesternal derecho (derecha)

I.3.2.1.b Gradiente máximo (GradMaxAo) y gradiente medio aórtico (Grad Med Ao)

El gradiente máximo y medio se miden en mmHg (milímetros de mercurio). El GradMaxAo se puede obtener a partir de la curva de velocidad aórtica máxima utilizando la ecuación simplificada de Bernouilli. La ecuación de Bernouilli se basa en el principio de conservación de la energía, que dice que cuando un fluido atraviesa un orificio estrecho se produce un incremento de presión debido a la aceleración del flujo. Esta ecuación tiene en consideración la aceleración convectiva, la aceleración del flujo y la fricción producida por la viscosidad del fluido. En medicina la aceleración del flujo es despreciable porque la velocidad inicial del flujo es generalmente menor a 1m/s, por lo que dicha ecuación se puede simplificar tal como sigue: incremento de gradiente = $4V^2$. Para obtener el gradiente máximo haremos $4 \times V_{MaxAo}^2$. El gradiente medio expresa la diferencia de presión entre el ventrículo izquierdo y la aorta durante toda la sístole y es otro parámetro ecocardiográfico que permite estimar la severidad de la estenosis aórtica. El gradiente medio se obtiene haciendo la media de todos los gradientes instantáneos a lo largo del periodo de eyección. Los ecocardiógrafos actuales incorporan un software que permite obtener dicho gradiente medio planimetreando la

curva (realizando la integral velocidad-tiempo (cm)) del flujo a través de la válvula aórtica (3). (Ver Figura 3)

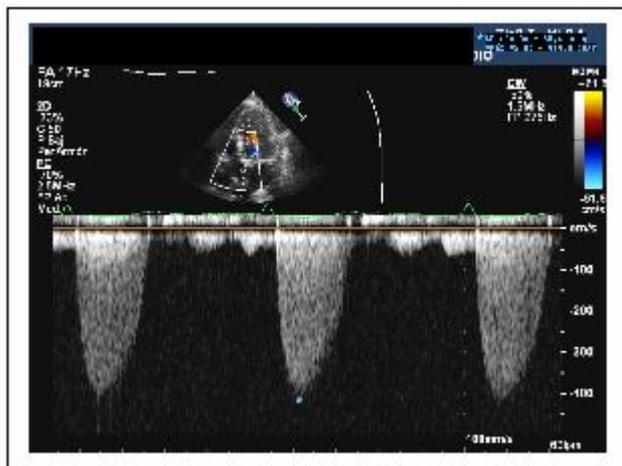


Figura 3. Obtención del gradiente medio aórtico

I.3.2.1.c El área valvular aórtica (AVAo) y área valvular aórtica indexada para superficie corporal (AVAo/SC):

Se miden en cm^2 y cm^2/m^2 respectivamente. El AVAo se calcula a partir de la ecuación de continuidad. La ecuación de continuidad se basa en el principio de que el volumen que pasa a través del tracto de salida del ventrículo izquierdo (Vol TSVI) es el mismo que pasa a través del orificio valvular aórtico (VolVAo). El volumen (cm^3) que atraviesa un orificio es igual al área de ese orificio (cm^2) por la integral velocidad tiempo del flujo a través de dicho orificio (cm). El diámetro del tracto de salida (TSVI) se puede medir directamente en el plano paraesternal eje largo y obtener así el radio y a su vez el área (πr^2) (Ver Figura 4). El AVAo/SC se obtiene dividiendo el AVAo entre la superficie corporal del paciente (3).

La estimación del área valvular aórtica tiene limitaciones potenciales. En laboratorios experimentados de ecocardiografía se detecta muy poca variabilidad interobservador (3-4%) a la hora de medir los flujos a nivel de la válvula aórtica y del tracto de salida del ventrículo izquierdo, sin embargo la variabilidad en la medición del diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo ronda el 5-8% y además como este parámetro (concretamente el radio) se eleva al cuadrado al realizar la ecuación, se

convierte en la principal fuente de error en el cálculo del área valvular. Además al medir el diámetro del TSVI se están haciendo dos asunciones que no son del todo correctas: una que se está midiendo el verdadero diámetro máximo y otra, que el tracto de salida es circular, cuando realmente es ovalado (3). A pesar de estas limitaciones el área valvular aórtica ha demostrado ser un parámetro fiable para la predicción de eventos y la toma de decisiones en la práctica clínica diaria (4).

$\text{Vol TSVI} = \text{Vol VAo}$

$\text{Área TSVI} \times \text{IVT TSVI} = \text{Área VAo} \times \text{IVT VAo}$

$\text{Área VAo} = \text{Área TSVI} \times \text{IVT TSVI} / \text{IVT VAo}$

$\text{Área VAo} = \pi \cdot r^2 \times \text{IVT TSVI} / \text{IVT VAo}$

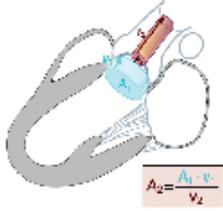


Figura 4. Ecuación de continuidad

I.3.2.1.d La relación de VTI TSVI/ VTI Ao

Es otro parámetro frecuentemente utilizado en la valoración de la severidad de la estenosis aórtica y que carece de unidades puesto que las unidades del numerador y el denominador se expresan ambas en cm. Es un parámetro independiente de flujo y si es <0,25 es altamente sugestivo de estenosis aórtica severa (3).

1.3.2.1.e Parámetros de función sistólica: (17,18)

Existen diferentes parámetros para calcular la función sistólica ventricular izquierda. La fracción de eyección (FEVI) se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{FEVI} = (\text{Volumen telediastólico} - \text{Volumen telesistólico}) / \text{Volumen telediastólico}$$

El método de discos modificado de Simpson es el método actualmente recomendado (18). Se deben obtener unas imágenes en plano apical 4 cámaras y plano apical 2 cámaras, en la que se aprecie una buena definición del borde endocárdico. A continuación el operador debe trazar el área telediastólica y telesistólica en ambos planos. El software del ecógrafo divide las áreas de ambas proyecciones en discos de

igual altura y calcula los volúmenes sistólicos y diastólicos en ambos planos, así como la fracción de eyección (Ver figura 5A) (17).

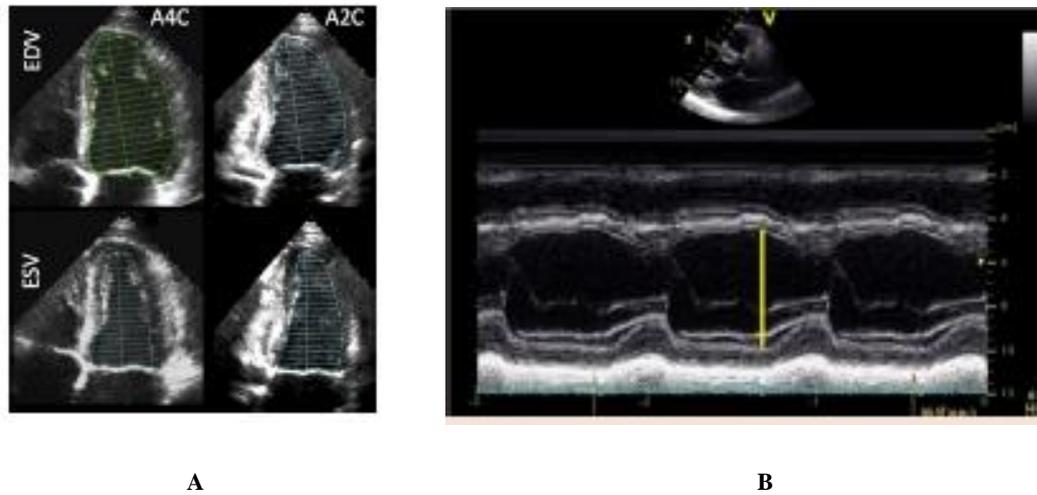


Figura 5. A. Ejemplo de cálculo de volúmenes en plano apical 4 y 2 cámaras en sístole y diástole. B. Imagen en modo M del ventrículo izquierdo en eje paraesternal largo.

Existe otro método comúnmente utilizado para el cálculo de la fracción de eyección, que es el método Teichholz (Ver figura 5B). Este método se puede utilizar siempre y cuando el ventrículo izquierdo tenga una geometría normal, no presente alteraciones segmentarias de la contractilidad y se pueda mantener una orientación perpendicular en relación al eje largo del ventrículo izquierdo. A partir del modo M en eje paraesternal largo se miden los diámetros telediastólico y telesistólico y mediante la fórmula del método Teichholz que el software del ecógrafo tiene incorporada se hace automáticamente una estimación de los volúmenes telesistólico y telediastólico y de la fracción de eyección (17).

1.3.2.1.f Parámetros de función diastólica:

En los pacientes con estenosis aórtica se produce una hipertrofia ventricular izquierda compensatoria que acaba ocasionando alteraciones en la relajación, en las propiedades elásticas pasivas, en el llenado ventricular y finalmente puede ocasionar aumento en las presiones de llenado. Las presiones de llenado elevadas podrían relacionarse con la aparición de síntomas como disnea de esfuerzo o incluso en reposo y por otro lado estas presiones de llenado elevadas también podrían limitar el flujo de

sangre al subendocardio y con ello provocar alteraciones en la microcirculación y síntomas como angina.

El estudio de la función diastólica es importante en los pacientes con estenosis aórtica. Para estimar las presiones de llenado mediante ecocardiografía se deben valorar conjuntamente diversos parámetros: relación E/A, relación E/A con maniobra de Valsalva, relación E/e', cociente S/D, tiempo de relajación isovolumétrica... (19).

La relación E/A, la cual se obtiene colocando el volumen de muestra del doppler pulsado en el plano apical 4 cámaras a 1-3mm del anillo mitral en diástole, permite estudiar el patrón de llenado transmitral. Existen 4 patrones: normal, alteración de la relajación, patrón pseudonormal y patrón restrictivo (19).

Los valores a' , e' , S se obtienen utilizando el doppler tisular y posicionando el volumen de muestra del doppler pulsado a nivel del anillo mitral medial o lateral en el plano apical 4 cámaras. La relación E/e' se obtiene haciendo el cociente entre la E obtenida mediante el doppler pulsado del flujo transmitral y la e' obtenida mediante doppler tisular a nivel del anillo mitral (es recomendable hacer la media entre los valores del anillo medial y lateral) (19).

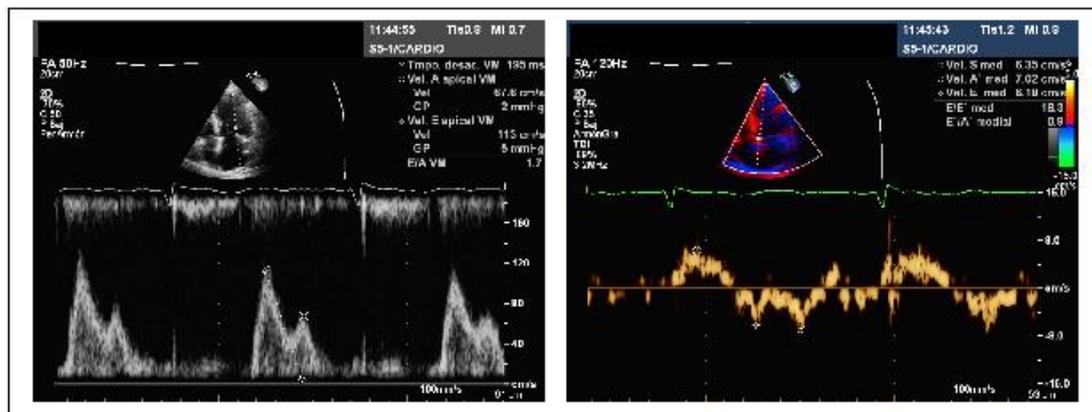


Figura 6. Imagen de patrón de flujo transmitral obtenidas mediante doppler pulsado (izquierda) e imagen de doppler tisular a nivel del anillo medial (derecha) en un paciente con estenosis aórtica. El cociente entre la E del flujo transmitral y la e' del doppler tisular permite obtener el cociente E/e'.

El cociente $E/e' > 15$ se ha relacionado con presiones de llenado elevadas y con pronóstico clínico adverso (mayor tasa de muerte y de hospitalización por insuficiencia

cardiaca) en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (20).

1.3.2.1. g Hipertrofia ventricular izquierda: grosor relativo y masa ventricular izquierda:

El método más utilizado en práctica clínica para el cálculo de la masa ventricular izquierda es la utilización de la siguiente fórmula (17,18):

$$\text{MasaVI} = 0,8 \times (1,04 (\text{SIV} + \text{PP} + \text{diámetro telediastólico})^3 - \text{diámetro telediastólico}^3) + 0,6$$

Donde SIV es el septo interventricular y PP es la pared posterior del ventrículo izquierdo. Esta fórmula ha sido validada en múltiples trabajos comparando con el peso del ventrículo izquierdo en autopsias y es la que recomienda la sociedad Europea de ecocardiografía (17,18).

El grosor relativo de la pared (GRP) ventrículo izquierdo es un concepto que permite reconocer el patrón de incremento de la masa del ventrículo izquierdo como concéntrico o excéntrico. Si es $>0,42$ se habla de patrón concéntrico (remodelado o hipertrofia según si la masa supera los valores de normalidad) o excéntrico si es $\leq 0,42$ (Ver figura 7).

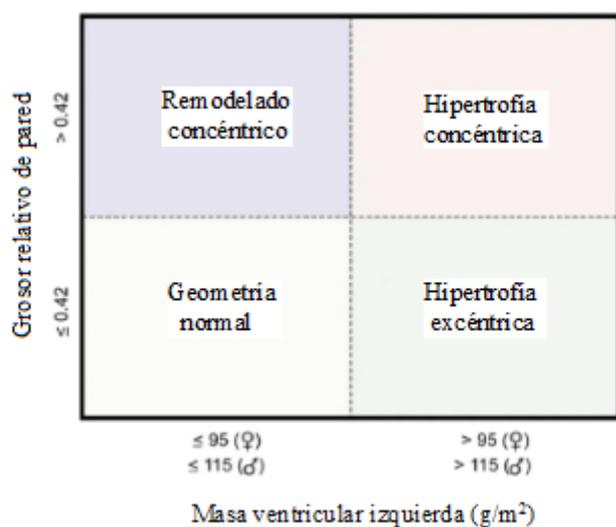


Figura 7. Diagrama para evaluación de grosor relativo. Si el paciente tiene una masa ventricular izquierda normal ($<95\text{g}/\text{m}^2$ en mujeres o $<115\text{g}/\text{m}^2$ en hombres) puede tener una geometría normal si el GRP es $\leq 0,42$ o un remodelado concéntrico si el GRP es $>0,42$. Si el paciente tiene un incremento de la masa ventricular izquierda puede tener una hipertrofia concéntrica si el GRP es $>0,42$ o una hipertrofia excéntrica si el GRP es $\leq 0,42$ (17,18).

1.3.2.1. h Interpretación y limitaciones de los parámetros ecocardiográficos:

Los criterios clásicos de severidad de la estenosis aórtica, según las guías de la “European Society of Cardiology” (ESC) de 2012 y las guías de recomendaciones ecocardiográficas para la valoración de las estenosis valvulares de 2009 son: área valvular menor de 1cm^2 , velocidad máxima aórtica mayor a 4 m/seg, gradiente medio mayor a 40 mmHg y VTI TSVI/VTI aórtico menor de 0,25 (Ver tabla 1) (2,3).

	Esclerosis VAo	EAO ligera	EAO moderada	EAO severa
Velocidad aórtica máxima (m/s)	$\leq 2,5\text{m/s}$	2,6-2,9m/s	3-4m/s	$>4\text{m/s}$
Gradiente medio Ao (mmHg)	--	$<20\text{mmHg}$	20-40mmHg	$>40\text{mmHg}$
AVAo (cm^2)	--	$>1,5\text{cm}^2$	1,0-1,5 cm^2	$<1\text{cm}^2$
AVAo indexada (cm^2/m^2)	--	$<0,85\text{cm}^2/\text{m}^2$	0,60-0,85 cm^2/m^2	$<0,6\text{cm}^2/\text{m}^2$
VTI TSVI/VTI Ao	--	$>0,50$	0,25-0,50	$<0,25$

Tabla 1. Recomendaciones para la clasificación de la severidad de la estenosis aórtica. Esclerosis VAo: esclerosis valvular aórtica, EAO : estenosis aórtica (3)

Sin embargo, en estas últimas guías de práctica clínica se cuestiona la consistencia de estos criterios basándose en un trabajo publicado por Minners y col. En dicho trabajo se observó que había una inconsistencia entre los diferentes parámetros de severidad de la estenosis aórtica, de tal forma que hasta un 30% de los pacientes que cumplían criterios de severidad en base al área valvular no los cumplían en base al gradiente medio aórtico y un gradiente medio aórtico de 40mmHg correspondía a un área valvular aórtica aproximada de $0,75\text{cm}^2$ a $0,82\text{cm}^2$ y no de 1cm^2 como proponen las guías (21).

Esta inconsistencia entre los distintos parámetros ecocardiográficos dificulta el estimar correctamente la severidad de la estenosis aórtica, lo cual es fundamental porque de ello dependerá la periodicidad del seguimiento clínico y ecocardiográfico y la actitud terapéutica. Dado que no es infrecuente que al valorar a un paciente concreto los distintos parámetros ecocardiográficos no coincidan todos dentro del mismo rango de severidad, es recomendable conocer las limitaciones de los diferentes parámetros e integrar varios de ellos para hacer un correcto diagnóstico. Así es conveniente valorar los gradientes de presión, la velocidad aórtica máxima, el área valvular, la relación VTI TSVI/ VTI Ao así como la función ventricular izquierda o el grado de hipertrofia del

ventrículo izquierdo. Además en pacientes con pequeña superficie corporal se deben indexar los valores para su superficie corporal para no sobreestimar la severidad de la estenosis aórtica (2,3).

Con respecto a las limitaciones potenciales, la velocidad aórtica máxima y los gradientes de presión transvalvular son parámetros dependientes de flujo, por ello desde un punto de vista teórico la forma ideal de cuantificar la estenosis aórtica es la medición del área valvular, que es menos dependiente de flujo. Sin embargo, tal y como se ha mencionado anteriormente, la medición del área valvular presenta imprecisiones potenciales y es operador dependiente por lo que no puede tenerse en cuenta de forma aislada para la evaluación de la estenosis aórtica (3).

Finalmente, es conveniente recordar que a la hora de valorar la severidad de la estenosis aórtica hay ciertas excepciones con respecto a los parámetros ecocardiográficos de referencia. Por un lado, es poco probable que nos encontremos ante una estenosis aórtica severa si el gradiente medio es menor de 40 mmHg; sin embargo existe un concepto que es la estenosis aórtica severa con bajo flujo y bajo gradiente, definido por un área valvular $\leq 1.0 \text{ cm}^2$, una velocidad aórtica máxima $< 4.0 \text{ m/s}$ y un gradiente transvalvular aórtico medio $\leq 40 \text{ mmHg}$. Esta situación puede deberse a una fracción de eyección del ventrículo izquierdo deprimida o puede suceder en los casos estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente a pesar de fracción de eyección normal, como se explicará posteriormente (2).

En los pacientes con fracción de eyección deprimida, la presencia de un área valvular en rango de severidad no asegura que nos encontremos antes una estenosis aórtica severa, ya que puede tratarse de una estenosis ligera o moderada con apertura disminuida de la válvula por disminución del flujo que pasa a través del orificio valvular aórtico (estenosis aórtica pseudosevera). Para establecer el diagnóstico diferencial entre una estenosis aórtica pseudosevera y una verdadera estenosis aórtica se recomienda el ecocardiograma con bajas dosis de dobutamina. En la verdadera estenosis aórtica, el área valvular no se incrementará o lo hará muy poco (menos de $0,2 \text{ cm}^2$) y permanecerá menor a 1 cm^2 y los gradientes sin embargo sí se incrementarán. En la estenosis aórtica pseudosevera se observará un incremento marcado del área valvular con pequeños cambios en los gradientes. Este test además nos dará información sobre la

reserva contráctil, la cual tiene un gran valor pronóstico de cara a una eventual cirugía de recambio valvular aórtico. En caso de no existir reserva contráctil no podremos establecer mediante el eco de estrés con dobutamina el diagnóstico diferencial entre estenosis aórtica severa y pseudosevera y pueden resultar de utilidad otras técnicas como el score de calcio por TC o la morfología de la válvula en eco 3D (22).

La estenosis aórtica con bajo flujo ($<35\text{ml/m}^2$) y bajo gradiente (gradiente medio $< 40\text{mmHg}$) a pesar de fracción de eyección preservada es una entidad que se asocia a edad avanzada, a hipertensión arterial y a ventrículos izquierdos pequeños y muy hipertróficos y con un volumen sistólico indexado $\leq 35\text{ mL/m}^2$. Ante la presencia de una estenosis aórtica con un área valvular $\leq 1.0\text{ cm}^2$, una velocidad aórtica máxima $<4.0\text{m/s}$ y un gradiente transvalvular aórtico medio $\leq 40\text{ mmHg}$ se debe hacer el diagnóstico diferencial entre esta entidad y una estenosis aórtica moderada. Con este fin, se deben excluir posibles causas que puedan explicar dicha inconsistencia entre los hallazgos ecocardiográficos. Por un lado, errores en las mediciones por doppler a nivel del tracto de salida del ventrículo izquierdo podrían infraestimar el flujo, resultando en una infraestimación del área valvular, en cuyo caso no estaríamos realmente ante una estenosis aórtica severa. Por otro lado, se debe excluir que estos hallazgos ecocardiográficos se puedan explicar por una superficie corporal pequeña, y finalmente, tal y como se ha mencionado anteriormente, debemos tener en cuenta la falta de consistencia entre los valores de área valvular y los gradientes (2,23).

En una editorial publicada por Pibarot y col. (24), se propone un algoritmo para el diagnóstico diferencial ante un paciente con estenosis aórtica con fracción de eyección preservada, un área valvular $<1\text{cm}^2$ y un gradiente medio $< 40\text{mmHg}$. En un primer paso se recomienda indexar las medidas para la superficie corporal y descartar errores de medida. A continuación se recomienda valorar si se cumplen las siguientes características: volumen sistólico $\leq 35\text{ml/m}^2$, diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo $<47\text{mm}$, volumen telediastólico indexado del ventrículo izquierdo $< 55\text{ml/m}^2$, grosor parietal relativo de las paredes del ventrículo izquierdo $> 0,45$ e impedancia valvuloarterial (ZVAo) $>4,5\text{ mmHg ml}^{-1}\text{ m}^2$ (ver apartado I.3.2.2c). Si estos criterios están presentes se debe considerar una estenosis aórtica severa de bajo flujo a pesar de fracción de eyección normal, y si no lo están, se debe plantear la posibilidad de una

inconsistencia entre los parámetros ecocardiográficos, siendo conveniente descartar una estenosis aórtica moderada (VerFigura 8).

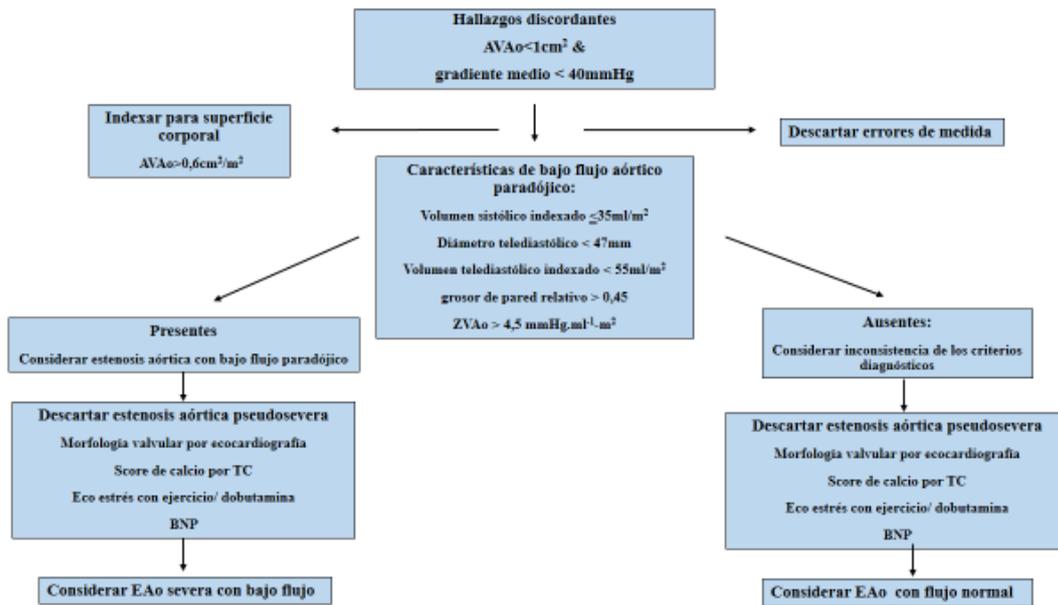


Figura 8. Algoritmo para el diagnóstico diferencial ante un paciente con estenosis aórtica con fracción de eyección preservada, un área valvular < 1cm² y un gradiente medio < 40mmHg. (AVAo = área valvular aórtica; ZVAo = impedancia valvular aórtica; EAO = estenosis aórtica; BNP = péptido natriurético) (24)

1.3.2.2. Parámetros ecocardiográficos no convencionales:

Existe una serie de parámetros ecocardiográficos que si bien no se utilizan en la práctica clínica diaria, se relacionan con la severidad de la estenosis aórtica y algunos han mostrado valor pronóstico en diferentes estudios. En este apartado nos centraremos en describir en qué consisten y cómo se obtienen. Su valor pronóstico se analizará posteriormente.

1.3.2.2.a Fenómeno de recuperación de presiones (FRP) y gradiente neto (Grad Net)

El FRP refleja el incremento de presión que sucede tras la estenosis, ligeramente después de la vena contracta, y se debe a la reconversión de energía cinética en energía potencial. Dicho de otro modo, la energía total del flujo consiste en presión y energía cinética. En una válvula estenótica, la energía cinética aumenta y la presión disminuye. La máxima velocidad y la mínima presión se hallan a nivel de la vena contracta, de tal forma que cuando la velocidad disminuye distalmente a la estenosis parte de la energía

es transformada nuevamente en presión y esto es lo que se conoce como fenómeno de recuperación de presiones (ver figura 9) (25,26).

El FRP se mide en mmHg y puede ser calculado con ecocardiografía mediante la siguiente fórmula:

$$FRP = 4V_{MaxAo}^2 \times 2.AVAo/A_A.(1-AVAo/A_A)$$

la cual se obtuvo de forma experimental in vitro en estudios previos (27,28) y fue validada clínicamente a posteriori (25). En esta fórmula V_{MaxAo} es la velocidad máxima aórtica, $AVAo$ es el área valvular aórtica y A_A es el área de la aorta ascendente a nivel de la unión sinotubular (3,25).

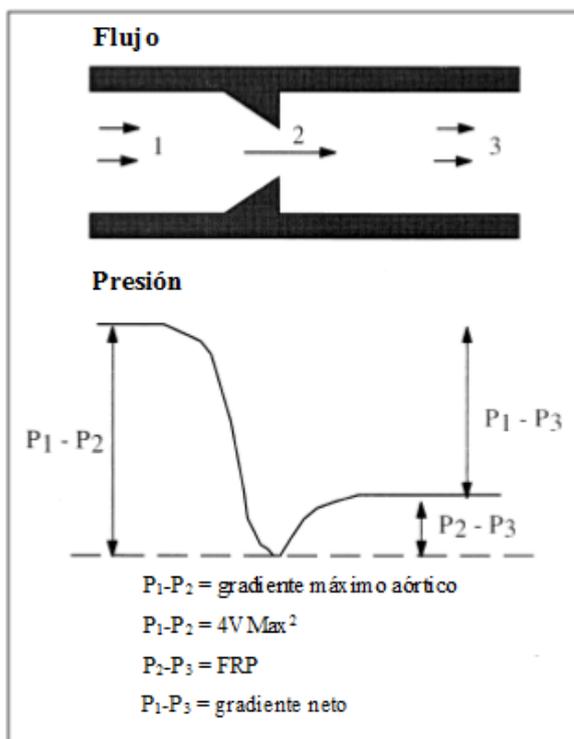


Figura 9. Representación esquemática de los conceptos gradiente máximo aórtico, FRP y gradiente neto aórtico.

En la parte superior de la figura se aprecia una representación esquemática del flujo antes de atravesar la estenosis (1), a nivel de la vena contracta (2) y tras la estenosis (3).

En la parte inferior de la figura se observa el comportamiento de la presión. El punto 1 corresponde al punto de máxima presión, el punto 2 corresponde al punto de máxima velocidad y menor presión. La ecuación de Bernouilli ($4 V_{max}^2$) calcula la caída de presión desde el punto 1 al punto 2. En el punto 3 la velocidad ha descendido y parte de la energía cinética se ha transformado en presión (FRP) (26).

Un factor relevante a la hora de estimar el FRP mediante ecocardiografía es la excentricidad del jet de estenosis aórtica, a mayor excentricidad disminuye la sobrestimación de los gradientes por doppler y consecuente también lo hace el FRP (29).

En diversos estudios se ha mostrado una aceptable correlación entre los gradientes medidos mediante catéter y los estimados mediante doppler continuo; sin embargo, dado que el doppler continuo estima la velocidad máxima a través de la estenosis y el catéter mide la presión más o menos recuperada a cierta distancia de la estenosis, los gradientes doppler sobrestimarían la severidad de la estenosis aórtica en

pacientes con un FRP significativo. De hecho la concordancia entre la estimación del área valvular aórtica y de los gradientes medidos por catéter y los estimados mediante doppler continuo mejoran cuando se tiene en cuenta el FRP (25,29,30).

En los pacientes con estenosis aórtica la magnitud del FRP viene determinada fundamentalmente por el diámetro de la aorta ascendente y por la severidad de la estenosis aórtica y es en los pacientes con un diámetro de aorta ≤ 30 mm y una relación AVAo/AA $> 0,20$ cm (donde AVAo es el área valvular aórtica y AA es el diámetro de la aorta ascendente a nivel de la unión sinotubular) donde este fenómeno parece tener mayor relevancia (25,26). La prevalencia del FRP oscila entre 1 de cada 4-5 pacientes en los diferentes estudios y su relación con la severidad de la estenosis aórtica ha sido objeto de controversia, algunos autores dicen que este fenómeno está únicamente presente en estenosis aórticas moderadas (25,29,31) o que la prevalencia del FRP es mayor cuanto menor es la velocidad pico transaórtica (32), sin embargo el FRP también está presente en estenosis aórticas muy severas (26).

A partir del concepto del FRP se extrae un nuevo parámetro que es el gradiente neto (Grad Net). Este parámetro se obtiene restando el FRP al gradiente máximo aórtico y se mide igualmente en mmHg. Algunos autores propugnan que si bien los criterios aceptados de severidad son el área valvular aórtica y los gradientes máximo y medio, es el gradiente neto el que refleja la verdadera importancia hemodinámica de la estenosis y por ello el FRP debería ser tenido en consideración, al menos en los pacientes con estenosis aórtica severa con altos gradientes y asintomáticos, ya que no se trata de un fenómeno aislado (26). Sin embargo no todos los estudios son concordantes en cuanto a la relevancia de estimar el FRP en la evaluación rutinaria de pacientes con estenosis aórtica, así en el trabajo realizado por el grupo de Isaaz y col. , la importancia del FRP fue escasa y menor aún en el subgrupo de pacientes con estenosis aórtica con un gradiente máximo > 60 mmHg (33).

I.3.2.2.b El índice de pérdida de energía (IPE)

Es un parámetro propuesto recientemente por García y col. (34) y representa la energía perdida para vencer la estenosis aórtica (la carga real que supone la estenosis para el ventrículo izquierdo). Es un concepto equivalente al área valvular aórtica pero

corregido por el fenómeno de recuperación de presiones. El IPE se puede calcular de manera sencilla mediante ecocardiografía por medio de la siguiente fórmula (3,34) :

$$\text{IPE} = (\text{EOA} \times A_A) / (A_A - \text{EOA}) / \text{superficie corporal}$$

EOA es el área efectiva del orificio aórtico y A_A es el área de la aorta ascendente.

Para obtener esta fórmula, diseñaron un modelo experimental para predecir esta pérdida real de energía mediante la medición del área valvular efectiva en 2 estenosis fijas y 7 válvulas biológicas, para diferentes flujos y 2 diámetros aórticos distintos (34).

El IPE es un parámetro que depende del área valvular aórtica, del diámetro de la aorta ascendente y del flujo. Así en el estudio de García y col. un pequeño descenso en el área valvular aórtica provocaba un incremento exponencial del IPE. Con respecto al diámetro de la aorta ascendente se observaba un aumento exponencial del IPE conforme el diámetro de la aorta ascendente aumentaba entre los 15 y los 30mm; sin embargo el IPE alcanzaba una meseta en los pacientes con aorta ascendente >30mm, lo cual concuerda con el hallazgo encontrado en estudios previos de que el FRP es relevante fundamentalmente en pacientes con aorta ascendente <30mm. En relación al flujo, en reposo está fundamentalmente determinado por la superficie corporal, por ello el IPE es un parámetro útil, ya que permite comparar la severidad de estenosis aórticas entre pacientes con diferentes superficies corporales y diferentes gastos cardiacos en reposo (34).

En el estudio comentado previamente realizado por Bahlmann y col (32), reportaron además que la utilización del IPE en lugar del área valvular aórtica indexada permitió una mejor clasificación de la severidad de la estenosis aórtica, reclasificando al 20 % de los pacientes de una estenosis aórtica severa a una estenosis aórtica moderada, salvando en cierto modo la tendencia a la sobreestimación de la severidad de la estenosis aórtica por doppler en pacientes con un FRP significativo.

El valor pronóstico de IPE se comentará más adelante (apartado I.8.1.2.b)

I.3.2.2.c Impedancia valvuloarterial (ZVAo)

Representa la carga total impuesta al ventrículo izquierdo, es decir, que tiene en cuenta no sólo la carga impuesta por la estenosis aórtica sino también la que depende del lecho arterial. Este concepto tiene importancia ya que muchos pacientes con estenosis aórtica son hipertensos y la hipertensión mantenida puede acabar afectando a la distensibilidad de las arterias y a su capacidad de amortiguación, lo cual supone una carga sobreañadida (3,16).

Se obtiene mediante la siguiente fórmula:

$$ZVAo = (PAS + Grad\ net) / Vol\ sist\ index$$

donde PAS es la presión arterial sistólica, Grad net es el gradiente neto, (el cual tiene en cuenta el fenómeno de recuperación de presiones) y vol sist index es el volumen sistólico indexado. Se mide en $mmHgml^{-1}m^2$.

En diversos estudios (35–39) se ha aplicado la siguiente fórmula, que es una fórmula simplificada y que a diferencia de la anterior no tiene en cuenta el FRP:

$$ZVAo\ simplif = (PAS + GradMedAo) / Vol\ sist\ index$$

El valor pronóstico de este parámetro se analizará posteriormente (apartado I.8.1.2.c)

I.3.2.2.d El “stroke work loss” o pérdida de trabajo eyectivo (SWL)

Es un concepto que representa el porcentaje del trabajo total del ventrículo izquierdo que se pierde en cada latido para que el flujo pueda atravesar el orificio estenótico. Este concepto fue introducido por primera vez en 1967 como un parámetro invasivo de severidad de estenosis aórtica que era menos dependiente de flujo y se mide en %. Un SWL >30% calculado mediante cateterismo cardiaco se relacionó inicialmente con un área valvular aórtica de $1cm^2$ o $0,60\ cm^2/m^2$ o menos, es decir con una estenosis aórtica severa (40). Un estudio posterior basado en un modelo experimental de flujo pulsátil mostró que el SWL era un parámetro sencillo de calcular y que presentaba una excelente correlación con el área valvular aórtica (correlación inversa) y que además era efectivamente un parámetro no relacionado de forma

significativa con el flujo (41). Más recientemente otros trabajos han mostrado la posibilidad de determinar el SWL de forma no invasiva mediante ecocardiografía calculándolo a partir de la siguiente fórmula (42–45):

$$\text{SWL} = 100 \times \text{gradiente medio aórtico} / (\text{PAS} + \text{gradiente medio aórtico}).$$

Un SWL > 25% tiene una sensibilidad del 64% y una especificidad del 74% para detectar pacientes con un área valvular aórtica < 0,5cm²/m² mediante ecuación de Gorlin (46). Utilizando el SWL también se evitan los errores derivados de no tener en cuenta el FRP (47).

El valor pronóstico de este parámetro se analizará posteriormente en el apartado de factores pronósticos (apartado I.8.1.2.d).

I.3.2.2.e La resistencia valvular aórtica (RVAo)

Se define como la resistencia al flujo causada por la estenosis aórtica, asumiendo la hemodinámica de una estenosis tubular (no plana). Representa el gradiente de presión medio a través de la válvula dividido por el flujo durante la eyección sistólica y se puede calcular mediante la siguiente fórmula (3).

$$\text{RVAo} = \frac{\overline{\Delta P}}{Q} = \frac{4 \cdot \overline{v^2}}{\pi \cdot r_{LVOT}^2 \cdot v_{LVOT}} \cdot 1333$$

Inicialmente se propuso como un parámetro menos dependiente de flujo en la estenosis aórtica de bajo flujo, pero posteriormente se ha demostrado que esto no es así. Mascherbauer y col. llevaron a cabo un estudio experimental con un modelo de flujo pulsátil y de válvulas estenóticas y prótesis biológicas. Concluyeron que la resistencia valvular también era un parámetro dependiente de flujo y no superior al área valvular aórtica para la evaluación de la estenosis aórtica. Por otro lado observaron que resistencias <120 dinas.s.cm⁻⁵ permitían identificar a estenosis aórticas pseudoseveras mientras que resistencias >180 dinas.s.cm⁻⁵ se daban en verdaderas estenosis aórticas

severas. Los valores comprendidos entre $120 \text{ dinas.s.cm}^{-5}$ y $180 \text{ dinas.s.cm}^{-5}$ no eran diagnósticos (48).

Ford y Col realizaron un estudio con el objetivo de mostrar que la resistencia valvular era un parámetro que mostraba mejor el grado hemodinámico de obstrucción que el área valvular aórtica, que es en principio un parámetro más anatómico. Incluyeron 40 pacientes y compararon el área valvular aórtica obtenida de forma invasiva mediante la ecuación de Gorlin frente a la resistencia valvular aórtica. Observaron que la resistencia variaba inversamente al área valvular y que la resistencia era proporcionalmente más alta en los casos en los que el flujo y el gradiente de presión eran muy altos. Además, el análisis de 83 válvulas de otros 5 estudios mostró que el área valvular aórtica en comparación con la resistencia se mostraba como un parámetro mucho más variable y dependiente de las condiciones de medida (49).

I.3.3. Ecocardiografía transesofágica

La ecocardiografía transesofágica rara vez resulta de utilidad, dado que la planimetría resulta difícil por la gran calcificación valvular. Se ha utilizado en los últimos años para medir el diámetro anular aórtico en pacientes en los que se esté contemplando la implantación de una prótesis percutánea (2); sin embargo estudios recientes han desbancado a la ecocardiografía transesofágica con este propósito y actualmente se prefiere la tomografía computarizada (TC) para la correcta selección del tamaño de la prótesis en el estudio previo a la implantación de las prótesis percutáneas (50).

I.3.4. Ergometría

La ergometría es una prueba que consiste en la realización de un ejercicio en tapiz rodante o bicicleta estática bajo monitorización electrocardiográfica y con tomas periódicas de tensión arterial. El ejercicio está protocolizado y se debe adaptar a las limitaciones de cada paciente. La estenosis aórtica severa sintomática ha sido tradicionalmente contemplada como una contraindicación absoluta para un test de esfuerzo y la estenosis aórtica moderada como una contraindicación relativa. Sin

embargo en un estudio prospectivo de más de 50000 pacientes con sospecha de enfermedad arterial coronaria o estenosis aórtica la morbilidad fue de tan solo el 0,0005% y la mortalidad del 0,00004% (51).

Como se ha dicho anteriormente, no es una prueba que se realice de forma rutinaria, pero en caso de dudas con respecto al estado sintomático del paciente puede ser de gran utilidad. Das y col. encontraron que una gran proporción de pacientes que referían estar asintomáticos desarrollaron síntomas en la ergometría (37%) (52).

El valor pronóstico de esta prueba se analizará posteriormente (apartado I.8.3.1)

I.3.5 TC torácico

El TC torácico puede proporcionar información adicional en la evaluación de la aorta ascendente. Además puede darnos información sobre el número de valvas, el área valvular aórtica y la cuantificación del calcio (lo cual tiene valor no sólo diagnóstico, sino también pronóstico como se verá más adelante en el apartado I.8.3.5). En caso de contemplarse la implantación de una prótesis aórtica percutánea permite valorar no sólo el tamaño de la aorta para elegir la prótesis del tamaño correcto sino también los accesos vasculares (2,50).

La cuantificación de la calcificación valvular aórtica mediante TC es una herramienta útil para la determinación de la severidad de la estenosis aórtica en casos complejos, como pacientes con fracción de eyección deprimida y sin reserva contráctil en el eco de estrés con dobutamina o en casos en los que haya discordancia entre la clínica y los hallazgos ecocardiográficos. Tradicionalmente en estos pacientes se ha realizado un cateterismo cardiaco, pero no debemos olvidar que este último es un método invasivo y presenta riesgo de embolismo cerebral. La cuantificación del calcio mediante TC es un procedimiento no invasivo y se realiza habitualmente mediante la utilización del score de Agatston, que es una herramienta semiautomática del TC que permite calcular una puntuación total multiplicando el grado de calcificación (según las unidades Hounsfield) por el área en mm^2 de dicha calcificación (53).

Diversos estudios han tratado de probar la bonanza del TC como herramienta diagnóstica en la estenosis aórtica. Así Cueff y col. realizaron en 2011 un estudio

prospectivo con TC multicorte en pacientes con estenosis aórtica con el objetivo de evaluar la relación entre el grado de calcificación valvular aórtica mediante tomografía multicorte y la severidad hemodinámica de la estenosis y con el fin de establecer puntos de corte para diagnosticar estenosis aórtica severa. Primero estudiaron el grado de calcificación valvular en 179 pacientes con fracción de eyección preservada y obtuvieron un valor de corte de 1651 unidades (de acuerdo con el score Agatston) que proporcionó una sensibilidad del 82%, una especificidad del 80%, un valor predictivo negativo del 88% y un valor predictivo positivo del 70% para el diagnóstico de estenosis aórtica severa. La calcificación valvular aórtica medida mediante TC multicorte mostró una buena correlación con los parámetros clásicos de severidad (área valvular aórtica absoluta e indexada, velocidad pico aórtica y gradiente medio). Posteriormente testaron ese valor de corte en 49 pacientes con fracción de eyección deprimida (<40%), en los cuales la severidad se había determinado mediante los gradientes medios (pacientes que tenían gradientes más elevados previo al estudio índice), o mediante la realización de un eco de estrés con dobutamina. Todos menos 3 pacientes fueron correctamente clasificados con respecto a la severidad de su estenosis aórtica y curiosamente los 3 pacientes mal clasificados tenían valores cercanos al punto de corte, lo cual puede sugerir la existencia de una zona gris en torno a este valor (53).

En 2004, Messika- Zeitoun y col. (54) mostraron en su trabajo la utilidad de la tomografía computarizada de haz de electrones utilizando el score de Agatston en la estimación de la severidad de la estenosis aórtica. Cuantificaron el grado de calcificación en 30 válvulas aórticas explantadas mediante tomografía computarizada de haz de electrones utilizando el score de Agatston. Por otro lado cuantificaron la cantidad de calcio a peso tras aplicar un método anatomopatológico para extraer el tejido blando y observaron una alta correlación entre ambos métodos. Además en 100 pacientes vivos estimaron el grado de calcificación valvular mediante tomografía y también estudiaron la severidad de la estenosis aórtica mediante los parámetros ecocardiográficos convencionales. Observaron que un Score de Agatston ≥ 1100 tenía una sensibilidad del 93% y una especificidad del 82% para el diagnóstico de estenosis aórtica severa (área valvular $<1\text{cm}^2$), con un área bajo la curva ROC de 0,89.

I.3.6. La cardioresonancia (CRM)

La cardio-resonancia tiene menor utilidad en la valoración rutinaria de la estenosis aórtica pero permite valorar la morfología valvular, la función ventricular izquierda o el grado de hipertrofia ventricular en aquellos casos en los que la ecocardiografía sea insuficiente. Además permite el estudio concomitante de la aorta o la cuantificación de la severidad de una insuficiencia aórtica coexistente (2).

I.3.7 Péptidos natriuréticos

La determinación analítica de los péptidos natriuréticos no es una prueba que se realice de rutina en la valoración de los pacientes con estenosis aórtica y queda más bien encuadrada en el ámbito de la investigación. A continuación se explicará qué son estos péptidos y más adelante (ver apartado I.8.2.1) se abordará su valor pronóstico.

Los péptidos natriuréticos son una familia de péptidos bioactivos endógenos, sintetizados principalmente por el corazón y cuya estructura básica es un anillo con una o dos colas de aminoácidos. Su actividad principal es antagonizar el sistema renina-angiotensina-aldosterona y sus principales acciones son: la reducción de la resistencia vascular periférica, la hipotensión, la natriuresis y la diuresis. Los efectos de los péptidos natriuréticos están mediados por su fijación a receptores de superficie de las células, los receptores de los péptidos natriuréticos (RNP). Estos receptores se expresan en múltiples órganos como el sistema cardiovascular, pulmón, riñón, piel, plaquetas y sistema nervioso central (55,56).

Existen distintos tipos de péptidos natriuréticos: ANP (atrial natriuretic peptide), BNP (brain natriuretic peptide) y su porción terminal NTproBNP. El ANP es sintetizado fundamentalmente por los cardiomiocitos auriculares y sus principales acciones se ejercen a nivel sistémico. El BNP y su porción terminal NTproBNP se producen en las aurículas y los ventrículos, y aunque la producción parece ser mayor en el tejido auricular, como la masa ventricular es superior, la mayor parte del BNP que se secreta proviene de los ventrículos. El principal estímulo para la secreción es un incremento en el estrés de la pared, es decir, cualquier causa orgánica o funcional que sobrecargue de volumen o presión a las cavidades cardíacas llevará a un aumento de su producción. Sus

niveles se correlacionan con la presión telediastólica de ventrículo izquierdo, y con el grado de hipertrofia del mismo (57).

La molécula se sintetiza inicialmente como una proteína de 134 aminoácidos, el preproBNP. En una primera fase, se elimina el péptido señal para generar una prohormona de 108 aminoácidos, el proBNP. Luego el proBNP es procesado intracelularmente por la endoproteasa furina o durante su secreción a la circulación por una serina proteasa transmembrana, la corina, dando lugar al fragmento N Terminal de la prohormona del péptido natriurético tipo B (NTproBNP) y al BNP. El fragmento NTproBNP tiene 76 aminoácidos y es biológicamente inerte. El BNP, en cambio, tiene 32 aminoácidos y es biológicamente activo (57).

Los valores de NTproBNP dependen de varios factores, en primer lugar del método que se utilice para su determinación (existen diferentes tests con distintos tipos de anticuerpos). Además características clínicas del paciente como la edad, el sexo, el índice de masa corporal o la función renal entre otros pueden afectar a los valores de estos péptidos. Sin embargo, como norma en pacientes jóvenes sanos, el 90% presentan niveles de BNP <25pg/ml y de NTproBNP <70 pg/ml. Con la edad estos péptidos aumentan, así los valores de referencia para sospechar insuficiencia cardiaca como causa de disnea son de >450 pg/mL, >900 pg/mL y >1800 pg/mL a edades de <50, entre 50 y 75 y > 75 años respectivamente. Además, los niveles de NTproBNP son mayores en mujeres que en hombres y son más bajos en obesos en comparación con personas con un índice de masa corporal dentro de la normalidad. Los péptidos natriuréticos también se incrementan en los pacientes con insuficiencia renal y los valores de referencia en este tipo de pacientes no están claramente establecidos (58).

Es importante tener en cuenta que los péptidos natriuréticos no son patognomónicos de insuficiencia cardiaca y que existen otras circunstancias clínicas que pueden producir elevación de los mismos como: edad avanzada, insuficiencia renal, síndrome coronario agudo, enfermedades pulmonares (síndrome de distrés respiratorio agudo, embolismo pulmonar...), estados de alto gasto cardiaco (sepsis, cirrosis, hipertiroidismo...), fibrilación auricular, estenosis aórtica...

En algunas patologías los péptidos han mostrado valor diagnóstico y pronóstico. Así en el estudio PRIDE, se observó asociación entre los niveles de péptidos

natriuréticos y la clasificación de la New York Heart Association para insuficiencia cardiaca y la función del ventrículo izquierdo. Además, en dicho estudio se propuso como punto de corte valores de NTproBNP <300pg/ml para discriminar entre disnea de origen cardiaco y no cardiaco (valor predictivo negativo del 99%), lo cual actualmente es ampliamente utilizado en los servicios de Urgencias. En lo que a insuficiencia cardiaca crónica se refiere, los valores de péptidos natriuréticos aportan información pronóstica sobre supervivencia, son predictores del estado funcional de los pacientes y pueden ayudar a guiar el tratamiento (59).

Con respecto a papel de los péptidos natriuréticos en la estenosis aórtica, cabe destacar que el BNP y el NTproBNP son marcadores de hipertrofia ventricular izquierda, lo cual es un punto de partida interesante, puesto que en la estenosis aórtica se desarrolla hipertrofia ventricular izquierda como mecanismo compensador a la sobrecarga de presión (60).

I.4. SEGUIMIENTO:

En los pacientes asintomáticos, la tasa de progresión varía ampliamente, y con ello también la duración de la fase asintomática. Por ello, es imprescindible hacer un seguimiento clínico en estos pacientes, educarles sobre los síntomas que pueden desarrollar, y sobre la necesidad de acudir a su cardiólogo tan pronto como los síntomas aparezcan. En el seguimiento habitual se recomienda la realización de un ecocardiograma cada 2 años en la estenosis aórtica moderada y cada año en la estenosis aórtica severa. También es recomendable realizar un ecocardiograma si hay cambios en la situación clínica. En la estenosis aórtica ligera o moderada pero con gran calcificación valvular los pacientes deberían ser evaluados una vez al año. En pacientes jóvenes con estenosis ligera sin calcificación significativa la evaluación se puede realizar cada 2 o 3 años. Los pacientes con estenosis aórtica severa asintomática deberían ser evaluados clínicamente cada 6 meses para controlar la eventual aparición de síntomas, o los cambios en la tolerancia al ejercicio. En el ecocardiograma se deben valorar los parámetros ecocardiográficos de severidad, la función ventricular izquierda, el grado de hipertrofia ventricular izquierda y la aorta ascendente (2).

I.5. RECAMBIO VALVULAR AÓRTICO: TÉCNICA, INDICACIONES Y RESULTADOS

La estenosis aórtica es actualmente la indicación más frecuente de recambio valvular en Europa y Norte América.

I.5.1. Técnica de sustitución valvular aórtica:

La intervención se realiza bajo anestesia general. El primer objetivo en el acto quirúrgico es conseguir una buena exposición de la válvula aórtica, para que la escisión de la válvula dañada, el desbridamiento del anillo y la implantación de una nueva válvula pueda llevarse a cabo. El enfoque quirúrgico estándar para el remplazo valvular aórtico es a través de una esternotomía media. Es posible hacer una cirugía menos invasiva mediante una miniesternotomía y desviación de la incisión hacia el 3º y 4º espacio intercostal, con lo cual también se consigue una correcta exposición de la válvula aórtica (Ver figura 10).

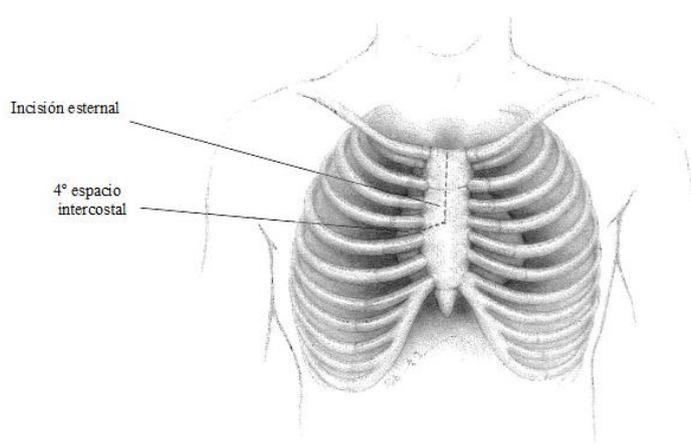


Figura 10. Esquema de miniesternotomía (61).

Tras realizar una heparinización sistémica, se inicia “bypass” cardiopulmonar mediante la canulación de la aorta y de la aurícula derecha. Durante el clampaje aórtico, se garantiza la protección miocárdica a través de la inducción de hipotermia (34°C), la administración de una solución a 4°C rica en potasio (30 mEq/L) y la administración de sangre o cristaloides cardioplégicos vía anterógrada, retrógrada o canalizando selectivamente cada ostium coronario (61). La temperatura miocárdica se controla en el

septo interventricular y se mantiene por debajo de 10° mediante la administración de solución cardioplégica fría cada 20 minutos durante todo el acto quirúrgico (62).

Hay varias consideraciones técnicas importantes. En primer lugar, es importante prevenir la entrada de aire en la aurícula izquierda mediante la inserción de un tubo de escape ventricular izquierdo a través de la vena pulmonar superior derecha. En segundo lugar, la pared de la aorta ascendente en pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico puede estar muy adelgazada debido a dilatación postestenótica, edad avanzada, ectasia anuloaórtica..... ; por ello los puntos de canulación aórtica deben colocarse con cuidado para evitar el desgarramiento de la aorta. En tercer lugar, el corazón puede fibrilar una vez que se ha iniciado la circulación extracorpórea, si esto sucede el ventrículo izquierdo se distiende inmediatamente y puede ser letal. Para prevenir que esto suceda se debe evitar el enfriamiento sistémico hasta haber colocado la salida ventricular izquierda (62).

Una vez iniciada la circulación extracorpórea, se disecciona el plano entre la aorta y la arteria pulmonar para optimizar la visualización de la válvula aórtica y para facilitar el cierre aórtico. Otro de los matices técnicos más importantes de esta operación es identificar la anatomía superficial de la arteria coronaria derecha, la cual se origina del seno de Valsalva derecho, ya que si la aortotomía estuviera demasiado cerca del ostium de la coronaria derecha, el sistema operativo o la propia válvula podrían dañarlo. Ésto puede hacerse diseccionando suavemente la almohadilla de grasa que cubre el seno de Valsalva derecho. Se realiza una aortotomía transversal aproximadamente a 3-4 cm del origen de la arteria coronaria derecha. A través de esta aortotomía inicial se puede visualizar la válvula aórtica. Entonces la aortotomía se extiende transversalmente y hacia la derecha del paciente a través de la superficie anterior de la aorta. Es importante que quede aproximadamente 1 cm distal al zenit de las comisuras de las valvas. Una vez que la incisión está exactamente a medio camino del velo no coronario, se dirige la incisión de aortotomía caudalmente hacia el anillo aórtico, debiendo quedar al menos a 1 cm del mismo (62).

La mejor visualización de la válvula aórtica se obtiene con la mesa de operaciones ligeramente en posición de Trendelenburg inversa y girada un poco hacia la izquierda del paciente (Ver figura 11).

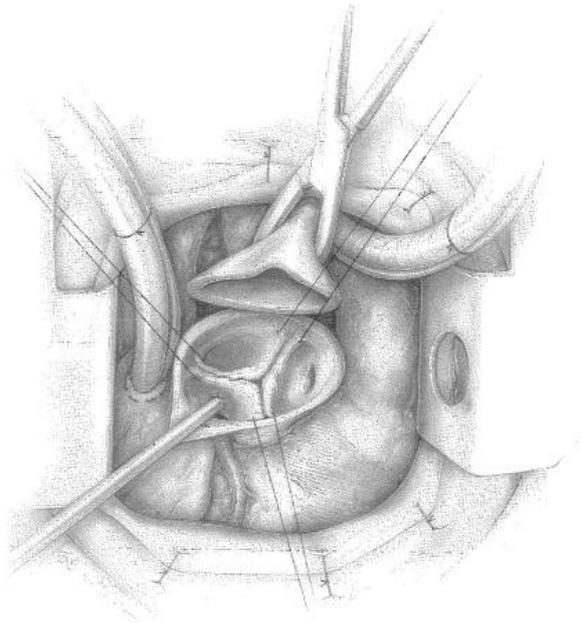


Figura 11. Exposición en el campo quirúrgico de la válvula aórtica nativa (61)

Se colocan entonces suturas de tracción por la parte superior de cada comisura y se tira de la válvula aórtica hacia el cirujano. Posteriormente las valvas de la válvula aórtica son eliminadas con la ayuda de unas tijeras y una vez hecho esto se coloca una esponja de gasa húmeda en el lumen del ventrículo izquierdo para ayudar a atrapar cualquier pequeño fragmento de calcio que se haya podido desprender. A continuación se desbrida el anillo aórtico de calcio, durante este proceso, es aconsejable utilizar un catéter de succión con punta abierta para ayudar a aspirar los pequeños trozos de calcio que se puedan desprender. Una vez que el anillo ha sido suficientemente desbridado de calcio, se extrae la esponja de dentro del ventrículo, y el lumen del ventrículo izquierdo se irriga abundantemente con solución salina fría para eliminar cualquier residuo de calcio (62).

A continuación se debe elegir una prótesis de tamaño apropiado, para lo cual se mide el anillo con unos calibreadores. Acto seguido se colocan suturas de colchonero horizontal en el anillo aórtico con compresas en posición subanular (Ver figura 12).

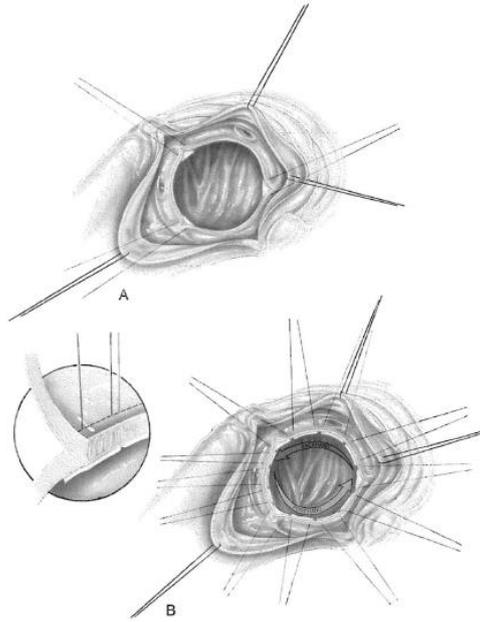


Figura 12. Dibujo de colocación de las suturas (61).

Una vez que todas las suturas se han colocado, se coloca la prótesis valvular aórtica en el campo y se pasan las suturas a través del anillo de sutura de la prótesis. Para conseguir que la colocación de las suturas sea simétrica, es útil marcar el anillo en tercios.

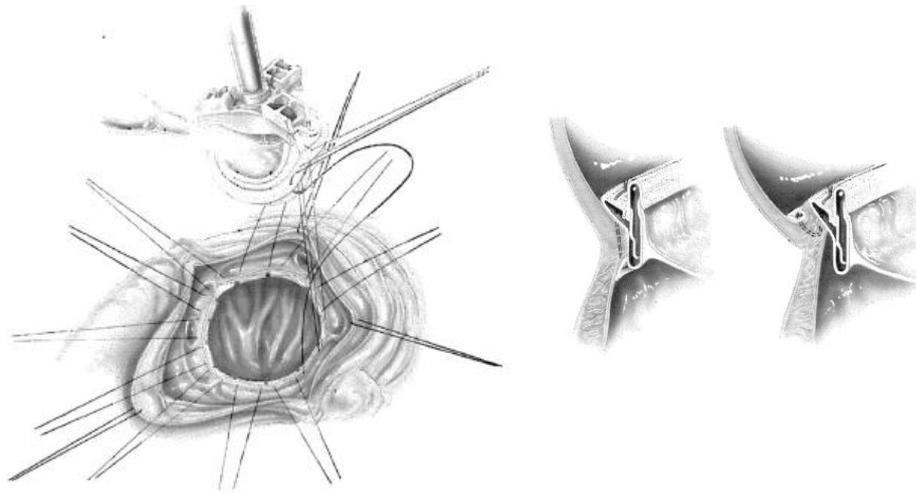


Figura 13. Sutura de la prótesis al anillo aórtico (61).

Después de que las suturas se han pasado por el anillo protésico y la válvula está asentada en el anillo aórtico se ligan las suturas. Es recomendable ligar en primer lugar las suturas de las tres comisuras para favorecer la estabilidad de la prótesis. A continuación, se ligan las demás suturas (62).

Después se cierra la aortotomía con suturas de polipropileno 5-0 en dos planos. Antes de quitar el pinzamiento aórtico, se infunde sangre caliente de manera retrógrada. Ésto tiene un doble propósito, por un lado lavar el aire que haya podido quedar en las arterias coronarias y por otro lado, comenzar a aumentar la tasa metabólica del miocardio antes de reanimar el corazón. Después de la administración retrógrada de 500 cc de sangre caliente, se quita el pinzamiento aórtico (62). Con el corazón reanimado y mediante ecocardiograma transesofágico, se deben evaluar los resultados quirúrgicos y asegurarse de que se ha evacuado todo el aire del corazón. Una vez hecho esto se desteta al paciente del “bypass” cardiopulmonar, se retiran las cánulas y se procede al cierre de la esternotomía y de la piel, previa colocación de drenajes alrededor (61).

1.5.1.1 Elección entre una prótesis biológica o una mecánica

Tradicionalmente, la elección del tipo de prótesis valvular aórtica se ha centrado en los riesgos de precisar anticoagulación de por vida (válvula mecánica) o la supuesta necesidad de reoperación por el deterioro estructural de la prótesis (válvulas bioprotésicas). Sin embargo, este enfoque es un poco simplista, y la elección de la válvula protésica debería ser paciente específico. La supervivencia a 10 años para pacientes con reemplazo valvular aórtico oscila entre 40% y 70%, con una media en la literatura de 50%. Factores específicos del paciente como la edad en el momento de la operación y la presencia o ausencia de enfermedad coronaria afectan a la supervivencia después del reemplazo valvular. Además de estos factores, se deben tener en cuenta las comorbilidades de un paciente dado a la hora de elegir el tipo de prótesis (62).

Las complicaciones relacionadas con las válvulas protésicas tienen una incidencia del 3-6% por año, independientemente del tipo de válvula protésica implantada, y es conveniente recordar que aproximadamente un tercio de los pacientes mueren de causas relacionadas con la válvula. Por todo esto es importante preguntarse si los riesgos en un paciente concreto pueden minimizarse mediante la elección de un tipo concreto de prótesis.

Las principales causas de muerte relacionadas con la válvula tras la implantación de la misma incluyen tromboembolismo, reoperación, sangrado y endocarditis protésica. La primera causa de muerte relacionada con la válvula es tromboembolismo.

Este riesgo es mayor con las mecánicas que con las biológicas (riesgo a 10 años 20% vs 9%). Un 10% de las muertes relacionadas con la válvula resultan de reoperación. Después de la implantación de una válvula biológica, los pacientes necesitan reintervención por deterioro estructural de la misma en un plazo aproximado de 10 años, por lo que las válvulas mecánicas se han recomendado tradicionalmente para los pacientes con una esperanza de vida más de 10 años. Sin embargo, no debemos olvidar que la implantación de una válvula mecánica no elimina la posibilidad de reintervención posterior, de hecho un 10% de las válvulas mecánicas requieren reoperación en el plazo de 5 a 10 años por diversas razones (fuga perivalvular, endocarditis o disfunción de la válvula no inherentes a la prótesis sino dependientes del crecimiento de pannus). Además actualmente se sabe que las válvulas biológicas presentan una mayor durabilidad que antaño y que ésta es inversamente proporcional a la edad del paciente en el momento en que se implanta la válvula (62).

El riesgo de complicaciones hemorrágicas derivadas de la anticoagulación crónica está entre 1% y 2% por año, de hecho, el 4% de las muertes relacionadas con la válvula resultan de un episodio de sangrado. Dado que las válvulas mecánicas obligan al paciente a terapia anticoagulante de por vida, el riesgo hemorrágico del paciente debe ser tenido en cuenta en el momento de la elección del tipo de prótesis. Así las válvulas mecánicas deben evitarse en pacientes con contraindicaciones expresas para la anticoagulación, que no puedan hacerse una vigilancia estrecha de la terapia anticoagulante o que simplemente no deseen someterse a la misma. Finalmente, el riesgo de endocarditis no es diferente entre las válvulas mecánicas y de tejido y es aproximadamente del 4% a lo largo de toda la vida del paciente. A pesar de tener una baja incidencia, esta complicación tiene una mortalidad muy alta, hasta del 50% (62).

Por tanto hay muchos factores que se deben tener en cuenta a la hora de elegir el tipo de prótesis a implantar a nuestros pacientes.

I.5.2 Indicaciones de recambio valvular aórtico

A continuación abordaremos las indicaciones de cirugía, pero antes se detallan las clases de recomendaciones y el nivel de evidencia (ver tablas 2 y 3 respectivamente).

Clase de recomendación	Definición
Clase I	Evidencia o acuerdo general de que un determinado tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil y efectivo
Clase II	Evidencia conflictiva u opiniones divergentes en relación con la utilidad o eficacia de un determinado tratamiento o procedimiento
Clase IIa	El peso de la evidencia o de las opiniones es a favor de la utilidad o eficacia del tratamiento
Clase IIb	La utilidad o eficacia está menos establecida por la evidencia o la opinión
Clase III	Existe evidencia o acuerdo general sobre que un determinado tratamiento no es útil o efectivo y que en algunas circunstancias puede ser incluso nocivo

Tabla 2. Clases de recomendaciones (2)

Nivel de evidencia A	Los datos derivan de múltiples ensayos clínicos randomizados o metanálisis
Nivel de evidencia B	Los datos derivan de un único estudio randomizado o de estudios amplios pero no randomizados
Nivel de evidencia C	El consenso de opinión proviene de opiniones de expertos o pequeños estudios, estudios retrospectivos o registros

Tabla 3. Niveles de evidencia (2)

En la tabla 4 se resumen las indicaciones de cirugía de sustitución valvular aórtica con su clase de recomendación y su nivel de evidencia correspondiente según la “European Society of Cardiology” (1).

El recambio valvular aórtico se recomienda en los pacientes con estenosis aórtica severa sintomática (recomendación clase 1 nivel de evidencia B). También está indicada la cirugía de sustitución valvular como recomendación de clase 1 y nivel de evidencia C en los siguientes escenarios: en los pacientes con estenosis aórtica severa asintomática que vayan a ser sometidos a cirugía de revascularización coronaria o cirugía de la aorta u otra valvulopatía, en pacientes con estenosis aórtica severa asintomática con deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ($\leq 50\%$) y en pacientes con estenosis aórtica severa asintomática en los cuales se desenmascaren los síntomas en la ergometría (2).

INDICACIONES DE CIRUGÍA DE SUSTITUCIÓN VALVULAR AÓRTICA	Clase	Nivel de evidencia
E Ao severa sintomática	I	B
E Ao severa asintomática que requiera cirugía de revascularización coronaria o cirugía de aorta ascendente u otra valvulopatía	I	C
E Ao severa asintomática con fracción de eyección ventricular izquierda deprimida (FE < 50%) no debida a otra causa	I	C
E Ao severa con síntomas en el test de esfuerzo claramente relacionados	I	C
E Ao severa subsidiarios de implantación de una prótesis percutánea, pero que tras ser valorados por el Heart Team se consideran favorables para sustitución valvular aórtica.	IIa	B
E Ao severa con una caída de presión arterial en un test de ejercicio	IIa	C
E Ao moderada que requiera cirugía de revascularización coronaria o cirugía de aorta ascendente u otra valvulopatía	IIa	C
E Ao severa de bajo flujo y bajo gradiente con fracción de eyección normal sintomática	IIa	C
E Ao de bajo flujo y bajo gradiente con fracción de eyección deprimida y sintomática y con evidencia de reserva de flujo	IIa	C
En pacientes asintomáticos, con fracción de eyección preservada y sin anomalías en el test de ejercicio, si el riesgo quirúrgico es bajo y se observa una o más de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - E Ao muy severa (velocidad aórtica máxima > 5,5m/s) - Calcificación severa valvular y velocidad de progresión > 0,3m/s / año 	IIa	C
E Ao severa sintomática con bajo flujo, bajo gradiente, disfunción ventricular izquierda y ausencia de reserva contráctil	IIb	C
E Ao severa, fracción de eyección normal, sin anomalías en el test de ejercicio, si el riesgo quirúrgico es bajo y si está presenta una o más de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Péptido natriurético anormalmente elevado confirmado en mediciones repetidas y sin otra posible causa - Aumento del gradiente transvalvular aórtico medio > 20mmHg con el test de ejercicio - Hipertrofia ventricular izquierda excesiva en ausencia de hipertensión 	IIb	C

Tabla 4. Indicaciones para recambio valvular aórtico en estenosis aórtica. E Ao = estenosis aórtica (2).

Con respecto a los pacientes con estenosis aórtica severa asintomática con fracción de eyección deprimida predominantemente causada por un aumento de la poscarga, la cirugía resulta generalmente beneficiosa y la fracción de eyección ventricular izquierda suele experimentar mejoría tras la cirugía de sustitución valvular aunque estos pacientes tienen más riesgo que los pacientes con fracción de eyección preservada. Sin embargo, en aquellos pacientes en los que la disfunción no se atribuye a la estenosis aórtica, sino a otras entidades (infarto de miocardio, miocardiopatía....) no es esperable que la función ventricular izquierda se recupere tras la sustitución valvular aórtica (2).

Con una recomendación de clase IIa y nivel de evidencia C, existen varias indicaciones de sustitución valvular: pacientes con estenosis aórtica moderada asintomática que vayan a ser sometidos a cirugía de revascularización coronaria o cirugía de la aorta; pacientes con estenosis aórtica severa asintomática y caída de la presión arterial durante la realización de la ergometría; pacientes con estenosis aórtica severa sintomática con bajo gradiente y bajo flujo con fracción de eyección deprimida tras la demostración de la existencia de reserva de flujo mediante ecocardiograma de estrés con dobutamina (en la mayoría de estos pacientes el resultado tras la cirugía mejora el pronóstico) (22) y pacientes con estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente y con fracción de eyección preservada tras asegurarse cuidadosamente de que se trata de una estenosis aórtica severa. Además, en esta categoría se contemplan los pacientes con estenosis aórtica severa asintomática, bajo riesgo quirúrgico y que tengan una velocidad aórtica máxima $\geq 5,5$ m/s y/o progresión de la velocidad aórtica máxima $\geq 0,3$ m/s y año.

La recomendación de operar a pacientes con estenosis aórtica muy severa (con una velocidad aórtica máxima $\geq 5,5$ m/s) se basa en el trabajo publicado por Rosenhek y col. en el cual compararon a los pacientes con VMaxAo de 5-5,5 m/s frente a los pacientes con VMaxAo $> 5,5$ m/s y observaron que estos últimos presentaron un especial mal pronóstico (52% de probabilidad de presentar síntomas severos a lo largo del seguimiento) (6).

Finalmente, con recomendación clase IIb con nivel de evidencia C, encontramos a pacientes con estenosis aórtica severa sintomática con bajo gradiente y bajo flujo con fracción de eyección deprimida y sin evidencia de reserva de flujo. Si bien la cirugía ha demostrado en estos pacientes que puede mejorar la fracción de eyección y la situación clínica, la decisión final de operar a este tipo de pacientes vendrá determinada por otras variables como la presencia de comorbilidades, el grado de calcificación valvular, la extensión de la enfermedad arterial coronaria y las posibilidades de revascularización (22).

También con recomendación de clase IIb y nivel de evidencia C estarían los pacientes con estenosis aórtica severa asintomática y fracción de eyección preservada y bajo riesgo quirúrgico si está presente uno o más de los siguientes: elevación marcada

de péptido natriurético sin otra explicación posible, incremento del gradiente medio en más de 20 mmHg con el ejercicio y/o hipertrofia ventricular excesiva en ausencia de hipertensión arterial (2).

I.5.3 Resultados de la cirugía

La cirugía de sustitución valvular aórtica es el tratamiento definitivo de la estenosis aórtica. Si la cirugía valvular es exitosa, generalmente se consigue una mejoría importante en la calidad de vida y un aumento de la expectativa de vida. Esta última se vuelve próxima a la de la población de esa misma edad en pacientes ancianos y se mantiene algo inferior a la esperada en pacientes más jóvenes. En series contemporáneas, la mortalidad de la sustitución valvular aórtica aislada se estima entre el 1 y el 3% en menores de 70 años, aumenta hasta un 5-7% cuando se requiere además revascularización coronaria concomitante, oscila entre un 4 y un 8% en pacientes más ancianos y es hasta del 5 al 15% en adultos octogenarios y nonagenarios (63–65).

A pesar de que la mortalidad aumenta en edades más avanzadas, la edad avanzada per se no debería considerarse una contraindicación para la sustitución valvular aórtica (2,65). Debemos asumir en cualquier caso en pacientes de edad avanzada (>80 años) una estancia hospitalaria postoperatoria de mayor duración y un periodo de recuperación más largo (66). Se han descrito otros factores de riesgo que pueden aumentar la mortalidad operatoria: edad avanzada, sexo femenino, comorbilidades asociadas, clase funcional avanzada (grados de clasificación de la NYHA III y IV), intervención de carácter urgente, disfunción ventricular izquierda, hipertensión pulmonar, enfermedad arterial coronaria coexistente, cirugía de revascularización coronaria o valvular previa (2).

Los factores de riesgo propuestos para mortalidad a largo plazo (mínimo un año tras la intervención) son: la edad, las comorbilidades asociadas, la existencia de síntomas severos, la enfermedad coronaria asociada no tratada y la disfunción ventricular izquierda. También se han de tener en cuenta las complicaciones relacionadas con las propias prótesis comentadas previamente (2,67).

I.6. PRÓTESIS PERCUTÁNEA: TÉCNICAS, INDICACIONES, CONTRAINDICACIONES Y RESULTADOS

I.6.1 Técnica de implantación

El acceso quirúrgico puede hacerse a través de la vena femoral, arteria femoral o subclavia y transapical. La técnica más comúnmente utilizada actualmente es el acceso retrógrado por arteria femoral. Se puede acceder a los vasos de forma percutánea o mediante disección de los mismos, en cualquier caso el vaso debe tener al menos 8 mm de diámetro para permitir la inserción y el paso del sistema de liberación y de la propia prótesis percutánea. Previo a la realización del procedimiento se debe realizar un angioTC para comprobar la calidad de los lechos vasculares de acceso y un TC para medir el anillo aórtico y calcular el mejor modelo y tamaño de prótesis para cada paciente (Ver figura 14) (68).

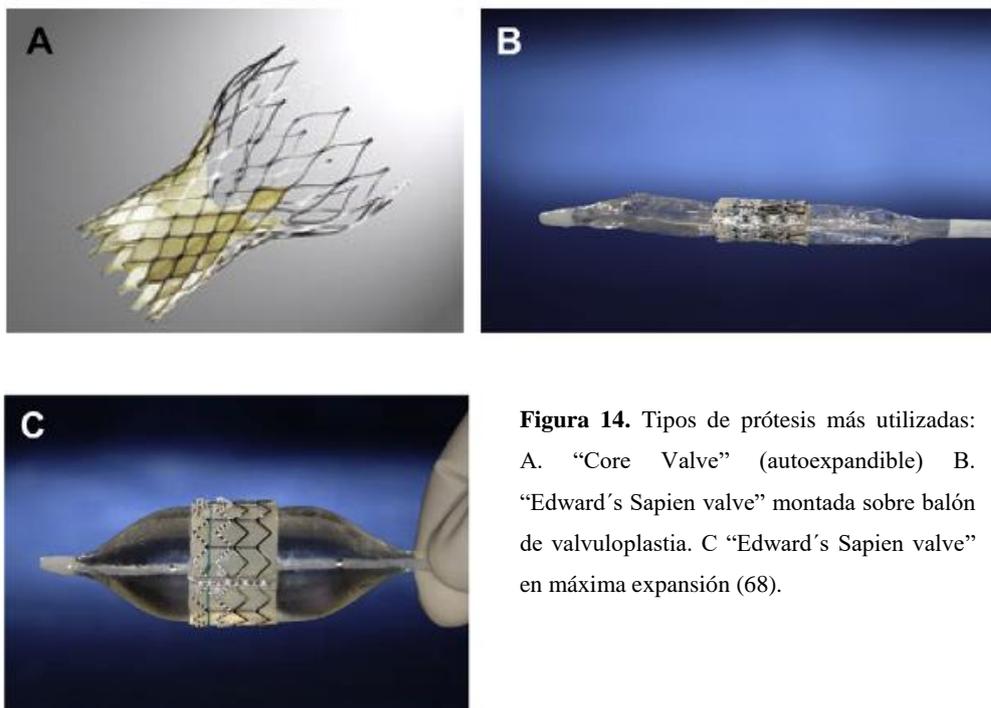


Figura 14. Tipos de prótesis más utilizadas: A. “Core Valve” (autoexpandible) B. “Edward’s Sapien valve” montada sobre balón de valvuloplastia. C “Edward’s Sapien valve” en máxima expansión (68).

Si los lechos no permiten el acceso a través de la arteria femoral, la segunda alternativa más frecuentemente utilizada es el acceso transapical, mediante la realización de una minitoracotomía a nivel del 5º o 6º espacio intercostal. También se puede realizar el procedimiento por vía subclavia, braquial o radial. El proceso se realiza bajo sedación profunda, con el paciente intubado y conectado a ventilación

mecánica y guiado mediante fluoroscopia y ecocardiograma transesofágico. Además se debe introducir un pigtail en aorta ascendente por el acceso femoral contralateral para poder hacer un angiograma de la aorta ascendente y un cable bipolar de marcapasos transitorio por vía venosa en ventrículo derecho para producir una rápida estimulación cardíaca (entre 160 y 220lpm) (Ver figura 15).

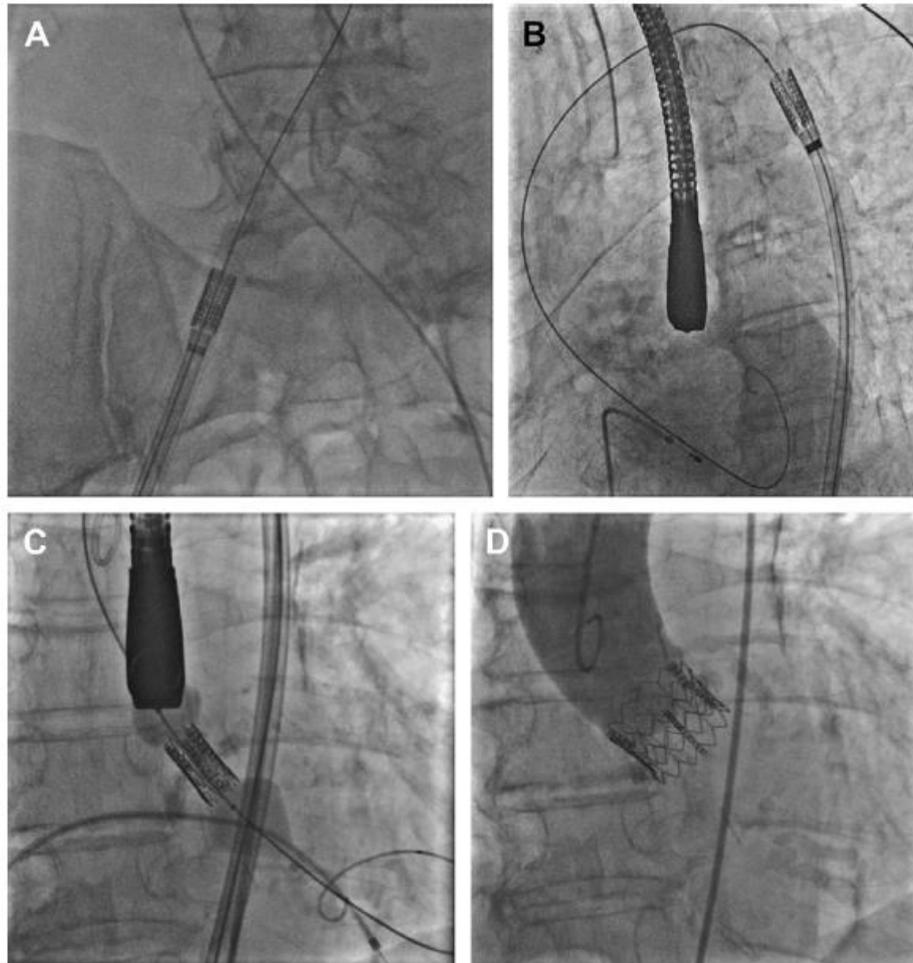


Figura 15. Imágenes secuenciales de un procedimiento de implantación de una prótesis percutánea aórtica (68)

Esta estimulación se utiliza transitoriamente en el momento de realizar la valvuloplastia aórtica (en caso de ser necesaria (69)) y en el de colocación de la prótesis, porque disminuye la motilidad cardíaca y facilita así la colocación de la prótesis en el lugar adecuado. La implantación de la prótesis en el lugar adecuado es crucial, ya que en caso contrario puede haber complicaciones muy serías como embolización de la misma hacia la aorta o al interior del ventrículo izquierdo, oclusión de un ostium coronario, infraexpansión y fuga periprotésica e interferencia con la válvula mitral.

Otras posibles complicaciones relacionadas con el procedimiento son la disección aórtica, el taponamiento cardiaco y la muerte del paciente (68).

Posteriormente bajo estimulación con el marcapasos se implanta la prótesis. El ecocardiograma transesofágico ayuda en la correcta colocación de la prótesis, en el control del resultado tras la implantación de la misma y además brinda información constante de la función sistólica (Ver figura 16).



Figura 16. Imagen obtenida mediante ecocardiograma transesofágico de una prótesis percutánea aórtica correctamente posicionada.

Finalmente se retira el sistema de liberación y se cierra el acceso vascular, bien mediante sutura directa o a través de dispositivos de cierre endovascular creados expresamente (68).

1.6.2 Indicaciones y contraindicaciones de la prótesis percutánea

El paciente puede ser candidato a la implantación de una prótesis percutánea si el equipo médico (compuesto por cardiólogos y cirujanos cardíacos) considera que el paciente cumple una serie de requisitos: estenosis aórtica severa sintomática, elevado riesgo quirúrgico (EuroSCORE $\geq 20\%$ o preferiblemente un STS $\geq 10\%$, ya que el EuroSCORE tiende a sobrestimar el riesgo), esperanza de vida superior a un año y expectativas de que el paciente mejore su calidad de vida tras la colocación de la prótesis teniendo en cuenta las demás comorbilidades y si, además no presenta contraindicaciones (Ver tabla 6). La implantación de una prótesis percutánea aórtica se debe realizar en hospitales con cirugía cardíaca por la eventual aparición de complicaciones (2).

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS
Ausencia de un equipo médico para tomar la decisión o ausencia de cirugía cardíaca
Ausencia de confirmación por parte del equipo médico de la idoneidad para la implantación de la prótesis percutánea
Contraindicaciones clínicas
Expectativa de vida <1 año
Ausencia de expectativa de incremento en la calidad de vida
Lesiones valvulares significativas concomitantes
Contraindicaciones anatómicas
Anillo aórtico <18mm ó > 29mm
Trombo en ventrículo izquierdo
Endocarditis activa
Elevado riesgo de obstrucción de los ostium coronarios al implantar la prótesis
Placas con trombos móviles en la aorta ascendente o arco aórtico
Inadecuado acceso vascular
CONTRAINDICACIONES RELATIVAS
Válvulas aórticas bicúspides o no calcificadas
Enfermedad coronaria no tratada que requiera revascularización
Inestabilidad hemodinámica
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 20%
Para implantación transapical: enfermedad pulmonar grave o apex de ventrículo izquierdo no accesible

Tabla 5. Contraindicaciones para implantación de una prótesis percutánea aórtica (2)

Las contraindicaciones absolutas para la implantación de una prótesis percutánea son clínicas y anatómicas. Las contraindicaciones absolutas clínicas son: la falta de un equipo médico para tomar la decisión, una expectativa de vida inferior a un año, pocas probabilidades de mejorar la calidad de vida debido a comorbilidades y la coexistencia de otra valvulopatía que contribuya de forma importante a la sintomatología clínica del

paciente. Por otro lado tenemos las contraindicaciones anatómicas: tamaño del anillo aórtico inadecuado (menor de 18mm ó mayor de 29mm), la presencia de un trombo en ventrículo izquierdo, una endocarditis activa, un riesgo elevado de obstrucción coronaria al implantar la prótesis (por calcificación asimétrica, pequeña distancia entre el anillo y el ostium coronario, senos aórticos de pequeño tamaño..), placas con trombos móviles en aorta ascendente o en el arco aórtico, y la falta de un acceso vascular adecuado para las prótesis que se implantan por vía transfemoral o subclavia (2).

Además de las contraindicaciones absolutas, existen contraindicaciones relativas: válvulas bicúspides o no calcificadas, enfermedad arterial coronaria coexistente no tratada que precise revascularización, inestabilidad hemodinámica, fracción de eyección del ventrículo izquierdo <20% y en concreto para el abordaje transapical la existencia de una enfermedad pulmonar severa o un ápex de ventrículo izquierdo no accesible (2).

Por otro lado, la existencia de una aorta en porcelana, irradiación previa del tórax del paciente o pontajes aorto-coronarios permeables hacen que el paciente sea menos adecuado para la cirugía convencional a pesar de que tenga un riesgo asumible y esto puede hacer que la balanza se incline hacia una prótesis percutánea (2).

I.6.3 Resultados de la prótesis percutánea

Si bien la sustitución valvular aórtica reduce la mortalidad y mejora la calidad de vida en pacientes con estenosis aórtica severa sintomática, en la práctica clínica se estima que hasta un 30% de los pacientes con estenosis aórtica severa sintomática no son operados debido a edad avanzada, disfunción ventricular izquierda o la coexistencia de múltiples comorbilidades entre otras causas (70). En este tipo de pacientes, con un riesgo quirúrgico elevado, la prótesis transaórtica es una alternativa factible, con una tasa de éxito aproximada en la implantación del más del 90%, usando el acceso transfemoral, transapical o menos frecuentemente el acceso subclavio o transaórtico.

No existen estudios comparativos entre las distintas vías de implantación, ni tampoco entre los diferentes dispositivos (2).

Las tasas de mortalidad publicadas a los 30 días oscilan entre el 5 y 15% y la supervivencia reportada al año ronda el 60-80% y es altamente dependiente de las comorbilidades (71).

Las principales complicaciones son: el accidente cerebrovascular (ACV) (1-5%), la necesidad de implantación de un marcapasos (7% en las prótesis expandibles con balón y hasta un 40% en las autoexpandibles) y hasta un 20% de complicaciones vasculares. La regurgitación perivalvular es frecuente, aunque generalmente suele ser mínima o ligera, y es un factor que puede tener impacto en la supervivencia a largo plazo. Entre un 1-2% de los pacientes requieren cirugía cardiaca inmediata por graves complicaciones. La durabilidad de las válvulas en una asignatura pendiente a estudio (2).

En el estudio PARTNER que comparó la implantación transfemoral de una prótesis aórtica de pericardio bovino expandible con balón (TAVI) o terapia estándar (tratamiento médico incluido valvuloplastia aórtica) en pacientes con estenosis aórtica severa sintomática y alto riesgo quirúrgico, la tasa de mortalidad de cualquier causa fue significativamente menor con la TAVI (30,7% vs 50,7%, OR para TAVI 0,55; IC95% 0,4-0,74; $p < 0.001$), así como la tasa del objetivo combinado de muerte por cualquier causa y rehospitalización, (25% vs 58% con la terapia estándar; $p < 0,001$). Entre los supervivientes al año la tasa de síntomas cardiacos (NYHA III o IV) era menor entre los pacientes asignados a TAVI frente a los pacientes asignados a terapia convencional (25,2% vs 58%). Cabe destacar que aunque los resultados fueron favorables para la implantación de TAVI vs terapia estándar, a los 30 días hubo una mayor incidencia de ACV (5% vs 1,1%) y también una mayor incidencia de complicaciones vasculares en este grupo (70).

Se ha comparado la cirugía de sustitución valvular aórtica convencional con la implantación de una prótesis percutánea (transfemoral o transapical) en un estudio multicéntrico que incluyó pacientes operables pero de alto riesgo quirúrgico. La prótesis fue no inferior a la cirugía convencional para mortalidad de cualquier causa al año (24,2% vs 26,8%), con marcada mejoría funcional en ambos grupos, aunque los pacientes asignados a prótesis percutánea mejoraron antes (mayor número de pacientes con mejoría a los 30 días). El análisis de objetivos secundarios mostró que la prótesis

percutánea tenía mayor incidencia de ACV a los 30 días y al año, sin ser estas diferencias estadísticamente significativas, y también mayor tasa de regurgitaciones perivalvulares, aunque la mayoría fueron ligeras. La cirugía sin embargo mostró mayor incidencia de sangrado (19,5% vs 9,3%; $p < 0,001$) y de fibrilación auricular postoperatoria (16% vs 8,6%; $p = 0,006$) (71).

I.7. RIESGOS Y BENEFICIOS DEL RECAMBIO VALVULAR PRECOZ

Es incuestionable que los pacientes con estenosis aórtica severa sintomática se benefician del recambio valvular aórtico. Sin embargo existe más controversia en cuanto al manejo de la estenosis aórtica severa asintomática.

Entre un tercio y la mitad de los pacientes con estenosis aórtica severa están asintomáticos. Aproximadamente un tercio de los pacientes con estenosis aórtica severa asintomática se vuelven sintomáticos en el plazo de 2 años. Pasados 4-5 años, dos tercios de los pacientes han precisado recambio valvular aórtico o han presentado una muerte de origen cardiaco (72).

La estrategia de manejo actual de la estenosis aórtica severa asintomática consiste habitualmente en esperar a la aparición de síntomas o al deterioro de la fracción de eyección, aunque como ya se ha dicho previamente, se contempla el recambio valvular en algunos otros escenarios (2).

La decisión de operar a un paciente con estenosis aórtica severa asintomática es controvertida. Esperar demasiado puede suponer un aumento en el riesgo de muerte súbita y un riesgo operatorio mayor mientras que operar a un paciente demasiado pronto le expone a los riesgos de la cirugía (mortalidad y morbilidad) y también le expone a las complicaciones derivadas de las propias prótesis. Todo esto hace que la estimación del riesgo en estos pacientes así como establecer la indicación quirúrgica en el momento adecuado sea un verdadero reto (72).

I.7.1. Argumentos a favor del tratamiento conservador

Algunos autores opinan que la estenosis aórtica severa asintomática no debería ser operada antes de la aparición de síntomas. Así, Shah (63) comenta que los dos mayores problemas en estenosis aórtica severa asintomática son la muerte súbita y la posibilidad de deterioro de la función ventricular izquierda. El riesgo de muerte súbita en estenosis aórtica severa asintomática oscila entre un 1 a un 4,1% al año con una media de un 1% anual, siendo este riesgo comparable o inferior al riesgo quirúrgico en la mayoría de los centros. La mortalidad quirúrgica asociada al remplazo valvular aórtico aislado en menores de 70 años es del 1-3% y aumenta hasta un 5-7% cuando se requiere además revascularización coronaria concomitante y es del 5 al 15% en adultos mayores, incluyendo octogenarios y nonagenarios. Además del propio riesgo de mortalidad quirúrgica, existe morbilidad asociada a la cirugía de recambio valvular aórtico, por ejemplo un riesgo de ictus del 1,4 a 4,8%. Tal y como se ha comentado previamente, tampoco debemos olvidar el riesgo inherente a las prótesis aórticas, tanto biológicas como mecánicas, como la degeneración protésica, el aumento de riesgo de endocarditis o las complicaciones derivadas de la terapia anticoagulante. Así la regurgitación periprotésica y el fallo de la prótesis ocurren en un 2-3% al año, la incidencia de tromboembolismo y sangrado relacionado con la anticoagulación en las prótesis mecánicas es de entre 1,1 y 4,6/ 100 pacientes al año (este riesgo es aún superior en los pacientes de más de 75 años) y la incidencia de endocarditis infecciosa es del 0,27% pacientes al año. De todas formas las incidencias varían según el tipo de prótesis.

Por tanto la gran mayoría de pacientes con estenosis aórtica severa asintomática se expondrían teóricamente a más riesgo si se operaran que si no se operaran y por ello parece adecuado un manejo expectante, y realizar la cirugía tan pronto como los síntomas o la disfunción ventricular izquierda aparezcan, ya que los pacientes sintomáticos tienen un riesgo de mortalidad del 2% mensual.

Si se va a llevar a cabo una estrategia de espera a la aparición de síntomas, es muy importante dirimir si los pacientes están realmente asintomáticos y para esto puede ser de gran ayuda la ergometría.

Según Shah (63), se han realizado múltiples estudios en busca de factores pronósticos con intención de seleccionar a aquellos pacientes con estenosis aórtica severa asintomática de alto riesgo, que podrían beneficiarse de la cirugía de recambio valvular, y se conocen varios factores que confieren mal pronóstico como: la elevación de los péptidos natriuréticos o diversos marcadores ecocardiográficos ($V_{MaxAo} > 4,5\text{m/s}$, calcificación valvular excesiva, aumento de masa ventricular izquierda (hipertrofia ventricular excesiva), impedancia valvuloarterial, strain longitudinal...). Sin embargo hay pocos ensayos clínicos randomizados en pacientes de alto riesgo (con uno o más de los factores previamente descritos) que comparen ambas estrategias (conservadora vs quirúrgica/invasiva) y que demuestren que la estrategia invasiva sea superior y además, en la mayoría de los casos, no está claro el umbral a partir del cual estos factores deberían balancear la decisión de operar. Por tanto este autor propone que en ausencia de ensayos clínicos, el cardiólogo debería monitorizar estrechamente a los pacientes de alto riesgo (quizá cada 3 meses en lugar de anualmente) e intervenir sin retraso a aquellos pacientes que se vuelvan sintomáticos o deterioren la fracción de eyección de ventrículo izquierdo, aunque no desestiman la intervención quirúrgica más precoz en caso de centros con importantes listas de espera para cirugía cardíaca y que tengan además unas tasas de mortalidad quirúrgica baja.

I.7.2 Argumentos a favor del tratamiento quirúrgico

En contraposición con esta estrategia conservadora, cabe destacar que la historia natural de la estenosis aórtica no es benigna. Pai y col. observaron retrospectivamente la evolución de 338 pacientes con estenosis aórtica severa (área valvular $< 0,8\text{cm}^2$) asintomática. Del total de pacientes, 99 (29%) fueron sometidos a recambio valvular aórtico durante un periodo de seguimiento de 3,5 años. La supervivencia de estos pacientes a 1, 2 y 5 años fue del 94%, 93% y 90% respectivamente. La supervivencia de los pacientes no operados fue significativamente inferior: del 67%, 56% y 38% al de 1, 2 y 5 años respectivamente. A pesar de ser un estudio retrospectivo, los análisis estadísticos realizados sugirieron que el recambio valvular aórtico era beneficioso (73).

Hay autores que proponen un abordaje más agresivo; así en una reciente editorial Carabello y col. (74) exponen que el objetivo del tratamiento de la estenosis

aórtica severa es determinar el momento óptimo para intervenir al paciente con el fin de prevenir la muerte súbita y maximizar la calidad de vida del paciente. Destacan que una vez instaurados los síntomas la mortalidad es del 2% al mes y que por ello, incluso un seguimiento cada 6 meses puede suponer una ventana demasiado amplia.

Por otro lado, es habitual recomendar a los pacientes que estén alerta con respecto a la aparición de síntomas y que consulten si éstos aparecen, pero que el éxito de esta estrategia es desconocido. Además muchos pacientes pueden no reconocer sus síntomas o minimizarlos (74). En este sentido insistir en la importancia pronóstica de la realización de una ergometría en los pacientes con estenosis aórtica severa asintomática con dudas con respecto a su estado sintomático (52).

La velocidad de progresión de la estenosis aórtica es variable, aunque se sabe que es más rápida en estenosis más severas y en válvulas más calcificadas. En general con una VMaxAo mayor de 4m/s la mayoría de los pacientes requieren tratamiento quirúrgico en 2 años y si la VMaxAo mayor a 5m/s el tratamiento quirúrgico suele ser necesario en 1 año. El potencial beneficio de la cirugía precoz debe ser valorado frente al riesgo inherente a la propia cirugía y consideran apropiado la intervención en estenosis aórtica severa asintomática si se dan las siguientes circunstancias: área valvular aórtica $<0,8\text{cm}^2$ y además uno de los siguientes: 1) ergometría positiva, 2) calcificación valvular severa, 3) progresión rápida de la estenosis documentada 4) hipertrofia ventricular izquierda excesiva o 5) péptidos natriuréticos crecientes (74).

Carabello considera que las posibles complicaciones de las válvulas no deben hacer balancear la decisión del cardiólogo en contra de la cirugía ya que la mayoría de los pacientes acabará con una prótesis a corto plazo (74).

Se han publicado varios trabajos que contemplan la cirugía aún en fase asintomática, alguno de ellos con buenos resultados como el trabajo publicado por Brown y col. (75), de la clínica Mayo. En este trabajo, se intentó dar respuesta a la controversia existente en el manejo de la estenosis aórtica severa. Incluyeron un total de 622 pacientes con estenosis aórtica severa (VMaxAo $>4\text{m/s}$) y analizaron los resultados a corto y a largo plazo del recambio valvular. A lo largo del seguimiento 166 pacientes precisaron recambio valvular por aparición de síntomas, 90 pacientes presentaron síntomas pero recibieron tratamiento médico, otros 97 se sometieron a recambio

valvular aórtico estando asintomáticos y 180 pacientes permanecieron asintomáticos y no fueron operados. La mortalidad operatoria fue del 1% en pacientes asintomáticos y del 2% en pacientes sintomáticos, sin diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes que estaban sintomáticos y que no recibieron un tratamiento quirúrgico presentaron la peor evolución, con una supervivencia del 2% a 10 años. Llamativamente, aquellos pacientes sin síntomas y que recibieron tratamiento médico presentaron un supervivencia de tan solo el 33%. Para el grupo de pacientes que presentaron síntomas y recibieron tratamiento quirúrgico, la supervivencia a 10 años fue del 62% y finalmente la mejor evolución fue la de los pacientes que aun estando asintomáticos recibieron tratamiento quirúrgico (supervivencia a 10 años del 70%). (Ver figura 17). Es decir, la estrategia con mejores resultados fue la de operar a los pacientes en fase asintomática, a tener en cuenta las reducidísimas tasas de mortalidad quirúrgica de dicho centro.

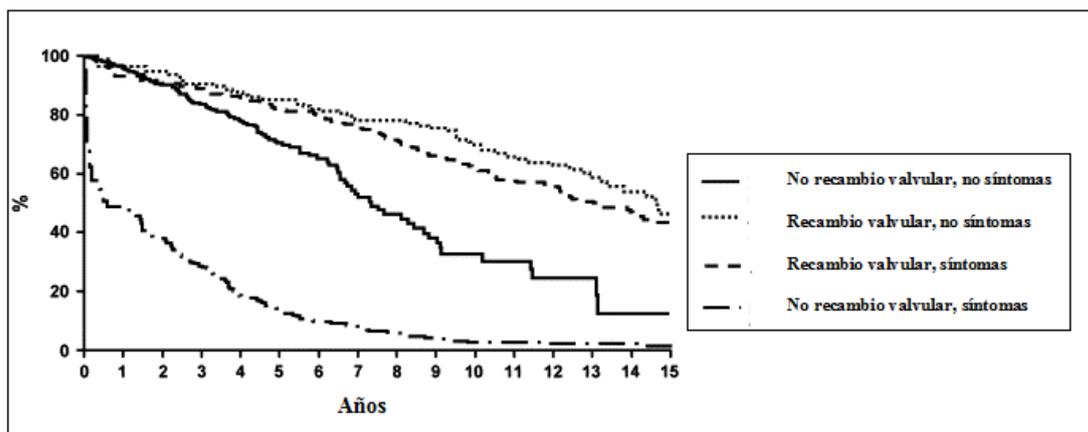


Figura 17. Curvas de supervivencia de Kaplan Meir según presencia y ausencia de síntomas y según estrategia de tratamiento (conservador vs recambio valvular aórtico) (75)

En el análisis multivariante de este estudio, los predictores independientes de supervivencia fueron: la edad en el momento del diagnóstico, un estado inactivo, la presencia de disfunción ventricular izquierda, el desarrollo de síntomas y la ausencia de recambio valvular, siendo este último el factor predictor más importante.

Taniguchi y col. (76) compararon en su trabajo una estrategia quirúrgica precoz frente a la estrategia de esperar a la aparición de síntomas propuesta en las guías de práctica clínica. Se trató de un estudio multicéntrico retrospectivo realizado en Japón, en 27 centros, 20 de los cuales tienen cirugía cardíaca. Reclutaron inicialmente 3.815

pacientes de forma consecutiva. Los criterios de inclusión fueron: VMaxAo > 4m/s, gradiente medio aórtico > 40mmHg, o área valvular aórtica < 1cm² detectados por primera vez en un estudio ecocardiográfico. Se excluyeron pacientes con reparación valvular o valvuloplastia aórtica previa. De los 3815 pacientes inicialmente reclutados, 1808 estaban asintomáticos (síntomas referidos por los pacientes en la historia clínica, no se realizó ergometría para comprobación del estado sintomático), y de éstos, 291 recibieron un tratamiento con recambio valvular aórtico precoz y en los 1517 pacientes restantes se esperó a la aparición de síntomas. La decisión de operar o esperar no fue aleatorizada, sino que dependió de los cardiólogos a cargo de los pacientes, esto ocasionó que los grupos no fuesen comparables en cuanto a las características basales de los pacientes (los pacientes en la rama conservadora eran más ancianos, con más incidencia de fibrilación auricular, de ictus previo, de neoplasias, de enfermedad pulmonar crónica y de cardiopatía isquémica). Para solucionarlo crearon un “propensity score” de los 582 pacientes, de tal forma que las diferencias se limitaron a que los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico eran discretamente más jóvenes, presentaban un STS score menor y una estenosis aórtica más severa. Ambas estrategias fueron comparadas mediante un análisis por intención de tratar. El evento primario fue definido como mortalidad de cualquier causa o ingresos por insuficiencia cardíaca. De los 291 pacientes que se operaron, aunque estaban asintomáticos, hasta un 63% presentaba una o más indicaciones de recambio valvular: estenosis aórtica muy severa (VMaxAo >5m/s (41%), disfunción ventricular izquierda (FE < 50%) (7%), eran candidatos a otra cirugía cardíaca (8%), presentaban una rápida progresión (11%) y uno de ellos (0,3%) presentaba endocarditis infecciosa. La incidencia acumulada de mortalidad por cualquier causa resultó significativamente menor en los pacientes inicialmente manejados con recambio valvular frente a los pacientes en los que se operó solo si aparecían síntomas (15.4% vs. 26.4%; p = 0.009). La incidencia acumulada de muerte cardiovascular y de muerte relacionada con el recambio valvular también fueron significativamente menores en los pacientes sometidos a recambio valvular inicialmente: (9.9% vs. 18.6%; p=0.01) y (5.3% vs.13.5%; p = 0.003), respectivamente. La incidencia de muerte súbita mostró una tendencia a ser menor (3.6% vs. 5.8%, p= 0.06). El recambio valvular en fase asintomática también se asoció a una menor incidencia acumulada a 5 años de síntomas relacionados con estenosis aórtica e

insuficiencia cardiaca. (3.2% vs. 46.3%; $p < 0.001$) y (83.8% vs. 19.9%; $p < 0.001$) respectivamente. El beneficio del recambio valvular aórtico fue similar independientemente de la fracción de eyección y de las indicaciones para el recambio valvular.

Otros trabajos también han mostrado excelentes resultados con una estrategia quirúrgica precoz en estenosis aórtica muy severa asintomática. En el trabajo de Duk-Hyun Kang (77) incluyeron prospectivamente 197 pacientes con estenosis aórtica muy severa (definida por una $V_{MaxAo} \geq 4,5$ m/s junto con un área valvular aórtica $\leq 0,75\text{cm}^2$ o un gradiente medio aórtico ≥ 50 mmHg mediante ecocardiografía doppler). Se excluyeron los pacientes sintomáticos, con fracción de eyección menor de 50%, enfermedad mitral significativa asociada o con más de 85 años de edad. El objetivo primario era un compuesto de mortalidad operatoria y mortalidad cardiaca a lo largo del seguimiento. En 102 pacientes se realizó una cirugía precoz (en 3 meses desde el diagnóstico) y en 95 pacientes se siguió una estrategia consistente en la espera a la aparición de síntomas. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a edad, sexo, fracción de eyección ni riesgo quirúrgico. Durante un periodo de seguimiento de 1501 días y comparado con el manejo convencional, la estrategia quirúrgica precoz se asoció con una mayor supervivencia a largo plazo a expensas de una disminución en la mortalidad cardiaca.

Finalmente, cabe destacar la conclusión que se extrae del artículo publicado por Lund, ya en 1990 (78). En este trabajo se evaluó el riesgo preoperatorio en 630 pacientes a los 30 días de haber sobrevivido a una sustitución valvular aórtica con el fin de hacer una estratificación de riesgo a largo plazo (supervivencia a largo plazo). Se analizaron varios grupos de pacientes en diferentes periodos y a lo largo de 22 años. Mediante un análisis de regresión de Cox, encontraron que el pronóstico era peor a mayor gradiente pico sistólico, mayor índice cardiorácico, mayor disfunción ventricular izquierda, mayor edad, en presencia de un orificio protésico menor a 15mm, extrasístoles ventriculares, sexo masculino y en presencia de tratamiento antianginoso o antiarrítmico. Desarrollaron un score pronóstico a partir de estas variables predictoras que permitía clasificar a los pacientes en 8 grupos en base a su probabilidad de supervivencia a 10 años. El exceso de mortalidad estuvo presente fundamentalmente en los grupos 5 a 8 y se relacionó principalmente con insuficiencia cardiaca. Observaron

que a lo largo de los años mejoró la supervivencia de los pacientes, incluso a pesar de operar cada vez a pacientes de edad más avanzada y esto se relacionó con que el estado preoperatorio de los pacientes, que era cada vez mejor. De esto concluyeron que tal vez la estrategia de esperar tal vez no sea conveniente en algunos pacientes, ya que puede que estén más deteriorados de cara a la cirugía y que tengan no solo mayor riesgo quirúrgico sino también peor pronóstico a largo plazo.

I.8. ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO EN ESTENOSIS AÓRTICA: FACTORES PRONÓSTICOS

A la hora de establecer el pronóstico de los pacientes con estenosis aórtica es fundamental determinar la severidad de la misma y esto no es siempre sencillo. Los pacientes pueden presentar criterios de severidad (área valvular aórtica, gradientes de presión, velocidad aórtica máxima...) que no estén en la misma categoría, por ello las guías de práctica clínica insisten en que a la hora de cuantificar la severidad se debe chequear la consistencia entre los diferentes criterios y tener en cuenta que estos parámetros pueden variar en función de la tensión arterial, la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco etc. Por si esto fuera poco, los síntomas no se desarrollan sistemáticamente a partir de unos mismos umbrales o valores numéricos de los distintos criterios de severidad, pudiendo algunos pacientes estar sintomáticos y otros asintomáticos para un mismo grado de severidad de estenosis aórtica. Todo esto dificulta aún más la toma de la decisión de operar o no a los pacientes (15).

En los últimos años se han publicado múltiples trabajos sobre factores con valor pronóstico adverso en estenosis aórtica severa asintomática que podrían identificar cuáles son los pacientes de mayor riesgo y que por tanto se beneficiarían de un seguimiento más estrecho o incluso de un recambio valvular aún en una fase asintomática en centros con baja mortalidad quirúrgica. A continuación se analizarán de forma pormenorizada algunos de los factores y su valor pronóstico.

I.8.1 Parámetros ecocardiográficos

I.8.1.1. Parámetros ecocardiográficos convencionales:

I.8.1.1. a. Velocidad aórtica máxima:

Son muchos los trabajos que resaltan el valor pronóstico de la velocidad aórtica máxima en los pacientes con estenosis aórtica (4–6,79–81).

Otto y col. (4) encontraron ya en 1997, que la velocidad aórtica máxima (VMaxAo) y el ratio de cambio en la VMaxAo, entre otros factores, fueron factores pronósticos independientes de progresión ecocardiográfica y de eventos clínicos (muerte o cirugía de recambio valvular aórtico) en pacientes con estenosis aórtica leve y moderada (Ver figura 18).

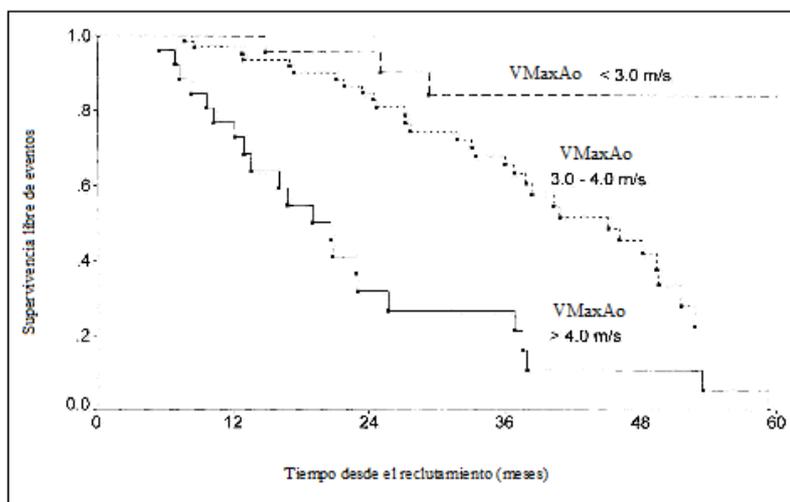


Figura 18. Curvas de supervivencia para pacientes según grupos de velocidad aórtica máxima (VMaxAo) (4).

La VMaxAo también ha mostrado valor pronóstico para predecir aparición de síntomas, muerte o cirugía de recambio valvular aórtico en pacientes con EAo al menos moderada (79,82,83). Así, Monin y col. (79) diseñaron un score de riesgo en base a los 3 factores que mostraron valor pronóstico independiente en su estudio (VMaxAo, sexo femenino y los péptidos natriuréticos) con una excelente área bajo la curva ROC (0,9) y Lancelotti y col. (82) observaron que una VMaxAo $\geq 4,4$ m/s mostró un valor pronóstico independiente para muerte o recambio valvular aórtico.

Se han publicado así mismo trabajos sobre el valor pronóstico de la VMaxAo en estenosis aórtica severa (5,6,80,81,84). Rosenhek y col. (80) encontraron que la VMaxAo y la tasa de progresión de la VMaxAo fueron ligeramente superiores en los pacientes con estenosis aórtica severa asintomática que presentaron eventos (muerte o recambio valvular aórtico) a lo largo del seguimiento, pero ninguno de los 2 parámetros presentó un valor pronóstico independiente. Pellikka y col. (5) observaron que la VMaxAo fue un factor con valor pronóstico independiente para mortalidad, junto con la edad, la insuficiencia renal y la inactividad. Saito y col. (84) encontraron que una VMaxAo >4m/s, junto con un área valvular aórtica indexada <0,6 cm²/ m², se asoció de forma independiente con la aparición de eventos (muerte o recambio valvular aórtico).

Se observa además en algunos de los estudios publicados que a mayor VMaxAo, peor es el pronóstico de los pacientes (6,81). En el estudio retrospectivo de Kitai.T y col.(81) los pacientes con estenosis aórtica muy severa (VMaxAo >5m/s) mostraron una supervivencia y supervivencia libre de eventos relacionados con la estenosis aórtica (“endpoint” combinado de recambio valvular u hospitalización por insuficiencia cardiaca) significativamente menor a 3 años que los paciente con estenosis aórtica severa (VMaxAo 4-5m/s) (88% vs 75%, p<0,001). Rosenhek y col (6) observaron en su trabajo que los pacientes con una VMaxAo >5,5m/s presentaron un pronóstico significativamente peor que los pacientes con VMaxAo comprendida entre 5 y 5,5m/s en cuanto a los objetivos primarios de desarrollo de síntomas, recambio valvular aórtico o muerte.

I.8.1.1. b. Gradiente medio aórtico y gradiente máximo aórtico:

El gradiente medio aórtico y el gradiente máximo aórtico son parámetros que se determinan de rutina en los estudios ecocardiográficos de los pacientes con estenosis aórtica. El gradiente máximo aórtico fue un predictor independiente de muerte cardiovascular y recambio valvular aórtico por presencia de síntomas en el estudio de Yingchoncharoen y col.(85).

Lund y col. (78) encontraron que a mayor gradiente medio aórtico preoperatorio el pronóstico a largo plazo era peor en pacientes que habían sido sometidos a cirugía de recambio valvular aórtico.

Un gradiente medio aórtico $>35\text{mmHg}$ mostró un valor pronóstico independiente con respecto a la aparición de eventos (recambio valvular aórtico motivado por síntomas o muerte cardiovascular) en el trabajo de Maréchaux y col. (86).

Además es destacable que el incremento del gradiente medio aórtico en el ecocardiograma de estrés esfuerzo con respecto al gradiente medio aórtico en el ecocardiograma basal, ha mostrado valor pronóstico en diversos estudios (86,87), si bien es importante recordar que no es una prueba que se realice de rutina en los pacientes con EAO con el único propósito de valorar su valvulopatía. Lancelloti y col. (87) encontraron que un incremento en más de 18 mmHg en el gradiente medio aórtico en el ecocardiograma de estrés fue un factor pronóstico independiente de eventos (aparición de síntomas, recambio valvular aórtico y muerte cardíaca). Para Maréchaux y col. (86) el punto de corte fue discretamente superior y fue un incremento en el gradiente medio aórtico de 20mmHg en el ecocardiograma de estrés con respecto al ecocardiograma basal el valor que mostró pronóstico adverso en cuanto a la aparición de eventos. Esto se explicará con más detalle en el apartado I.8.3.2.

I.8.1.1. c. Área valvular aórtica (AVAo) y área valvular aórtica indexada (AVAo/SC)

En diversos estudios se ha descrito una asociación entre el área valvular aórtica y la aparición de síntomas en pacientes con estenosis aórtica severa asintomática (5,83,88) Así en el trabajo de Pellikka y col (5), el área valvular aórtica y la hipertrofia ventricular izquierda fueron los únicos predictores de síntomas en el análisis multivariante. Stewart y col encontraron que por cada descenso en $0,1\text{cm}^2$ del área valvular aórtica aumentaban las posibilidades de deterioro clínico un 23% (83).

Un área valvular aórtica $< 0,6\text{ cm}^2/\text{m}^2$, también se ha mostrado como un factor pronóstico independiente de eventos (muerte y/o recambio valvular aórtico) en 2 estudios (84,88). Es interesante destacar que en el trabajo de Saito y col. (84) el área

valvular aórtica sin indexar $<0,75 \text{ cm}^2$ no mostró significación estadística para la predicción de eventos, tan sólo lo hizo el área valvular aórtica indexada.

En otros estudios el punto de corte ha sido ligeramente superior, así en el estudio realizado por Lancellotti y col. (87) fue un $\text{AVAo} < 0,75 \text{ cm}^2$ la que mostró valor pronóstico adverso en cuanto a la aparición de eventos (aparición de síntomas, recambio valvular aórtico y muerte cardiaca).

I.8.1.1. d. Disfunción Ventricular izquierda:

En pacientes con estenosis aórtica severa asintomática, la disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección $<50\%$) ha sido descrita como un factor pronóstico de eventos adversos: recambio valvular aórtico y muerte, con un RR alto (5,6: IC 1,46 - 21,3; $p=0,01$) (83,84). Idealmente el recambio valvular aórtico se debe realizar antes de que se produzca deterioro en la fracción de eyección, pero en caso de producirse, la cirugía se asocia con una mejoría de la clase funcional de la NYHA, de la función ventricular y de la supervivencia pero a costa de un mayor riesgo quirúrgico que en los pacientes sin disfunción ventricular (89–92). Esto es así incluso en los pacientes con EAo severa con disfunción ventricular izquierda severa ($\leq 35\%$) y bajo gradiente ($\leq 30 \text{ mmHg}$) (Ver figura 19) (90).

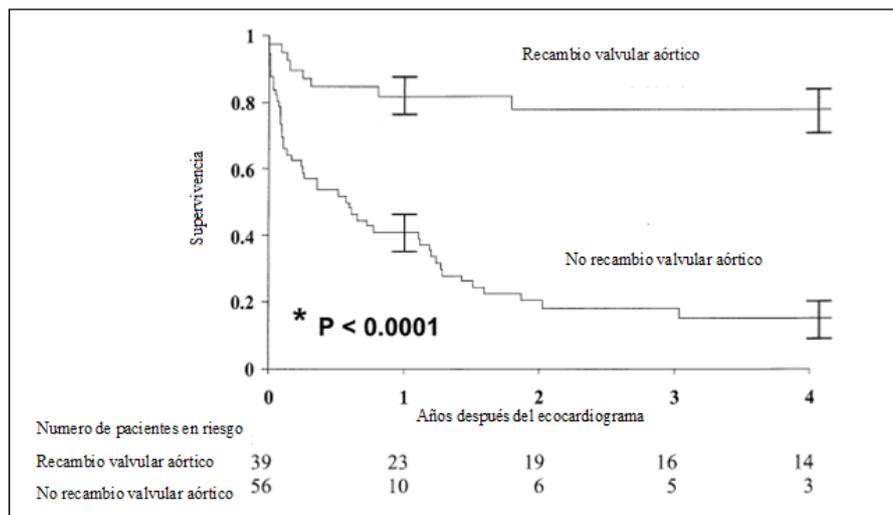


Figura 19. Curvas de supervivencia de Kaplan Meier para pacientes con estenosis aórtica severa y disfunción ventricular izquierda severa según si fueron o no sometidos a recambio valvular aórtico (90)

Sin embargo la mejoría en la fracción de eyección tras la cirugía no es universal, Connolly y col. (89) encontraron que la mejoría en la fracción de eyección se produjo en el 76% de los supervivientes al remplazo valvular y dicha mejoría postoperatoria se relacionó de forma directa con una mayor VMaxAo y un mayor gradiente medio preoperatorio e inversamente con la presencia de enfermedad arterial coronaria.

I.8.1.1. e. Parámetros de función diastólica (E/A, doppler tisular...)

La función diastólica es un parámetro frecuentemente alterado en los pacientes con estenosis aórtica y se han publicado algunos trabajos que hablan del valor pronóstico del doppler tisular en estenosis aórtica severa. Así, Bruch y col. (93) valoraron la utilidad del doppler tisular en pacientes con estenosis aórtica moderada a severa y encontraron que existía una relación directa entre la E/e' y la presión en aurícula izquierda ($r = 0,75$; $p < 0,001$) y la presión telediastólica de ventrículo izquierdo ($r = 0,78$; $p < 0,001$). Una relación $E/e' \geq 13$ identificó una presión telediastólica de ventrículo izquierdo >15 mmHg con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 88%. Por todo ello, concluyeron que la relación E/e' permite en pacientes con estenosis aórtica severa una determinación fiable de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y que este parámetro podría ser de utilidad en la valoración de los pacientes con estenosis aórtica severa, ya que las presiones de llenado elevada podrían tener buena correlación con la aparición de síntomas.

En el estudio retrospectivo en pacientes con estenosis aórtica severa publicado por Biner y col. (94), encontraron que la relación E/e' fue un predictor significativo de mortalidad en el análisis multivariante; los pacientes con una $E/e' > 15$ mostraron 2,3 veces más riesgo de muerte, tanto si tenían fracción de eyección ventricular izquierda conservada o deprimida.

El grupo de Van Pelt y col. (95) realizó un estudio caso-control con pacientes con estenosis aórtica al menos moderada y fracción de eyección preservada y les realizaron un ecocardiograma basal y otro inmediatamente post-esfuerzo. En reposo la S' fue similar para los pacientes con estenosis aórtica y los controles, sin embargo, tras el ejercicio, la S' y el incremento de la S' fueron significativamente inferiores en los pacientes con estenosis aórtica. Además un menor incremento en la S' se asoció

significativamente con una menor capacidad funcional, un menor incremento en la presión arterial sistólica y unos niveles mayores de BNP.

Contrariamente con estos hallazgos, en el estudio prospectivo de Stewart y col. (83) ningún parámetro de función sistólica ni diastólica resultó ser predictor de la aparición de síntomas.

I.8.1.1.f. Hipertrofia ventricular izquierda

Como se ha dicho anteriormente, la hipertrofia ventricular es una adaptación patológica, que conlleva un aumento del tejido conectivo y fibrosis en el miocardio. En otras patologías, como por ejemplo en la hipertensión arterial, la hipertrofia ventricular izquierda se ha relacionado con eventos adversos a largo plazo incluyendo infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca, ictus y muerte. En los pacientes con estenosis aórtica severa, la hipertrofia ventricular izquierda también se ha descrito como un factor con valor pronóstico adverso. En el estudio de Pellikka y col.(5) la hipertrofia ventricular izquierda y el área valvular aórtica fueron los únicos predictores de síntomas en el análisis multivariable. En el trabajo de Cioffi y col. (96) una masa ventricular izquierda inapropiadamente alta fue el mejor predictor de eventos: muerte por cualquier causa, remplazo valvular aórtico o ingreso por insuficiencia cardiaca o infarto agudo de miocardio.

La hipertrofia ventricular izquierda también se ha asociado con un aumento de la mortalidad postoperatoria en los pacientes con estenosis aórtica severa (92,97–99). Así en el análisis retrospectivo de Orsinelli y col. (97) los pacientes que habían fallecido presentaban un grosor relativo de pared significativamente superior ($0,72 \pm 0,38$ vs $0,56 \pm 0,15$, $p = 0,04$), aunque el análisis por sexo demostró que este hallazgo se mantuvo significativo solo en mujeres. El punto de corte de grosor relativo de 0,66 fue el mejor discriminando entre supervivientes y no supervivientes.

La hipertrofia ventricular izquierda, además de asociarse a mortalidad postoperatoria se ha relacionado con morbilidad postoperatoria (98–100): intubación prolongada, fracaso respiratorio, neumonía, insuficiencia cardiaca, síndrome de bajo gasto cardiaco, arritmias supraventriculares y ventriculares, mediastinitis, insuficiencia

renal así como una estancia media hospitalaria superior. Es destacable que en el estudio de Mehta y col. (100), el estado de bajo gasto cardiaco fue identificado como la forma de muerte más común (36%) entre los pacientes con masa ventricular izquierda indexada aumentada.

I.8.1.1.g Calcificación valvular aórtica medida por ecocardiograma:

En el estudio de Rosenhek y col.(80) la extensión de la calcificación valvular fue el único factor con valor predictivo en el análisis multivariante para los objetivos muerte o recambio valvular aórtico. Las muertes se produjeron en los grupos de pacientes con calcificación valvular moderada o severa y el mejor pronóstico correspondió a los pacientes sin calcificación.

La calcificación valvular aórtica también fue un predictor independiente de muerte cardiovascular y recambio valvular aórtico por presencia de síntomas en el estudio de Yingchoncharoen y col.(85).

I.8.1.2. Parámetros ecocardiográficos no convencionales

I.8.1.2. a. Fenómeno de recuperación de presiones

Tal y como se ha mencionado anteriormente, en la bibliografía existen discrepancias con respecto a la prevalencia, los factores determinantes y la relevancia de estimar el FRP para clasificar correctamente la severidad de la estenosis aórtica. Diversas razones podrían explicar estos diferentes hallazgos como: factores metodológicos en los estudios, algunos con muestras grandes y otros con muestras pequeñas, diferente selección de pacientes, mediciones simultáneas vs no simultáneas, el tipo de catéteres utilizados, la viscosidad de la sangre, la excentricidad del jet... Aunque sí que parece que de los diferentes estudios se puede extraer que el FRP puede jugar un papel en la diferencia hallada entre los gradientes medidos por doppler y los medidos por catéter y que tenerlo en cuenta parece aumentar la concordancia entre ambas técnicas. Así, en pacientes con un FRP significativo, los gradientes doppler podrían sobrestimar la severidad de la estenosis aórtica. Esta sobreestimación de la

severidad mediante ecocardiografía doppler podría explicar por qué algunos pacientes con gradientes doppler elevados están asintomáticos, aunque la relevancia de estimar este parámetro en la práctica clínica diaria se desconoce (25,29,30).

I.8.1.2. b Índice de pérdida de energía (IPE o ELI= energy loss index)

En un estudio retrospectivo realizado en estenosis aórticas moderadas y severas (34), se encontraron múltiples variables asociadas con el objetivo primario muerte o sustitución valvular aórtica en el análisis univariante (edad, gradiente pico aórtico, gradiente medio aórtico, área valvular aórtica, coeficiente de pérdida de energía e índice de pérdida de energía). En cambio, en el análisis multivariante el índice de pérdida de energía y la edad fueron los únicos parámetros con valor pronóstico independiente. Un índice de pérdida de energía de $\leq 0,52 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ fue el mejor parámetro para predecir eventos y tuvo una sensibilidad del 68%, una especificidad del 67% y un valor predictivo positivo del 67% para el evento primario. Todos los controles sanos mostraron un valor de índice de pérdida de energía por encima de $1,35 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, sin ningún solapamiento con las cifras obtenidas en los pacientes con estenosis aórtica.

Recientemente Bahlman y col. (101) han publicado otro trabajo, el primer estudio prospectivo y multicéntrico que muestra que el IPE tiene un valor pronóstico independiente añadido sobre los parámetros clásicos de severidad en estenosis aórticas ligeras y moderadas. Un descenso de $1 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ del IPE aumentaba en 6 veces la posibilidad de recambio valvular aórtico, en 5 veces los eventos (muerte, recambio valvular u hospitalización por insuficiencia cardiaca), en 1,93 veces la mortalidad total y en 2,28 veces el objetivo combinado de mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardiaca.

El IPE también se ha relacionado con disfunción diastólica y sistólica en pacientes con estenosis aórtica moderada y severa. En el estudio retrospectivo de Briand y col. (102) un IPE $< 0,60 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ se asoció de forma significativa a disfunción diastólica y un IPE $< 0,50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ se asoció también significativamente a disfunción sistólica (definida en este trabajo como fracción de eyección $< 50\%$).

I.8.1.2. c Complianza arterial sistémica e impedancia valvuloarterial (ZVAo)

Diversas patologías como la hipertensión, la dislipemia o la aterosclerosis, provocan rigidez arterial, la cual reduce la complianza (o distensibilidad, que es una propiedad de la pared arterial que consiste en la capacidad para el cambio de volumen por unidad de cambio de presión y la cual depende fundamentalmente de la indemnidad de las fibras elásticas) y consecuentemente la capacidad de amortiguación del sistema arterial. Si la complianza disminuye, existe un mayor riesgo de desarrollo a su vez de hipertensión arterial, contribuyendo así a un aumento de la poscarga y a un aumento de las demandas miocárdicas de oxígeno. En diversos estudios se ha mostrado que la disminución de la complianza es un factor pronóstico independiente de disfunción ventricular izquierda y de resultados adversos (102).

En el estudio comentado previamente de Briand y col. (102), encontraron que los pacientes con EAo presentaron una complianza baja, lo cual no es de sorprender, ya que actualmente la etiología fundamental de esta valvulopatía es la degenerativa y la aterosclerosis puede jugar un papel etiológico importante tanto en la degeneración tanto de la válvula como en la reducción de la complianza arterial. También encontraron una asociación entre la complianza y la disfunción sistólica y diastólica. Así una complianza $< 0,60\text{ml/m}^2/\text{mmHg}$ se asoció significativamente a disfunción diastólica y una complianza $< 0,50\text{ml/m}^2/\text{mmHg}$ a disfunción sistólica. Curiosamente, al meter la ZVAo en el análisis multivariante, ésta se convirtió en el único parámetro en el análisis multivariante que se asociaba de forma independiente tanto a disfunción diastólica como sistólica (perdiendo el IPE y la complianza su significación estadística).

Diversos estudios han mostrado el valor pronóstico de la ZVAo en la estenosis aórtica en cuanto a diferentes “endpoints”: aparición de síntomas (37,82), recambio valvular aórtico (37,82,85), mortalidad (35–37,103) y mortalidad cardiovascular (85).

Hachicha y col. (35) encontraron tasas de mortalidad global crecientes para intervalos crecientes de ZVAo. En el trabajo de Banovic y col. (103) la ZVAo resultó ser el mejor parámetro para predecir mortalidad en el análisis multivariante y el punto de corte de $6,1\text{ mmHg}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{m}^2$ fue el que mejor discriminó, presentando una sensibilidad del 61% y una especificidad del 86% (103).

En el estudio de Lancelotti y col. (82) una $ZVAo \geq 4,9 \text{ mmHg.ml}^{-1}.\text{m}^2$ mostró un valor pronóstico independiente para la predicción de eventos (aparición de síntomas, recambio valvular aórtico o muerte) a lo largo del primer año de seguimiento. En el estudio de Zito y col. (37) el punto de corte para predecir estos mismos eventos fue de $4,7 \text{ mmHg.ml}^{-1}.\text{m}^2$.

Hachicha col. (36) también observaron que los pacientes con estenosis aórtica con bajo flujo y bajo gradiente a pesar de fracción de eyección normal presentaban valores de $ZVAo$ mayores y peor pronóstico.

Si bien en diversos estudios la $ZVAo$ ha mostrado valor pronóstico adverso en los pacientes con estenosis aórtica severa y fracción de eyección preservada, este parámetro no parece tener tanto valor en pacientes con estenosis aórtica severa y fracción de eyección deprimida. En un estudio multicéntrico retrospectivo llevado a cabo por Levy y col. (38), la $ZVAo$ no fue predictora de mortalidad en la cohorte global de pacientes ni tampoco en los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico. Esto podría deberse a que la $ZVAo$ es un parámetro altamente dependiente de flujo y a que el volumen sistólico indexado es el único parámetro incluido en el denominador, y pequeñas variaciones en la medición del mismo pueden resultar en grandes variaciones en la $ZVAo$ en los pacientes con bajo gradiente y bajo flujo (39).

Reseñar que en los estudios anteriormente expuestos, salvo en el trabajo de Briand y col. (102), en todos los demás la $ZVAo$ se calculó mediante la fórmula simplificada, por lo que no se tuvo en cuenta el FRP.

I.8.1.2. d. Pérdida de trabajo eyectivo o “Stroke work loss” (SWL)

Hay pocos trabajos en la literatura que hayan estudiado el valor pronóstico del SWL. Bermejo y col, encontraron en su estudio que el SWL fue superior al resto de los índices (velocidad aórtica máxima, gradiente medio aórtico, área valvular aórtica y resistencia valvular aórtica) en predecir muerte o recambio valvular aórtico. Un $SWL > 25\%$ fue el mejor punto de corte en este estudio para predecir eventos (45).

I.8.1.2. e Resistencia valvular aórtica

A pesar de que la resistencia ha sido propuesta en diversos trabajos como un parámetro de severidad de estenosis aórtica, su papel diagnóstico y pronóstico no está claro a día de hoy.

I.8.2. Parámetros clínicos y analíticos

I.8.2.1 Péptidos natriuréticos

El valor pronóstico de los péptidos natriuréticos en la estenosis aórtica ha sido analizado en múltiples estudios. Los niveles crecientes de péptidos natriuréticos se han relacionado con una mayor severidad de la estenosis (104,105), mayores probabilidades de presentar una respuesta tensora anormal y una menor capacidad de ejercicio en la ergometría (106) y una menor fracción de eyección postoperatoria (55). Además los péptidos natriuréticos se han mostrado predictores del estado sintomático de los pacientes (niveles de péptidos mayores en pacientes con síntomas vs sin síntomas) (55,104,107–109), de la gravedad de la disnea (clases funcionales de la NYHA más avanzadas para valores crecientes de péptidos natriuréticos, sin relación con angina o síncope en los distintos estudios) (55,104,108), de las probabilidades de realizarse un recambio valvular aórtico (105) y de la mortalidad cardiovascular (108,109).

Tal y como se ha comentado anteriormente, Monin y col. (79) encontraron que el sexo femenino, la velocidad aórtica máxima y el péptido natriurético fueron los únicos parámetros con valor pronóstico independiente en pacientes con estenosis aórticas moderadas y severas y diseñaron un score de riesgo en base a estos factores con una excelente área bajo la curva ROC (0,9).

I.8.2. 2. STS score en el momento del diagnóstico

El STS es un score basado en una combinación de factores de riesgo (tipo de procedimiento quirúrgico, edad del paciente, presencia o ausencia de algún episodio de insuficiencia cardiaca en las 2 semanas previas a la cirugía, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad

vascular periférica, infarto agudo de miocardio o arritmia previa... entre otros) que utiliza una ecuación logística para calcular el riesgo de mortalidad operatoria en cirugía cardiaca. El grupo de Le Tourneau y col. (110) de la Mayo Clinic, diseñó un estudio con el fin de evaluar el valor pronóstico del score STS en los resultados a corto y largo plazo en pacientes con estenosis aórtica severa asintomática y sin historia de enfermedad arterial coronaria, independientemente de la estrategia de tratamiento (quirúrgica o conservadora) y para evaluar también si el STS score podría tener algún papel en la toma de decisiones. En contra de lo inicialmente esperado, el STS score no mostró asociación con la mortalidad operatoria y mostró una asociación débil con la mortalidad al año, sin embargo se observó una estrecha asociación entre el STS score y la supervivencia a largo plazo (supervivencia a 10 años). Así, los pacientes fueron divididos en 3 grupos en base a su STS score: riesgo bajo (<4%), riesgo intermedio (4-6,5%) y riesgo alto (>6,5%) y su supervivencia a 10 años fue respectivamente del 78%, 47% y 16%. En este estudio además observaron que la cirugía de recambio valvular fue globalmente una estrategia más beneficiosa que el manejo conservador.

Intentando valorar el potencial beneficio de una cirugía precoz (en menos de un año desde el diagnóstico) observaron diferencias entre los distintos estratos de riesgo, de tal forma que los pacientes con bajo riesgo no se beneficiaron de una estrategia quirúrgica precoz, los de riesgo intermedio sí que se beneficiaron y en los pacientes con riesgo alto hubo una tendencia al beneficio con la estrategia quirúrgica. El hecho de que los pacientes de bajo riesgo no se beneficiaran de una estrategia más agresiva puede deberse a que su riesgo es tan bajo, que la estrategia de tratamiento no afecta tanto. Dado que el STS “score” proporcionó información valiosa del pronóstico a largo plazo en los pacientes con estenosis aórtica severa, este grupo propone la utilización del mismo para ayudar en la toma de decisiones clínicas (110).

El STS “score” presentó valor pronóstico independiente para muerte cardiovascular y recambio valvular aórtico por presencia de síntomas en el estudio de Yingchoncharoen y col.(85).

1.8.2.3 Fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es una patología cuya incidencia aumenta con la edad, al igual que la estenosis aórtica, y es relativamente frecuente que ambas patologías coexistan. Es sabido que la FA aumenta el riesgo cardiovascular. Levy y col. observaron en su trabajo que los pacientes con estenosis aórtica (área valvular aórtica $<2\text{cm}^2$) en FA tuvieron un riesgo significativamente mayor (HR 2,47(1,83-3,33); $p=0,0001$) para muerte por cualquier causa con respecto a los pacientes en ritmo sinusal. La FA fue un factor de mal pronóstico independientemente de la severidad de la estenosis aórtica, la estrategia de tratamiento (médica o quirúrgica) y del estado sintomático de los pacientes (111).

1.8.3. Otros parámetros menos usados en la práctica clínica

De los parámetros descritos a continuación salvo el test de esfuerzo, el cual se utiliza ocasionalmente si hay dudas sobre el estado sintomático del paciente, ninguno se usa en la práctica clínica diaria y se ubican más bien en el ámbito de la investigación.

1.8.3.1. Ergometría:

La estenosis aórtica severa sintomática ha sido tradicionalmente contemplada como una contraindicación absoluta para un test de esfuerzo y la estenosis aórtica moderada como una contraindicación relativa. Sin embargo en un estudio prospectivo de más de 50000 pacientes con sospecha de enfermedad arterial coronaria o estenosis aórtica la morbilidad fue de tan solo el 0,0005% y la mortalidad del 0,00004% (51).

Como se ha dicho anteriormente, la ergometría es una prueba útil para desenmascarar síntomas en casos dudosos, así en el estudio de Das y col. (52) hasta un 37% de los pacientes que referían estar asintomáticos presentaron síntomas en la ergometría. Además es útil en la predicción de aparición de síntomas a lo largo del seguimiento (14,52,112), así como en la predicción de insuficiencia cardiaca (113), muerte súbita (14,113) o cirugía de recambio valvular aórtico (113). Das y col.(52)

encontraron que una ergometría con síntomas mostró una sensibilidad del 72% para aparición de síntomas en los 12 meses siguientes. Amato y col. (14) hallaron que en comparación con una ergometría negativa, un test positivo supuso un OR de 7,43 con respecto al desarrollo de síntomas a lo largo del seguimiento. Cabe destacar además que en este trabajo hubo 6 muertes súbitas a lo largo del seguimiento, y que todos estos pacientes habían presentado un test positivo. Estos pacientes no habían presentado síntomas de forma espontánea y no habían sido referidos a recambio valvular aórtico porque en el momento en que se realizó el estudio esta indicación no estaba establecida como tal en las guías de práctica clínica. Alborino y col. (112) encontraron que el test de ejercicio presentó un alto valor predictivo negativo (VPN) para el desarrollo de síntomas, VPN del 100% a los 12 meses y del 83% a los 3 años y por ello proponen que en pacientes con un test de ejercicio normal es seguro posponer el recambio valvular y hacer seguimiento clínico.

A diferencia del trabajo de Otto (4), tanto en el trabajo de Alborino y col. (112) como en el de Amato y col. (14) y en el de Das y col. (52), el test de ejercicio fue superior a los parámetros ecocardiográficos en la predicción de síntomas.

Un incremento menor de lo esperado ($< 20\text{mmHg}$) de la presión arterial en la ergometría se ha relacionado con aparición de síntomas (52) y eventos (muerte o cirugía de recambio valvular aórtico) (4) a lo largo del seguimiento. Sin embargo en el trabajo de Das y col. hubo un gran solapamiento en las cifras de presión arterial entre los pacientes que desarrollaron síntomas y los que permanecieron asintomáticos a lo largo del seguimiento.

1.8.3.2. Ecocardiograma de estrés esfuerzo

El ecocardiograma de estrés esfuerzo no es una prueba que se utilice en la valoración de la estenosis aórtica. Sin embargo se han publicado algunos artículos interesantes en los que el ecocardiograma de estrés mostró un valor pronóstico adicional sobre el ecocardiograma basal y sobre la ergometría convencional (86,87). Lancellotti y col. (87) publicaron un trabajo en 2005 en el cual los únicos predictores independientes de eventos (síntomas, edemas agudo de pulmón, recambio valvular aórtico o muerte

cardiaca) en el análisis multivariante fueron: un área valvular aórtica $<0,75\text{cm}^2$, un incremento en el gradiente de presión medio $\geq 18\text{mmHg}$ durante el ejercicio y un test anormal (angina, disnea, depresión del ST $\geq 2\text{mm}$, disminución o elevación menor de 20 mmHg en la presión arterial sistólica con el ejercicio o arritmias). Según estos autores, un mayor grado de aumento en el gradiente medio de presión lo que probablemente refleja es una mayor rigidez de las valvas aórticas, con un menor aumento del área valvular durante el ejercicio (situación en la que aumenta el gasto cardiaco) y por tanto una mayor severidad. Maréchaux y col. (86) encontraron que un incremento en más de 20 mmHg del gradiente medio aórtico durante el ejercicio se asoció de forma independiente a eventos (recambio valvular indicado por aparición de síntomas o muerte cardiovascular) a lo largo del seguimiento (OR 3,8) después de haber ajustado para otras variables (edad, diabetes mellitus, hipertrofia ventricular izquierda, gradiente medio basal y fracción de eyección durante el ejercicio). Además observaron aquellos pacientes con un gradiente medio basal mayor a 35 mmHg y que además incrementaban en 20 mmHg o más el gradiente medio durante el ejercicio presentaron un riesgo de eventos 9,6 veces mayor.

Otro trabajo interesante no tanto de cara a elegir la estrategia de manejo pero sí para conocer el pronóstico de los pacientes que van a ser intervenidos de estenosis aórtica es el realizado por Arenaza y col. (114). Estos autores observaron que el test de los 6 minutos mejoró la capacidad predictiva del Euroscore y que no añadió riesgos en este grupo de pacientes. La tasa de eventos al año (muerte, infarto agudo de miocardio o ictus) fue significativamente mayor en los pacientes que caminaron menos de 300 metros, en los que caminaron 300 metros o más (13% vs 4%).

1.8.3.3. Strain

El strain y strain rate son parámetros de reciente aparición en el mundo de la ecocardiografía y que tan solo se utilizan en el ámbito de la investigación en la estenosis aórtica. El strain o deformación describe los cambios relativos regionales en la longitud y grosor del miocardio. Se han descrito strain longitudinal, circunferencial y radial. El strain rate es otro parámetro que describe la velocidad a la que se producen estas deformaciones. La fracción de eyección puede estar preservada a pesar de una

contractilidad miocárdica reducida (82) y es por ello que el strain y strain rate han sido propuestos como unos marcadores más sensibles que la fracción de eyección para valorar la contractilidad miocárdica y han demostrado valor pronóstico en diversas patologías como miocardiopatía dilatada, toxicidad por quimioterápicos, etc.... En los pacientes con estenosis aórtica, al producirse una sobrecarga de presión, se desarrolla una hipertrofia ventricular izquierda compensadora para reducir el estrés de pared y preservar la función sistólica, pero a la larga este sistema compensatorio fracasa, se deteriora la fracción de eyección y disminuye la supervivencia. El strain longitudinal global, al ser un parámetro que detecta precozmente la disminución de la función sistólica, podría ser un parámetro sensible para detectar a aquellos pacientes que van a deteriorar la fracción de eyección o tal vez tener una peor evolución y es por ello que se han realizado múltiples estudios al respecto.

Los pacientes con estenosis aórtica, tienen un strain longitudinal reducido (115) y según los diferentes estudios parece que cuanto más reducidas son las cifras de strain mayor es la severidad de la estenosis (115), la masa ventricular izquierda indexada (116) y la probabilidad de tener una respuesta anormal al test de ejercicio (115). Pero más importante aún es que cuanto menor son las cifras de strain longitudinal, mayor es la probabilidad de desarrollar síntomas (117) y la probabilidad de presentar eventos a lo largo del seguimiento: muerte por cualquier causa (82,116,118), muerte cardiovascular (85,115), recambio valvular aórtico (82), hospitalización de causa cardiaca (115) y cirugía de recambio valvular aórtico (115).

Sin embargo, no todos los estudios son concordantes con respecto a la capacidad predictiva del strain longitudinal: en algunos estudios tan solo el strain longitudinal de los segmentos basales ha sido predictor (117), en otros el strain longitudinal global (82,85,116,118) y en otros ambos (el strain longitudinal global y el longitudinal de los segmentos basales) (115). Además existe un gran solapamiento con las cifras de strain patológicas y normales, hay discordancia entre los valores de referencia de las diferentes casas que comercializan los softwares y los puntos de corte para predecir eventos propuestos por los diferentes estudios son distintos. Así para mortalidad Kusunose y col. (118) proponen un valor de strain longitudinal global $< -12,1$, mientras que Yingchoncharoen y col. (85), proponen un valor de deformación $< 15\%$. Lancelotti y col (82) encontraron que una deformación menor del 15,9% fue predictora

independiente de muerte o recambio valvular aórtico. Es interesante que en el trabajo realizado por Laffite y col. (115) ningún paciente con un strain longitudinal basal < -13% presentó eventos a lo largo del seguimiento.

Es destacable que el strain longitudinal no solo se mostró como un predictor independiente de eventos, sino que en algunos estudios añadió valor pronóstico a los demás parámetros (85,118).

1.8.3.4. Insuficiencia aórtica

En la mayoría de estudios sobre pronóstico en estenosis aórtica, clásicamente se han excluido los pacientes con insuficiencia aórtica significativa. Honda y col. (119) realizaron un estudio retrospectivo con el fin de conocer el impacto de la insuficiencia aórtica concomitante en pacientes con estenosis aórtica severa y observaron que la insuficiencia aórtica no afectó a la supervivencia pero sí fue un predictor independiente de una menor supervivencia libre de eventos (definida en este estudio como supervivencia libre de muerte de origen cardíaco u hospitalización por insuficiencia cardíaca).

Krayenbuehl y col. (120) reportaron ya en 1979 que el deterioro de la función miocárdica era más avanzada en los pacientes con doble lesión aórtica que en la estenosis aórtica aislada. Además la insuficiencia aórtica podría disminuir la presión arterial diastólica y provocar flujo coronario reverse que podría exacerbar la isquemia producida por la estenosis aórtica.

1.8.3.5. Calcificación valvular aórtica por TC

Tal y como se ha mencionado previamente, el grado de calcificación valvular aórtica medido por ecocardiografía ha demostrado valor pronóstico (80). Messika-Zeitoun y col. (54), además de mostrar la utilidad del score de Agatston obtenido mediante tomografía computarizada en la determinación de la severidad de la estenosis aórtica, observaron que un menor grado de calcificación valvular se asoció de forma independiente con un mayor periodo de supervivencia libre de eventos, tras ajustar por

otros parámetros como: edad, sexo, síntomas, fracción de eyección y área valvular. Sin embargo, el estudio de la calcificación valvular aórtica por TC no forma parte del estudio rutinario de la estenosis aórtica.

1.8.3.6. Fibrosis miocárdica cuantificada por cardioresonancia (CRM)

La estenosis aórtica supone un aumento de la poscarga y con el tiempo provoca hipertrofia del miocardio ventricular izquierdo, que como se ha mencionado anteriormente es una adaptación patológica que conlleva un aumento del tejido conectivo y fibrosis intersticial del miocardio. La fibrosis miocárdica ha sido descrita como un factor pronóstico adverso en otras patologías: cardiopatía isquémica, miocardiopatía hipertrófica....

La presencia de realce tardío de gadolinio (fibrosis miocárdica focal detectada mediante CRM) en pacientes con estenosis aórtica ha sido descrita en varios estudios (121,122). Así Rudolph y col. (121) encontraron presencia de fibrosis miocárdica en el 62% de los pacientes con estenosis aórtica y Debl y col. (122) en el 27%. La presencia de una mayor cantidad de tejido fibroso se ha relacionado con estenosis aórticas más severas (122,123), con un aumento de la masa ventricular izquierda (122), con daños irreversibles en el miocardio ventricular izquierdo y con peores resultados en cuanto a mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo tras el recambio valvular aórtico (124). Así mismo, el realce tardío se asocia con una menor supervivencia (124,125).

En los pacientes con estenosis aórtica moderada o severa también se han estudiado los tipos de realce tardío y se ha observado que los pacientes con realce mesocárdico tiene peor pronóstico en cuanto a supervivencia que los pacientes con realce miocárdico con patrón isquémico (la fibrosis miocárdica o realce miocárdico ocasionado por una necrosis de origen isquémico tiene un patrón que afecta típicamente al endocardio y que puede llegar a ser transmural en base a la extensión de la necrosis) y que ambos tipos de pacientes tienen peor pronóstico que los paciente sin realce de ningún tipo (125).

Sin embargo hemos de tener en cuenta que la CRM no es una prueba que se realice de forma rutinaria en los pacientes con estenosis aórtica y que por tanto estos hallazgos son más bien aplicables al ámbito de la investigación.

1.8.3.7. Impacto de la duración del QRS y su morfología en el riesgo de muerte súbita en los pacientes con estenosis aórtica

La anchura del QRS ha mostrado ser un predictor de muerte súbita en pacientes con hipertensión o con disfunción ventricular izquierda. La duración del QRS y su morfología se ha relacionado con muerte súbita en pacientes con estenosis aórtica (126). Greve y col. observaron que los pacientes con un QRS de 100 a 119 mseg, presentaron un riesgo 5 veces superior de muerte súbita que los pacientes con QRS < 85mseg y también 2,5 veces más riesgo de muerte cardiovascular. Considerando la duración del QRS como una variable continua, por cada aumento de 10 mseg aumentaba el riesgo de muerte súbita un 40%. Con respecto a los pacientes con bloqueo de rama (QRS >120mseg), el bloqueo de rama derecha no se asoció con un mayor riesgo, pero los pacientes con bloqueo de rama izquierda o bloqueo de rama derecha con hemibloqueo anterior asociado sí que presentaron un peor pronóstico en el análisis multivariante. En este trabajo se excluyeron los pacientes diabéticos y con cardiopatía isquémica.

I.9 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Los pacientes con estenosis aórtica severa sintomática presentan una elevada mortalidad y un pobre pronóstico y se benefician del recambio valvular. Sin embargo, existe controversia sobre el manejo de los pacientes con estenosis aórtica severa asintomática, ya que en la mayoría de los centros el riesgo del recambio valvular supera al riesgo de mantener una actitud expectante en espera a la aparición de síntomas o al deterioro de la fracción de eyección.

En los últimos años se han publicado múltiples trabajos cuestionando la estrategia terapéutica actual. Algunos grupos, con una tasa de mortalidad perioperatoria baja, han expuesto excelentes resultados con un recambio valvular precoz, incluso aún

en fase asintomática (75–77). Sin embargo, la mayoría de los grupos han mantenido un enfoque menos agresivo, proponiendo diferentes predictores de necesidad de recambio valvular y/o muerte. Estos predictores ayudarían a identificar qué pacientes podrían beneficiarse de un recambio valvular aún en fase asintomática o, al menos, quiénes serían susceptibles de un seguimiento más estrecho. Por tanto, sería necesario identificar a aquellos pacientes que van a presentar una mala evolución clínica entendida como deterioro irreversible de la función ventricular izquierda, muerte súbita, fallecer en la espera a la cirugía una vez está sentada la indicación quirúrgica.

Este objetivo entraña una gran dificultad, que estriba en la variabilidad de la duración de la fase asintomática y en la dificultad para detectar la aparición de sintomatología en muchos pacientes (muchos limitan inconscientemente su actividad física por la aparición de síntomas o no consultan ante la aparición de los mismos).

Una exhaustiva revisión crítica de las publicaciones que proponen diferentes variables pronósticas muestra que son estudios heterogéneos en cuanto a la metodología, al perfil de pacientes estudiados (estenosis aórticas con distintos grados de severidad, criterios de inclusión y exclusión diferentes...), a las variables pronósticas estudiadas y a los resultados obtenidos. A consecuencia de todo esto, aunque en la literatura hay propuestos multitud de factores con valor pronóstico adverso, no existe un consenso en cuanto a qué variables son mejores, ni en cuanto a la actitud clínica a tomar si estos factores de mal pronóstico están presentes.

Así, el motivo de diseñar y realizar el presente trabajo se basa en la necesidad de identificar los mejores predictores de mala evolución en pacientes con estenosis aórtica severa asintomática sin otras indicaciones de recambio valvular, es decir, en los pacientes en los que es verdaderamente difícil la toma de decisiones.

II.

Hipótesis y objetivos del estudio

II.1 HIPÓTESIS

1. En pacientes con estenosis aórtica severa asintomática y fracción de eyección preservada podemos identificar factores predictores de mala evolución entendida ésta como indicación de recambio valvular aórtico, mortalidad global, mortalidad cardiaca o la combinación de los mismos.
2. La cuantificación y estratificación de estos factores predictores de eventos podría ser de ayuda en la selección de pacientes para un recambio valvular precoz.
3. En los pacientes con un fenómeno de recuperación de presiones significativo se podría sobreestimar la severidad de la estenosis áortica y este hecho podría tener trascendencia clínica.

II.2 OBJETIVOS

II.2.1 Objetivos primarios:

- 1) Identificar predictores clínicos, analíticos y/o ecocardiográficos de indicación de recambio valvular aórtico, mortalidad por cualquier causa, evento global (indicación de recambio valvular aórtico y/o mortalidad por cualquier causa) y evento cardiaco (indicación de recambio valvular aórtico y/o muerte cardiaca)
- 2) Desarrollar un modelo predictivo que permita estratificar a los pacientes en función de su riesgo de eventos adversos.
- 3) Demostrar que los pacientes con un fenómeno de recuperación de presiones significativo tienen un pronóstico más benigno.

II.2.2 Objetivos secundarios:

- 1) La consecución de los objetivos primarios nos permitirá aplicar en nuestra práctica clínica diaria un sistema de puntuación o “score” predictor de eventos que permita seleccionar a pacientes con altas probabilidades de presentar una mala evolución clínica, para realizar un recambio valvular en fase asintomática (si el riesgo quirúrgico no es elevado) o para realizar al menos un seguimiento más estrecho.

- 2) Incorporar el cálculo del FRP a los parámetros convencionales habitualmente utilizados en los laboratorios de ecocardiografía.

III.

Material y métodos

El presente estudio fue diseñado de manera prospectiva y aprobado por el Comité de Ética de Investigación clínica del Hospital de Galdakao-Usánsolo (Ver anexos).

En el laboratorio de ecocardiografía se reclutaron de manera prospectiva y consecutiva a 111 pacientes, atendiendo a los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- 1) Estenosis aórtica severa (área valvular aórtica $<1 \text{ cm}^2$).
- 2) Fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) conservada ($> 50\%$).
- 3) Sin síntomas derivados de su estenosis aórtica.

Criterios de exclusión:

- 1) No aceptación por parte del paciente.
- 2) Presencia de síntomas.
- 3) Insuficiencia aórtica o valvulopatía mitral significativa asociada (moderada o superior).

Protocolo del estudio:

1) Valoración inicial

Previamente a la inclusión un cardiólogo interrogó a los pacientes para descartar la presencia de síntomas (angina, síncope o disnea), les explicó en qué consistía la participación en el estudio y les solicitó consentimiento informado escrito para la inclusión en el mismo (Ver anexos).

En el momento de la inclusión se recogieron variables sociodemográficas, clínicas, ecocardiográficas y analíticas. A continuación se detallan dichas variables y el método de recogida de las mismas.

Con respecto a las **variables sociodemográficas** (edad y sexo) se obtuvieron a partir de los datos de la historia clínica.

Las **variables clínicas** que se recogieron fueron las siguientes:

- 1) Presencia o ausencia de factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia y tabaquismo:
 - a. HIPERTENSIÓN: Se consideró al paciente hipertenso si refería serlo, constaba en la historia clínica que lo era o tomaba algún tratamiento antihipertensivo.
 - b. DIABETES: Se consideró al paciente diabético si refería serlo, si constaba como tal en la historia clínica, si tomaba algún tratamiento para la diabetes o tenía una HBA1c (hemoglobina glicosilada) > 6,5% en alguna analítica en el último año previo a la inclusión.
 - c. DISLIPEMIA: Se consideró al paciente dislipémico si refería serlo, si constaba como tal en la historia clínica, si tomaba algún tratamiento hipolipemiente o si presentaba en el último año valores de colesterol total > 200 mg/dL o de colesterol LDL > 130 mg/dL.
 - d. TABAQUISMO: Se consideró al paciente fumador activo si refería fumar en el momento de la inclusión, no fumador si nunca había fumado y exfumador si llevaba al menos 1 año sin fumar.
- 2) El personal de enfermería recogió los valores de peso y talla mediante una báscula y registró la presión arterial mediante un esfigmomanómetro automático homologado. El índice de masa corporal se obtuvo mediante la siguiente fórmula: peso (en Kg)/ talla (en m)².
- 3) La presencia o ausencia de fibrilación auricular la determinó el cardiólogo a partir del registro de ritmo del ecocardiograma y del patrón del flujo transmitral.

El cardiólogo que realizó el estudio recogió **variables ecocardiográficas (convencionales y no convencionales)**.

Ecocardiografía doppler: Los estudios fueron realizados mediante dos ecógrafos: Sonos 5500 y Philips IE 33 y por diferentes cardiólogos ecocardiografistas. Las medidas fueron calculadas por el ecocardiografista que realizó los estudios y reconfirmadas posteriormente mediante revisión de cada estudio por otro cardiólogo ecocardiografista (investigador principal) mediante el sistema de almacenaje y postprocesado X-celera. Las medidas se obtuvieron siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Ecocardiografía e incluyeron parámetros ecocardiográficos convencionales y no convencionales.

1) **PARÁMETROS CONVENCIONALES** como la velocidad aórtica máxima, el gradiente máximo y el gradiente medio aórtico, la velocidad a nivel del tracto de salida de ventrículo izquierdo, el área valvular aórtica mediante ecuación de continuidad, el área valvular aórtica indexada para superficie corporal, la fracción de eyección ventricular izquierda mediante los volúmenes derivados de la ecuación de Teichholz y/o Simpson, la masa ventricular izquierda, el volumen sistólico, el volumen de aurícula izquierda y el diámetro de raíz aórtica, de la unión sinotubular y de la aorta ascendente. También se obtuvieron el cociente de VTI TSVI/ VTI Ao y parámetros de función diastólica.

2) **PARÁMETROS NO CONVENCIONALES** Además de los parámetros convencionales de severidad, se calcularon parámetros no convencionales como: la pérdida de trabajo eyectivo (SWL o stroke work loss), la resistencia valvular aórtica (RVAo), la impedancia valvuloarterial (ZVAo), el índice de pérdida de energía (IPE) y se estimó el fenómeno de recuperación de presiones (FRP). El SWL se calculó mediante la siguiente fórmula: $100 \times \text{gradiente medio} / (\text{PAS} + \text{gradiente medio aórtico})$ siendo PAS la presión arterial sistólica y se midió en %. La resistencia valvular se calculó mediante la siguiente fórmula: $\text{RVAo} = \Delta P / Q$ y se midió en dinas.s.cm^{-5} . La impedancia se obtuvo de las dos maneras reseñadas en la literatura, por un lado se utilizó la siguiente fórmula: $(\text{PAS} + \text{Grad net}) / \text{Vol}$

sist index (donde PAS es la presión arterial sistólica, Grad net es el gradiente neto, el cual tiene en cuenta el fenómeno de recuperación de presiones y vol sist index es el volumen sistólico indexado para la superficie corporal) y por otro lado se aplicó también la siguiente fórmula: ZVAo simplificada = (PAS + gradiente medio aórtico)/ volumen sistólico indexado, en ambos casos se midió en mmHgml⁻¹m². El IPE fue calculado mediante la siguiente fórmula: AVAo x A_A/ (A_A- AVAo)/m², donde AVAo es el área valvular aórtica, A_A es el área a nivel de la unión sinotubular y m² se refiere a la superficie corporal del paciente y se midió en cm²/m². El fenómeno de recuperación de presiones se estimó mediante la siguiente fórmula: FRP = 4VMaxAo² x 2.AVAo/A_A.(1-AVAo/A_A) donde AVAo es el área valvular aórtica y A_A es el área a nivel de la unión sinotubular y se midió en mmHg. El gradiente neto se obtuvo restando el FRP al gradiente máximo aórtico.

No se analizó el strain por no disponer del software necesario en el momento de la inclusión de los pacientes.

En relación a las **variables analíticas**, el personal de enfermería extrajo muestras de sangre periférica para análisis de cifras de creatinina y valores de NTproBNP en el laboratorio de bioquímica del HGU.

- 1) La CREATININA se estimó mediante el método de reacción cinética de Jaffé, en medio tamponado y sin desproteización. Los valores de normalidad de referencia del laboratorio fueron de 0,6 a 1,2 mg/dL.
- 2) VALORES DE NTproBNP se obtuvieron mediante inmunoensayo cuantitativo con biotina como marcador. Los valores de NTproBNP para interpretar normalidad fueron <300pg/mL (insuficiencia cardiaca altamente improbable). Los valores de corte para interpretar insuficiencia cardiaca fueron >450 pg/mL en pacientes menores de 50 años, valores >900 pg/mL en pacientes con edades comprendidas entre 50-75 años y valores >1800 pg/mL en pacientes mayores de 75 años

No se realizaron de rutina ni ergometría, ni eco de estrés esfuerzo ni CRM ni TC.

2. Seguimiento:

El protocolo de seguimiento fue el siguiente:

Seguimiento clínico cada 6 meses o anual a criterio del cardiólogo responsable.

Seguimiento ecocardiográfico anual por parte del laboratorio de ecocardiografía.

Seguimiento cada 6 meses por el investigador principal mediante la revisión de las historias informatizadas o mediante llamada telefónica si no había ninguna revisión reciente en el historial médico del paciente. En las llamadas telefónicas el investigador principal les interrogaba sistemáticamente sobre la aparición de síntomas.

El seguimiento se continuó durante un periodo máximo de 3 años y se dió por finalizado al cumplirse este periodo o antes si se producían alguno de los eventos primarios del estudio.

Los EVENTOS PRIMARIOS DEL ESTUDIO fueron:

- 1) Muerte por cualquier causa.
- 2) Muerte cardiaca entendida como muerte por insuficiencia cardiaca, muerte súbita y muerte durante o en el postoperatorio inmediato de la intervención de recambio valvular.
- 3) Indicación de recambio valvular, incluyéndose las siguientes situaciones:
 - a. Los pacientes que debutaban con síntomas a lo largo del seguimiento y se les proponía cirugía de recambio valvular pero rechazaban ser intervenidos.
 - b. Los pacientes que desarrollaban disfunción ventricular izquierda sin síntomas y se les proponía recambio valvular.
 - c. Los pacientes que debutaban con síntomas a lo largo del seguimiento y tenían indicación de cirugía de recambio valvular pero el equipo cardiológico-cirugía cardiaca desestimaba la intervención por diferentes motivos (edad muy avanzada y/o elevada comorbilidad).

- d. Los pacientes que estaban en lista de espera quirúrgica. En este caso se puso como fecha final del seguimiento la fecha del último contacto con el paciente (en consultas o telefónico).
- e. Cuando los pacientes que presentaban indicación quirúrgica pero fallecían antes de poder ser intervenidos se consideró que cumplían ambos eventos (indicación de recambio valvular aórtico y muerte).

Se registró además el motivo de la intervención quirúrgica (presencia de síntomas, deterioro de fracción de eyección, rápida progresión...)

- 4) Objetivo combinado de muerte por cualquier causa y/o indicación de recambio valvular aórtico. A este objetivo combinado se le dio el nombre de evento global.
- 5) Objetivo combinado de muerte de causa cardiaca y/o indicación de recambio valvular aórtico. A este objetivo combinado se le dio el nombre de evento cardiaco.

III.1 ANALISIS ESTADÍSTICO

Todas las variables anteriormente citadas se recogieron en una base de datos mediante el programa informático Excel.

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra mediante frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y mediante medias y desviaciones estándar para las variables continuas. En aquellas variables continuas que mostraban una gran variabilidad, también se presentó la mediana y el rango intercuartil.

Se evaluó la asociación entre todas las variables sociodemográficas y clínicas con las variables resultado del estudio: evento global, evento cardiaco, indicación de intervención quirúrgica y fallecimiento de causa cardiaca, todas ellas en general y medidas en diferentes momentos del seguimiento (6, 12 y 18 meses). En el caso de las variables categóricas, la asociación se midió mediante el test de la chi-cuadrado (o el test exacto de Fisher, cuando las frecuencias esperadas fueran menores que 5), mientras

que en el caso de las variables continuas se utilizó la t-test (o el test no-paramétrico de Wilcoxon).

Todas aquellas variables que obtuvieran un p-valor $<0,20$, fueron posibles variables explicativas de los modelos multivariantes de regresión logística. Los modelos multivariantes de regresión logística finales fueron ajustados por las variables que fuesen estadísticamente significativas a un nivel del 5%. Se especificaron los OR con sus respectivos intervalos de confianza al 95% para cada estimación de los parámetros de los modelos. La capacidad predictiva de cada modelo se evaluó mediante el área bajo la curva ROC (ABC) y la calibración del modelo se midió mediante el test de Hosmer y Lemeshow. Estos análisis se replicaron en todos los casos mediante el método de supervivencia de Cox.

Además, desarrollamos un score de riesgo de evento global, asignando un peso a cada categoría de riesgo, basándonos en los parámetros β estimados en el modelo multivariable. Sumando los pesos de cada categoría, se obtuvo un score, con el cual mayor puntuación indicaba mayor riesgo de sufrir un evento. Considerando el clasificador óptimo y teniendo en cuenta la distribución de la variable resultado, evento global, se crearon 3 categorías de riesgo: bajo, moderado y alto. Tanto el score como las categorías de riesgo se utilizaron como variables independientes (por separado), con el objetivo de ver la capacidad predictiva de estos para predecir eventos, mediante el área bajo la curva ROC (ABC). Además, mediante las curvas de Kaplan-Meier, se vieron las diferencias entre los tres grupos en cuanto a la supervivencia a lo largo del seguimiento.

Por otro lado, se crearon 4 grupos de pacientes en relación al diámetro de la aorta ascendente y área valvular aórtica dividido por el diámetro de la aorta ascendente, para ver si había diferencias con respecto al FRP, gradiente neto y gradiente máximo y con respecto a la tasa de los diferentes tipos de eventos. Para ello, se utilizó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis.

Se asumió significación estadística cuando $p<0,05$ y todos los análisis se realizaron mediante software estadístico SAS 9,4. Las figuras se crearon mediante el software R v.3.0.2.

IV.

Resultados

Antes de comenzar a redactar los resultados obtenidos en el análisis de las diferentes variables predictivas de eventos, realizamos un análisis descriptivo de los pacientes incluidos en nuestro estudio, atendiendo a los datos sociodemográficos, clínicos, ecocardiográficos y analíticos.

La cohorte global de pacientes tenía 111 pacientes (Ver tabla 6), con una edad media de 74 años y de los cuales el 62% eran varones. Con respecto a los factores de riesgo cardiovascular, 93 pacientes (84%) eran hipertensos, 28 (25%) eran diabéticos y 72(65%) tenían dislipemia. Además 72 pacientes (65%) eran no fumadores, 7(6%) eran fumadores activos y 31(28%) eran exfumadores. El índice de masa corporal medio fue de 28 kg/m². Con respecto al ritmo cardiaco, 12 (10,81%) pacientes estaban en fibrilación auricular y el resto en ritmo sinusal.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO: DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS	
Tiempo seguimiento (días)†	678 [310-1114]
<u>Datos sociodemográficos</u>	
Sexo (Hombre)	N (%) 69 (62.16)
Edad* (años)	73.66 (8.95)
<u>Datos clínicos</u>	
Hipertensión arterial	93 (83.78)
Diabetes	28 (25.23)
Dislipemia	72 (64.86)
Tabaquismo	
- No fumador	72 (65.45)
- Sí fumador	7 (6.36)
- Ex fumador	31 (28.18)
PAS(mmHg)*	140.17 (20.75)
PAD(mmHg)*	77.65 (10.63)
Peso (kg)*	75.86 (12.35)
Talla (cm)*	163.38 (8.34)
IMC (kg/m²)*	28.38 (3.75)
Fibrilación auricular	12 (10.81)

Tabla 6. Análisis descriptivo de la muestra, datos sociodemográficos y clínicos. *Resultados mostrados como media (desviación estándar). PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, IMC: índice de masa corporal,

Con respecto a los parámetros ecocardiográficos (Ver Tabla 7): la VMaxAo fue de 4.30 (0.45) m/s, el gradiente medio aórtico fue de 44.85 (10.58) mmHg y el gradiente neto fue de 58,12(14,78) mmHg. La relación media de VTI TSVI/ VTI Ao fue de 0.24 (0.06), el volumen sistólico fue de 81.47 (15.83) ml, el AVAo media fue de 0.79 (0.18) cm² y el AVAo /SC media fue de 0.44 (0.10) cm²/m². La FEVI fue de 69.34 (9.23) % y la masa ventricular izquierda indexada para la superficie corporal del paciente fue de 151.64 (38.31) g/m². El SWL medio fue de 24.43 (4.98) %, la RVAo media fue de 252.26 (86.42) dinas.s.cm⁻⁵, el IPE medio fue de 0.51 (0.13) cm²/m². La ZVAo media fue de 4,61(1,24) mmHgml⁻¹m² y la ZVAo simplificada media fue de 4.29 (1.10) mmHgml⁻¹m². La relación E/A media fue de 1.02 (0.89), la relación E/e' media fue de 18, el tiempo de desaceleración (DTE) fue de 262.15 (73.85) mseg y el volumen de auricular izquierda indexado para superficie corporal medio fue de 36,97(17,40) ml/m².

ANÁLISIS DESCRIPTIVO: DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS Y ANALÍTICOS

Datos ecocardiográficos:

VMaxAo (m/s)*	4.30 (0.45)
Gradiente medio (mmHg)*	44.85 (10.58)
Gradiente neto (mmHg)*	58,12(14,78)
VTI TSVI/ VTI Ao*	0.24 (0.06)
Volumen sistólico (ml).*	81.47 (15.83)
AVAo (cm²)*	0.79 (0.18)
AVAo /SC (cm²/m²)*	0.44 (0.10)
FE (%)*	69.34 (9.23)
Masa index (g/m²)*	151.64 (38.31)
SWL (%)*	24.43 (4.98)
RVAo (dinas.s.cm-5)*	252.26 (86.42)
IPE (cm²/m²) *	0.51 (0.13)
ZVAo (mmHgml⁻¹m²) *	4,61(1,24)
ZVAosimpl(mmHgml⁻¹m²) *	4.29 (1.10)
E/A*	1.02 (0.89)
E/e'*(x100)	0.18 (0.07)
DTE(mseg)*	262.15 (73.85)
Volumen AI(ml/m²)	36.97(17.40)
Grad VD-AD (mmHg)*	25.87 (9.28)

Datos analíticos

NT-proBNP (pg/ml) †	362 [184.9 - 875]
Creatinina	0.96 (0.29)

Tabla 7. Análisis descriptivo de la muestra, datos ecocardiográficos y analíticos. *Resultados mostrados como media (desviación estándar). †Resultados como mediana [Rango intercuartil]. VMaxAo: velocidad máxima aórtica, AVAo: área valvular aórtica, AVAo/SC : área valvular aórtica indexada para superficie corporal, VTI TSVI / VTI Ao: relación entre la integral velocidad tiempo del flujo en el tracto de salida y la integral velocidad tiempo a nivel de la válvula aórtica, FE (%): fracción de eyección, Masa index (g/m²): masa indexada del ventrículo izquierdo, SWL: stroke work loss, RVAo: resistencia valvular aórtica, IPE: índice de pérdida de energía, ZVAo: impedancia valvuloarterial, ZVAo simpl: impedancia valvuloarterial simplificada, DTE: tiempo de desaceleración, Volumen AI: volumen de aurícula izquierda y Grad VD-AD: gradiente ventrículo derecho- aurícula derecha.

El gradiente ventrículo derecho aurícula derecha (Grad VD-AD) medio fue de 25.87 (9.28) mmHg.

En relación con los parámetros analíticos: la mediana de NT-proBNP y su rango fueron 362 [184.9 - 875] pg/ml. Los valores de creatinina fueron normales en todos los pacientes, presentando un valor medio de 0.96mg/dL.

Los pacientes fueron seguidos durante un periodo de tiempo con una mediana de 22 meses y un rango de 10 a 37 meses. A lo largo del seguimiento 86 (77%) pacientes presentaron uno o más eventos (muerte y/o indicación de recambio valvular) y tan solo 25 pacientes permanecieron asintomáticos y libres de eventos (indicación de recambio valvular y/o muerte) al final del seguimiento (Ver Figura 20). El tiempo medio hasta la aparición del evento primario (muerte y/o indicación de recambio valvular) fue de 18 meses.

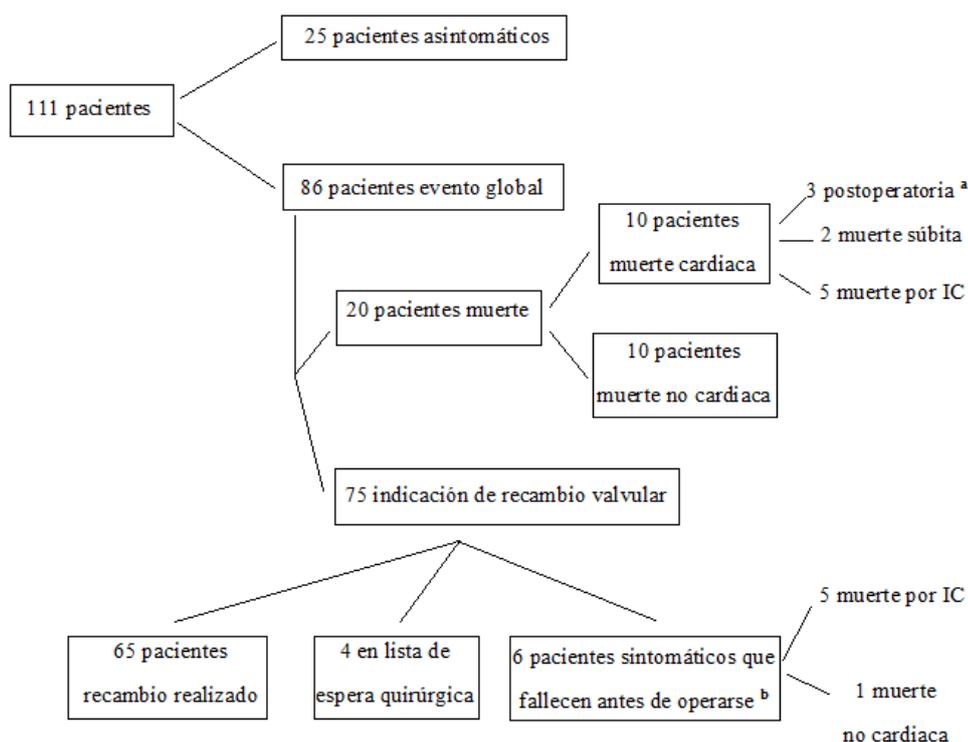


Figura 20. Representación esquemática de los eventos y su tipo a lo largo del seguimiento. 86 pacientes cumplieron el evento primario (muerte y/o indicación de recambio valvular), de los cuales 9 cumplieron ambos (los pacientes de ^a y ^b)

Si analizamos el evento muerte, en nuestra serie se produjeron 20 muertes, de las cuales 10 fueron muertes de causa no cardiaca mientras que las otras 10 fueron de origen cardiaco. Dentro de las muertes cardiacas 3 se produjeron en el postoperatorio inmediato del recambio valvular aórtico; dos fueron muertes súbitas (incidencia global de muerte súbita en nuestra serie del 1,8%, similar a la descrita en otras series) y 5 pacientes fallecieron en su primer ingreso por insuficiencia cardiaca.

En relación al evento indicación de recambio valvular, 75 pacientes lo cumplieron a lo largo del periodo de estudio: 65 recambios valvulares estaban realizados al finalizar el seguimiento, 4 pacientes estaban en lista de espera en el momento de finalizar el seguimiento y 6 pacientes presentaron indicación de recambio valvular por presencia de síntomas (insuficiencia cardiaca) pero fallecieron antes de poder ser intervenidos (5 de ellos de causa cardiaca).

Los pacientes que cumplían más de un evento primario fueron contemplados en los análisis de eventos combinados pero también en los análisis de los diferentes eventos de forma independiente (Ver figura 20).

IV.1 VARIABLES PREDICTORAS DE EVENTO GLOBAL (INDICACIÓN DE RECAMBIO VALVULAR AÓRTICO Y/O MORTALIDAD POR CUALQUIER CAUSA) Y MODELO PREDICTIVO PARA LA VARIABLE EVENTO GLOBAL

En la tablas 8 y 9, se pueden observar los resultados del análisis univariable enfrentando los pacientes que presentaron evento global con los pacientes que permanecieron asintomáticos y libres de eventos al final del seguimiento. De 111 pacientes, 86 (77.48%) presentaron evento global a lo largo del seguimiento. Con respecto a las variables clínicas, destacar que hubo mayor proporción de pacientes diabéticos entre los que tuvieron eventos (28% vs 0%; $p = 0,001$) y no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los demás factores de riesgo cardiovascular ni con respecto a la edad ni al sexo. Tampoco hubo diferencias en cuanto a la proporción de pacientes en fibrilación auricular entre ambos grupos.

ANÁLISIS UNIVARIABLE	Evento global		p-valor
	No N (%)	Sí N (%)	
Total	25 (22.52)	86 (77.48)	
Tiempo seguimiento (días)†	983 [727-1410]	537 [247-967]	0.0016
<i>Datos sociodemográficos</i>			
Sexo (Hombre)	15 (60.00)	54 (62.79)	0.8001
Edad* (años)	74.84 (9.28)	73.31 (8.88)	0.2020
<i>Datos clínicos</i>			
Hipertensión arterial	19 (76.00)	74 (86.05)	0.2323
Diabetes	0 (0)	28 (32.56)	0.0010
Dislipemia	15 (60.00)	57 (66.28)	0.5627
Tabaquismo			0.5722
- No fumador	18 (72.00)	54 (63.53)	
- Sí fumador	2 (8.00)	5 (5.88)	
- Ex fumador	5 (20.00)	26 (30.59)	
PAS(mmHg)*	141.84 (23.17)	139.80(20.29)	0.7090
PAD(mmHg)*	77.11 (12.62)	77.77 (10.21)	0.6880
Peso (kg)*	74.44 (9.61)	76.27 (13.06)	0.6360
Talla (cm)*	162.24 (8.08)	163.71 (8.42)	0.5108
IMC (kg/m²)*	28.28 (3.02)	28.41 (3.95)	0.8405
Fibrilación auricular	4 (15.38)	8 (9.41)	0.4707

Tabla 8. Análisis univariante de evento global (indicación de recambio valvular y/o mortalidad por cualquier causa). *Resultados mostrados como media (desviación estándar). †Resultados como mediana [Rango intercuartil]. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, IMC: índice de masa corporal,

Si analizamos los parámetros ecocardiográficos convencionales, observamos que los pacientes que presentaron evento global a lo largo del seguimiento tuvieron parámetros consistentes con estenosis aórticas significativamente más severas. Así, presentaron una velocidad aórtica máxima superior (4,38(0,43) m/s vs 4,03(0,43) m/s; $p=0,0008$), un gradiente medio aórtico mayor (46,83(10,30) mmHg vs 38,04(8,67) mmHg; $p=0,0001$), un VTI TSVI/ VTI aórtico menor (0,23(0,06) vs 0,27(0,04); $p < 0,0001$), un área valvular aórtica menor (0,77(0,19) cm^2 vs 0,86(0,11) cm^2 ; $p = 0,0252$) y un área valvular aórtica indexada para superficie corporal menor (0,43(0,10) cm^2/m^2 vs 0,49(0,07) cm^2/m^2 ; $p = 0,0032$). Así mismo cabe destacar que la masa ventricular izquierda de los pacientes que tuvieron evento global fue significativamente mayor (156(39,73) g/m^2 vs 136(28,63) g/m^2 ; $p=0,0453$).

Con respecto a los parámetros ecocardiográficos no convencionales también hallamos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Los pacientes que presentaron evento global a lo largo del seguimiento presentaron una pérdida de trabajo eyectivo significativamente mayor (Stroke work loss = SWL: 25,11(4,82) % vs 21,43(4,65) %; $p = 0,0024$), una resistencia valvular aórtica significativamente mayor (RVAo: 266,72(91,30) dinas.s.cm^{-5} vs 202,51(37,08) dinas.s.cm^{-5} ; $p=0,0005$) y un índice de pérdida de energía significativamente menor (IPE: 0,49(0,13) cm^2/m^2 vs 0,58(0,10) cm^2/m^2 ; $p= 0,0011$). Además, los pacientes que presentaron evento global tuvieron valores de impedancia valvuloarterial (ZVAo y ZVAo simplificada) mayores, pero sin diferencias estadísticamente significativas. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos al analizar la fracción de eyección, el volumen sistólico indexado, los parámetros de función diastólica (relación E/A, tiempo de desaceleración (DTE), cociente E/e' ni volumen auricular izquierda) ni el gradiente VD-AD (gradiente ventrículo derecho-aurícula derecha), a través del cual se estima la presión arterial pulmonar sistólica.

Cabe destacar que se encontraron valores de NTproBNP significativamente superiores (422 pg/ml [201-986] vs 256 pg/ml [112-382]; $p = 0,0168$) en el grupo de pacientes que presentó este evento primario, aunque debemos señalar que el rango de valores experimentaba solapamiento entre ambos grupos. No hubo diferencias en cuanto a los valores de creatinina plasmática entre ambos grupos.

ANALISIS UNIVARIABLE	Evento global		p-valor
	No N (%)	Sí N (%)	
Total	25 (22.52)	86 (77.48)	
<u>Datos ecocardiográficos:</u>			
VMaxAo (m/s)*	4.03 (0.43)	4.38 (0.43)	0.0008
Gradiente medio (mmHg)*	38.04 (8.67)	46.83 (10.30)	0.0001
Gradiente neto (mmHg)*	48,13(11,52)	61,03(14,40)	<0,0001
VTI TSVI/ VTI Ao*	0.27 (0.04)	0.23 (0.06)	0.0001
Volumen sistólico (ml).*	83.32 (15.47)	80.93 (15.98)	0.5769
AVAo (cm²)*	0.86 (0.11)	0.77 (0.19)	0.0252
AVAo /SC (cm²/m²)*	0.49 (0.07)	0.43 (0.10)	0.0032
FE (%)*	72.32 (8.00)	68.48 (9.42)	0.0744
Masa index (g/m²)*	136.33 (28.63)	156.06(39.73)	0.0453
SWL (%)*	21.43 (4.65)	25.11 (4.82)	0.0024
RVAo (dinas.s.cm-5)*	202.51 (37.08)	266.72(91.30)	0.0005
IPE (cm²/m²) *	0.58 (0.10)	0.49 (0.13)	0.0011
ZVAo (mmHgml⁻¹m²) *	4,20(1,1)	4,71(1,25)	0, 1425
ZVAosimpl(mmHgml⁻¹m²) *	3.99 (1.06)	4.36 (1.11)	0.2257
E/A*	1.13 (1.07)	0.99 (0.84)	0.3023
E/e'(x100)*	0.16 (0.05)	0.18 (0.08)	0.2957
DTE(mseg)*	274.00 (96.20)	258.67(66.17)	0.6788
Volumen AI (ml/m²)	42.32 (22.79)	35.42 (15.31)	0.2087
Grad VD-AD (mmHg)*	24.36 (7.42)	26.37 (9.81)	0.6530
<u>Datos analíticos</u>			
NT-proBNP (pg/ml) †	256[112-382]	422 [201-986]	0.0168
Creatinina	0.97 (0.28)	0.96 (0.29)	0.7320

Tabla 9. Análisis univariable de evento global (indicación de recambio valvular y/o mortalidad por cualquier causa). *Resultados mostrados como media (desviación estándar). †Resultados como mediana [Rango intercuartil]. VMaxAo: velocidad máxima aórtica, AVAo: área valvular aórtica, AVAo/SC : área valvular aórtica indexada para superficie corporal, VTI TSVI / VTI Ao: relación entre la integral velocidad tiempo del flujo en el tracto de salida y la integral velocidad tiempo a nivel de la válvula aórtica, FE (%): fracción de eyección, Masa index (g/m²): masa indexada del ventrículo izquierdo, SWL: stroke work loss, RVAo: resistencia valvular aórtica, IPE: índice de pérdida de energía, ZVAo: impedancia valvuloarterial, ZVAo simpl: impedancia valvuloarterial simplificada, DTE: tiempo de desaceleración, Grad VD-AD: gradiente ventrículo derecho- aurícula derecha.

En el análisis multivariable (Ver tabla 10), sólo el gradiente medio aórtico y la relación de VTI TSVI/VTIAo resultaron factores pronósticos independientes de evento global.

ANALISIS MULTIVARIABLE	β (e.e.)	OR (IC 95%)	p-valor
Evento global			
Intercept	-0.70 (1.99)		0.7230
Gradiente medio aórtico (mmHg)	0.11 (0.04)	1.112 (1.036 – 1.193)	0.0032
VTI TSVI/ VTIAo(*0.01)	-0.10 (0.05)	0.908 (0.827 – 0.997)	0.0419
AUC (IC 95%) /HL		0.795 (0.693 – 0.897)	
		/0.8489	

Tabla 10. Análisis multivariable de evento global (muerte y/o indicación de recambio valvular)

A partir del análisis multivariable creamos un modelo predictivo con una buena capacidad predictiva (AUC 0.786, IC 95% (0.687–0.885) (Ver tabla 11). Los pacientes con un gradiente medio aórtico $\geq 41,31$ mmHg mostraron 3,3 veces más riesgo de eventos que los pacientes con un gradiente medio $< 41,31$ mmHg ($p = 0,0266$). Además los pacientes con una relación VTI TSVI/ VTI Ao $< 0,2533$ mostraron 5,5 veces más riesgo que los pacientes con un VTI TSVI/ VTI Ao $\geq 0,2533$ ($p = 0,0020$).

Evento global	β (e.e.)	OR (IC 95%)	p-valor	Peso
Intercept	-0.13 (0.36)		0.7171	
Gradiente medio aórtico (≥ 41.31 vs. < 41.31) mmHg	1.20 (0.54)	3.304 (1.149 – 9.499)	0.0266	2
VTI TSVI/ VTI Ao (< 0.2533 vs. ≥ 0.2533)	1.70 (0.55)	5.471 (1.865 – 16.054)	0.0020	3
AUC (IC 95%) /HL		0.786 (0.687 – 0.885) /0.9941		

Tabla 11. Sistema de puntuación o “score” predictor de evento global (muerte y/o indicación de recambio valvular aórtico)

Basándonos en el modelo multivariante final, se asignó un peso a cada factor de riesgo en relación con cada β estimada. Sumando los pesos asignados a cada variable predictiva, se creó un sistema de puntuación o “score” de riesgo basado en el gradiente medio aórtico y la relación de VTI TSVI / VTI Ao para predecir evento global para cada paciente, cuyo rango iba de 0 a 5. Es decir, si el paciente presentaba un gradiente medio aórtico < 41.31 mmHg se asignaban 0 puntos y si presentaba un gradiente medio aórtico ≥ 41.31 mmHg se asignaban 2 puntos. A esta puntuación se le sumaba la puntuación de la relación de VTI TSVI/ VTI Ao: si el paciente presentaba un VTI TSVI/ VTI Ao ≥ 0.2533 se le asignaban 0 puntos y si presentaba una VTI TSVI/ VTI Ao < 0.2533 se le asignaban 3 puntos.

En base a la puntuación en este “score” los pacientes se clasificaron en tres grupos de riesgo para evento global: bajo (0 puntos), moderado (2 o 3 puntos) y riesgo alto (5 puntos). Los pacientes del grupo de riesgo moderado presentaron 4,45 veces más riesgo de evento global que el grupo de referencia o grupo de riesgo bajo ($p = 0,0087$). A su vez, los pacientes del grupo de riesgo alto presentaron 17,69 veces más riesgo de evento global que los del grupo de referencia o grupo de riesgo bajo ($p < 0,0001$) (Ver tabla 12).

	β (e.e.)	OR (IC 95%)	p-valor
Intercept	-0.12 (0.35)		0.7235
Score	0.58 (0.14)	1.781 (1.365 – 2.323)	<0.0001
AUC (IC 95%)/HL		0.786 (0.687 – 0.885) /0.9904	
Intercept	-0.14 (0.38)		0.7057
Grupo de riesgo			
Bajo	Ref.	Ref.	Ref.
Moderado	1.49 (0.57)	4.451 (1.460 – 13.569)	0.0087
Alto	2.87 (0.71)	17.692 (4.433 – 70.609)	<0.0001
AUC (IC 95%)/HL		0.781 (0.682 – 0.879) /1.0000	

Tabla 12. Grupos de riesgo y capacidad predictiva del score para evento global

En la tabla 13, se muestra la distribución de los tres grupos de riesgo con respecto a la variable respuesta evento global. La tasa de eventos fue alta en la población en general (77,5%). Los pacientes del grupo de riesgo bajo, moderado y alto presentaron una tasa de eventos del 46%, 79% y 94% respectivamente.

Evento global	No evento N (%)	Evento Sí N (%)	p-valor
Total	111	86(77,48)	
Grupos de riesgo			<0.0001
Bajo	28 (25.23)	13 (46.43)	
Moderado	34 (30.63)	27 (79.41)	
Alto	49 (44.14)	46 (93.88)	

Tabla 13. Distribución de los grupos de riesgo con respecto a la variable respuesta evento global.

A continuación hemos analizado la supervivencia de nuestros pacientes estratificándolos en los tres grupos de riesgo anteriormente mencionados (para la variable respuesta evento global) observándose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.0001$) (Ver Figura 21)

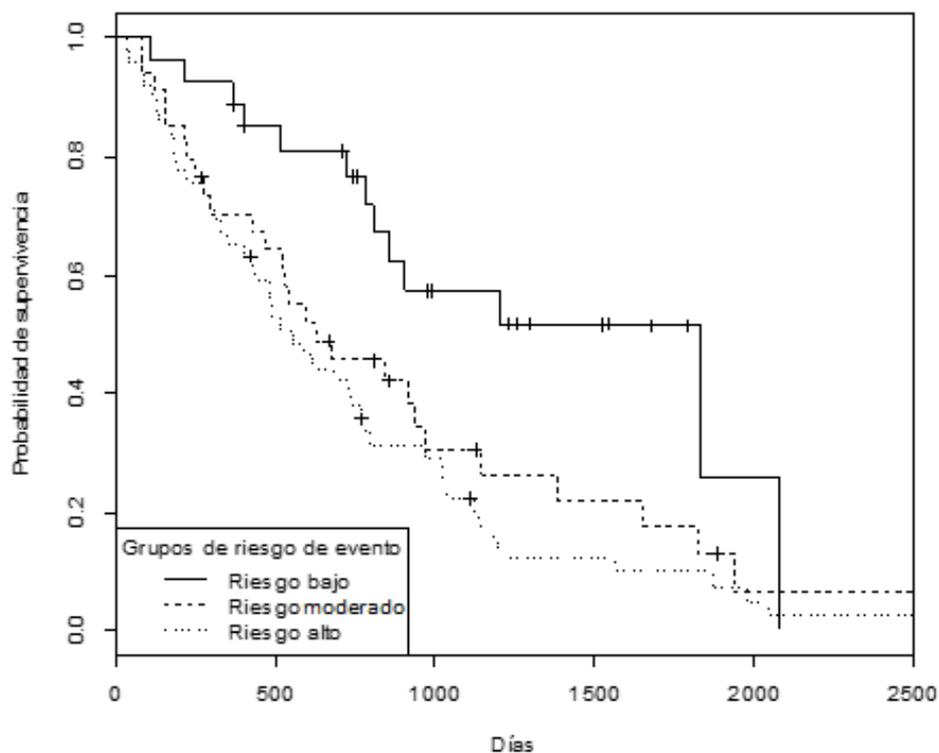


Figura 21. Curvas de supervivencia de Kaplan Meier para los 3 grupos de riesgo (bajo, moderado y alto) respecto a la variable respuesta evento global (muerte por cualquier causa y/o indicación de recambio valvular)

En la figura 22 se muestra la probabilidad de supervivencia libre de evento global para cada uno de los grupos de riesgo para los intervalos de tiempo 6, 12 y 18 meses. La probabilidad de supervivencia libre de eventos a los 6 meses fue del 95%, 92% y 77% para los grupos de riesgo bajo, moderado y alto respectivamente.

A los 12 meses, dicha probabilidad se redujo al 82%, 79% y 62% para los grupos de riesgo bajo, moderado y alto respectivamente.

Finalmente, a los 18 meses la probabilidad de supervivencia libre de eventos fue del 78%, 61% y 49% para dichos grupos.

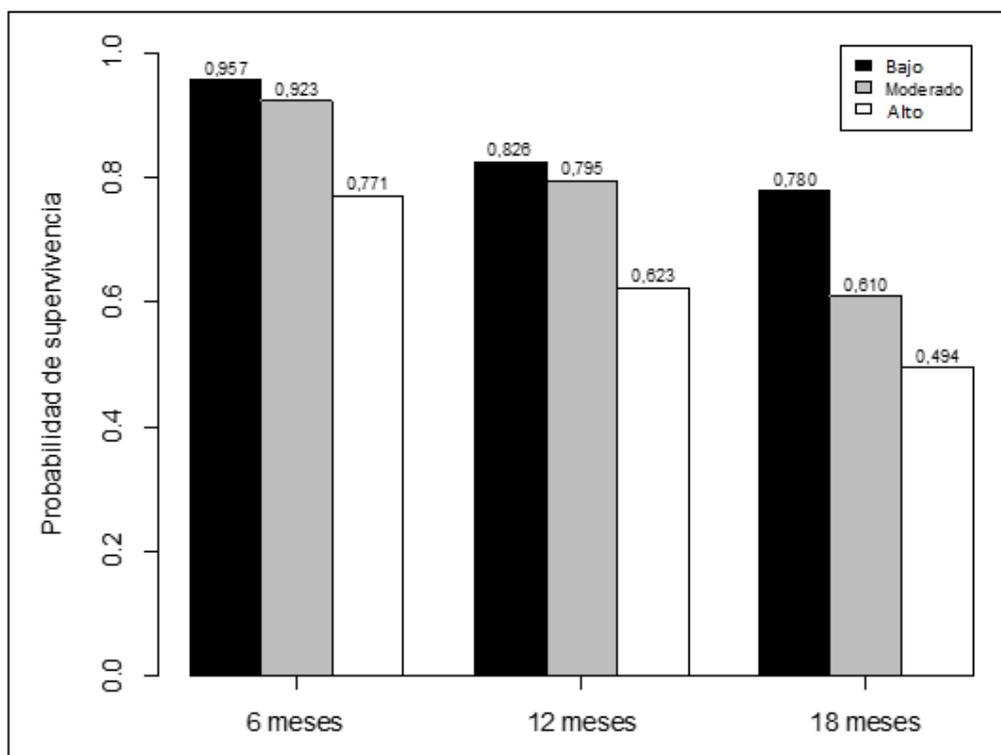


Figura 22. Diagrama de barras representando la probabilidad de supervivencia libre de evento global (muerte por cualquier causa y/o indicación de recambio valvular aórtico) a los 6, 12 y 18 meses.

Dado que la tasa de eventos era elevada y se modificaba claramente a lo largo del tiempo, decidimos analizar si había variables predictoras de eventos a más corto plazo, concretamente a los 6, 12 y 18 meses respectivamente (Ver tabla 14).

Así, en el análisis univariable ninguna variable clínica, salvo la aparición de síntomas a los 12 y 18 meses, fue predictora de evento global (muerte por cualquier causa y/o indicación de recambio valvular aórtico). Con respecto a las variables ecocardiográficas la velocidad máxima aórtica (VMaxAo), el gradiente medio aórtico (GradMed), el gradiente neto (GradNet), la masa ventricular izquierda indexada para superficie corporal (Masa Index), la pérdida de trabajo eyectivo (SWL), la resistencia valvular aórtica (RVAo) y el índice de pérdida de energía (IPE) fueron variables predictoras en todos los intervalos de tiempo. El área valvular aórtica indexada para la superficie corporal (AVAo/SC) mostró una tendencia a los 6 meses y fue estadísticamente significativa a los 12 y 18 meses. El NTproBNP mostró significación estadística a los 12 meses y se aproximó a la misma ($p=0.09$) a los 18 meses.

ANÁLISIS UNIVARIABLE DE EVENTO GLOBAL A LOS 6, 12 Y 18 MESES

	HR (IC 95%) 6 meses	p Valor	HR (IC 95%) 12 meses	p Valor	HR (IC 95%) 18 meses	p Valor
<i>Parámetros clínicos</i>						
Síntomas	2.711 (0.772 – 9.513)	0.1195	3.327 (1.273 – 8.697)	0.0142	2.989(1.388–6.437)	0.0052
<i>Parámetros ecocardiográficos</i>						
VMaxAo (m/s)	3.203 (1.182 – 8.678)	0.0221	2.287 (1.071 – 4.883)	0.0325	2.320 (1.239 – 4.343)	0.0085
Grad Med (mmHg)	1.060 (1.021 – 1.101)	0.0025	1.040 (1.009 – 1.071)	0.0110	1.039 (1.013 – 1.066)	0.0034
Grad Neto (mmHg)	1.045 (1.017 – 1.075)	0.0018	1.030 (1.008 – 1.052)	0.0063	1.028 (1.010 – 1.047)	0.0021
AVAo/SC (cm ² /m ²)	0.013 (0.000 – 1.919)	0.0880	0.020 (0.001 – 0.804)	0.0379	0.025(0.001–0.535)	0.0184
Masa index (g/m ²)	1.015 (1.005 – 1.025)	0.0025	1.010 (1.001 – 1.018)	0.0229	1.007(0.999–1.014)	0.0721
SWL (%)	1.114 (1.018 – 1.218)	0.0188	1.079 (1.004 – 1.158)	0.0379	1.072 (1.009 – 1.139)	0.0239
RVAo(dinas.s.cm ⁻⁵)	1.005 (1.000 – 1.009)	0.040	1.004 (1.001 – 1.007)	0.0199	1.004(1.001–1.007)	0.0083
IPE(cm ² /m ²)	0.959 (0.922 – 0.998)	0.0370	0.969 (0.942 – 0.997)	0.0275	0.972 (0.949 – 0.995)	0.0164
<i>Parámetros analíticos</i>						
NT-proBNP (100) pg/ml	1.001 (0.958 – 1.047)	0.9570	1.026 (1.000 – 1.052)	0.0481	1.020 (0.997 – 1.044)	0.0939

Tabla 14. Análisis Univariante de evento global a los 6,12 y 18 meses, (se muestran solo variables significativas y con tendencia) VMaxAo: velocidad máxima aórtica, Grad Med: gradiente medio aórtico, Grad Neto: gradiente neto aórtico, AVAo/SC: área valvular aórtica indexada para superficie corporal, Masa index (g/m²): masa indexada del ventrículo izquierdo, SWL: stroke work loss, RVAo: resistencia valvular aórtica, IPE: índice de pérdida de energía

A continuación se muestran los modelos predictores de evento global (análisis multivariable a los 6, 12 y 18 meses respectivamente), todos ellos con un AUC aceptable.

A los 6 meses, hubo 16 eventos (14.55%) de los cuales todos fueron recambios valvulares (ninguna muerte). La edad, el gradiente medio aórtico y la masa ventricular izquierda indexada para superficie corporal resultaron variables predictoras independientes de evento global a los 6 meses (ver tabla 15); el área bajo la curva para este modelo fue de 0.706.

	β (e.e.)	HR (IC 95%)	p-valor
Edad	-0.07 (0.03)	0.933 (0.888 – 0.981)	0.0064
Gradiente medio aórtico (mmHg)	0.06 (0.02)	1.062 (1.017 – 1.110)	0.0067
Masa índice(g/m²)	0.01(0.006)	1.011 (1.000 – 1.023)	0.0509
AUC=0.706			

Tabla 15. Análisis multivariable de evento global a los 6 meses. Masa índice= masa ventricular izquierda indexada para superficie corporal

Cuanto mayor gradiente medio y mayor masa ventricular izquierda tenían los pacientes, mayor era la probabilidad de que presentasen un evento.

Al contrario de lo esperable, la edad resultó una variable protectora, por lo que tratamos de analizar a qué podía ser debido esto. Durante estos primeros seis meses de seguimiento, tal y como se ha dicho previamente, el evento primario se cumplió en su totalidad a expensas de la indicación de recambio valvular. Analizamos por ello si había diferencias en la edad con respecto a los pacientes que no precisaron la intervención, encontrando que los pacientes con indicación de recambio valvular eran más jóvenes (70.4 años (12.3) vs 74.2 años (8.25); p=0.3248) aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Este hecho tal vez sea un reflejo de que a los pacientes muy ancianos no se les opera y somos más proclives a operar a pacientes más jóvenes.

A los 12 meses hubo 30 eventos (27.52%) de los cuales 26 fueron recambios valvulares. La fibrilación auricular y el gradiente medio aórtico fueron variables predictoras independientes de evento global a los 12 meses (ver tabla 16). Los pacientes con fibrilación auricular presentaron más del triple de riesgo de tener un evento global que los pacientes en ritmo sinusal (HR 3.357 (1.307–8.622); p=0.0118) y por cada aumento de una unidad (1mmHg) en el gradiente medio aórtico, aumentó el riesgo de evento global un 5% (HR 1.048 (1.017–1.081); p=0.0022). El área bajo la curva de este modelo fue de 0,695.

	β (e.e.)	HR (IC 95%)	p-valor
Fibrilación auricular (Sí vs. no)	1.21 (0.48)	3.357 (1.307 – 8.622)	0.0118
Gradiente medio aórtico(mmHg)	0.05 (0.02)	1.048 (1.017 – 1.081)	0.0022

AUC=0.695

Tabla 16. Análisis multivariable de evento global a los 12 meses

A los 18 meses (ver tabla 17) hubo 44 eventos (41.51%) de los cuales 38 fueron recambios valvulares. El gradiente medio aórtico fue la única variable predictora independiente de evento global a los 18 meses. Por cada aumento de una unidad (1mmHg) en el gradiente medio aumentó el riesgo de evento global un 4% (HR 1.039 (1.013 – 1.066); p=0.0034).

	β (e.e.)	HR (IC 95%)	p-valor
Gradiente medio aórtico (mmHg)	0.04 (0.01)	1.039 (1.013 – 1.066)	0.0034

AUC=0.628.

Tabla 17. Análisis multivariable de evento global a los 18 meses

IV.2 VARIABLES PREDICTORAS DE MORTALIDAD CARDIACA.

A continuación analizamos las posibles variables predictoras de mortalidad cardiaca. Tal y como se ha dicho anteriormente globalmente se produjeron 20 éxitos (18%), de los cuales 10 (50%) fueron muertes no cardíacas y 10 (50%) fueron muertes cardíacas. Dentro de estas 10 muertes cardíacas, hubo 3 muertes postoperatorias, 2 muertes súbitas y 5 muertes por insuficiencia cardíaca. Las causas detalladas de muerte postoperatoria se exponen a continuación: un shock cardiogénico, un shock séptico secundario a una neumonía y un infarto agudo de miocardio perioperatorio con parada cardíaca no recuperada; cabe resaltar que en los 3 casos se trataba de cirugía de recambio valvular y revascularización coronaria asociada. En la tabla 18 se puede ver el análisis univariable de las variables sociodemográficas y clínicas.

ANÁLISIS UNIVARIANTE	N (%)	Mortalidad cardiaca		p-valor
		No N (%)	Sí N (%)	
Total	111	101 (90.99)	10 (9.01)	
<u>Datos sociodemográficos</u>				
Sexo (Hombre)	69 (62.16)	63 (62.38)	6 (60.00)	1.0000
Edad*	73.66 (8.95)	73.06 (8.96)	79.70 (6.65)	0.0187
<u>Datos clínicos:</u>				
Hipertensión	93 (83.78)	84 (83.17)	9 (90.00)	1.0000
Diabetes	28 (25.23)	24 (23.76)	4 (40.00)	0.2683
Dislipemia	72 (64.86)	63 (62.38)	9 (90.00)	0.0960
Tabaquismo				0.7401
- No fumador	72 (65.45)	66 (66.00)	6 (60.00)	
- Sí fumador	7 (6.36)	6 (6.00)	1 (10.00)	
- Ex fumador	31 (28.19)	28 (28.00)	3 (30.00)	
NYHA				0.0041
- I	31 (28.18)	31 (31.00)	0 (0)	
- II	37 (33.64)	34 (34.00)	3 (30.00)	
- III	36 (32.73)	32 (32.00)	4 (40.00)	
- IV	6 (5.45)	3 (3.00)	3 (30.00)	
PAS(mmHg)*	140.17 (20.75)	140.35 (21.15)	138.50 (17.33)	0.7744
PAD(mmHg)*	77.65 (10.63)	77.72 (10.59)	77.00 (11.60)	0.7402
Peso(kg)*	75.86 (12.35)	75.48 (12.75)	79.70 (6.31)	0.0552
Talla(cm)*	163.38 (8.34)	163.26 (8.35)	164.60 (8.53)	0.5775
IMC(kg/m²)*	28.38 (3.75)	28.26 (3.80)	29.55 (3.11)	0.2795
Síntomas (Sí)	69 (62.16)	62 (61.39)	7 (70.00)	0.7397
Fibrilación auricular	12 (10.81)	11 (10.89)	1 (10.00)	1.0000

Tabla 18. Análisis univariable de mortalidad cardiaca; datos sociodemográficos y analíticos. *Resultados mostrados como media (desviación estándar). †Resultados como mediana [Rango intercuartil]. NYHA: clasificación para la disnea de la “New York Heart Association”, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, IMC: índice de masa corporal.

Los pacientes que fallecieron de causa cardíaca fueron significativamente más ancianos (79.70 (6.65) años vs 73.06 (8.96) años; $p=0.0187$). No se encontraron diferencias en cuanto a factores de riesgo cardiovascular, sí bien los pacientes fallecidos de causa cardíaca presentaron una tendencia a tener más frecuentemente dislipemia (9 (90.00%) vs 63 (62.38%); $p=0.0960$)

Con respecto a las variables ecocardiográficas (ver tabla 19), los pacientes que fallecieron de causa cardíaca presentaron parámetros concordantes con estenosis aórticas más severas: una velocidad máxima aórtica significativamente superior (4.66(0.39) m/s vs 4.26 (0.45) m/s; $p=0.0057$), un gradiente medio aórtico significativamente mayor (52.80(12.47) mmHg vs 44.06(10.11) mmHg; $p=0.0163$), un cociente VTI TSVI/VTI Ao significativamente menor (0.20(0.05) vs 0.25(0.06); $p=0.0129$), un área valvular aórtica significativamente menor (0.68(0.18) cm^2 vs 0.80(0.17) cm^2 ; $p=0.0228$) y también un área valvular aórtica indexada para superficie corporal significativamente menor (0.36(0.11) cm^2/m^2 vs 0.45(0.09) cm^2/m^2 ; $p=0.0094$). Además, presentaron una masa ventricular izquierda indexada para superficie corporal significativamente superior (174.33(25.70) g/m^2 vs 149.55 (38.69) g/m^2 ; $p=0.0168$), un SWL significativamente mayor (27.45(3.72) vs 24.10(5.00)%; $p=0.0190$), una resistencia valvular aórtica significativamente mayor (321.47(103.35) dinas.s.cm^{-5} vs 245.41(82.02) dinas.s.cm^{-5} ; $p=0.0118$) y un índice de pérdida de energía significativamente menor (0.41(0.13) cm^2/m^2 vs 0.52(0.13) cm^2/m^2 ; $p=0.0078$). El gradiente neto también fue significativamente superior (68,02(14,81) mmHg vs 57,14(14,49) mmHg; $p=0.0191$) en los pacientes que fallecieron de causa cardíaca.

Tanto la impedancia valvular aórtica (ZVAo) como la ZVAo simplificada mostraron una tendencia a ser superiores en los pacientes fallecidos de causa cardíaca, pero ninguna de las dos alcanzó la significación estadística. Con respecto a los parámetros de función diastólica observamos que la E/e' media en ambos fue superior a 15 y que ésta relación fue significativamente superior en los pacientes fallecidos de causa cardíaca (0.23 (0.08) vs 0.17 (0.07); $p=0.0344$), aunque hubo gran solapamiento entre ambos grupos. No hubo diferencias en cuanto a otros parámetros de función diastólica. En relación a los parámetros analíticos, no hubo diferencias en cuanto a los valores de NTproBNP ni de creatinina entre los pacientes que fallecieron de causa cardíaca y los que no.

ANÁLISIS UNIVARIABLE	N (%)	Mortalidad cardiaca		p-valor
		No N (%)	Sí N (%)	
<u>Datos ecocardiográficos</u>				
Morfología				0.4497
Trivalva	88 (79.28)	79 (78.22)	9 (90.00)	
Bicúspide	15 (13.51)	15 (14.85)	0 (0)	
No definido	8 (7.21)	7 (6.93)	1 (10.00)	
VMaxAo(m/s)*	4.30 (0.45)	4.26 (0.45)	4.66 (0.39)	0.0057
Gradiente medio(mmHg)*	44.85 (10.58)	44.06 (10.11)	52.80 (12.47)	0.0163
Gradiente neto(mmHg)*	58.12 (14.78)	57.14 (14.49)	68.02 (14.81)	0.0191
VTI TSVI / VTI Ao*	0.24 (0.06)	0.25 (0.06)	0.20 (0.05)	0.0129
Vol sist (ml)*	81.47 (15.83)	82.01 (15.83)	76.00 (15.50)	0.1365
AVAo(cm²)*	0.79 (0.18)	0.80 (0.17)	0.68 (0.18)	0.0228
AVAo SC(cm²/m²)*	0.44 (0.10)	0.45 (0.09)	0.36 (0.11)	0.0094
FE (%)*	69.34 (9.23)	69.97 (8.66)	63.00 (12.64)	0.0880
Masa index(g/m²)*	151.64 (38.31)	149.55 (38.69)	174.33 (25.70)	0.0168
SWL*	24.43 (4.98)	24.10 (5.00)	27.45 (3.72)	0.0190
RVAo(dinas.s.cm-5)*	252.26 (86.42)	245.41 (82.02)	321.47 (103.35)	0.0118
IPE(cm2/m2)*	0.51 (0.13)	0.52 (0.13)	0.41 (0.13)	0.0078
ZVAo (mmHgml⁻¹m²) *	3.37 (1.20)	3.32 (1.21)	3.95 (0.96)	0.0962
ZVAo simpl. (mmHgml⁻¹m²)*	4.29 (1.10)	4.23 (1.07)	4.91 (1.29)	0.0981
E/A*	1.02 (0.89)	0.96 (0.70)	1.57 (1.86)	0.3494
E/e'*	0.18 (0.07)	0.17 (0.07)	0.23 (0.08)	0.0344
DTE(mseg)*	262.15 (73.85)	261.08 (72.97)	272.90 (85.67)	0.7431
Volumen AI(ml/m²)*	36.97 (17.40)	36.72 (17.76)	39.55 (13.76)	0.4275
Grad VD-AD (mmHg)*	25.87 (9.28)	25.78 (8.89)	27.14 (14.40)	0.9840
<u>Parámetros analíticos</u>				
NT-proBNP†	362 [185-875]	357 [172-848]	478 [324-887]	0.5365

Tabla 19. Análisis univariable de mortalidad cardiaca; parámetros ecocardiográficos y analíticos. *Resultados mostrados como media (desviación estándar). †Resultados como mediana [Rango intercuartil]. VMaxAo: velocidad máxima aórtica, AVAo: área valvular aórtica, AVAo/SC : área valvular aórtica indexada para superficie corporal, VTI TSVI / VTI Ao: relación entre la integral velocidad tiempo del flujo en el tracto de salida y la integral velocidad tiempo a nivel de la válvula aórtica, FE (%): fracción de eyección, Masa index (g/m²): masa indexada del ventrículo izquierdo, SWL: stroke work loss, RVAo: resistencia valvular aórtica, IPE: índice de pérdida de energía, ZVAo: impedancia valvuloarterial, ZVAo simpl: impedancia valvuloarterial simplificada, DTE: tiempo de desaceleración, Volumen AI: volumen de aurícula izquierda, Grad VD-AD: gradiente ventrículo derecho- aurícula derecha.

En el modelo multivariable de mortalidad cardiaca (ver tabla 20), la edad, el cociente de VTI TSVI/ VTI Ao y la relación E/e' fueron variables predictoras independientes de mortalidad cardiaca. Por cada año de más edad, aumentó el riesgo de mortalidad cardiaca un 16%. Por cada 0,01 unidades más de VTI TSVI/ VTI Ao, disminuyó el riesgo de mortalidad cardiaca un 30% y por cada 0,01 unidades de aumento de la relación E/e' aumentó el riesgo un 11%.

ANÁLISIS MULTIVARIABLE	β (e.e.)	OR (IC 95%)	p-valor
Mortalidad cardiaca			
Intercepto	-10.28 (5.76)		0.0745
Edad	0.15 (0.07)	1.160 (1.013 – 1.328)	0.0320
VTI TSVI / VTI Ao (0.01u)	-0.26 (0.10)	0.774 (0.634 – 0.945)	0.0118
E/e' (0.01u)	0.11 (0.05)	1.114 (1.013 – 1.224)	0.0256
AUC (IC 95%) /p-HL		0.867 (0.728 – 1.000) /0.5742	

Tabla 20. Modelo multivariable de mortalidad cardiaca. VTI TSVI / VTI Ao: relación entre la integral velocidad tiempo del flujo en el tracto de salida del ventrículo izquierdo y la integral velocidad tiempo a nivel de la válvula aórtica

Buscamos el mejor punto de corte de VTI TSVI/ VTI Ao para predecir mortalidad cardiaca y éste fue 0.1886, con un AUC de 0.7455.

No analizamos variables predictoras de muerte súbita, por haber presentado tan solo dos eventos de este tipo en nuestra cohorte de pacientes.

Analizamos si el score predictor de evento global era un buen sistema predictor para mortalidad cardiaca y encontramos que por cada unidad que aumentaba la puntuación en el score aumentaba un 56% el riesgo de mortalidad cardiaca (OR 1,568(1,007-2441; p = 0,0463).

IV.3 VARIABLES PREDICTORAS DE INDICACIÓN DE RECAMBIO VALVULAR AÓRTICO

Siguiendo con la exposición de nuestros resultados, abordamos el análisis de las variables predictoras de indicación de recambio valvular aórtico, para lo cual comparamos a los pacientes que permanecieron asintomáticos y sin indicación de recambio valvular aórtico al final del seguimiento, frente a los pacientes que habían requerido recambio (n=75). En este último grupo incluimos a los 65 pacientes en los que se había realizado el recambio valvular aórtico (uno de ellos fue una prótesis percutánea), a los 4 que estaban en lista de espera quirúrgica en el momento de finalizar el seguimiento y a los 6 pacientes previamente comentados en los que a pesar de haberse establecido la indicación por presencia de síntomas no fueron operados porque fallecieron antes de poder ser intervenidos. Para este análisis excluimos a los pacientes que habían fallecido por una causa no cardíaca (sepsis, ACV, neoplasias....) y sin indicación de operarse.

Con respecto a las indicaciones del recambio valvular aórtico en 66 pacientes se indicó por presencia de síntomas, 6 pacientes se operaron por rápida progresión, un paciente porque a pesar de estar asintomático precisaba ser intervenido para someterse a otra intervención no cardíaca de alto riesgo, otro paciente por necesidad de revascularización coronaria quirúrgica y otro de ellos porque presentó un síncope en el contexto de un bloqueo aurículo-ventricular completo y no se pudo descartar que la estenosis aórtica no estuviera implicada en el origen del síncope.

Los pacientes con indicación de recambio valvular presentaron una mayor prevalencia de diabetes mellitus (28% vs 0%; $p=0.0023$) y una mayor prevalencia de clase funcional avanzada (pacientes en clase III: (44% vs 0%) y en clase IV (5.33% vs 0%; $p < 0.0001$) (Ver tabla 21).

ANÁLISIS UNIVARIABLE	N (%)	Indicación de recambio valvular aórtico		p-valor
		No N (%)	Sí N (%)	
Total	100	25 (25.00)	75 (75.00)	
Tiempo de seguimiento (días)	680(295-1121)	938(727-14109)	517(214-9359)	0,0020
<i><u>Datos sociodemográficos</u></i>				
Sexo (Hombre)	61 (61.00)	15 (60.00)	46 (61.33)	0.9058
Edad (años)*	73.25 (9.13)	74.84 (9.28)	72.72 (9.08)	0.1330
<i><u>Datos clínicos</u></i>				
Hipertensión	83 (83.00)	19 (76.00)	64 (85.33)	0.3566
Diabetes	21 (21.00)	0 (0)	21 (28.00)	0,0029
Dislipemia	65 (65.00)	15 (60.00)	50 (66.67)	0.5450
Tabaquismo				0.6394
- No fumador	65 (65.66)	18 (72.00)	47 (63.51)	
- Sí fumador	7 (7.07)	2 (8.00)	5 (6.76)	
- Ex fumador	27 (27.27)	5 (20.00)	22 (29.73)	
PAS (mmHg)*	140.52 (20.79)	141.84 (23.17)	140.18 (20.29)	0.7664
PAD (mmHg)*	78.29 (10.64)	77.11 (12.62)	78.60 (10.14)	0.5007
Peso (kg)*	75.58 (12.04)	74.44 (9.61)	75.96 (12.78)	0.6963
Talla (cm)*	163.21 (8.39)	162.24 (8.08)	163.53 (8.52)	0.5741
IMC (kg/m²)*	28.33 (3.54)	28.28 (3.02)	28.34 (3.72)	0.7989
Fibrilación auricular	11 (11.00)	4 (16.00)	7 (9.33)	0.4600

Tabla 21. Análisis univariable de indicación de recambio valvular aórtico. *Resultados mostrados como media (desviación estándar). †Resultados como mediana [Rango intercuartil]. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, IMC: índice de masa corporal,

En relación a los parámetros ecocardiográficos (ver tabla 22), los pacientes con indicación de recambio valvular presentaron un VMaxAo (4.36 (0.42) m/s vs 4.03 (0.43) m/s; p= 0.0013) y un gradiente medio significativamente mayores (46.7 (10.36) mmHg vs 38.04 (8.67) mmHg; p= 0.0002) y una relación VTI TSVI/ VTI Ao (0.24 (0.06) vs 0.27 (0.04); p=0.0129), un área valvular aórtica (0.77 (0.19) cm² vs 0.86 (0.11) cm²; p= 0.0376) y un área valvular indexada (0.43 (0.10) cm²/m² vs 0.49 (0.07) cm²/m²; p= 0.0062) significativamente inferiores. El gradiente neto (61.03 (14.05) mmHg vs 48.13 (11.52) mmHg, p<0.0001) y la masa ventricular izquierda también fueron significativamente superiores en los pacientes con indicación de recambio valvular (155.41 (36.38) g/m² vs 136.33 (28.63) g/m²; p=0.0393).

Con respecto a los parámetros ecocardiográficos no convencionales, observamos que los pacientes con indicación de recambio valvular presentaron un IPE significativamente menor (0.49(0.13) cm²/m² vs 0.58(0.10) cm²/m²; p= 0.0021), un

SWL significativamente mayor (25.00(4.83) vs 21.43 (4.65)%; p =0.0040), una resistencia valvular significativamente mayor (266.26(92.92) dinas.s.cm⁻⁵ vs 202.51(37.08) dinas.s.cm⁻⁵; p=0.0010) y una ZVAo simplificada significativamente mayor (4.28 (1.25) mmHgml⁻¹m² vs 3.23 (1.66) mmHgml⁻¹m²; p=0.0106).

ANÁLISIS UNIVARIABLE	N (%)	Indicación de recambio valvular aórtico		p-valor
		No N (%)	Sí N (%)	
Total	100	25 (25.00)	75 (75.00)	
<u>Datos ecocardiográficos</u>				
Morfología				0.2266
-tricuspide	79 (79.00)	20 (80.00)	59 (78.67)	
- bicúspide	15 (15.00)	2 (8.00)	13 (17.33)	
- indefinido	6 (6.00)	3 (12.00)	3 (4.00)	
VMaxAo (m/s)*	4.28 (0.45)	4.03 (0.43)	4.36 (0.42)	0.0013
Gradiente medio (mmHg)*	44.54 (10.61)	38.04 (8.67)	46.71 (10.36)	0.0002
Gradiente neto (mmHg)	57.81 (14.54)	48.13 (11.52)	61.03 (14.05)	<0.0001
VTI TSVI/ VTI Ao*	0.25 (0.06)	0.27 (0.04)	0.24 (0.06)	0.0129
Vol sist.(ml)*	81.59 (16.04)	83.32 (15.47)	81.01 (16.29)	0.5992
AVAo (cm²)*	0.80 (0.17)	0.86 (0.11)	0.77 (0.19)	0.0376
AVAo SC (cm²/m²)*	0.44 (0.10)	0.49 (0.07)	0.43 (0.10)	0.0062
FE(%)*	69.71 (8.58)	72.32 (8.00)	68.84 (8.64)	0.0776
Masa index (g/m²)*	150.69 (35.46)	136.33 (28.63)	155.41 (36.38)	0.0393
SWL (%)*	24.26 (4.98)	21.43 (4.65)	25.00 (4.83)	0.0040
RVAo (dinas.s.cm-5)*	250.32 (86.93)	202.51 (37.08)	266.26 (92.92)	0.0010
IPE(cm²/m²)*	0.51 (0.13)	0.58 (0.10)	0.49 (0.13)	0.0021
ZVAo (mmHgml⁻¹m²)*	3.35 (1.25)	2.77 (1.64)	3.54 (1.02)	0.0521
ZVAo simpl. (mmHgml⁻¹m²)*	4.02 (1.43)	3.23 (1.66)	4.28 (1.25)	0.0106
E/A*	1.04 (0.93)	1.13 (1.07)	1.02 (0.89)	0.3827
E/e’*	0.18 (0.07)	0.16 (0.05)	0.18 (0.08)	0.2521
DTE(mseg)*	258.70 (73.58)	274 (96.20)	253.60 (64.31)	0.5239
Volumen AI (ml/m²)*	36.43 (17.16)	42.32 (22.79)	34.46 (14.48)	0.1406
Grad VD-AD(mmHg)*	25.78 (9.48)	24.36 (7.42)	26.31 (10.13)	0.7249
<u>Parámetros analíticos:</u>				
NT-proBNP(pg/ml)†	347 [153-820]	256 [112-382]	404 [160-1001]	0.0307

Tabla 22. Análisis univariable de indicación de recambio valvular aórtico. *Resultados mostrados como media (desviación estándar). †Resultados como mediana [Rango intercuartil]. VMaxAo: velocidad máxima aórtica, AVAo: área valvular aórtica, AVAo/SC: área valvular aórtica indexada para superficie corporal, FRP: fenómeno de recuperación de presiones, VTI TSVI / VTI Ao: relación entre la integral velocidad tiempo del flujo en el tracto de salida y la integral velocidad tiempo a nivel de la válvula aórtica, FE (%): fracción de eyección, Masa index (g/m²): masa indexada del ventrículo izquierdo, SWL: stroke work loss, RVAo: resistencia valvular aórtica, IPE: índice de pérdida de energía, ZVAo: impedancia valvuloarterial, ZVAo simpl: impedancia valvuloarterial simplificada, DTE: tiempo de desaceleración, Volumen AI: volumen de aurícula izquierda, Grad VD-AD: gradiente ventrículo derecho-aurícula derecha.

La ZVAo mostró una tendencia a ser superior en los pacientes con indicación de recambio valvular (3.54 (1.02) mmHgml⁻¹m² vs. 2.77 (1.64) mmHgml⁻¹m²; p= 0.0521) y la FE mostró una tendencia a ser significativamente inferior en los pacientes que cumplieron este “endpoint” (68.84%(8.64) vs 72.32%(8.00); p=0.0776), siendo conservada en ambos grupos de pacientes. Sin embargo en ninguno de estos dos casos se alcanzó la significación estadística.

No hubo diferencias en cuanto, al volumen sistólico, a la presión arterial pulmonar sistólica (calculado a partir del gradiente VD –AD) ni parámetros de función diastólica (E/A, E/e’, DTE ni volumen de aurícula izquierda).

El NTproBNP también fue significativamente mayor en los pacientes con indicación de recambio valvular (404 [160-1001] pg/ml vs 256 [112-382] pg/ml; p=0.0307), sin embargo hubo un gran solapamiento entre los valores de ambos grupos. No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a los valores de creatinina.

En el análisis multivariable (ver tabla 23) encontramos que el gradiente medio aórtico y el IPE fueron variables predictoras independientes de indicación de recambio valvular aórtico. Para cada aumento de una unidad (1mmHg) de gradiente medio aumentó el riesgo de indicarse el recambio valvular aórtico en un 10% y el mejor punto de corte de gradiente medio aórtico para predecir recambio valvular aórtico fue 46,44mmHg (AUC 0,687). Por otro lado los pacientes con un IPE ≤0,52 cm²/m² (mejor punto de corte para predecir indicación de recambio valvular en nuestro grupo de pacientes) tuvieron casi 3 veces más riesgo de ser intervenidos que los pacientes con un IPE > 0,52 cm²/m². El área bajo la curva del modelo multivariante predictor de indicación de recambio valvular aórtico fue de 0.776.

ANÁLISIS MULTIVARIABLE	β (e.e.)	OR (IC 95%)	P-valor
Intercept	-3.58 (1.46)		0.0145
Gradiente medio (mmHg)	0.10 (0.04)	1.105 (1.029 – 1.187)	0.0062
IPE (≤0.52 cm²/m² vs. >0.52)	1.08 (0.54)	2.953 (1.026 – 8.497)	0.0447
AUC (IC 95%) /HL		0.776 (0.669 – 0.882) /0.8446	

Tabla 23. Análisis multivariable para indicación de recambio valvular aórtico .IPE: índice de pérdida de energía.

Además, analizamos si había variables predictoras de indicación de recambio valvular aórtico a más corto plazo, concretamente a los 6, 12 y 18 meses respectivamente. A continuación se muestran los análisis univariable y multivariable para cada uno de los intervalos de tiempo.

En el análisis univariable de variables predictoras de indicación de recambio valvular aórtico a los 6 meses ninguna variable clínica resultó estadísticamente significativa, aunque el tabaquismo mostró una tendencia (% de fumadores entre los pacientes con indicación de intervención 18,75% vs 4,3% en los no intervenidos; $p=0,12$).

Con respecto a las variables ecocardiográficas (Ver tabla 24), sí que encontramos diferencias estadísticamente significativas: los pacientes con indicación de intervención a los 6 meses presentaron una velocidad aórtica mayor (VMaxAo 4.53 (0.46) m/s vs 4.26 (0.45) m/s; $p=0.0312$), un gradiente medio aórtico mayor (51.81 (11.7) mmHg vs 43.70 (10.0) mmHg; $p=0.0089$) y un gradiente neto mayor (69,32 (14,58) mmHg vs 56,84(14,46) mmHg; $p=0.0036$). El área valvular aórtica indexada para la superficie corporal mostró una tendencia a ser menor en los pacientes en los que se indicó recambio valvular a los 6 meses, sin llegar a alcanzar la significación estadística (0.40 (0.09) cm^2/m^2 vs 0.45 (0.10) cm^2/m^2 ; $p=0.0949$). Algunas variables ecocardiográficas no convencionales también mostraron significación estadística, así los pacientes con indicación de recambio valvular a los 6 meses presentaron una resistencia valvular aórtica mayor (293.6 (93.9) dinas.s.cm^{-5} vs 246.0(83.8) dinas.s.cm^{-5} ; $p=0.0382$) y un índice de pérdida de energía menor 0.44(0.10) cm^2/m^2 vs 0.52(0.14) cm^2/m^2 ; $p=0.0303$). Estos pacientes también presentaron una masa ventricular izquierda indexada para su superficie corporal significativamente mayor (178.7 (47.7) g/m^2 vs 147.6 (34.9) g/m^2 ; $p=0.0111$). Ninguna variable analítica mostró significación estadística.

ANÁLISIS UNIVARIABLE: INDICACIÓN DE RECAMBIO VALVULAR A LOS 6M

Total	No N (%)	Sí N (%)	p-valor
110	94 (85.45)	16 (14.55)	
Datos ecocardiográficos			
VMaxAo (m/s)*	4.26 (0.45)	4.53 (0.46)	0.0312
Gradiente medio (mmHg)*	43.70 (10.0)	51.81 (11.7)	0.0089
Gradiente neto (mmHg)*	56.84 (14.46)	69.32 (14.58)	0.0036
AVAo/SC (cm²/m²)*	0.45 (0.10)	0.40 (0.09)	0.0949
Masa index (g/m²)*	47.6 (34.9)	178.7 (47.7)	0.0111
SWL (%)*	23.96 (4.65)	26.95 (6.04)	0.0921
RVAo (dinas.s.cm⁻⁵)*	246.0 (83.8)	293.6 (93.9)	0.0382
IPE (cm²/m²)*	0.52 (0.14)	0.44 (0.10)	0.0303

Tabla 24. Análisis univariado de indicación de recambio valvular aórtico a los 6 meses. Se muestran solo las variables estadísticamente significativas y las que mostraron tendencia. *Resultados mostrados como media (desviación estándar). IMC: índice de masa corporal, VMaxAo: velocidad máxima aórtica, AVAo/SC: área valvular aórtica indexada para superficie corporal, Masa index (g/m²): masa indexada del ventrículo izquierdo, SWL: stroke work loss, RVAo: resistencia valvular aórtica, IPE: índice de pérdida de energía.

En el análisis multivariado (ver tabla 25) el gradiente medio y el tabaquismo se mostraron como variables predictoras independientes de indicación de recambio valvular aórtico a los 6 meses. El hecho de ser fumador supuso casi 8 veces más riesgo de recambio valvular aórtico con respecto a no ser fumador y para cada unidad (1mmHg) de aumento de gradiente medio aórtico aumentó un 8% el riesgo de recambio valvular a los 6 meses. El área bajo la curva de este modelo fue de 0,786.

ANÁLISIS MULTIVARIABLE 6M	β (e.e.)	OR (IC 95%)	p-valor
Intercept	-5.78 (1.47)		<0.0001
Gradiente medio(mmHg)	0.08 (0.03)	1.083 (1.026 – 1.143)	0.0037
Tabaquismo			
Fumador vs. no fumador	2.07 (0.94)	7.889 (1.240 – 50.209)	0.0287
Exfumador vs. no fumador	-0.17 (0.74)	0.841 (0.197 – 3.580)	0.8145
AUC (IC 95%) /HL		0.786 (0.669 – 0.903) /0.0884	

Tabla 25 Análisis multivariado de indicación de recambio valvular aórtico a los 6 meses.

En el análisis univariado de variables predictoras de indicación de recambio valvular a los 12 meses (ver tabla 26) encontramos que entre los pacientes que cumplieron este evento hubo una tendencia a haber más mujeres (50% vs 66%; p=0,14). Estos pacientes presentaron además una velocidad aórtica máxima significativamente mayor (4.46 (0.43) m/s vs 4.24 (0.44) m/s; p=0.0346) y un gradiente medio aórtico

(49.04 (11.22) mmHg vs 43.35 (9.97) mmHg; p=0.0255) y un gradiente neto aórtico (51,58(12,5) mmHg vs 43.35 (9.97) mmHg; p=0,0051) significativamente mayores.

ANÁLISIS UNIVARIABLE: INDICACIÓN DE RECAMBIO VALVULAR A LOS 12M

Total	IQ No N (%)	IQ Sí N (%)	p-valor
105	79 (75%)	26 (25%)	
<u>Parámetros clínicos</u>			
Sexo (hombre)	52 (65.82)	13 (50.00)	0.1496
<u>Parámetros ecocardiográficos</u>			
VMaxAo (m/s)*	4.24 (0.44)	4.46 (0.43)	0.0346
Gradiente medio (mmHg)*	43.35 (9.97)	49.04 (11.22)	0.0255
Gradiente Neto (mmHg)*	43,89(12,7)	51,58(12,5)	0,0051
AVAo (cm²)*	0.81 (0.17)	0.72 (0.18)	0.0457
AVAo/SC(cm²/m²)*	0.45 (0.09)	0.40 (0.10)	0.0199
Masa index(g/m²)*	147.3 (35.6)	167.7 (44.8)	0.0444
RVAo(dinas.s.cm⁻⁵) *	241.5 (81.2)	291.3 (94.7)	0.0116
IPE (cm²/m²)*	0.52 (0.13)	0.45 (0.12)	0.0067
ZVAo(mmHgml⁻¹m²)*	4.55 (1.29)	4.91 (1.10)	0.0679
ZVAo simpl (mmHgml⁻¹m²)	3,92(1,42)	4,58(1,03)	0,0181
<u>Parámetros analíticos</u>			
NTproBNP (pg/ml) †	320(150-620)	780(230-1270)	0,0212

Tabla 26. Análisis univariable de indicación de recambio valvular aórtico (IQ) a los 12 meses (se muestran las variables significativas y con tendencia). *Resultados mostrados como media (desviación estándar). †Resultados como mediana [Rango intercuartil]. VMaxAo: velocidad máxima aórtica, AVAo: área valvular aórtica, AVAo/SC: área valvular aórtica indexada para superficie corporal, Masa index (g/m²): masa indexada del ventrículo izquierdo, RVAo: resistencia valvular aórtica, IPE: índice de pérdida de energía, ZVAo: impedancia valvuloarterial, ZVAo simpl: impedancia valvuloarterial simplificada.

Los pacientes con indicación de ser intervenidos también presentaron un área valvular (0.72 (0.18) cm² vs 0.81 (0.17) cm²; p=0.0457) y un área valvular aórtica indexada para superficie corporal significativamente menores (0.40 (0.10) cm² /m² vs 0.45 (0.09) cm² /m²; p=0.0199).

Con respecto a los parámetros ecocardiográficos no convencionales cabe destacar que los pacientes que cumplieron este “endpoint” a los 12 meses presentaron una resistencia valvular aórtica significativamente mayor (291.3(94.7) dinas.s.cm⁻⁵ vs 241.5(81.2) dinas.s.cm⁻⁵; p=0.0116), un índice de pérdida de energía significativamente

menor (0.45(0.12) cm^2/m^2 vs 0.52(0.13) cm^2/m^2 ; $p=0.0067$) y una ZVAo simplificada significativamente mayor (4,58(1,03) $\text{mmHgml}^{-1}\text{m}^2$ vs 3,92(1,42) $\text{mmHgml}^{-1}\text{m}^2$; $p=0,0181$). La impedancia valvular aórtica (ZVAo) mostró una tendencia a ser mayor en los pacientes que precisaron recambio valvular aórtico a los 12 meses, sin alcanzar la significación estadística.

Por otro lado, resaltar que los pacientes con indicación de intervención a los 12 meses también presentaron una hipertrofia ventricular izquierda significativamente mayor (167.7 (44.8) g/m^2 vs 147.3 (35.6) g/m^2 ; $p=0.0444$) que los que no precisaron operarse. No hubo diferencias en cuanto a los valores de NTproBNP (237.3 (78.0) pg/ml vs 266.4 (69.3) pg/ml ; $p=0.2105$)

En el análisis multivariable de indicación de recambio valvular aórtico a los 12 meses, (ver tabla 27) la única variable con valor pronóstico independiente fue el índice de pérdida de energía, con un AUC aceptable (0,663).

ANÁLISIS	β (e.e.)	OR (IC 95%)	p-valor
MULTIVARIABLE 12M			
Intercept	1.19 (0.94)		0.2087
IPE cm^2/m^2(*0.01u)	-0.05 (0.02)	0.954 (0.919 – 0.992)	0.0164
AUC (IC 95%) /HL		0.663 (0.538 – 0.788) /0.7940	

Tabla 27. Análisis multivariable para indicación de recambio valvular aórtico a los 12 meses. IPE: índice de pérdida de energía

En el análisis univariable de variables predictoras de indicación de recambio valvular aórtico a los 18 meses (ver tabla 28) observamos una tendencia a que los pacientes que cumplieron este evento fueran más frecuentemente diabéticos (32% vs 19%; $p=0.16$). No hallamos otras diferencias en cuanto a parámetros clínicos. Además, estos pacientes mostraron parámetros consistentes con estenosis aórticas más severas. Esto es, presentaron una velocidad aórtica máxima (4.42(0.41) m/s vs 4.21(0.43) m/s ; $p=0.0371$), un gradiente medio aórtico (47.58(10.3) mmHg vs 42.76(9.42) mmHg ; $p=0.0392$) y un gradiente neto (63,94(14,0) mmHg vs 55,13(13,86) mmHg ; $p=0.0065$) significativamente superiores y un área valvular aórtica indexada para superficie corporal significativamente menor (0.41(0.10) cm^2/m^2 vs 0.45(0.09) cm^2/m^2 ; $p=0.0250$). Asimismo presentaron un índice de pérdida de energía significativamente menor (0.47(0.13) cm^2/m^2 vs 0.53(0.12) cm^2/m^2 ; $p=0.0114$), una resistencia valvular aórtica

significativamente mayor (276.3(95.7) dinas.s.cm⁻⁵ vs 236.7(71.9) dinas.s.cm⁻⁵); p=0.0441) y una tendencia a presentar niveles más elevados de ZVAo (4,85(1,18) mmHg.ml⁻¹.m² vs 4,5(1,25) mmHg.ml⁻¹.m² ; p =0,0914) y de NTproBNP (550[210-1240] pg/ml vs 320 [150-540] pg/ml; p=0.0508).

ANÁLISIS UNIVARIABLE: INDICACIÓN DE RECAMBIO VALVULAR A LOS 18M			
Total	No N (%)	Sí N (%)	p-valor
100	62 (62%)	38 (38%)	
<u>Parámetros clínicos</u>			
DM	12 (19.35)	12 (31.58)	0.1647
<u>Parámetros ecocardiográficos</u>			
VMaxAo (m/s)*	4.21 (0.43)	4.42 (0.41)	0.0371
Gradiente medio(mmHg)*	42.76 (9.42)	47.58 (10.3)	0.0392
Gradiente Neto(mmHg)*	55.13 (13.86)	63.94 (14.09)	0.0065
AVAo/SC(cm²/m²)*	0.45 (0.09)	0.41 (0.10)	0.0250
RVAo (dinas.s.cm⁻⁵) *	236.7 (71.9)	276.3 (95.7)	0.0441
IPE (cm²/m²)*	0.53 (0.12)	0.47 (0.13)	0.0114
ZVAo (mmHg.ml⁻¹.m²)*	4.50 (1.25)	4.85 (1.18)	0.0914
<u>Parámetros analíticos</u>			
NTproBNP (pg/ml) †	320 [150-540]	550 [210-1240]	0.0508

Tabla 28. Análisis univariable de indicación de recambio valvular aórtico a los 18 meses (se muestran solo las variables significativas y con tendencia). *Resultados mostrados como media (desviación estándar). †Resultados como mediana [Rango intercuartil]. DM: diabetes mellitus, VMaxAo: velocidad máxima aórtica, AVAo/SC: área valvular aórtica indexada para superficie corporal, Masa index (g/m²): masa indexada del ventrículo izquierdo, RVAo: resistencia valvular aórtica, IPE: índice de pérdida de energía, ZVAo: impedancia valvuloarterial

En el análisis multivariable (ver tabla 29), la única variable predictora independiente de indicación de recambio valvular a los 18 meses fue la velocidad aórtica máxima. De tal forma que para cada unidad de aumento de (1m/s) los pacientes presentaron 3 veces más riesgo de recambio valvular aórtico.

.	β (e.e.)	OR (IC 95%)	p-valor
Intercept	-5.53 (2.22)		0.0127
VMaxAo (m/s)	1.17 (0.51)	3.219 (1.184 – 8.757)	0.0220
AUC (IC 95%) /HL		0.625 (0.514 – 0.736) /0.6048	

Tabla 29. Análisis multivariable para indicación de recambio valvular aórtico a los 18 meses. VMaxAo: velocidad máxima aórtica

IV. 4 VARIABLES PREDICTORAS DE EVENTO CARDIACO

Cuando realizamos el análisis de las diferentes variables predictoras de evento cardiaco (muerte cardiaca y/o indicación de recambio valvular aórtico) observamos que a lo largo del seguimiento, 77 pacientes habían cumplido este evento. En el análisis univariante (Ver tabla 30), no observamos diferencias en los parámetros clínicos entre los pacientes con y sin evento cardiaco, salvo por la aparición de síntomas.

ANÁLISIS UNIVARIABLE	N (%)	Evento cardiaco		p-valor
		No N (%)	Sí N (%)	
Total	111	34 (30.63)	77 (69.37)	
Tiempo de seguimiento días)	678(310-1114)	67(666-1232)	530(216-917)	0,0039
<i><u>Datos sociodemográficos</u></i>				
Sexo (Hombre)	69 (62.16)	22 (64.71)	47 (61.04)	0.7135
Edad*	73.66 (8.95)	75.09 (8.37)	73.03 (9.18)	0.1486
<i><u>Datos clínicos</u></i>				
Hipertensión	93 (83.78)	27 (79.41)	66 (85.71)	0.4063
Diabetes	28 (25.23)	6 (17.65)	22 (28.57)	0.2219
Dislipemia	72 (64.86)	20 (58.82)	52 (67.53)	0.3756
Tabaquismo				0.8356
- No fumador	72 (65.45)	24 (70.59)	48 (63.16)	
- Sí fumador	7 (6.36)	2 (5.88)	5 (6.58)	
- Ex fumador	31 (28.18)	8 (23.53)	23 (30.26)	
PAS(mmHg)*	140.17 (20.75)	140.71 (22.88)	139.97 (20.05)	0.8722
PAD(mmHg)*	77.65 (10.63)	75.71 (11.92)	78.37 (10.10)	0.2134
Peso(kg)*	75.86 (12.35)	75.56 (11.85)	75.99 (12.64)	0.7806
Talla(cm)*	163.38 (8.34)	162.94 (7.89)	163.57 (8.57)	0.7805
IMC(kg/m²)*	28.38 (3.75)	28.47 (3.96)	28.34 (3.68)	0.8328
Aparición de síntomas (Sí)	69 (62.16)	4 (11.76)	65 (84.42)	<0.0001
Fibrilación auricular	12 (10.81)	5 (14.71)	7 (9.09)	0.5078

Tabla30. Análisis univariable de evento cardiaco (muerte cardiaca y/o indicación de recambio valvular aórtico) *Resultados mostrados como media (desviación estándar). †Resultados como mediana [Rango intercuartil],. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, IMC: índice de masa corporal.

Con respecto a los parámetros ecocardiográficos (Ver tabla 31), los pacientes que sufrieron evento cardiaco presentaron: una velocidad aórtica máxima (4.37(0.42) m/s vs 4.14(0.50) m/s; p=0.006), un gradiente medio aórtico (46.77(10.29) mmHg vs 40.50(10.08) mmHg; p=0.0035) y un gradiente neto (60.99(13.91) mmHg vs 51.64(14.84) mmHg; p=0,0011) significativamente mayores y una relación de VTI

TSVI/VTI Ao (0.24 (0.06) vs 0.26 (0.05); p=0.0151), un área valvular (0.77 (0.19)cm² vs 0.85(0.14) cm²; p=0.0480) y un área valvular indexada para superficie corporal (0.42(0.10) cm²/m² vs 0.47(0.08) cm²/m²; p=0.0160) significativamente menores.

ANÁLISIS UNIVARIABLE	N (%)	Evento cardiaco		p-valor
		No N (%)	Sí N (%)	
Total	111	34 (30.63)	77 (69.37)	
<u>Datos ecocardiográficos:</u>				
Vol AI(ml/m²)*	36.97 (17.40)	42.86 (22.01)	34.37 (14.33)	0.0476
Morfología VAo				0.1973
-Tricúspide	88 (79.28)	28 (82.35)	60 (77.92)	
-Bicúspide	15 (13.51)	2 (5.88)	13 (16.88)	
- No diferenciado	8 (7.21)	4 (11.76)	4 (5.19)	
VMaxAo(m/s)*	4.30 (0.45)	4.14 (0.50)	4.37 (0.42)	0.0096
Gradiente medio(mmHg)*	44.85 (10.58)	40.50 (10.08)	46.77 (10.29)	0.0035
Gradiente neto(mmHg)*	58.12 (14.78)	51.64 (14.84)	60.99 (13.91)	0.0011
VTI TSVI/ VTI Ao*	0.24 (0.06)	0.26 (0.05)	0.24 (0.06)	0.0151
Vol sist.(ml)*	81.47 (15.82)	83.29 (14.96)	80.66 (16.22)	0.4237
AVAo(cm²)*	0.79 (0.18)	0.85 (0.14)	0.77 (0.19)	0.0480
AVAo /SC(cm²/m²)*	0.44 (0.10)	0.47 (0.08)	0.42 (0.10)	0.0160
FE (%)*	69.34 (9.23)	71.65 (8.59)	68.32 (9.37)	0.0647
Masa index(g/m²)*	151.64 (38.31)	143.36 (42.19)	155.32 (36.14)	0.0727
SWL(%)*	24.43 (4.98)	22.77 (5.19)	25.05 (4.79)	0.0474
RVAo(dinas.s.cm⁻⁵)*	252.26 (86.42)	217.07 (58.87)	267.80 (92.22)	0.0041
IPE(cm²/m²)*	0.51 (0.13)	0.56 (0.12)	0.49 (0.13)	0.0083
ZVAo(mmHgml⁻¹m²)*	4.61 (1.24)	4.29 (1.02)	4.73 (1.29)	0.1668
ZVAo simpl(mmHgml⁻¹m²)*	4.29 (1.10)	4.05 (0.93)	4.39 (1.15)	0.2614
E/A*	1.02 (0.89)	1.03 (0.93)	1.01 (0.88)	0.6653
E/e[*]	0.18 (0.07)	0.15 (0.05)	0.18 (0.08)	0.1492
DTE(mseg)*	262.15 (73.85)	281.64 (88.63)	253.80 (65.41)	0.1419
Volumen AI (ml/m²)	36.97 (17.40)	42.86 (22.01)	34.37 (14.33)	0.0476
Grad VD-AD(mmHg)*	25.87 (9.28)	24.97 (7.29)	26.31 (10.13)	0.9248
<u>Parámetros analíticos:</u>				
NT-proBNP†	362 [185-875]	264 [185-402]	422 [179-1015]	0.0791
Creatinina	0.96 (0.29)	0.94 (0.26)	0.97 (0.30)	0.7034

Tabla 31. Análisis univariable de evento cardiaco (muerte cardiaca y/o indicación de recambio valvular aórtico)
 *Resultados mostrados como media (desviación estándar). †Resultados como mediana [Rango intercuartil],
 VMaxAo: velocidad máxima aórtica, AVAo: área valvular aórtica, AVAo/SC : área valvular aórtica indexada para superficie corporal, VTI TSVI / VTI Ao: relación entre la integral velocidad tiempo del flujo en el tracto de salida y la integral velocidad tiempo a nivel de la válvula aórtica, FE(%): fracción de eyección, Masa index (g/m²): masa indexada del ventrículo izquierdo, SWL: stroke work loss, RVAo : resistencia valvular aórtica, IPE: índice de pérdida de energía, ZVAo: impedancia valvuloarterial, ZVAo simpl: impedancia valvuloarterial simplificada, DTE: tiempo de desaceleración, Voumen AI: volumen de aurícula izquierda, Grad VD-AD: gradiente ventrículo derecho- aurícula derecha

Los pacientes con evento cardiaco a lo largo del seguimiento también presentaron una resistencia valvular aórtica significativamente mayor (267.80 (92.22))

dinas.s.cm⁻⁵ vs 217,07(58.87) dinas.s.cm⁻⁵; p=0.0041), un índice de pérdida de energía significativamente menor (0.49 (0.13) cm²/m² vs 0.56 (0.12) cm²/m²; p=0.0083), un SWL significativamente mayor (25,05 (4.79) % vs 22,77 (5.19) %; p=0.0474). No encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la ZVAo ni a la ZVAo simplificada.

Con respecto a los parámetros de función diastólica, ambos grupos de pacientes presentaron una E/e' media ≥ 15 . Los pacientes con evento cardiaco a lo largo del seguimiento presentaron una tendencia a tener una E/e' mayor (18 vs 15; p= 0,1492).

En relación a los parámetros analíticos, cabe destacar que los pacientes que tuvieron indicación de recambio valvular aórtico presentaron una tendencia a tener valores más elevados de NTproBNP (422 [179-1015] vs 264 [185-402]; p=0.0791) y no hubo diferencias en cuanto a los valores de creatinina entre los pacientes con y sin indicación de recambio valvular aórtico.

El IPE fue el único parámetro con valor pronóstico independiente para evento cardiaco en el análisis multivariable (Ver tabla 32).

Evento cardiaco	β (e.e.)	OR (IC 95%)	p-valor
Intercepto	3.27 (0.94)		0.0005
IPE (x 0.01u)	-0.05 (0.02)	0.954 (0.923 – 0.987)	0.0059
AUC (IC 95%) /p-HL		0.658 (0.552 – 0.763) /0.1208	

Tabla 32. Análisis multivariable de evento cardiaco (muerte cardiaca y/o indicación de recambio valvular).

Dado que el IPE resultó ser el único parámetro con valor pronóstico independiente para evento cardiaco, y a pesar de que el AUC fue modesto (0.658) quisimos explorar más esta variable. En la siguiente tabla (Ver tabla 33) se muestran los mejores puntos de corte del parámetro IPE para predecir los diferentes tipos de evento (muerte por cualquier causa, muerte cardiaca, indicación de recambio valvular, evento global y evento cardiaco), observándose que los AUC fueron nuevamente modestos. Un valor de IPE $\leq 0,52$ cm²/m² fue nuestro mejor punto de corte para evento global, evento cardiaco e indicación de recambio valvular aórtico. Los valores para mortalidad por

cualquier causa y mortalidad cardiaca fueron menores: 0,49 cm²/m² y 0,41 cm²/m² respectivamente.

	IPE (cm ² /m ²)	AUC
Éxito por cualquier causa	0.4952	0.6691
Indicación recambio valv. aórtico	0.5232	0.6282
Evento global	0.5296	0.6944
Éxito cardiaco	0.4091	0.7286
Evento cardiaco	0.5262	0.6382

Tabla 33. Puntos de corte para el IPE para predecir diferentes tipos de evento.

En la siguiente tabla (ver tabla 34) se puede observar el análisis univariable de los pacientes clasificados según su IPE (IPE ≤0,52 cm²/m² vs IPE > 0,52 cm²/m²). Los pacientes con un IPE ≤0,52 cm²/m², presentaron un IPE medio de 0.42 cm²/m² (0.08) y los pacientes con un IPE > 0,52 cm²/m², presentaron un IPE de 0.63 cm²/m² (0.08); p<0.0001. No hubo diferencias en los parámetros clínicos entre ambos grupos.

	N (%)	IPE		p-valor
		≤0.52 cm ² /m ² N (%)	>0.52 cm ² /m ² N (%)	
Total	111	63 (56.76)	48 (43.24)	
<i>Datos sociodemográficos</i>				
Sexo (Hombre)	69 (62.16)	35 (55.56)	34 (70.83)	0.1001
Edad (años)*	73.66 (8.95)	73.29 (9.77)	74.15 (7.83)	0.7476
<i>Datos clínicos</i>				
Hipertensión	93 (83.78)	54 (85.71)	39 (81.25)	0.5273
Diabetes	28 (25.23)	17 (26.98)	11 (22.92)	0.6250
Dislipemia	72 (64.86)	41 (65.08)	31 (64.58)	0.9567
Tabaquismo				0.5930
- No fumador	72 (65.45)	39 (61.90)	33 (70.21)	
- Sí fumador	7 (6.36)	5 (7.94)	2 (4.26)	
- Ex fumador	31 (28.18)	19 (30.16)	12 (25.53)	
PAS (mmHg)*	140.17 (20.75)	142.45 (20.23)	137.00 (21.28)	0.1166
PAD (mmHg)*	77.65 (10.63)	79.62 (9.98)	74.91 (11.01)	0.0241
Peso (kg)*	75.86 (12.35)	77.47 (13.40)	73.75 (10.59)	0.2640
Talla (cm)*	163.38 (8.34)	164.90 (8.39)	161.38 (7.90)	0.0448
IMC (kg/m²)*	28.38 (3.75)	28.46 (4.13)	28.28 (3.22)	0.8817
Fibrilación auricular	12 (10.81)	7 (11.11)	5 (10.42)	0.9071

Tabla 34. Diferencias entre los grupos clasificados mediante su valor IPE (IPE ≤0,52 cm²/m² vs IPE > 0,52 cm²/m²). *Resultados mostrados como media (desviación estándar). †Resultados como mediana [Rango intercuartil]. IMC: índice de masa corporal.

	N (%)	IPE		p-valor
		≤0.52 cm ² /m ² N (%)	>0.52 cm ² /m ² N (%)	
Total	111	63 (56.76)	48 (43.24)	
<u>Parámetros ecocardiográficos</u>				
Morfología				0.3327
trivalva-	88 (79.28)	47 (74.60)	41 (85.42)	
bicúspide	15 (13.51)	11 (17.46)	4 (8.33)	
No definido	8 (7.21)	5 (7.94)	3 (6.25)	
VMaxAo(m/s)*	4.30 (0.45)	4.44 (0.43)	4.12 (0.43)	0.0002
Gradiente medio (mmHg)*	44.85 (10.58)	48.13 (10.50)	40.54 (9.13)	0.0001
Gradiente neto (mmHg)*	58.12 (14.78)	63.98 (14.05)	50.44 (12.03)	<0.0001
VTI sub AO/ VTI Ao*	0.24 (0.06)	0.22 (0.06)	0.27 (0.04)	<0.0001
Vol sist (ml)*	81.47 (15.83)	74.10 (12.57)	91.15 (14.46)	<0.0001
AVAo (cm²)*	0.79 (0.18)	0.69 (0.14)	0.93 (0.11)	<0.0001
AVAo/ SC (cm²/m²)*	0.44 (0.10)	0.37 (0.07)	0.53 (0.05)	<0.0001
FE (%)*	69.34 (9.23)	67.35 (9.81)	71.96 (7.76)	0.0151
Masa index (g/m²)*	151.64 (38.31)	157.31 (39.90)	144.67 (35.43)	0.0926
SWL (%)*	24.43 (4.98)	25.34 (5.14)	23.16 (4.51)	0.0489
RVAo (dinas.s.cm⁻⁵)*	252.26 (86.42)	297.00 (87.05)	193.53 (35.71)	<0.0001
IPE(cm²/m²)*	0.51 (0.13)	0.42 (0.08)	0.63 (0.08)	<0.0001
ZVAo(mmHgml⁻¹m²)*	4.61 (1.24)	5.27 (1.16)	3.69 (0.58)	<0.0001
ZVAosimplif.(mmHgml⁻¹m²)*	4.29 (1.10)	4.87 (1.05)	3.50 (0.54)	<0.0001
Grad VD-AD (mmHg) *	25.87 (9.28)	26.29 (9.00)	25.37 (9.68)	0.3133
E/e'*	0.18 (0.07)	0.18 (0.08)	0.17 (0.06)	0.4056
DTE(mseg)*	262.15 (73.85)	254.46 (68.93)	272.47 (79.56)	0.3922
Volumen AI(ml/m²)*	36.97 (17.40)	35.12 (16.82)	39.41 (18.01)	0.1454
<u>Parámetros analíticos:</u>				
NT-proBNP (pg/ml)†	362 [185-875]	450 [207-1050]	258 [156-501]	0.0389
Creatinina	0.96 (0.29)	0.95 (0.30)	0.97 (0.26)	0.3347
<u>VARIABLE RESPUESTA</u>				
Éxito por cualquier causa	20 (18.02)	16 (25.40)	4 (8.33)	0.0205
Éxito cardiaco	10(9,01)	9(14,29)	1 (2.08)	0.0410
Indicación de recambio valvular	75(67)	48(87,27)	27 (60)	0.0017
Evento global	86 (77.48)	56 (88.89)	30 (62.50)	0.0010
Evento cardiaco	77(69,37)	50(79,37)	27 (56,25)	0.0089

Tabla 35. Diferencias entre los grupos clasificados mediante su valor IPE (IPE ≤0,52 cm²/m² vs IPE > 0,52 cm²/m²). *Resultados mostrados como media (desviación estándar). †Resultados como mediana [Rango intercuartil]. VMaxAo: velocidad máxima aórtica, AVAo: área valvular aórtica, AVAo/SC : área valvular aórtica indexada para superficie corporal, FRP: fenómeno de recuperación de presiones, VTI TSVI / VTI Ao: relación entre la integral velocidad tiempo del flujo en el tracto de salida y la integral velocidad tiempo a nivel de la válvula aórtica, FE (%): fracción de eyección, Masa index (g/m²): masa indexada del ventrículo izquierdo, SWL: stroke work loss, RVAo : resistencia valvular aórtica, IPE: índice de pérdida de energía, ZVAo: impedancia valvuloarterial, ZVAo simpl: impedancia valvuloarterial simplificada, Grad VD-AD: gradiente ventrículo derecho- aurícula derecha, DTE: tiempo de desaceleración, volumen AI: volumen de aurícula izquierda. Evento global: indicación de recambio valvular y/o muerte por cualquier causa), Evento cardiaco (indicación de recambio valvular y/o muerte cardiaca).

Un IPE $\leq 0,52 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ discriminó bien y detectó estenosis aórticas significativamente más severas. Los pacientes con un IPE $\leq 0,52 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, presentaron parámetros tanto convencionales como no convencionales concordantes con mayor severidad (Ver tabla 35).

Además los pacientes con un IPE $\leq 0,52 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ presentaron una fracción de eyección significativamente menor (siendo preservada en ambos grupos), un volumen sistólico significativamente menor y una ZVAo, una ZVAo simplificada y un NTproBNP significativamente mayores.

Pero lo que es aún más importante, los pacientes con un IPE $\leq 0,52 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, presentaron significativamente más eventos: evento global (88.89% vs 62.50%; $p=0.0010$), evento cardíaco (79,37% vs 56,25%; $p=0,0089$), mortalidad global (25.40% vs 8.33%; $p =0.0205$), mortalidad cardíaca (14,29 % vs 2.08%; $p =0.0410$) e indicación de recambio valvular aórtico (87,27% vs 60%; $p=0,0017$).

En nuestro grupo ningún paciente presentó valores de IPE $>1,35 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (que son las cifras descritas como valores de referencia en controles sanos).

IV.5 RELEVANCIA CLÍNICA DEL FENÓMENO DE RECUPERACIÓN DE PRESIONES (FRP)

Como se ha descrito anteriormente, el fenómeno de recuperación de presiones refleja el incremento de presión tras una estenosis debido a la conversión de energía cinética en energía potencial.

El FRP medio fue de 16,16(5,26) mmHg. Estratificamos a los pacientes en base a si tenían un FRP ≥ 20 mmHg (que es lo que consideramos un FRP relevante en nuestro estudio) o un FRP < 20 mmHg. De los 111 pacientes, 25 (23%) tuvieron un FRP ≥ 20 mmHg. También clasificamos a los pacientes en base al significado funcional del FRP o % FRP/gradiente máximo y observamos que 69 pacientes (62%) presentaron un %FRP/ gradiente máximo $> 20\%$.

Analizamos la distribución de los pacientes con un FRP relevante (> 20 mmHg) y la de los pacientes con un %FRP/ gradiente máximo $> 20\%$ según el grado de severidad de la estenosis aórtica (Ver tabla 36).

	N (%)	Gradiente Máximo \bar{x} (sd)	FRP \bar{x} (sd)	Gradiente neto \bar{x} (sd)	(FRP/Grad Max)x100 \bar{x} (sd)
Total	111	74.28(15.97)	16.16 (5.26)	58.12 (14.78)	22.17 (6.80)
VMaxAo(m/s)					
<4	23 (20.72)	55.17 (6.31)	13.85 (4.26)	41.33 (7.26)	25.30 (7.91)
≥ 4 <4.5	54 (48.65)	71.15 (5.02)	15.51 (4.23)	55.64 (6.70)	21.92 (6.11)
≥ 4.5 <5	25 (22.52)	85.68 (8.17)	17.90 (6.17)	67.78 (9.04)	20.92 (6.75)
≥ 5 <5.5	8 (7.21)	108.63(6.14)	20.85 (6.99)	87.78 (9.21)	19.24 (6.46)
≥ 5.5	1 (0.90)	123.00 (-)	23.03 (-)	99.97 (-)	18.73 (-)

Tabla 36. Distribución del gradiente máximo, FRP, gradiente neto y FRP/gradiente máximo según la severidad de la estenosis aórtica. Resultados mostrados como media (desviación estándar). **p valores:** Gradiente máximo < 0.0001 , FRP =0,0105, Gradiente neto $= < 0.0001$ y (FRP/Grad Max) x 100 =0,1372

Observamos que en términos absolutos el FRP fue mayor en las estenosis aórticas más severas. Sin embargo, observamos una tendencia a la disminución de su significado funcional conforme aumentaba la severidad de la estenosis aórtica.

Ante estos hallazgos, tratamos de determinar la sensibilidad (S), la especificidad (E), el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) para

detectar pacientes con un FRP importante ($FRP > 20\text{mmHg}$ en nuestro trabajo) de cada uno de los parámetros $AA \leq 30\text{mm}$, $AVAo/AA \geq 0.20$ y de ambos parámetros juntos. Un $AVAo/AA \geq 0.20$, presentó una S del 15,2%, una E del 96%, un VPP del 92,86% y un VPN del 24,74% (Ver tabla 37). Un diámetro de aorta ascendente $\leq 30\text{mm}$, presentó una S del 40,7%, una E del 100%, un VPP del 100% y un VPN del 32,89% (Ver tabla 38). Como se puede apreciar, la S de cada uno de los parámetros de forma aislada fue baja, pero con una E y una VPP muy alto. Cuando tuvimos en cuenta ambos parámetros a la vez ($AA \leq 30\text{mm}$ y $AVAo/AA \geq 0.20$), la S fue del 44,19%, la E del 96%, el VPP del 100% y el VPN del 33,33% (Ver tabla 39).

AVAo/AA	FRP		Total
	≤ 20	> 20	
<0.20	3	11	14 (12.61)
≥ 0.20	2	95	97 (87.39)
Total	5 (4.50)	106 (95.50)	111

Tabla 37. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo de AVAo/AA (relación entre el área valvular aórtica y el diámetro de la aorta ascendente) ≥ 0.20 con respecto a $FRP > 20$ vs $FRP \leq 20$: Especificidad = $(95/106) * 100 = 89,62\%$. Sensibilidad = $(3/5) * 100 = 60\%$. VPN = $(95/97) * 100 = 97,94\%$. VPP = $(3/14) * 100 = 21,43\%$. Acuerdo (Exactitud) = $((3+95)/111) * 100 = (98/111) * 100 = 88,29\%$

AA	FRP		Total
	≤ 20	> 20	
$> 30\text{mm}$	3	32	35
$\leq 30\text{mm}$	2	74	76
Total	5 (4.50)	106 (95.50)	111

Tabla 38. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo de AA (diámetro de la aorta ascendente) $\leq 30\text{mm}$ con respecto a $FRP > 20$ vs $FRP \leq 20$: Especificidad = $(74/106) * 100 = 69,81\%$. Sensibilidad = $(3/5) * 100 = 60\%$. VPN = $(74/76) * 100 = 97,37\%$. VPP = $(3/35) * 100 = 8,57\%$. Acuerdo (exactitud) = $((3+74)/111) * 100 = (77/111) * 100 = 69,37\%$.

Grupos FRP	FRP		Total
	≤ 20	> 20	
Resto de los pacientes (grupos 1,2 y3)	4	35	39 (35.14)
Pacientes con AA < 30mm y AVAo/AA > 0,20cm (grupo 4)	1	71	72 (64.86)
Total	5 (4.50)	106 (95.50)	111

Tabla 39. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo de $AA \leq 30\text{mm}$ y $AVAo/AA \geq 0,20\text{cm}$: Sensibilidad = $(4/5) * 100 = 80\%$. Especificidad = $(71/106) * 100 = 66,98\%$. VPN = $(71/72) * 100 = 98,61\%$. VPP = $(4/39) * 100 = 10,26\%$. Acuerdo (Exactitud) = $((4+71)/111) * 100 = (75/111) * 100 = 67,57\%$. Grupo 1: $AA \leq 30\text{mm}$ & $AVAo/AA < 0.20$, Grupo 2: $AA > 30\text{mm}$ & $AVAo/AA \geq 0.20$, Grupo 3: $AA > 30\text{mm}$ & $AVAo/AA < 0.20$ y Grupo 4: $AA \leq 30\text{mm}$ & $AVAo/AA \geq 0.20$

Además, quisimos analizar si había diferencias en cuanto al FRP, el gradiente máximo y el gradiente neto según las distintas características de los pacientes en relación a los parámetros AA y AVAo/AA (ver tabla 40). Para ello los pacientes fueron clasificados en 4 grupos diferentes: Grupo 1: AA \leq 30mm y AVAo/AA < 0,20cm (4 pacientes); Grupo 2: AA>30mm y AVAo/AA \geq 0,20cm (25 pacientes); Grupo 3: AA>30mm y AVAo/AA < 0,20cm (10 pacientes); Grupo 4 AA \leq 30mm y AVAo/AA \geq 0,20cm (72 pacientes). Encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al gradiente máximo, al FRP y al gradiente neto entre los distintos grupos.

	N (%)	Gradiente máximo		FRP		Gradiente neto	
		\bar{x} (sd)	p-valor	\bar{x} (sd)	p-valor	\bar{x} (sd)	p-valor
Grupo	111		0.0230		<0.0001		0.0002
1	4 (3.61)	93.00 (28.72)		15.03 (5.99)		77.97 (23.21)	
2	25 (22.52)	69.16 (9.16)		12.15 (2.33)		57.01 (8.41)	
3	10 (9.01)	85.00 (13.81)		9.55 (2.17)		75.45 (12.67)	
4	72 (64.86)	73.53 (16.19)		18.53 (4.63)		55.00 (14.03)	

Tabla 40. Grupos de pacientes según diámetro de aorta ascendente (AA \leq 30mm vs AA >30mm) y relación área valvular aórtica/ diámetro de aorta ascendente (AVAo/AA <0.20 vs AVAo/AA \geq 0.20), con su gradiente máximo, FRP y gradiente neto correspondiente \bar{x} (sd) = media (desviación estándar). N: Frecuencia, %: Porcentaje. Grupo 1: AA \leq 30mm & AVAo/AA <0.20, grupo 2: AA>30mm & AVAo/AA \geq 0.20, grupo 3: AA>30mm & AVAo/AA <0.20 y grupo 4: AA \leq 30mm & AVAo/AA \geq 0.20

Tal y como se esperaba observamos que los pacientes con un FRP mayor, fueron los del grupo 4, ya que eran aquellos que cumplían ambas características favorecedoras (una aorta ascendente \leq 30mm (AA \leq 30) y un AVAo/AA \geq 0.20)

A continuación analizamos si había diferencias en cuanto a la tasa de eventos entre los diferentes grupos: evento global (indicación de recambio valvular y/o mortalidad por cualquier causa), evento cardiaco (indicación de recambio valvular aórtico y/o mortalidad cardiaca) y la tasa de ambos eventos por separado (muerte e indicación de recambio valvular aórtico) (Ver tabla 41).

Observamos que hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las tasas de evento global, evento cardiaco e indicación de recambio valvular aórtico, pero no para mortalidad por cualquier causa.

	Total	Evento global		Indicación de recambio valvular		Éxito		Evento cardiaco	
	N (%)	Sí N (%)	p-valor	Sí N (%)	p-valor	Sí N (%)	p-valor	Sí N (%)	p-valor
Grupo	111		0.0487		0.0207		0.5273		0.0107
1	4 (3.60)	4 (100)		4 (100)		1(25.00)		4 (100)	
2	25(22,52)	22(88.00)		20 (86,6)		3(12.00)		20(80.00)	
3	10 (9.01)	10 (100)		10 (100)		3(30.00)		10 (100)	
4	72(64,86)	50(69.44)		41(65,08)		13(18,06)		43(59,72)	

Tabla 41. Tasas de eventos en los distintos grupos según AA y AVAo/AA N. Resultados mostrados como Frecuencia y %: Porcentaje. Grupo 1:AA≤30mm & AVAo/AA <0.20, grupo 2: AA>30mm & AVAo/AA ≥0.20, grupo 3: AA>30mm & AVAo/AA <0.20 y grupo 4: AA≤30mm & AVAo/AA ≥0.20

Posteriormente comparamos a los pacientes del grupo 4 (que cumplían ambas características para esperar un FRP mayor: AA≤30mm & AVAo/AA ≥0.20) frente al resto de los pacientes: grupos 1+2+3. Analizamos, los parámetros sociodemográficos, clínicos, ecocardiográficos, analíticos y la tasa de eventos: de evento global (indicación de recambio valvular y/o mortalidad global), de evento cardiaco (mortalidad cardiaca y/o indicación de recambio valvular aórtico) y la tasa de ambos eventos por separado (mortalidad e indicación de recambio valvular aórtico respectivamente) en ambos grupos. No observamos diferencias en cuanto a las características sociodemográficas ni clínicas (Ver tabla 42).

	N (%)	FRP		p-valor
		Grupos 1+2+3 N (%)	Grupo 4 N (%)	
Total	111	39 (35.14)	72 (64.86)	
<i>Datos sociodemográficos</i>				
Sexo (Hombre)	69 (62.16)	27 (69.23)	42 (58.33)	0.2584
Edad(años)*	73.66 (8.95)	72.90 (9.76)	74.07 (8.53)	0.6055
<i>Datos clínicos</i>				
Hipertensión	93 (83.78)	34 (87.18)	59 (81.94)	0.4750
Diabetes	28 (25.23)	10 (25.64)	18 (25.00)	0.9408
Dislipemia	72 (64.86)	22 (56.41)	50 (69.44)	0.1697
Tabaquismo				0.4091
- No fumador	72 (65.45)	23 (58.97)	49 (69.01)	
- Sí fumador	7 (6.36)	2 (5.13)	5 (7.04)	
- Ex fumador	31 (28.18)	14 (35.90)	17 (23.94)	
PAS(mmHg)*	140.17 (20.75)	141.89 (18.49)	139.17 (22.04)	0.3608
PAD(mmHg)*	77.65 (10.63)	79.66 (10.90)	76.48 (10.37)	0.1073
Peso(kg)*	75.86 (12.35)	76.76 (13.60)	75.37 (11.69)	0.5284
Talla(cm)*	163.38 (8.34)	163.51 (8.47)	163.31 (8.32)	0.9901
IMC(kg/m²)*	28.38 (3.75)	28.59 (3.67)	28.27 (3.81)	0.5677
Fibrilación auricular	12 (10.81)	4 (10.26)	8 (11.11)	1.0000

Tabla 42. Análisis univariable entre el grupo 4(AA≤30mm & AVAo/AA ≥0.20) vs el resto de los pacientes (grupos 1,2 y3). Resultados mostrados como media (desviación estándar). †Resultados como mediana [Rango intercuartil]. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, IMC: índice de masa corporal. Grupo 1:AA≤30mm & AVAo/AA <0.20, grupo 2: AA>30mm & AVAo/AA ≥0.20, grupo 3: AA>30mm & AVAo/AA <0.20 y grupo 4: AA≤30mm & AVAo/AA ≥0.20

Tampoco observamos diferencias en cuanto a los principales parámetros ecocardiográficos de severidad usados habitualmente en la práctica clínica (Ver tabla 43): velocidad máxima aórtica (VMaxAo grupo 4: 4.28(0.47) m/s vs VMaxAo del resto de pacientes: 4.34(0.44) m/s; p=0.5760), gradiente medio aórtico (Grupo 4: 44.15 (10.26) mmHg vs resto de pacientes: 46.13(11.18)mmHg vs; p=0.5673) ni el área valvular aórtica (Grupo 4: 0.82 (0.15) cm² vs resto de pacientes 0.75 (0.21) cm²; p=0.1021), si bien el área valvular aórtica indexada para superficie corporal mostró una tendencia a ser significativamente superior en el grupo 4 (Grupo 4: 0.45 (0.08) cm²/m² vs resto de pacientes: (0.41 (0.11)cm²/m²; p=0.0621) y la relación de VTI TSVI/ VTIAo sí que fue significativamente superior en el grupo 4 (Grupo 4: 0.25 (0.06) vs resto de pacientes (0.22 (0.05); p=0.0171).

	N (%)	FRP		p-valor
		Grupos 1+2+3 N (%)	Grupo 4 N (%)	
Total	111	39 (35.14)	72 (64.86)	
<u>Datos ecocardiográficos:</u>				
Morfología				0.1340
- tricúspide	88 (79.28)	30 (76.92)	58 (80.56)	
- bicúspide	15 (13.51)	8 (20.51)	7 (9.72)	
- No definido	8 (7.21)	1 (2.56)	7 (9.72)	
VMaxAo (m/s)*	4.30 (0.45)	4.34 (0.44)	4.28 (0.47)	0.5760
Gradiente medio(mmHg)*	44.85 (10.58)	46.13 (11.18)	44.15 (10.26)	0.5673
Gradiente neto(mmHg)*	58.12 (14.78)	63.89 (14.58)	55.00 (14.03)	0.0024
FRP(mmHg)*	16.16 (5.26)	11.78 (3.15)	18.53 (4.63)	<0.0001
VTI TSVI/ VTI Ao*	0.24 (0.06)	0.22 (0.05)	0.25 (0.06)	0.0171
Vol sist.(ml)*	81.47 (15.83)	77.82 (15.43)	83.44 (15.79)	0.1269
AVAo(cm²)*	0.79 (0.18)	0.75 (0.21)	0.82 (0.15)	0.1021
AVAo SC(cm²/m²)*	0.44 (0.10)	0.41 (0.11)	0.45 (0.08)	0.0621
FE (%)*	69.34 (9.23)	68.23 (8.81)	69.94 (9.46)	0.2849
Masa index (g/m²)*	151.64 (38.31)	161.34 (52.20)	146.29 (26.90)	0.2628
SWL (%)*	24.43 (4.98)	24.49 (4.66)	24.39 (5.19)	0.9319
RVAo (dinas.s.cm⁻⁵)*	252.26 (86.42)	281.45 (112.87)	236.45 (63.48)	0.1278
IPE (cm²/m²)*	0.51 (0.13)	0.45 (0.13)	0.54 (0.12)	0.0039
ZVAo (mmHgml⁻¹m²)*	4.61 (1.24)	5.04 (1.42)	4.36 (1.04)	0.0252
ZVAo simpl (mmHgml⁻¹m²)*	4.29 (1.10)	4.61 (1.27)	4.11 (0.95)	0.1024
E/A*	1.02 (0.89)	1.02 (1.02)	1.01 (0.81)	0.8329
E/e'*	0.18 (0.07)	0.17 (0.06)	0.18 (0.08)	0.5067
DTE(mseg)*	262.15 (73.85)	245.43 (67.51)	271.34 (76.00)	0.2021
Vol AI (ml/m²)*	36.97 (17.40)	34.82 (15.76)	38.14 (18.23)	0.2318
Grad VD-AD (mmHg)*	25.87 (9.28)	25.03 (9.17)	26.32 (9.38)	0.2450
<u>Parámetros analíticos:</u>				
NT-proBNP(pg/ml)†	362 [185-875]	415 [160-970]	344 [187-848]	0.6873
Creatinina	0.96 (0.29)	0.97 (0.26)	0.96 (0.30)	0.5164
<u>Variable respuesta:</u>				
Éxito por cualquier causa	20 (18.02)	7 (17.95)	13 (18.06)	0.9888
Indicación de recambio VAo	75 (75.00)	34 (91.89)	41 (65.08)	0.0028
Evento global	86 (77.48)	36 (92.31)	50 (69.44)	0.0059
Evento cardiaco	77 (69.37)	34 (87.18)	43 (59.72)	0.0027
Muerte cardiaca	10 (9.01)	5 (12.82)	5 (6.94)	0.3174

Tabla 43. Análisis univariante entre el grupo 4(AA≤30mm & AVAo/AA ≥0.20) vs el resto de los pacientes (Grupo 1, 2 y 3). Resultados mostrados como media (desviación estándar). †Resultados como mediana [Rango intercuartil]. Vol AI:volumen de aurícula izquierda, VMaxAo: velocidad máxima aórtica, AVAo:área valvular aórtica, AVAo/SC:área valvular aórtica indexada para superficie corporal, FRP:fenómeno de recuperación de presiones, VTI TSVI/VTI Ao: relación entre la integral velocidad tiempo del flujo en el tracto de salida y la integral velocidad tiempo a nivel de la válvula aórtica, FE (%): fracción de eyección, Masa index (g/m²):masa indexada del ventrículo izquierdo, SWL:stroke work loss, RVAo : resistencia valvular aórtica, IPE:índice de pérdida de energía, ZVAo: impedancia valvuloarterial, ZVAosimpl:impedancia valvuloarterial simplificada, DTE:tiempo de desaceleración, Grad VD-AD:gradiente ventrículo derecho- aurícula derecha.

A pesar de las similitudes en los parámetros ecocardiográficos convencionales de severidad, los pacientes del grupo 4, presentaron un FRP significativamente mayor (18,53(4,63) mmHg vs 11,78(3,15) mmHg; $p < 0.0001$) y un gradiente neto significativamente menor que el resto de los pacientes (55,00(14,03) mmHg vs 63,89(14,58) mmHg; $p = 0,0024$). Por lo que grupos comparables a priori según los parámetros clásicos de severidad tenían un FRP y un gradiente neto diferente.

A partir de esta observación, tratamos de ver si esta diferencia en el FRP y en el gradiente neto se traducían en un diferente pronóstico o tasa de eventos (ver tabla 43). Observamos que la tasa de evento global (mortalidad por cualquier causa y/o indicación de recambio valvular aórtico) fue significativamente inferior en el grupo 4 con respecto al resto de pacientes (69.44% vs 92.31%; $p = 0.0059$) (Ver Figura 23).

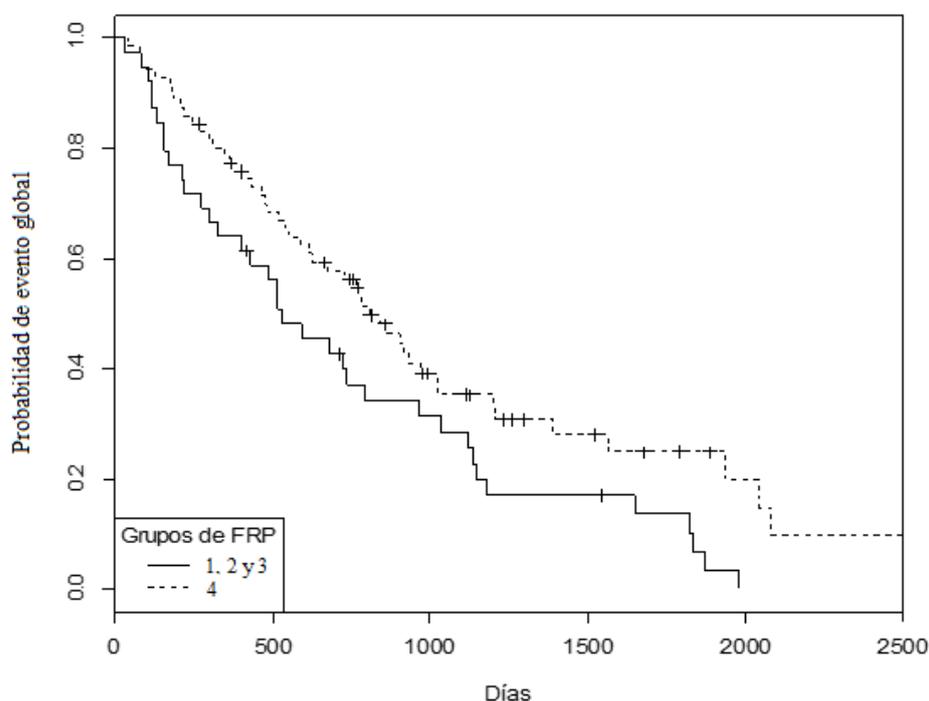


Figura 23. Curvas de Kaplan Meier para evento global del grupo 4 ($AA \leq 30\text{mm}$ & $AVAo/AA \geq 0.20$) vs el resto de los pacientes (grupos 1,2 y 3)

El Grupo 4 también presentó una tasa significativamente menor de evento cardiaco (60% vs 87%; $p = 0,0027$) (Ver Figura 24).

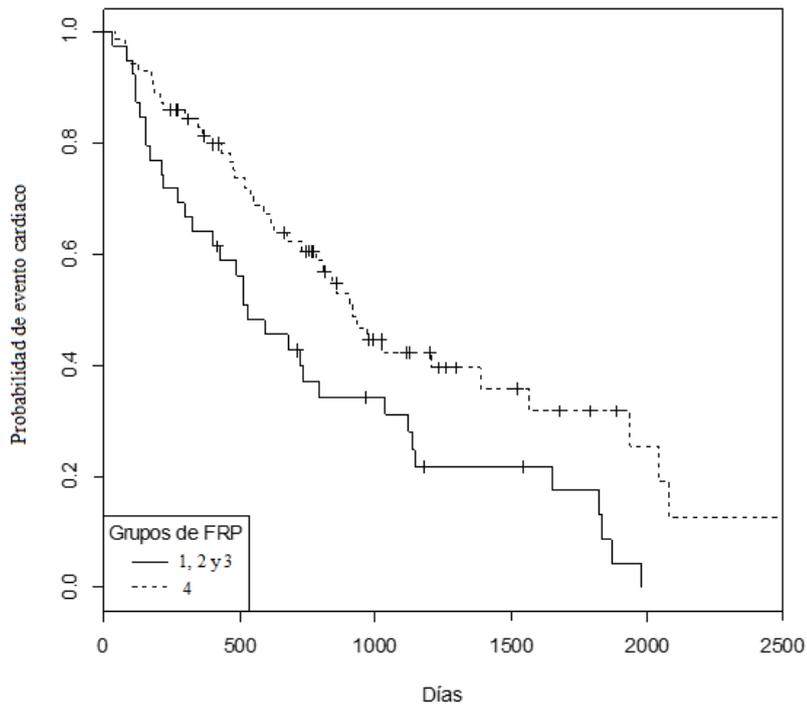


Figura 24. Curvas de Kaplan Meier para evento cardiaco del grupo 4 ($AA \leq 30\text{mm}$ & $AVA_o/AA \geq 0.20$) vs el resto de los pacientes (grupos 1,2 y3)

Además la tasa de indicación de recambio valvular fue significativamente menor en el grupo 4 (65,08% vs 91,89%; $p=0.0028$)(Ver Figura 25).

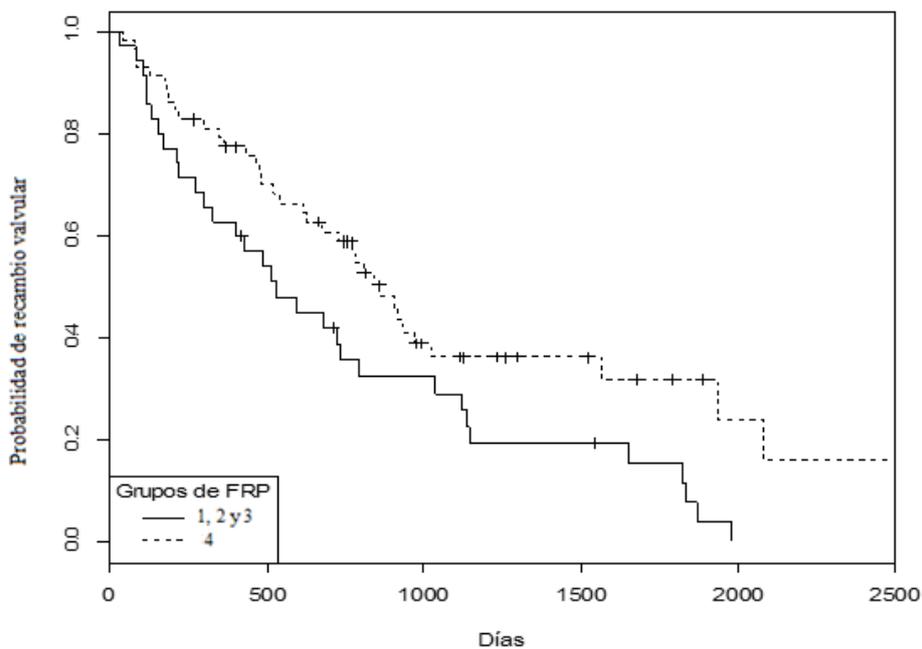


Figura 25. Curvas de Kaplan Meier para indicación de recambio valvular del grupo 4 vs el resto de los pacientes (grupos 1,2 y3)

No hubo diferencias en cuanto a la tasa de mortalidad cardiaca (Grupo 4: 6.94% vs 12.82% en el resto de los pacientes) entre ambos grupos (Ver Figura 26) ni en cuanto a la tasa de mortalidad global (Grupo 4: 18% vs resto de pacientes: 17,95% vs; $p=0.9888$).

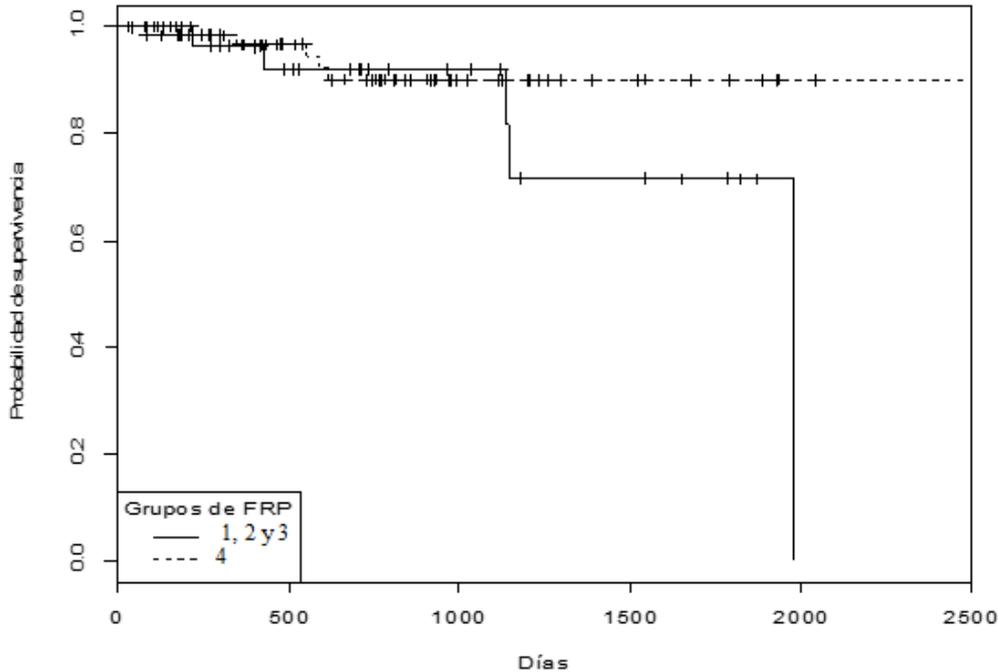


Figura 26. Curvas de Kaplan Meier para mortalidad cardiaca del grupo 4 vs el resto de los pacientes (grupos 1,2 y3)

Por tanto, los pacientes del grupo 4 ($AA \leq 30\text{mm}$ y $AVAo/AA \geq 0.20$), presentaron en general un pronóstico más favorable.

Finalmente, buscamos un punto de corte de gradiente neto para predecir las diferentes variables respuesta (Ver tabla 44) y encontramos que “49 mmHg” fue un buen punto de corte para evento global e indicación de recambio valvular aórtico. El mejor punto de corte de gradiente neto para evento cardiaco fue 59,51 mmHg y para mortalidad cardiaca fue de 62,64 mmHg, es decir, observamos valores más elevados en las variables respuesta que incluían el evento de mortalidad cardiaca.

	Puntos de corte Gradiente neto(mmHg)	AUC
Evento global	49.24	0.7128
Evento cardiaco	59.51	0.6650
Indicación de recambio valvular	49.03	0.7067
Mortalidad cardiaca	62.64	0.7262
Mortalidad global	52.52	0.6893

Tabla 44. Puntos de corte de gradiente neto según variable respuesta

V

Discusión

V.1 IDONEIDAD DEL ESTUDIO

La estenosis aórtica es la valvulopatía más frecuente afectando a alrededor del 5% de la población de más de 65 años y su prevalencia se espera que aumente en los próximos años debido al envejecimiento progresivo de la población. A pesar de ser una patología tan prevalente, su manejo sólo está claro en los casos de estenosis aórtica severa sintomática, ya que ésta presenta un pobre pronóstico en ausencia de tratamiento quirúrgico (7–9,127).

Sin embargo la indicación de recambio valvular en estenosis aórtica severa asintomática es más cuestionable. Si bien las guías de práctica clínica (2) plantean algunas situaciones en las que se recomienda realizar un recambio valvular en pacientes asintomáticos (deterioro de la fracción de eyección por debajo del 50%, caída de la presión arterial o desarrollo de síntomas en la ergometría, estenosis aórtica muy severa, rápida progresión o necesidad de otra cirugía cardíaca.....) lo cierto es que en la gran mayoría de los pacientes, la estrategia actual consiste en esperar a la aparición de síntomas. Esto es así, ya que se cree que el riesgo de esta actitud expectante es inferior a la del recambio valvular aórtico en fase asintomática en la mayoría de los centros (4,80,128). Sin embargo, esta estrategia plantea ciertos inconvenientes:

- En primer lugar su eficacia no está contrastada
- En segundo lugar al tratarse de una patología que ocurre predominantemente en población anciana es difícil detectar la aparición de síntomas por varias razones: estos pacientes hacen a menudo una vida sedentaria y presentan comorbilidades que dificultan la identificación del origen y la cuantificación de algunos síntomas como disminución de la tolerancia al ejercicio o la disnea de esfuerzo. En otras ocasiones limitan inconscientemente su actividad física o no consultan ante la aparición de síntomas. Además la realización de pruebas funcionales como la ergometría en ocasiones no nos saca de dudas, ya que estos pacientes

pueden no adaptarse adecuadamente al tapiz rodante o presentan comorbilidades que les impiden realizar esta prueba.

- En tercer lugar, la duración de la fase asintomática varía ampliamente entre los distintos pacientes y existe la posibilidad de que ocurra un deterioro clínico brusco (insuficiencia cardíaca grave como primer síntoma (76) o incluso un episodio de muerte súbita (riesgo anual del 1-2% según las diferentes series).
- En cuarto lugar, durante la espera a la aparición de síntomas la fracción de eyección se puede deteriorar de manera irreversible.
- En quinto lugar, en este periodo el riesgo quirúrgico de los pacientes puede aumentar por el incremento en la edad y aparición de otras comorbilidades, a la vez que suelen aumentar las probabilidades de que los pacientes acaben rechazando la opción quirúrgica.
- Finalmente, en sexto lugar en centros con listas de espera quirúrgica largas estos pacientes experimentan un riesgo añadido en la espera a la cirugía una vez está sentada la indicación quirúrgica.

Actualmente disponemos de algunos estudios en centros de excelencia quirúrgica que han mostrado buenos resultados con una estrategia quirúrgica precoz (recambio valvular aórtico en fase asintomática) (75–77). Sin embargo no existe ningún estudio multicéntrico randomizado que compare el recambio valvular aórtico en fase asintomática frente a una estrategia conservadora (espera a la aparición de síntomas o deterioro de la fracción de eyección). El estudio AVATAR, actualmente en fase de reclutamiento de pacientes, probablemente arrojará luz en este sentido y veremos si esta estrategia quirúrgica es superior a la estrategia conservadora, al menos en el perfil de pacientes seleccionados para este estudio. Este trabajo incluirá a pacientes con estenosis aórtica severa ($V_{MaxAo} > 4m/s$ o gradiente medio aórtico $> 40mmHg$ o área valvular aórtica $< 1cm^2$ o área valvular aórtica indexada $< 0,6cm^2/m^2$) asintomática y con un STS score $< 8\%$. Los criterios de exclusión abarcarán: un test de estrés positivo previo (definido por la aparición durante el ejercicio de: angina, mareo o síncope, descenso de la presión arterial sistólica en $\geq 20mmHg$, arritmias malignas (taquicardia ventricular o fibrilación ventricular), fracción de eyección $< 50\%$ en reposo, $V_{MaxAo} > 5,5m/s$ en reposo, infarto agudo de miocardio en el último año, cirugía valvular o de revascularización coronaria previa, enfermedad arterial coronaria significativa que requiera revascularización, necesidad de asociar cirugía de revascularización coronaria

o de reemplazo de raíz aórtica (por ejemplo cirugía de Bentall) o aorta ascendente, hipertensión pulmonar $> 50\text{mmHg}$, insuficiencia renal con un filtrado glomerular $<30\text{ml/min}$, hipertensión arterial no controlada (presión arterial sistólica $> 180\text{mmHg}$ o presión arterial diastólica $> 100\text{mmHg}$), alguna comorbilidad importante asociada que reduzca la expectativa de vida a menos de 3 años, diabetes mellitus mal controlada (hemoglobina glicosilada $> 9\%$), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (FEV1 $< 70\%$ del valor predicho) y fibrilación auricular paroxística o permanente. El objetivo primario será la mortalidad por cualquier causa y los eventos cardíacos mayores (MACE) que incluirán: infarto agudo de miocardio, ictus y hospitalización por insuficiencia cardíaca que requiera tratamiento intravenoso. Los objetivos secundarios incluirán: la mortalidad a los 30 días en los pacientes operados de ambos grupos, necesidad de repetir la cirugía valvular aórtica, el sangrado mayor o las complicaciones tromboembólicas. Como se puede observar a partir de los propios criterios de inclusión y exclusión, en este estudio se excluyen a pacientes con un alto riesgo quirúrgico, bien porque partan de un STS score $> 8\%$ o porque la comorbilidad del paciente o la dificultad del acto quirúrgico (en casos de precisar actuación sobre las coronarias o la aorta) lo determine; esto parece lógico ya que se trata de pacientes asintomáticos que serían sometidos a un riesgo quirúrgico de forma innecesaria y que no obtendrían beneficios al menos en cuanto a calidad de vida se refiere. Consideramos que los resultados de este estudio marcarán un antes y un después en el manejo de los pacientes con estenosis aórtica severa asintomática. Sin embargo, dado que los criterios de exclusión son amplios seguirá habiendo un grupo no despreciable de pacientes en los que la toma de decisiones seguirá siendo complicada (129).

Dado que actualmente no existe evidencia en cuanto a que la estrategia quirúrgica en fase asintomática sea beneficiosa en los pacientes con estenosis aórtica severa asintomática (fuera de las escasas indicaciones de recambio valvular propuestas en las guías) diseñamos un estudio cuyo objetivo fue identificar a pacientes con un perfil de riesgo mayor de eventos que podrían teóricamente beneficiarse de un seguimiento más estrecho o incluso de un recambio valvular precoz aún en fase asintomática.

V.2 IDONEIDAD DE LA MUESTRA

Para conseguir el objetivo de nuestro estudio, reclutamos pacientes con estenosis aórtica severa asintomática y fracción de eyección preservada, sin otras valvulopatías significativas asociadas. Determinamos variables sociodemográficas, clínicas, ecocardiográficas (convencionales y no convencionales) y analíticas en el momento de la inclusión y analizamos si había parámetros capaces de predecir de forma independiente diferentes tipos de eventos a lo largo del seguimiento: evento global (mortalidad por cualquiera causa y/o indicación de recambio valvular aórtico), evento cardiaco (mortalidad de origen cardiaco y/o indicación de recambio valvular), y también de estos eventos de forma independiente. La muestra fue representativa de la práctica clínica diaria, ya que no presentó criterios clínicos de exclusión salvo la presencia de síntomas.

V.3 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

V.3.1 Principales hallazgos del estudio

Los principales resultados de nuestro estudio fueron los siguientes:

- 1) Una tasa muy elevada de evento global (indicación de recambio valvular aórtico y/o mortalidad por cualquier causa) a 2,5 años en pacientes con estenosis aórtica severa asintomática y fracción de eyección preservada.
- 2) La descripción de variables ecocardiográficas con valor pronóstico independiente para evento global: gradiente medio aórtico y relación VTI TSVI/VTI Ao.
- 3) La descripción de variables con valor pronóstico independiente para evento cardiaco (indicación de recambio valvular aórtico y/o mortalidad cardiaca): IPE.
- 4) La creación de un “score” con grupos de riesgo para evento global con buena capacidad predictiva.
- 5) El hallazgo de que el FRP tiene relevancia clínica, o dicho de otro modo, que los pacientes con un FRP relevante tienen menor tasa de eventos.

La tasa de eventos fue muy alta a lo largo de un seguimiento medio de casi 2 años (22 meses), ya que en el presente estudio 86 pacientes (77.48%) cumplieron el endpoint evento global, fundamentalmente a expensas de indicación de recambio valvular aórtico. Esta cifra fue mayor que la comunicada en otras series; así en la rama conservadora del estudio realizado por Taniguchi y col. sólo un 41% de los pacientes fueron sometidos a recambio valvular a lo largo del seguimiento (76). El tiempo medio hasta la aparición de este evento primario fue de 18 meses. El hecho de que la tasa de eventos sea elevada a corto-medio plazo sugiere que el beneficio de esperar a la aparición de síntomas puede que no sea tan importante ya que la mayoría de los pacientes acabarán precisando un recambio valvular a corto plazo. Esta reflexión ya había sido postulado anteriormente en otros trabajos (74,76).

Por otro lado, que la tasa de eventos sea tan alta a corto plazo nos hace pensar que el seguimiento clínico cada 6 meses y ecocardiográfico anual como estrategia en espera a la aparición de síntomas tal vez sea insuficiente.

En el análisis univariable observamos que los pacientes que presentaron mayor riesgo de evento global fueron más frecuentemente diabéticos y presentaron en el estudio ecocardiográfico inicial parámetros ecocardiográficos tanto convencionales como no convencionales concordantes con una mayor severidad de su estenosis aórtica, a la vez que presentaron niveles significativamente más elevados de NTproBNP. Estos hallazgos son concordantes con estudios previamente publicados como se comentará posteriormente.

En el análisis multivariable encontramos que el gradiente medio aórtico y la relación VTI_{TSVI}/VTI_{Ao} resultaron ser los únicos factores pronósticos independientes de evento global: los pacientes con un gradiente medio aórtico $\geq 41,31$ mmHg mostraron 3,3 veces más riesgo que los pacientes con un gradiente medio $< 41,31$ mmHg y los pacientes con una relación $VTI_{TSVI}/VTI_{Ao} < 0,2533$ mostraron 5,5 veces más riesgo que los pacientes con un $VTI_{TSVI}/VTI_{Ao} \geq 0,2533$.

A partir del análisis multivariable creamos un modelo con un intervalo de confianza al 95% y un área bajo la curva de 0.786, lo que nos indica una buena capacidad predictiva. Para ello asignamos un peso al gradiente medio aórtico y a la relación de VTI_{TSVI}/VTI_{Ao} respectivamente, en relación con cada β estimada.

Sumando los pesos, se creó un “score” de riesgo cuyo rango iba de 0 a 5. En base a la puntuación en este score los pacientes se clasificaron en tres grupos de riesgo para evento global (mortalidad por cualquier causa y/o indicación de recambio valvular aórtico): bajo (0 puntos), moderado (2 ó 3 puntos) y alto riesgo (5 puntos). La tasa de evento global en la cohorte total de pacientes fue elevada (77%) y la tasa de eventos según los grupos de riesgo; bajo, moderado y alto, fue del 46%, 79% y 94% respectivamente. Por tanto, no solo la cohorte global de pacientes tuvo una tasa elevada de eventos, sino que todos los grupos, incluso el de riesgo bajo, la presentaron. Al analizar el grupo de riesgo alto, observamos que existe 17 veces más riesgo de evento global que en el grupo de riesgo leve (94% en un periodo de seguimiento con una mediana de 22 meses), lo que nos hace pensar que este grupo de pacientes podría beneficiarse de un seguimiento más estrecho e incluso de un recambio valvular precoz (siempre y cuando el riesgo quirúrgico no fuese muy alto tras una valoración individualizada). De este modo trataríamos de minimizar el número de complicaciones y la gravedad de las mismas (muerte súbita, deterioro de la fracción de eyección, debut clínico con insuficiencia cardiaca severa, riesgo añadido en la lista de espera para recambio valvular.....). En los pacientes de riesgo moderado, consideramos que al menos debería hacerse un seguimiento más estrecho.

Ha habido otros estudios previos (79,110) que han diseñado “scores” predictores de eventos para pacientes con estenosis aórtica. Así, Monin y col. (79) realizaron un estudio prospectivo con 107 pacientes y encontraron que el sexo femenino, la velocidad aórtica máxima y el péptido natriurético tuvieron un valor pronóstico independiente. Obtuvieron un “score” predictor de muerte por cualquier causa o cirugía de recambio valvular aórtico ($\text{Score} = (\text{Velocidad máxima aórtica (m/s)} \times 2) + \text{logaritmo del valor del péptido natriurético} \times 1,5) + 1,5$ (si sexo femenino)) con una excelente área bajo la curva ROC (0,9). El estudio tuvo un número de pacientes y un tiempo de seguimiento similar a nuestro trabajo y el score se basó en el mismo objetivo primario. A diferencia de nuestro estudio, se incluyeron pacientes con estenosis aórticas no solo severas sino también moderadas y, además, las cifras de BNP mostraron solapamiento entre el grupo de pacientes que permaneció asintomático al final del seguimiento y los que cumplieron el objetivo primario. Una de las fortalezas de este estudio radica en haber validado el

“score” en otra población obteniendo resultados similares. Actualmente en nuestro centro estamos reclutando pacientes para validar internamente nuestro score.

Por otra parte, Le Tourneau y col. (110) encontraron una estrecha asociación entre el STS score (sistema de puntuación de riesgo utilizado para estimar la mortalidad en cirugía cardíaca, ver apartado I.8.2.2) calculado en el momento del diagnóstico y la supervivencia a largo plazo (a 10 años) en pacientes con estenosis aórtica severa asintomática independientemente de la estrategia de tratamiento (de haberse realizado un recambio valvular precoz, en el primer año, o más tardíamente). Sin embargo, se trata de un estudio retrospectivo que fue inicialmente diseñado para valorar el riesgo de mortalidad operatoria en cirugía cardíaca. Además los pacientes con disfunción ventricular izquierda, historia de enfermedad arterial coronaria, otras valvulopatías o comorbilidades importantes fueron excluidos, lo que invalida la aplicación de los resultados en un gran número de pacientes.

V.3.2 Valor pronóstico de los parámetros ecocardiográficos convencionales

Teniendo en cuenta la multitud de variables analizadas en el presente estudio, conviene resaltar que las dos únicas variables con valor pronóstico independiente para evento global resultaron ser dos variables ecocardiográficas convencionales que se utilizan de forma rutinaria en nuestra práctica clínica diaria, concretamente el gradiente medio aórtico y la relación VTI TSVI/VTI Ao. Dicho de otro modo, las demás variables que fueron significativas en el análisis univariable: variables clínicas como la diabetes mellitus, otras variables ecocardiográficas convencionales como la velocidad máxima aórtica, el gradiente máximo aórtico, el área valvular aórtica y el área valvular aórtica indexada para superficie corporal y las variables ecocardiográficas no convencionales (el SWL, la resistencia valvular aórtica, el IPE y la impedancia valvuloarterial) perdieron su significación al tener en cuenta estas dos variables. Además estas 2 variables mostraron también valor pronóstico independiente cuando se analizaron otros intervalos de tiempo u otros objetivos. Así, el gradiente medio aórtico se mantuvo como una variable con valor pronóstico independiente en todos los modelos multivariables cuando analizamos variables predictoras de evento global a corto plazo (a los 6, 12 y 18

meses respectivamente) y además también fue una de las variables predictoras independientes de indicación de recambio valvular aórtico.

El valor pronóstico del *gradiente medio aórtico* ya había sido propuesto en estudios previos. Así el grupo de Maréchaux y col.(86), realizaron un ecocardiograma de estrés a 186 pacientes con estenosis aórtica al menos moderada y fracción de eyección preservada excluyendo aquellos pacientes que presentaban al inicio del estudio un test de ejercicio anormal (n =51, 27%) al presentar síntomas durante el ejercicio, caída de la presión arterial por debajo de la basal o arritmias ventriculares. De este modo sólo se incluyeron los pacientes que estaban verdaderamente asintomáticos. Tras un seguimiento de 20 ± 14 meses de media, 67 pacientes presentaron un evento a lo largo del seguimiento (recambio valvular aórtico por aparición de síntomas o muerte cardiaca). En su estudio encontraron que el gradiente basal no se asoció con el gradiente a pico de ejercicio mientras que un incremento en más de 20 mmHg del gradiente medio aórtico durante el ejercicio se asoció de forma independiente a eventos a lo largo del seguimiento (OR 3,8) después de haber ajustado para otras variables (edad, diabetes mellitus, hipertrofia ventricular izquierda, gradiente medio basal y fracción de eyección durante el ejercicio). Además hallaron que aquellos pacientes con un gradiente medio basal mayor a 35 mmHg y que además incrementaban en 20 mmHg o más el gradiente medio durante el ejercicio presentaban un perfil de riesgo especialmente alto (OR de 9,6) para eventos. Concluyeron que el ecocardiograma de esfuerzo tiene un valor pronóstico añadido a los parámetros basales y al test de esfuerzo convencional y que puede ser además de utilidad en pacientes con estenosis aórtica moderada, cuyo curso clínico es muy heterogéneo.

Lancellotti y col. (87) también encontraron en su estudio de pacientes con estenosis aórtica severa asintomática que un incremento en el gradiente medio aórtico ≥ 18 mmHg durante el ejercicio se asoció con un aumento del riesgo de eventos (aparición de síntomas, recambio valvular aórtico y muerte cardiaca), pero no encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al gradiente medio aórtico en reposo. En este trabajo reclutaron de forma prospectiva un total de 69 pacientes con estenosis aórtica severa ($AVA_o < 1\text{cm}^2$) y les realizaron un ecocardiograma de estrés y un seguimiento posterior durante 15 ± 7 meses. Consideraron el test anormal si ocurría uno o más de los siguientes: angina, disnea,

depresión del ST \geq 2mm, disminución o elevación menor de 20 mmHg en la presión arterial sistólica con el ejercicio o arritmias. A lo largo del seguimiento hubo 18 eventos: 2 pacientes presentaron síntomas, 2 edema agudo de pulmón, hubo 12 recambios valvulares aórticos y 2 muertes cardíacas. En el análisis multivariante fueron predictores independientes de eventos: un área valvular aórtica $<0,75\text{cm}^2$, un incremento en el gradiente de presión medio $\geq 18\text{mmHg}$ durante el ejercicio y un test anormal. Cabe destacar que en este estudio, al igual que en el de Maréchaux y col. (86) los parámetros del ecocardiograma de estrés mostraron un valor pronóstico adicional sobre el ecocardiograma basal y sobre el test de esfuerzo convencional.

Por su parte *la relación VTI TSVI/ VTI Ao*, además de ser una variable con valor pronóstico independiente para evento global en el presente trabajo, también fue uno de los 2 factores pronósticos independientes de mortalidad cardíaca junto con la relación E/e' (OR (IC 95%)=1.114 (1.013 – 1.224); p =0.0256) y la edad (OR (IC 95%) = 1.160 (1.013 – 1.328); p=0.0320). Observamos que por cada 0,01 unidades más de VTI TSVI/ VTI Ao, disminuyó el riesgo de mortalidad cardíaca un 30% (VTI TSVI / VTI Ao (0.01u) OR (IC 95%) = 0.774 (0.634 – 0.945); p = 0.0118). La relación de VTI TSVI/ VTI Ao no ha sido propuesta como un factor pronóstico en estudios previos, pero sí lo ha sido el área valvular aórtica (5,83,84,88). En realidad, el área valvular aórtica es un parámetro que, por la forma en que se calcula (ecuación de continuidad), está íntimamente relacionado con la relación VTI TSVI/ VTI Ao, pero desde un punto de vista teórico la relación VTI TSVI/ VTI Ao podría ser un parámetro más robusto. Esto se basa en varias razones: por un lado se sabe que en laboratorios experimentados de ecocardiografía se detecta muy poca variabilidad interobservador (3-4%) a la hora de medir los flujos a nivel de la válvula aórtica y del tracto de salida del ventrículo izquierdo, lo cual confiere fortaleza a este parámetro. Por otro lado, en el cálculo de la relación VTI TSVI/ VTI Ao se obvian algunas de las limitaciones más importantes que se producen al calcular el área valvular aórtica como son los errores en la medición del tracto de salida del ventrículo izquierdo y la asunción de que el tracto de salida del ventrículo izquierdo es circular cuando en realidad es ovalado. Sabemos que la variabilidad en la medición del diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo ronda el 5-8% y además asumimos que estamos midiendo el verdadero diámetro máximo, cuando en realidad no es así. Por si fuera poco, como al realizar la ecuación

este parámetro (concretamente el radio) se eleva al cuadrado para calcular el área de la circunferencia (πr^2) se convierte en la principal fuente de error (3).

Como se ha mencionado anteriormente, *el área valvular aórtica* ha mostrado valor pronóstico en diversos estudios. Por ejemplo, Stewart y col. (83) realizaron un trabajo prospectivo y multicéntrico en el cual incluyeron a 83 pacientes con estenosis aórtica moderada o severa asintomática y con fracción de eyección preservada y los siguieron durante un periodo con una mediana de 31 meses. Observaron que el área valvular aórtica, junto con la velocidad aórtica máxima, fue uno de los predictores más potentes de la aparición de síntomas. Así, por cada descenso en $0,1\text{cm}^2$ del área valvular aórtica aumentaban las posibilidades de deterioro clínico un 23% (OR 1,23; IC 95% 1,12-1,35; $p = 0,004$).

Saito y col. (84) publicaron un estudio en el cual incluyeron retrospectivamente a 103 pacientes con estenosis aórtica severa (área valvular aórtica $<1\text{cm}^2$) asintomática y analizaron factores predictores de recambio valvular aórtico o muerte. En el análisis multivariante encontraron, al igual que Stewart y col.(83), que un área valvular aórtica indexada $<0,6\text{ cm}^2/\text{m}^2$ (HR 2,6; IC95% 1,1-6,3; $p=0,03$) y una velocidad aórtica máxima $> 4\text{m/s}$ (HR 2,6; IC95% 1,2-5,8; $p=0,02$) fueron los únicos parámetros que se asociaron de forma independiente con la aparición de eventos. La supervivencia libre de eventos a 3 años fue significativamente superior para los pacientes con un área valvular aórtica indexada $>0,6\text{ cm}^2/\text{m}^2$ comparativamente con la de los pacientes $<0,6\text{ cm}^2/\text{m}^2$ (86% vs 41%; $p<0,01$). Mientras que el área valvular indexada mostró un valor pronóstico independiente para la predicción de eventos, un área valvular aórtica sin indexar $<0,75\text{ cm}^2$ no mostró significación estadística.

Marécheaux y col. (88) han publicado recientemente un trabajo en el cual incluyeron 199 pacientes con estenosis aórtica severa ($\text{AVAo}<1\text{cm}^2$) asintomática. Coinciden con Saito y col. en que los pacientes con un área valvular aórtica $<0,6\text{cm}^2$ presentaron un pronóstico significativamente peor que los pacientes con un área valvular aórtica $>0,6\text{cm}^2$, con una mayor tasa de mortalidad global y/o necesidad de recambio valvular aórtico.

Finalmente, en relación con el área valvular aórtica, cabe destacar el estudio realizado por Pellikka y col. (5). En este trabajo analizaron el pronóstico a largo plazo

de 622 pacientes con estenosis aórtica severa ($V_{MaxAo} > 4\text{m/s}$) asintomática. El periodo de seguimiento fue de $5,4 \pm 4$ años y la probabilidad de permanecer asintomático al de 1, 2 y 5 años fue respectivamente del 82%, 67% y 33%. La probabilidad de permanecer libre de eventos (muerte cardiaca o cirugía de sustitución valvular) fue del 80% al año, 63% a los dos años y 25% a los 5 años. El área valvular aórtica y la hipertrofia ventricular izquierda fueron los únicos predictores de síntomas en el análisis multivariante.

En nuestro trabajo, tanto el área valvular aórtica como el área valvular aórtica indexada para superficie corporal fueron significativamente menores en los pacientes que presentaron cualquiera de los eventos (evento global, mortalidad cardiaca, indicación de recambio valvular aórtico y evento cardiaco) frente a los que permanecieron asintomáticos al final del seguimiento. Sin embargo, cabe destacar que en nuestro estudio la relación VTI_{TSVI} / VTI_{Ao} mostró un valor pronóstico independiente y superior tanto al del área valvular aórtica como al del área valvular aórtica indexada.

Además, como se verá a continuación, en nuestro estudio se analizaron algunos otros parámetros ecocardiográficos convencionales como la velocidad aórtica máxima, la función sistólica, la función diastólica o la masa ventricular izquierda.

Con respecto a la V_{MaxAo} , cabe reseñar que si bien es un parámetro que resultó significativamente mayor en los pacientes que presentaron cualquiera de los eventos (evento global, mortalidad cardiaca, indicación de recambio valvular aórtico y evento cardiaco) frente a los que permanecieron asintomáticos al final del seguimiento, no mostró valor pronóstico independiente. Múltiples estudios han tratado de demostrar el valor pronóstico de este parámetro. Rosenhek y col. (80) encontraron que la V_{MaxAo} ($4,66 \pm 0,62$ m/s vs $4,4 \pm 0,38$ m/s; $p = 0,03$) y la tasa de progresión de la V_{MaxAo} ($0,45 \pm 0,38$ m/s al año vs $0,14 \pm 0,18$ m/s al año; $p < 0,001$) fueron ligeramente superiores en los pacientes con estenosis aórtica severa asintomática que presentaron eventos (muerte o recambio valvular aórtico) a lo largo del seguimiento, pero al igual que en nuestro trabajo, ninguno de los dos parámetros presentó un valor pronóstico independiente.

Otros estudios sí que han mostrado que la velocidad aórtica máxima tiene un valor pronóstico independiente, como los previamente comentados de Saito y col.(84) y Marécheaux y col. (88). Ya en 1997, Otto y col. (4) también realizaron un estudio en el que analizaron prospectivamente múltiples factores clínicos y ecocardiográficos en pacientes con estenosis aórtica asintomática y una media de seguimiento de $2,5 \pm 1,4$ años con el objetivo combinado de muerte o cirugía de sustitución valvular aórtica (a tener en cuenta que en este estudio se incluyeron pacientes con una velocidad aórtica máxima a partir de 2,5 m/s, con lo que no se trataba exclusivamente de pacientes con estenosis aórtica severa). Encontraron que la velocidad aórtica máxima (VMaxAo) y el ratio de cambio en la VMaxAo, entre otros factores, fueron factores pronósticos independientes de progresión ecocardiográfica y de eventos clínicos (muerte o cirugía de recambio valvular aórtico) en pacientes con estenosis aórtica leve y moderada. La supervivencia libre de síntomas decrecía conforme aumentaba la VMaxAo, siendo a los 2 años del $84 \pm 16\%$ en pacientes con VMaxAo < 3m/s, del $66 \pm 13\%$ en pacientes con VMaxAo entre 3 y 4 m/s y del $21 \pm 18\%$ en pacientes con una VMaxAo > 4 m/s.

En ese mismo sentido, Monin y col. (79) analizaron prospectivamente una cohorte de 107 pacientes con estenosis aórtica asintomática, en búsqueda de factores predictores de muerte o cirugía de recambio valvular y con un seguimiento de 24 meses, encontrando que la velocidad aórtica máxima, entre otros factores, mostró un valor pronóstico independiente. Al igual que pasaba en el estudio descrito previamente, no todas las velocidades aórticas máximas de los pacientes en este estudio entraban en el rango de severidad, ya que se reclutaron pacientes con estenosis al menos moderada (con velocidad aórtica máxima >3 m/s o área valvular aórtica < 1,5cm²).

En el trabajo prospectivo de Lancelotti y col. (82) incluyeron a pacientes con estenosis aórtica moderada a severa asintomática (área valvular aórtica $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), en ritmo sinusal y con un test de esfuerzo negativo previo a la inclusión. Se analizaron como objetivos primarios el desarrollo de síntomas, el recambio valvular aórtico o la muerte. Tras un seguimiento con una media de 20 meses, concluyeron que una velocidad aórtica máxima $\geq 4,4\text{m/s}$, una deformación mediante strain longitudinal del ventrículo izquierdo $\leq -15,9\%$, una impedancia valvuloarterial $\geq 4,9 \text{ mmHg}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{m}^2$ y un área indexada de la aurícula izquierda $\geq 12,2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ fueron predictores independientes de muerte o recambio valvular aórtico. Además, cuanto mayor número de estos

predictores presentaban los pacientes, mayor era la probabilidad de presentar un evento. Así, a los dos años la probabilidad de permanecer libre de eventos fue del $76 \pm 6\%$ si no tenían ningún factor, $73 \pm 10\%$ con un factor, $40 \pm 8\%$ con dos factores y $15 \pm 8\%$ con 3 ó 4 de estos factores.

Así mismo, se han publicado trabajos sobre el valor pronóstico de la VMaxAo en estenosis aórtica severa. Pellikka y col. (5) observaron que la VMaxAo (OR 1,46; $p=0,03$) fue un factor con valor pronóstico independiente para mortalidad, junto con la edad (OR 1,05, $p < 0,0001$), la insuficiencia renal (OR 2,41; $p = 0,004$) y la inactividad (OR 2; $p = 0,001$).

En el estudio retrospectivo de Kitai.T y col. (81), en el cual se incluyeron 108 pacientes con estenosis aórtica severa que no fueron sometidos a recambio valvular aórtico, los pacientes con una VMaxAo $>5\text{m/s}$ mostraron una menor supervivencia y una menor supervivencia libre de eventos relacionados con la estenosis aórtica (recambio valvular y hospitalización por insuficiencia cardiaca) a 3 años que los pacientes con una VMaxAo 4-5m/s (88% vs 75% , $p < 0,001$). En el mismo sentido, Rosenhek y col (6) realizaron un estudio prospectivo en el que incluyeron a 116 pacientes con EAo severa asintomática y les siguieron a lo largo de 4 años. Observaron que la tasa de supervivencia libre de eventos (desarrollo de síntomas, recambio valvular aórtico y/o muerte) fue menor para los pacientes con una VMaxAo $> 5,5\text{m/s}$, frente a los pacientes con una VMaxAo entre 5-5,5m/s).

En nuestro trabajo no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la *función sistólica* entre los pacientes que presentaron eventos y los que permanecieron asintomáticos, sin embargo cabe destacar que la FEVI mostró una tendencia a ser menor en los pacientes que presentaron todos los tipos de eventos.

Con respecto a los parámetros de *función diastólica*, en nuestro trabajo se analizó si había diferencias en cuanto a la relación E/A, el tiempo de desaceleración (DTE) y la relación E/e', entre los pacientes que habían sufrido los distintos tipos de eventos y los que no. Tan solo se encontraron diferencias significativas en cuanto a la relación E/e' en el análisis univariante de mortalidad cardiaca. Los pacientes fallecidos de causa cardiaca presentaron una E/e' media de 23 frente a una E/e' de 17 que presentaron el resto de los pacientes; $p = 0,0344$).

En la literatura hay diversos estudios que han analizado el valor pronóstico de los parámetros de función diastólica en los pacientes con estenosis aórtica. Así, Bruch y col (93) valoraron la utilidad del doppler tisular en pacientes con estenosis aórtica moderada a severa. En su estudio incluyeron un total de 23 pacientes con estenosis aórtica moderada a severa (área valvular aórtica $0,8 \pm 0,4 \text{ cm}^2$) en los cuales se había descartado enfermedad arterial coronaria y 36 controles de similares características. La fracción de eyección, la fracción de acortamiento y el índice cardiaco fueron normales y sin diferencias entre ambos grupos. En cuanto a los parámetros de doppler tisular encontraron que en los pacientes con estenosis aórtica severa la s' y la e' estaban significativamente reducidas en comparación con los controles sin estenosis aórtica ($S': 5,5 \pm 1,2 \text{ cm/s}$ vs $8,3 \pm 1,3 \text{ cm/s}$ y $e': 5,6 \pm 1,6 \text{ cm/s}$ vs $10,2 \pm 3 \text{ cm/s}$). En el cateterismo de los pacientes con estenosis aórtica las presiones en aurícula izquierda ($14 \pm 4 \text{ mmHg}$) y las presiones telediastólicas ($19 \pm 7 \text{ mmHg}$) eran elevadas. Además en estos pacientes encontraron relación directa entre la E/e' y la presión en aurícula izquierda ($r = 0,75$; $p < 0,001$) y la presión telediastólica de ventrículo izquierdo ($r = 0,78$; $p < 0,001$). En los pacientes con estenosis aórtica una relación $E/e' \geq 13$ identificó una presión telediastólica de ventrículo izquierdo $> 15 \text{ mmHg}$ con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 88%. Por todo ello, concluyeron que la relación E/e' permite, en pacientes con estenosis aórtica severa, una determinación fiable de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y además este parámetro podría ser de utilidad en la valoración de los pacientes con estenosis aórtica severa, ya que las presiones de llenado elevadas podrían tener buena correlación con la aparición de síntomas. Sin embargo, realizando una lectura crítica de dicho trabajo debemos señalar que en este estudio se excluyeron los pacientes con bloqueo de rama izquierda, fibrilación auricular, portadores de marcapasos o con enfermedad mitral o insuficiencia aórtica significativa por lo que los resultados no serían aplicables en estos subgrupos de pacientes. Así mismo, en los resultados refieren que 18 pacientes (83%) con estenosis aórtica estaban sintomáticos, sin embargo no se especifica el porqué de la realización del cateterismo en los pacientes asintomáticos. Tampoco se especifica si hubo diferencias con respecto a los parámetros ecocardiográficos ni con respecto a los parámetros hemodinámicos obtenidos mediante cateterismo entre los pacientes con estenosis aórtica con y sin síntomas.

En el trabajo publicado por Biner y col. (94) se analizó de forma retrospectiva el valor pronóstico de la E/e' en pacientes con estenosis aórtica severa que no recibieron tratamiento quirúrgico, incluyendo un total de 125 pacientes. El objetivo primario fue la supervivencia a un año, que fue globalmente del 62%. Los supervivientes, comparativamente con los no supervivientes, fueron más jóvenes (80 ± 10 , vs $84, \pm 11,1$ años; $p = 0,02$), tuvieron una fracción de eyección superior ($55\% \pm 15\%$ vs $50\% \pm 16\%$; $p = 0,04$), un volumen latido superior (63 ± 19 ml vs 56 ± 13 ml; $p = 0,015$), una relación E/e' inferior ($12,19 \pm 5,7$ vs $16,87 \pm 7,43$; $p < 0,001$) y una menor prevalencia de E/e' >15 (20% vs 55%; $p < 0,001$). Dentro de los pacientes con fracción de eyección preservada ($\geq 50\%$) el subgrupo con E/e' ≤ 15 tuvo una supervivencia al año superior que la del subgrupo de pacientes con E/e' >15 (73.8% vs 47.8%; $p = 0,027$). En los pacientes con fracción de eyección deprimida ($< 50\%$), aquellos con una relación E/e' ≤ 15 también presentaron una supervivencia significativamente superior a la de los pacientes con E/e' >15 (70,6% vs 22,3%; $p = 0,003$). En el análisis multivariante los predictores significativos de mortalidad fueron una relación E/e' > 15 (OR = 2,34, IC 95% 1,27-4,33; $p = 0,0072$) y la combinación de una E/e' >15 con un NTproBNP > 300 pg/ml (OR = 2.59, IC 95% 1.21-5.55, $p = 0,014$).

Contrariamente con estos hallazgos, Stewart y col. (83) no hallaron ningún parámetro de función sistólica ni diastólica predictor de la aparición de síntomas.

Finalmente, dentro de los parámetros ecocardiográficos convencionales, en el presente trabajo también se analizó el valor pronóstico de la *masa ventricular izquierda*. En nuestra población de estudio, la masa ventricular izquierda indexada para superficie corporal fue significativamente superior en los pacientes que presentaron evento global, indicación de recambio valvular aórtico y mortalidad de origen cardiaco y mostró una tendencia a ser superior en los pacientes que sufrieron evento cardiaco. Sin embargo, no mostró valor pronóstico independiente en el presente estudio, a diferencia de lo publicado en la literatura. En el estudio comentado previamente de Pellikka y col. (5), la hipertrofia ventricular izquierda fue, junto con el área valvular aórtica, el único predictor de síntomas en el análisis multivariable. Para Cioffi y col. (96) la masa ventricular izquierda fue el mejor predictor de eventos. En este último trabajo incluyeron de forma prospectiva a 209 pacientes con estenosis aórtica severa asintomática (área valvular $<1\text{cm}^2$ o gradiente medio $>40\text{mmHg}$), excluyéndose a

aquellos con cardiopatía isquémica, enfermedad valvular mitral mayor que moderada, miocardiopatía hipertrófica o restrictiva, miocarditis, miocardiopatía enólica o enfermedad neoplásica. Al inicio del estudio les realizaron un ecocardiograma y establecieron que el 58% de los pacientes presentaban una masa ventricular izquierda inapropiadamente alta (masa mayor al 110% del valor predeterminado para talla, sexo y estrés de pared). Tras una mediana de 22 \pm 13 meses de seguimiento, muy similar a la alcanzada en nuestro estudio, hubo 81 (67%) eventos. Observaron que dicha tasa de eventos (muerte por cualquier causa, remplazo valvular aórtico, ingreso por insuficiencia cardiaca o infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes con una masa ventricular izquierda inapropiadamente alta comparativamente con los pacientes con una masa apropiada (67% vs 30%; $p < 0,001$). Las tasa de supervivencia libre de eventos en los pacientes con masa ventricular izquierda inapropiadamente alta y masa apropiada fue respectivamente del 56% vs 78% al año, 29% vs 68% a los 3 años y del 10% vs 56% a los 5 años ($p < 0,01$). En el análisis multivariable los pacientes con masa ventricular izquierda inapropiadamente alta presentaron 4,5 veces más riesgo de eventos que los pacientes con masa apropiada, independiente de la presencia o ausencia de otros factores de riesgo como diabetes mellitus, gradiente pico aórtico y calcificación valvular aórtica. Las diferencias entre este trabajo y el nuestro en cuanto al valor pronóstico independiente de la masa ventricular izquierda podrían deberse a diferentes razones: 1) En nuestra población los valores medios de la masa ventricular izquierda indexada para la superficie corporal media fueron elevados (151,64 g/m^2), como también lo fueron los valores del subgrupo de pacientes que presentó evento (156 g/m^2) y los del subgrupo de pacientes que permanecieron asintomáticos (136 g/m^2). Estos valores fueron claramente superiores a los observados en el estudio de Cioffi y col. (133 g/m^2 en los pacientes que presentaron evento y 113 g/m^2 en los pacientes sin eventos al final del seguimiento.). Por tanto en nuestra población la masa ventricular izquierda fue mayor en general, lo que pudo dificultar el encontrar diferencias significativas en el análisis multivariable. Estas diferencias en la masa ventricular izquierda podrían estar relacionadas con la diferente prevalencia de hipertensión arterial, que fue mucho mayor en nuestro estudio (83 vs 55%). 2) Además en nuestro estudio la masa ventricular izquierda se analizó como una variable continua, a diferencia del estudio de Cioffi y col, en el cual se analizó como una variable categórica (masa inapropiadamente alta vs masa apropiada), lo cual también pudo afectar a los diferentes resultados.

La hipertrofia ventricular izquierda también se ha asociado con un aumento de la mortalidad y morbilidad postoperatoria (97–100). A pesar de que este hecho no fue analizado en nuestro estudio (solo hubo 3 muertes postoperatorias), haremos un análisis de las publicaciones más relevantes al respecto. En el análisis retrospectivo de Orsinelli y col. (97), donde se incluyeron 54 pacientes que habían sido sometidos a recambio valvular aórtico y se comparó el grosor de pared relativo de los 42 supervivientes frente al de los 12 éxitus, encontraron que los pacientes fallecidos presentaban un grosor relativo de pared significativamente superior ($0,72 \pm 0,38$ vs $0,56 \pm 0,15$, $p = 0,04$). El análisis por sexo demostró que este hallazgo se mantuvo significativo sólo en las mujeres. El punto de corte de grosor relativo de 0,66 fue el mejor discriminando entre supervivientes y no supervivientes.

Por otra parte, en el trabajo de Duncan y col. (98) se incluyeron de forma prospectiva a 964 pacientes con geometría ventricular concéntrica (con y sin hipertrofia) y otros 964 pacientes emparejados sin esta morfología concéntrica. Dicha geometría se asoció significativamente con la mortalidad postoperatoria intrahospitalaria (38% vs 18%; $p = 0,007$), la morbilidad cardíaca (33% vs 17%; $p = 0,022$) y la intubación prolongada (8,8% vs 58%; $p = 0,019$). En este trabajo, fue el aumento de grosor relativo (la geometría concéntrica), y no la masa ventricular izquierda, la que se asoció con resultados adversos.

Así mismo, Fuster y col. (99) publicaron que los pacientes con masa ventricular izquierda aumentada presentaron un mayor número de complicaciones postoperatorias (síndrome de bajo gasto, fracaso respiratorio, arritmias, neumonía y mediastinitis), así como una estancia media hospitalaria superior (11 vs 12 días; $p = 0,02$) y una mayor mortalidad hospitalaria (11,4% vs 3,2%; $p < 0,001$). En este estudio consideraron que la masa ventricular izquierda estaba aumentada si superaba 277 g/m^2 en varones y 251 g/m^2 en mujeres, y encontraron que el 9,9% de los pacientes presentaban una masa aumentada. Si bien debemos tener en cuenta que los valores de referencia actuales para diagnosticar de hipertrofia ventricular izquierda son mucho menores que los tenidos en cuenta en el trabajo de Fuster y col. Estos autores concluyen que serían necesarios más estudios para determinar si la masa ventricular izquierda podría ser de utilidad en la selección de pacientes para sustitución valvular aórtica temprana.

Del mismo modo, en el estudio de Mehta y col. (100) encontraron que la masa ventricular izquierda estaba aumentada en un 24% de los pacientes que iban a ser sometidos a un recambio valvular aórtico y las complicaciones postoperatorias (fracaso respiratorio, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y arritmias supraventriculares y ventriculares) fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con un aumento en la masa ventricular izquierda. En el análisis multivariante, los predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria fueron una masa ventricular izquierda indexada $>134\text{g}/\text{m}^2$ en varones y $> 110\text{g}/\text{m}^2$ en mujeres (OR 38 IC95% 9,3-154,1, $p<0,001$) y otros factores como la cirugía cardíaca previa, la función ventricular izquierda, la hipertensión arterial y la hepatopatía. Cabe destacar que el estado de bajo gasto cardíaco fue identificado como la forma de muerte más común (36%) entre los pacientes con una masa ventricular izquierda indexada aumentada.

Finalmente, comentar que Mihaljevic y col. (92) realizaron un estudio unicéntrico observacional en el que incluyeron a 3049 pacientes con estenosis aórtica que fueron sometidos a recambio valvular aórtico. El evento primario fue mortalidad por cualquier causa desde el momento de la intervención quirúrgica. La presencia de hipertrofia ventricular izquierda severa y la disfunción ventricular izquierda se asociaron con una reducción de la supervivencia, por lo que sugirieron que para mejorar la supervivencia se debería considerar la intervención quirúrgica antes de que se desarrollase alguna de estas circunstancias.

V.3.3. Valor pronóstico de los parámetros ecocardiográficos no convencionales

Aunque previamente se ha comentado la superioridad de las variables ecocardiográficas convencionales (concretamente el gradiente medio aórtico y la relación $\text{VTI TSVI} / \text{VTI Ao}$) sobre las variables ecocardiográficas no convencionales en cuanto a la predicción de evento global, conviene recordar que en el presente trabajo el *IPE* fue el único factor pronóstico independiente de evento cardíaco, aunque con un área bajo la curva (AUC) modesta (AUC (IC 95%) = 0,658) y que fue, además, uno de los dos predictores independientes de indicación de recambio valvular aórtico. En la bibliografía consultada, varios estudios han analizado el valor pronóstico del *IPE* en la

estenosis aórtica. Así, García y col. (34) realizaron un estudio retrospectivo en el que incluyeron a 138 pacientes con estenosis aórticas moderadas y severas y encontraron que el IPE mostró un valor pronóstico independiente y superior al del área valvular aórtica para predecir recambio valvular aórtico y/o mortalidad global. Concretamente un $IPE \leq 0,52 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ fue el mejor punto de corte. Nuestro estudio tuvo un número de pacientes algo inferior y a diferencia del de García y col. incluyó pacientes con estenosis aórticas más severas (en el estudio de García y col. el 32% de los pacientes tenían una estenosis aórtica moderada (área valvular 1-1,5cm²)) y fue prospectivo, pero un $IPE \leq 0,52 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ también fue nuestro mejor punto de corte para predecir indicación de recambio valvular aórtico y/o mortalidad por cualquier causa (evento global) así como para predecir indicación de recambio valvular aórtico de forma aislada y evento cardiaco.

En otro estudio de carácter prospectivo y multicéntrico llevado a cabo por Bahlmann y col. (101), el IPE mostró un valor pronóstico independiente añadido sobre los parámetros clásicos de severidad, siendo predictor de recambio valvular aórtico, mortalidad global y del evento combinado de mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardiaca. Este estudio muestra puntos fuertes, como por ejemplo el elevado número de pacientes incluidos (1563 pacientes) y los tipos de eventos analizados. A diferencia de la mayoría de estudios previos sobre factores pronósticos en estenosis aórtica en los que el evento primario suele ser un combinado de cirugía de recambios valvular y/o muerte, el cual se cumple mayormente a expensas de recambio valvular aórtico, en el estudio de Bahlmann y col. se tuvieron en cuenta otro tipo de eventos como hospitalización por insuficiencia cardiaca y se evaluaron los eventos también de forma independiente. Como evento, el recambio valvular aórtico es un tipo de evento menos duro que, al contrario que la muerte, viene determinado en buena parte por la percepción de enfermedad por parte del clínico, la cual a su vez viene influenciada por los síntomas y por los parámetros ecocardiográficos clásicos de severidad (velocidad transaórtica máxima y gradientes). Por tanto, otra fortaleza de este estudio fue que el IPE resultó ser un potente predictor no solo de recambio valvular aórtico sino también de otros eventos como mortalidad u hospitalización por insuficiencia cardiaca. Sin embargo, no debemos olvidar que en ese trabajo se incluyeron estenosis aórticas solo ligeras y moderadas (no severas) y además hubo

muchos criterios clínicos de exclusión (pacientes con enfermedad arterial coronaria, diabetes, historia de enfermedad vascular periférica o cerebrovascular previa, otras valvulopatías significativas asociadas, valvulopatía de origen reumático, insuficiencia renal y tratamiento hipolipemiante previamente a la inclusión). Así, la exclusión de pacientes con una $V_{MaxAo} > 4m/s$, hace que las conclusiones de este estudio no sean aplicables en pacientes con estenosis aórtica severa y la presencia de tantos criterios clínicos de exclusión, a sabiendas de que los pacientes con estenosis aórtica son habitualmente pacientes ancianos con muchas de estas patologías, podría llevar a un importante sesgo de selección en este estudio, reduciendo su aplicabilidad en la práctica clínica diaria.

Por tanto nuestro estudio, si bien tiene un número de pacientes modesto, es el primer estudio prospectivo y sin criterios clínicos de exclusión que muestra el valor pronóstico del IPE para predecir evento cardiaco en pacientes con estenosis aórtica severa asintomática. El hecho de no presentar criterios clínicos de exclusión hace que la muestra de pacientes sea mucho más representativa de nuestra práctica clínica diaria y sus conclusiones son por ello aplicables a nuestro día a día en pacientes con estenosis aórtica severa asintomática.

En el presente trabajo también hemos analizado el valor pronóstico de otros parámetros ecocardiográficos no convencionales, como la $ZVAo$, la resistencia valvular aórtica o el SWL .

Con respecto a la $ZVAo$, parece lógico que un parámetro que refleje los factores no sólo valvulares sino también arteriales que se oponen a la eyección del ventrículo izquierdo, adquiera importancia pronóstica. Es frecuente que los pacientes con estenosis aórtica sean además hipertensos. Así, los factores de riesgo cardiovascular implicados en el origen de la estenosis aórtica degenerativa también están implicados en el desarrollo de la rigidez del sistema arterial.

Cuando la estenosis aórtica coexiste con hipertensión arterial, el ventrículo izquierdo está sometido a una doble carga, la valvular y la arterial, y es posible que ambos factores se sumen y ejerzan un efecto negativo aditivo sobre el ventrículo izquierdo, favoreciendo la hipertrofia ventricular izquierda, que como se ha mencionado anteriormente es un predictor de mal pronóstico (16). Además, el curso clínico de los

pacientes con estenosis aórticas con un grado de severidad similar es a menudo diferente y esto se podría explicar en parte porque factores como que la poscarga impuesta por el sistema arterial pueda estar jugando un papel (4). De hecho, el estudio de Canterin Antonini y col. (130) demostró que los pacientes con estenosis aórtica y que además son hipertensos desarrollan síntomas en una etapa más precoz de la enfermedad en comparación con los pacientes normotensos sugiriendo que ambos factores de hecho se suman.

Por otro lado, la presencia de hipertensión arterial puede llevar a infraestimar la severidad de la estenosis aórtica, ya que afecta a la determinación de la velocidad del flujo a través de la válvula y está descrito que puede disminuir la estimación del gradiente pico –pico en el cateterismo hasta en un 40%. En este contexto, un problema clínico difícil y a veces encontrado es que pacientes hipertensos con estenosis aórtica presenten síntomas (disnea, angina...) pero su estenosis aórtica sea tan solo de grado moderado. En esta situación es muy difícil determinar la responsabilidad de cada uno de los factores en la aparición de síntomas, así como el tratamiento, en particular, si el remplazo valvular aórtico puede estar indicado.

El valor pronóstico de la ZVAo ha sido previamente estudiado en diferentes trabajos. En el trabajo de Briand y col.(102), en el cual incluyeron de manera retrospectiva a 208 pacientes con estenosis aórtica moderada o severa y excluyeron a los pacientes con insuficiencia aórtica o valvulopatía mitral significativa asociada, la ZVAo resultó ser un factor pronóstico independiente de disfunción sistólica y diastólica, lo cual podría estar relacionado con la aparición de síntomas. También mostró valor pronóstico en cuanto a supervivencia independientemente del tipo de tratamiento seguido (quirúrgico o conservador). En el presente estudio no se estudió la asociación entre la ZVAo y la disfunción diastólica.

En el estudio prospectivo de Lancelotti y col. previamente comentado (82), estos autores encontraron que una $ZVAo \geq 4,9 \text{ mmHgml}^{-1}\text{m}^2$ (fórmula simplificada) fue predictora de la aparición de síntomas, el recambio valvular aórtico o la muerte. Así mismo, Zito y col. (37) incluyeron de forma prospectiva a 52 pacientes con estenosis aórtica severa y analizaron parámetros de función sistólica, strain y ZVAo (fórmula simplificada) y los siguieron durante un periodo de 11 meses. Diversos parámetros fueron significativos en el análisis univariante: fracción de eyección, masa indexada, strain longitudinal y radial y ZVAo. Sin embargo en el análisis multivariante solo el

strain longitudinal y la ZVAo fueron variables independientemente relacionadas con la aparición de eventos. Observaron además que una ZVAo $>4,7 \text{ mmHgml}^{-1}\text{m}^2$ tuvo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 91% para la aparición de síntomas, recambio valvular aórtico o muerte.

Por último, Banovic y col. (103) observaron que la ZVAo (fórmula simplificada) resultó ser el mejor parámetro para predecir mortalidad en su análisis multivariante. El punto de corte que mejor discriminó fue de $6,1 \text{ mmHgml}^{-1}\text{m}^2$ (con una sensibilidad del 61% y una especificidad del 86%).

En nuestro estudio 15 pacientes presentaron una ZVAo simplificada $>6,1 \text{ mmHgml}^{-1}\text{m}^2$. Sin embargo, este punto de corte no fue sensible en nuestra muestra ya que de los 10 pacientes fallecidos de causa cardíaca solo 2 presentaban una ZVAo simplificada $>6,1 \text{ mmHgml}^{-1}\text{m}^2$.

A pesar de que en la literatura la ZVAo ha mostrado valor pronóstico adverso para diferentes tipos de eventos, en el presente estudio no se encontraron diferencias en cuanto a la ZVAo ni la ZVAo simplificada entre los pacientes que permanecieron asintomáticos al final del seguimiento y los que presentaron evento global o evento cardíaco. Sí que se observó que tanto la ZVAo como la ZVAo simplificada mostraron una tendencia a ser superiores en los pacientes con éxitus de origen cardíaco y ambas fueron significativamente superiores en los pacientes en los que se indicó el recambio valvular aórtico. Ni la ZVAo ni la ZVAo simplificada mostraron significación estadística en el análisis multivariante para ninguno de los “endpoints” estudiados.

En relación al SWL, en el presente trabajo los pacientes que permanecieron asintomáticos al final del seguimiento presentaron un SWL significativamente menor que los pacientes que presentaron algún tipo de evento (evento global, evento cardíaco, indicación de recambio valvular aórtico o muerte cardíaca). Sin embargo el SWL no mostró valor pronóstico independiente en el análisis multivariable. El único estudio en la literatura que habla de la superioridad del SWL frente al resto de los parámetros (velocidad aórtica máxima, gradiente medio aórtico, área valvular aórtica y resistencia valvular aórtica) para predecir muerte o recambio valvular aórtico es el publicado por Bermejo y col. (45). En este estudio incluyeron a más de 300 pacientes con estenosis

aórtica y mostraron que el SWL fue superior al resto de los índices. Un SWL > 25% fue el mejor punto de corte en este estudio para predecir eventos (45).

Por último, *la resistencia valvular aórtica* en nuestro trabajo, también fue significativamente mayor para todos los tipos de eventos analizados en los pacientes que los presentaron, frente a los que permanecieron asintomáticos al final del seguimiento, pero no mostró valor pronóstico independiente en análisis multivariable. A pesar de que la resistencia ha sido propuesta en diversos trabajos como un parámetro de severidad de estenosis aórtica (48,49), su papel diagnóstico y pronóstico no está claro a día de hoy.

V.3.4 Valor pronóstico del FRP

Como se ha mencionado anteriormente, los gradientes doppler podrían sobrestimar la severidad de la estenosis aórtica en presencia de un FRP significativo y esto podría explicar por qué algunos pacientes con gradientes doppler elevados permanecen asintomáticos durante periodos prolongados.

El FRP fue un fenómeno relativamente prevalente (un 23% de los pacientes tenían un FRP > 20mmHg) en el presente trabajo y su prevalencia fue comparable a la encontrada en otras series (25,26,29,31,101,131) donde un FRP relevante que se ha encontrado en 1 de cada 4-5 pacientes. Es reseñable además que cuando analizamos la importancia relativa o significado funcional del FRP, en nuestro trabajo hasta un 62% de los pacientes tenían un FRP/gradiente máximo $\times 100 > 20\%$. Con respecto a la distribución de este fenómeno según la severidad de la estenosis aórtica, observamos que el FRP en términos absolutos fue mayor en las estenosis aórticas más severas, sin embargo el significado funcional del FRP disminuía conforme aumentaba la severidad de la estenosis aórtica, al igual que en el estudio de Bahlmann y col (101).

Si analizamos los diferentes parámetros utilizados para detectar a aquellos pacientes con un FRP relevante, es decir, un diámetro de la aorta ascendente $\leq 30\text{mm}$ y una relación AVAo/AA $\geq 0,20$, observamos que en nuestro trabajo ambos parámetros mostraron una sensibilidad baja, siendo el diámetro de aorta ascendente $\leq 30\text{mm}$ el parámetro con mejor sensibilidad (40,7% frente al 15,2% obtenido para un AVAo/AA $\geq 0,20$). Estos hallazgos son contrarios a los de Gjertsson y col.(26), los cuales habían

descrito que la relación AVAo/AA >0.20 resultó ser más sensible que el AA $< 30\text{mm}$. A pesar de la baja sensibilidad que mostraron ambos parámetros en nuestro trabajo, la especificidad y el VPP fueron muy altos y la utilización de los 2 parámetros de forma simultánea presentó una sensibilidad superior (44%) a la utilización de cada uno de los parámetros de forma independiente manteniendo una alta especificidad (96%) para detectar pacientes con un FRP importante.

Finalmente cabe destacar que nuestro estudio es el primer estudio prospectivo que demuestra la relevancia clínica del FRP, o dicho de otro modo, es el primer trabajo en el que se observa que los pacientes con un FRP relevante presentan estadísticamente menos eventos a lo largo del seguimiento. En el presente trabajo, aquel grupo de pacientes en los que se detectó un FRP relevante (Grupo 4: AA $\leq 30\text{mm}$ y AVAo/AA $\geq 0,20\text{cm}$), a pesar de las similitudes en los parámetros ecocardiográficos convencionales de severidad con el resto de pacientes, presentaron un FRP significativamente mayor (18,53(4,63) mmHg vs 11,78(3,15) mmHg; $p<0.0001$) y un gradiente neto significativamente menor que el resto de los pacientes (55,00(14,03) mmHg vs 63,89(14,58) mmHg; $p =0,0024$) y esto se tradujo en un pronóstico más favorable, con una menor tasa de evento global, de evento cardiaco y de indicación de recambio valvular.

Otro dato importante a tener en cuenta y que podría reforzar el hallazgo de la posible relevancia clínica del FRP es que el IPE, parámetro que tiene en cuenta el fenómeno de recuperación de presiones, resultó ser la única variable con valor pronóstico independiente para predecir evento cardiaco en nuestro estudio y una de las variables con valor pronóstico independiente para predecir indicación de recambio valvular aórtico.

Por tanto, dada la relevancia clínica del FRP objetivada en el presente estudio y que la prevalencia de este fenómeno no es baja, proponemos la utilización conjunta de los parámetros aorta ascendente $\leq 30\text{mm}$ y AVAo/AA ≥ 0.20 en la práctica clínica diaria para detectar un subgrupo de pacientes con mayor FRP y mejor pronóstico, con el fin de confirmar nuestros hallazgos y refrendarlos en otras poblaciones. Teniendo en cuenta que la determinación del FRP es sencilla y que podría implementarse fácilmente en los estudios ecocardiográficos y aunque creemos que serían necesarios más estudios para

valorar su relevancia clínica, el FRP debería tenerse en cuenta en la estratificación de riesgo de los pacientes con estenosis aórtica severa asintomática y fracción de eyección preservada ya que este subgrupo de pacientes podría ser subsidiario de una estrategia conservadora en espera a la aparición de síntomas.

V.3.5 Valor pronóstico de los parámetros clínicos y analíticos:

Con respecto a los parámetros clínicos, en el presente trabajo la presencia de *fibrilación auricular* (FA) no mostró significación estadística para ninguno de los eventos analizados a diferencia de lo publicado por Levy y col. (111). Estos autores realizaron un estudio en el que incluyeron a 809 pacientes con estenosis aórtica (área valvular $<2\text{cm}^2$) y fracción de eyección preservada. Estimaron la mortalidad por cualquier causa tras un periodo de seguimiento de 4 años tanto con tratamiento médico como quirúrgico y ésta fue de $60\pm 5\%$ en los pacientes en FA y del $24\pm 2\%$ en los pacientes en ritmo sinusal (RS) ($p = 0,0001$). En el análisis multivariante encontraron que los pacientes en FA tuvieron un riesgo significativamente mayor para muerte por cualquier causa con respecto a los pacientes en RS. En el subgrupo de pacientes con estenosis aórtica severa, la FA se mantuvo estadísticamente significativa como un factor de mal pronóstico que incrementaba la mortalidad global (HR 2,22(1,41-3,49; $p = 0,001$).

En relación con los parámetros analíticos, analizamos valores de creatinina y de NTproBNP. Todos los pacientes presentaron valores de *creatinina* dentro de la normalidad, por lo cual no exploramos si los valores de creatinina podían tener valor pronóstico. En cuanto al *NTproBNP*, encontramos diferentes resultados según el tipo de evento analizado. Para los eventos evento global e indicación de recambio valvular, los pacientes que los presentaron tuvieron valores significativamente más altos que los pacientes que permanecieron asintomáticos al final del seguimiento, sin embargo los valores de NTproBNP de ambos grupos de pacientes se solapaban. En relación al evento mortalidad cardiaca, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los valores de NTproBNP de los pacientes que fallecieron de causa cardiaca y los que no. Finalmente, en lo que concierne a evento cardiaco, los pacientes que presentaron este

evento mostraron una tendencia a presentar niveles de NTproBNP superiores, pero no se alcanzó la significación estadística.

Se han publicado diversos estudios en la literatura sobre el valor pronóstico de los péptidos natriuréticos, algunos de ellos con un perfil de pacientes similar al presente trabajo (estenosis aórtica severas o moderadas a severas). Así, Bergler Klein y col. (55) incluyeron a 130 pacientes con estenosis aórtica severa, observando que incluso los pacientes asintomáticos presentaron niveles elevados de NTproBNP. Estos niveles se incrementaron en clases funcionales elevadas y con fracciones de eyección decrecientes. Así mismo, los pacientes que desarrollaron síntomas a lo largo del seguimiento partían de niveles de NTproBNP significativamente más elevados que los pacientes que permanecieron asintomáticos a lo largo del seguimiento (131 pmol/L (rango intercuartílico 50-202) vs 31pmol/L (rango intercuartílico 19-56pmol/L); $p < 0,001$). Además los niveles iniciales de NTproBNP fueron predictores de la supervivencia libre de síntomas y los niveles preoperatorios de NTproBNP fueron predictores de la supervivencia, la situación funcional y la fracción de eyección postoperatoria. Estos autores concluyen que los péptidos natriuréticos pueden ser de ayuda para la selección de pacientes para recambio valvular, aunque consideran que serían necesarios estudios con mayor número de pacientes para definir puntos de corte para establecer dicha recomendación.

En el estudio realizado por Van Pelt y col. (106) incluyendo a 34 pacientes con estenosis aórtica moderada o severa y 15 controles, todos los sujetos fueron sometidos a un ecocardiograma, una ergometría y a una determinación de los niveles de BNP. Los pacientes con un incremento de la presión arterial sistólica menor a 20mmHg presentaron niveles de BNP significativamente superiores a los de los pacientes con incrementos mayores a 20mmHg ($13,8 \pm 6,1$ vs $8,6 \pm 6$ pmol/L, $p = 0,004$) y también menor capacidad de ejercicio. Del mismo modo, niveles más elevados de BNP también se asociaron con menor capacidad de ejercicio aunque esta asociación fue modesta. Los niveles de BNP fueron mejores predictores de una respuesta anormal de presión arterial en la prueba de esfuerzo que el área valvular aórtica (área bajo la curva ROC de los niveles de BNP = 0,82 vs área bajo la curva ROC para el área valvular aórtica = 0,46).

El grupo de Nessmith y col. (109) realizó un estudio en el que incluyeron a 124 pacientes con estenosis aórtica (área valvular $< 1,2\text{cm}^2$) y les realizaron una evaluación clínica para valorar el estado sintomático (24 estaban asintomáticos en el momento de la inclusión), una valoración ecocardiográfica y determinación de niveles de BNP. En esta cohorte los niveles de BNP se relacionaron con la presencia de síntomas (área abajo la curva 0,87; $p < 0,001$) y la supervivencia fue significativamente más baja para niveles crecientes de BNP. Asimismo la combinación de BNP y síntomas proporcionó una predicción de supervivencia mejor que la proporcionada teniendo en cuenta los síntomas de forma aislada.

Finalmente cabe destacar el estudio de Monin y col (79), comentado con anterioridad, en el que los valores de péptidos natriuréticos (concretamente BNP) junto con el sexo femenino y la velocidad aórtica máxima fueron los únicos parámetros que mostraron un valor pronóstico independiente.

De todo lo expuesto, podemos deducir que los péptidos natriuréticos añaden información pronóstica a la hora de valorar a los pacientes con estenosis aórtica, ya que mayores niveles de los mismos son predictores de síntomas (disnea de esfuerzo), se correlacionan además con la clasificación de la NYHA, con mayores grados de severidad de la valvulopatía y son predictores de supervivencia libre de síntomas y de mortalidad cardiovascular. Sin embargo, los estudios realizados hasta ahora han incluido en general un número reducido de pacientes y no se han definido puntos de corte claros que nos puedan ayudar en la toma de decisiones, por lo que los péptidos natriuréticos se deben tener en cuenta junto con otros parámetros pronósticos y nunca de forma aislada.

V. 4. LIMITACIONES

Consideramos que nuestro estudio tiene limitaciones, la principal es el número reducido de pacientes, consecuencia del medio poblacional en el que se ha desarrollado el estudio y el carácter unicéntrico del mismo.

Además otra limitación a tener en cuenta es que no se realizó ergometría de rutina para confirmar o descartar que los pacientes estuvieran verdaderamente asintomáticos, si bien es cierto que en la práctica clínica habitual la ergometría no se realiza de rutina y se reserva para pacientes en los que hay dudas sobre su estado sintomático. Además antes de la inclusión del paciente el cardiólogo realizó una anamnesis dirigida en busca de síntomas.

Creemos que también debemos reflejar nuestro trabajo muestra algunos puntos fuertes, el estudio es prospectivo, incluimos pacientes con estenosis aórticas severas, que son aquellos en los que es más importante la toma de decisiones, no hubo criterios clínicos de exclusión por lo que el estudio es representativo de los pacientes que tratamos en la práctica clínica diaria (con sus edades avanzadas y sus comorbilidades) y no hubo pérdidas en el seguimiento.

V. 5. LINEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN:

Actualmente seguimos reclutando pacientes con el mismo perfil (estenosis aórtica severa asintomática con fracción de eyección preservada y sin otras valvulopatías significativas asociadas) con el fin de validar el score de riesgo obtenido en el presente estudio.

Por otro lado, tras exponer el presente trabajo en una reunión científica, hemos contactado con otro grupo con interés en la misma línea de investigación y vamos a participar como centro colaborador en el estudio “Nuevas dianas terapéuticas en las alteraciones valvulares y miocárdicas asociadas al desarrollo y progresión de la estenosis aórtica: fisiopatología e innovación terapéutica” que dirige la Dra Natalia López Andrés con la ayuda de una beca del Instituto Carlos III y que analiza si la Gal-3 (galectina 3) es un biomarcador de la progresión de la EA y si podría ser usado para la estratificación de pacientes que se beneficiarían de una cirugía precoz o incluso como diana terapéutica en un futuro.

VI

Conclusiones

- 1) La tasa de evento global, entendido como mortalidad por cualquier causa y/o cirugía de recambio valvular, en pacientes con estenosis aórtica severa asintomática y con fracción de eyección preservada durante un periodo de seguimiento de 22 meses ha sido extremadamente alta.
- 2) El evento global se cumplió fundamentalmente a expensas de indicación de recambio valvular aórtico.
- 3) Las variables clínicas y analíticas analizadas no mostraron valor pronóstico independiente.
- 4) El gradiente medio aórtico y la relación VTI TSVI/ VTIAo, mostraron un valor pronóstico independiente y superior a las variables clínicas, analíticas y a las demás variables ecocardiográficas para predecir evento global.
- 5) El índice de pérdida de energía fue la única variable con valor pronóstico independiente para evento cardíaco
- 6) El índice de pérdida de energía y el gradiente medio aórtico fueron las únicas variables con valor pronóstico independiente para indicación de recambio valvular aórtico.
- 7) Desarrollamos un modelo predictivo para evento global, con una buena capacidad predictiva obteniendo tres grupos de riesgo (leve, moderado y alto) en función a su tasa de eventos.
- 8) Los pacientes con mayor FRP ($AA \leq 30\text{mm}$ y $AVAo/AA \geq 0,20\text{cm}$) tuvieron mejor pronóstico, con menor tasa de evento global, evento cardíaco y de indicación de recambio valvular.
- 9) El cálculo sistematizado del FRP nos ayuda a estimar de un modo más preciso la severidad de la estenosis aórtica.
- 10) De estas conclusiones inferimos que los pacientes con riesgo alto y moderado podrían beneficiarse de un seguimiento más estrecho e incluso de un recambio valvular precoz (en fase asintomática), si el riesgo quirúrgico no fuera elevado.

VII

Anexos

VII.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO

La estenosis aórtica es la enfermedad de las válvulas del corazón más frecuente (presente hasta en un 2-7% de la población de más de 65 años) en la cual la válvula de salida del corazón hacia la aorta tiene una apertura limitada y esto dificulta la salida de la sangre desde el corazón hacia el exterior. Con esta enfermedad se puede permanecer un periodo variable de tiempo, en general varios años, sin ningún síntoma: En el momento que aparece cualquiera síntoma: disnea (fatiga o dificultad para respirar), angina (dolor opresivo en el pecho en relación con esfuerzos físicos), síncope (pérdida brusca de conocimiento) o insuficiencia cardiaca (pérdida de la competencia del corazón para bombear adecuadamente la sangre), se recomienda operar y sustituir la válvula enferma por una prótesis (válvula artificial), ya que es el único tratamiento eficaz y el pronóstico en calidad y cantidad de vida es pobre si no se hace esta intervención. No se recomienda operar antes de la aparición de síntomas porque la intervención conlleva un riesgo de mortalidad y complicaciones que es superior al de vigilar en espera a que estos síntomas aparezcan y operar entonces, sin embargo no siempre es fácil saber el momento ideal para la operación.

Con el presente estudio se pretende identificar características clínicas, del estudio ecocardiográfico o de los análisis, predictoras de una mala evolución o de necesidad de intervención con el fin de identificar qué pacientes con su misma enfermedad pueden presentar complicaciones indeseables en el futuro e intentar prevenirlas.

Si a usted se le detecta una estenosis aórtica severa (una limitación severa a la apertura de la válvula aórtica) en un ecocardiograma (ecografía del corazón) realizado en el H Galdakao y no presenta ninguno de los síntomas anteriormente descritos se le propondrá participar en este estudio. Se le realizará el ecocardiograma tal y como tenía

previsto, unos análisis (si no tuviera una analítica reciente) y se le preguntará alguna información sobre su historial médico (por ejemplo si padece usted hipertensión, diabetes, colesterol, si fuma etc...). Usted seguirá sus revisiones normalmente con su cardiólogo habitual y nosotros revisaremos su historial o le llamaremos por teléfono periódicamente a su domicilio para saber cómo se encuentra o si ha precisado operarse durante un periodo aproximado de 2 años.

Los datos recogidos se incorporaran a una base de datos informatizada sin su nombre para evaluar los resultados de la investigación. Los datos pueden ser utilizados en el futuro en otros estudios o publicaciones científicas (sin revelar en ningún caso su identidad), pudiendo ser cedidos y tratados conforme a lo que dispone la Ley orgánica 15/1999 del 13 de diciembre sobre protección de datos de carácter personal en relación con la finalidad prevista y las legislaciones aplicables en vigor. Dichos datos podrán ser comunicados a otros investigadores participantes en el estudio o autoridades para fines relacionados directamente con el estudio. Vd. podrá ejercer previa acreditación de identidad, sus derechos de información, oposición, acceso, rectificación y cancelación de los datos dirigiéndose al investigador.

Mi participación en este estudio es voluntaria. He leído la información que se me ha entregado y he podido hacer las preguntas necesarias sobre el estudio para estar correctamente informado. Comprendo que puedo retirar mi consentimiento el cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta a mis cuidados médicos.

Presto mi libre conformidad para participar en este estudio

NOMBRE Y APELLIDOS DEL PACIENTE

.....

FIRMA DEL PACIENTE

.....

NOMBRE DEL MEDICO QUE LE INFORMA

.....

FIRMA DEL DOCTOR

.....

Fecha ____/____/____

VII.2. AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ETICA DEL HOSPITAL DE GALDAKAO



GALDAKAO-USANSOLO OSPITALEA
HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Habiendo evaluado el C.E.I.C., en su reunión del 21 de enero de 2016, el Proyecto
“Factores pronóstico en estenosis aórtica severa asintomática.”

Don Carmelo Aguirre Gómez, Vicepresidente del Comité Ético de Investigación Clínica del HGU.

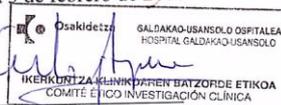
CERTIFICA

- Que se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Que la capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Que son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- Que el alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- Y que, tras la valoración de los aspectos éticos, metodológicos y administrativos así como de los aspectos locales e idoneidad del investigador, este Comité decide emitir **Informe Favorable** y acepta que dicho Estudio sea realizado por **Angela Cacicedo Fernandez de Bobadilla**, del Sº de Cardiología del HGU.

Lo que firmo en Galdakao, a 3 de febrero de 2016

El Vicepresidente:

DR. CARMELO AGUIRRE GÓMEZ.



VIII

Bibliografía

1. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003 Jul;24(13):1231–43.
2. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(19):2451–96.
3. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2009 Jan;10(1):1–25.
4. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*. 1997 May 6;95(9):2262–70.
5. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005 Jun 21;111(24):3290–5.
6. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation*. 2010 Jan 5;121(1):151–6.
7. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968 Jul;38(1 Suppl):61–7.
8. Turina J, Hess O, Sepulcri F, Krayenbuehl HP. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J*. 1987 May;8(5):471–83.
9. 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 Dec;82(6):2111–5.
10. 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 Aug 30;112(9 Suppl):I229-234.
11. Rosenhek R, Rader F, Loho N, Gabriel H, Heger M, Klaar U, et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation*. 2004 Sep 7;110(10):1291–5.
12. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1343–56.

13. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J, ASTRONOMER Investigators. 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 Jan 19;121(2):306–14.
14. Amato MCM. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart*. 2001 Oct 1;86(4):381–6.
15. Little SH, Chan K-L, Burwash IG. Impact of blood pressure on the Doppler echocardiographic assessment of severity of aortic stenosis. *Heart Br Card Soc*. 2007 Jul;93(7):848–55.
16. Pibarot P, Dumesnil JG. New concepts in valvular hemodynamics: implications for diagnosis and treatment of aortic stenosis. *Can J Cardiol*. 2007 Oct;23 Suppl B:40B–47B.
17. Galiuto L, Badano L, editors. *The EAE textbook of echocardiography*. Oxford: Oxford University Press; 2011. 477 p.
18. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1–39.e14.
19. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Jul 15;
20. Okura H, Kubo T, Asawa K, Toda I, Yoshiyama M, Yoshikawa J, et al. Elevated E/E' predicts prognosis in congestive heart failure patients with preserved systolic function. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2009 Jan;73(1):86–91.
21. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle R-P, Neumann F-J, Jander N. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 2008 Apr;29(8):1043–8.
22. Monin J-L, Quéré J-P, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation*. 2003 Jul 22;108(3):319–24.
23. Pibarot P, Dumesnil JG. Paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis: new evidence, more questions. *Circulation*. 2013 Oct 15;128(16):1729–32.
24. Pibarot P, Dumesnil JG. Assessment of aortic stenosis severity: when the gradient does not fit with the valve area. *Heart Br Card Soc*. 2010 Sep;96(18):1431–3.
25. Baumgartner H, Stefenelli T, Niederberger J, Schima H, Maurer G. “Overestimation” of catheter gradients by Doppler ultrasound in patients with aortic stenosis: a predictable manifestation of pressure recovery. *J Am Coll Cardiol*. 1999 May;33(6):1655–61.

26. Gjertsson P, Caidahl K, Svensson G, Wallentin I, Bech-Hanssen O. Important pressure recovery in patients with aortic stenosis and high Doppler gradients. *Am J Cardiol.* 2001 Jul 15;88(2):139–44.
27. Clark C. The fluid mechanics of aortic stenosis--I. Theory and steady flow experiments. *J Biomech.* 1976;9(8):521–8.
28. Clark C. The fluid mechanics of aortic stenosis - II. Unsteady flow experiments. *J Biomech.* 1976;9(9):567–73.
29. Niederberger J, Schima H, Maurer G, Baumgartner H. Importance of pressure recovery for the assessment of aortic stenosis by Doppler ultrasound. Role of aortic size, aortic valve area, and direction of the stenotic jet in vitro. *Circulation.* 1996 Oct 15;94(8):1934–40.
30. Spevack DM, Almuti K, Ostfeld R, Bello R, Gordon GM. Routine adjustment of Doppler echocardiographically derived aortic valve area using a previously derived equation to account for the effect of pressure recovery. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2008 Jan;21(1):34–7.
31. Schöbel WA, Voelker W, Haase KK, Karsch KR. Extent, determinants and clinical importance of pressure recovery in patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J.* 1999 Sep;20(18):1355–63.
32. Bahlmann E, Cramariuc D, Gerds E, Gohlke-Baerwolf C, Nienaber CA, Eriksen E, et al. Impact of pressure recovery on echocardiographic assessment of asymptomatic aortic stenosis: a SEAS substudy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010 Jun;3(6):555–62.
33. Isaz K, Gaillard O, Cerisier A, Da Costa A, Faure E, Lamaud M, et al. How important is the impact of pressure recovery on routine evaluation of aortic stenosis? A clinical study in 91 patients. *J Heart Valve Dis.* 2004 May;13(3):347–56.
34. Garcia D, Pibarot P, Dumesnil JG, Sakr F, Durand LG. Assessment of aortic valve stenosis severity: A new index based on the energy loss concept. *Circulation.* 2000 Feb 22;101(7):765–71.
35. Hachicha Z, Dumesnil JG, Pibarot P. Usefulness of the valvuloarterial impedance to predict adverse outcome in asymptomatic aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Sep 8;54(11):1003–11.
36. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation.* 2007 Jun 5;115(22):2856–64.
37. Zito C, Salvia J, Cusmà-Piccione M, Antonini-Canterin F, Lentini S, Oreto G, et al. Prognostic significance of valvuloarterial impedance and left ventricular longitudinal function in asymptomatic severe aortic stenosis involving three-cuspid valves. *Am J Cardiol.* 2011 Nov 15;108(10):1463–9.
38. Levy F, Luc Monin J, Rusinaru D, Petit-Eisenmann H, Lelguen C, Chauvel C, et al. Valvuloarterial impedance does not improve risk stratification in low-ejection fraction, low-gradient aortic stenosis: results from a multicentre study. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol.* 2011 May;12(5):358–63.

39. Lancellotti P, Magne J. Valvuloarterial impedance in aortic stenosis: look at the load, but do not forget the flow. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2011 May;12(5):354–7.
40. Tobin JR, Rahimtoola SH, Blundell PE, Swan HJ. Percentage of left ventricular stroke work loss. A simple hemodynamic concept for estimation of severity in valvular aortic stenosis. *Circulation*. 1967 May;35(5):868–79.
41. Sprigings DC, Chambers JB, Cochrane T, Allen J, Jackson G. Ventricular stroke work loss: validation of a method of quantifying the severity of aortic stenosis and derivation of an orifice formula. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Dec;16(7):1608–14.
42. Burwash IG, Hay KM, Chan KL. Hemodynamic stability of valve area, valve resistance, and stroke work loss in aortic stenosis: a comparative analysis. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2002 Aug;15(8):814–22.
43. Burwash IG, Pearlman AS, Kraft CD, Miyake-Hull C, Healy NL, Otto CM. Flow dependence of measures of aortic stenosis severity during exercise. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Nov 1;24(5):1342–50.
44. Voelker W, Reul H, Nienhaus G, Stelzer T, Schmitz B, Steegers A, et al. Comparison of valvular resistance, stroke work loss, and Gorlin valve area for quantification of aortic stenosis. An in vitro study in a pulsatile aortic flow model. *Circulation*. 1995 Feb 15;91(4):1196–204.
45. Bermejo J, Odreman R, Feijoo J, Moreno MM, Gómez-Moreno P, García-Fernández MA. Clinical efficacy of Doppler-echocardiographic indices of aortic valve stenosis: a comparative test-based analysis of outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jan 1;41(1):142–51.
46. Turto H, Lommi J, Ventilä M, Kupari M. Doppler echocardiography markedly underestimates left ventricular stroke work loss in severe aortic valve stenosis. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2007 Oct;8(5):341–5.
47. Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jun 6;47(11):2141–51.
48. Mascherbauer J, Schima H, Rosenhek R, Czerny M, Maurer G, Baumgartner H. Value and limitations of aortic valve resistance with particular consideration of low flow-low gradient aortic stenosis: an in vitro study. *Eur Heart J*. 2004 May;25(9):787–93.
49. Ford LE, Feldman T, Chiu YC, Carroll JD. Hemodynamic resistance as a measure of functional impairment in aortic valvular stenosis. *Circ Res*. 1990 Jan;66(1):1–7.
50. Vaquerizo B, Spaziano M, Alali J, Mylote D, Theriault-Lauzier P, Alfagih R, et al. Three-dimensional echocardiography vs. computed tomography for transcatheter aortic valve replacement sizing. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Jan;17(1):15–23.
51. Atterhög J-H, Jonsson B, Samuelsson R. Exercise testing: A prospective study of complication rates. *Am Heart J*. 1979 Nov;98(5):572–9.
52. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2005 Jul;26(13):1309–13.

53. Cueff C, Serfaty J-M, Cimadevilla C, Laissy J-P, Himbert D, Tubach F, et al. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart Br Card Soc.* 2011 May;97(9):721–6.
54. Messika-Zeitoun D, Aubry M-C, Detaint D, Bielak LF, Peyser PA, Sheedy PF, et al. Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography. *Circulation.* 2004 Jul 20;110(3):356–62.
55. Bergler-Klein J, Klar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation.* 2004 May 18;109(19):2302–8.
56. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med.* 1998 Jul 30;339(5):321–8.
57. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol.* 2009;(191):341–66.
58. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart Br Card Soc.* 2003 Jul;89(7):745–51.
59. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol.* 2005 Apr 15;95(8):948–54.
60. Qi W, Mathisen P, Kjekshus J, Simonsen S, Bjørnerheim R, Endresen K, et al. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J.* 2001 Oct;142(4):725–32.
61. Shemin RJ. Technique for Aortic Valve Replacement With Bioprosthetic and Prosthetic Valves. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg.* 2000 Nov;5(4):251–8.
62. Kaiser LR, Kron IL, Spray TL, editors. *Mastery of cardiothoracic surgery.* Third edition. Philadelphia, Pennsylvania: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 1210 p.
63. Shah PK. Should severe aortic stenosis be operated on before symptom onset? Severe aortic stenosis should not be operated on before symptom onset. *Circulation.* 2012 Jul 3;126(1):118–25.
64. Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M, et al. Cardiac surgery in Germany during 2009. A report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Oct;58(7):379–86.
65. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JAH, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Jan;137(1):82–90.

66. Malaisrie SC, McCarthy PM, McGee EC, Lee R, Rigolin VH, Davidson CJ, et al. Contemporary perioperative results of isolated aortic valve replacement for aortic stenosis. *Ann Thorac Surg.* 2010 Mar;89(3):751–6.
67. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, O'Brien SM, Douglas PS, Peterson ED, et al. Long-term survival after aortic valve replacement among high-risk elderly patients in the United States: insights from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database, 1991 to 2007. *Circulation.* 2012 Sep 25;126(13):1621–9.
68. Cheung A, Ree R. Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Anesthesiol Clin.* 2008 Sep;26(3):465–79.
69. Vahanian A, Himbert D. Transcatheter Aortic Valve Implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011 Jul;4(7):758–9.
70. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med.* 2010 Oct 21;363(17):1597–607.
71. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011 Jun 9;364(23):2187–98.
72. Dal-Bianco JP, Khandheria BK, Mookadam F, Gentile F, Sengupta PP. Management of Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Oct;52(16):1279–92.
73. Pai RG, Kapoor N, Bansal RC, Varadarajan P. Malignant natural history of asymptomatic severe aortic stenosis: benefit of aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2006 Dec;82(6):2116–22.
74. Carabello BA. Should severe aortic stenosis be operated on before symptom onset? Aortic valve replacement should be operated on before symptom onset. *Circulation.* 2012 Jul 3;126(1):112–7.
75. Brown ML, Pellikka PA, Schaff HV, Scott CG, Mullany CJ, Sundt TM, et al. The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Feb;135(2):308–15.
76. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, et al. Initial Surgical Versus Conservative Strategies in Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Dec 29;66(25):2827–38.
77. Kang D-H, Park S-J, Rim JH, Yun S-C, Kim D-H, Song J-M, et al. Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis. *Circulation.* 2010 Apr 6;121(13):1502–9.
78. Lund O. Preoperative risk evaluation and stratification of long-term survival after valve replacement for aortic stenosis. Reasons for earlier operative intervention. *Circulation.* 1990 Jul;82(1):124–39.
79. Monin J-L, Lancellotti P, Monchi M, Lim P, Weiss E, Piérard L, et al. Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Circulation.* 2009 Jul 7;120(1):69–75.

80. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2000 Aug 31;343(9):611–7.
81. Kitai T, Honda S, Okada Y, Tani T, Kim K, Kaji S, et al. Clinical outcomes in non-surgically managed patients with very severe versus severe aortic stenosis. *Heart Br Card Soc.* 2011 Dec;97(24):2029–32.
82. Lancellotti P, Donal E, Magne J, Moonen M, O'Connor K, Daubert J-C, et al. Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. *Heart Br Card Soc.* 2010 Sep;96(17):1364–71.
83. Stewart RAH, Kerr AJ, Whalley GA, Legget ME, Zeng I, Williams MJA, et al. Left ventricular systolic and diastolic function assessed by tissue Doppler imaging and outcome in asymptomatic aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2010 Sep;31(18):2216–22.
84. Saito T, Muro T, Takeda H, Hyodo E, Ehara S, Nakamura Y, et al. Prognostic value of aortic valve area index in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2012 Jul 1;110(1):93–7.
85. Yingchoncharoen T, Gibby C, Rodriguez LL, Grimm RA, Marwick TH. Association of myocardial deformation with outcome in asymptomatic aortic stenosis with normal ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012 Nov;5(6):719–25.
86. Maréchaux S, Hachicha Z, Bellouin A, Dumesnil JG, Meimoun P, Pasquet A, et al. Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J.* 2010 Jun;31(11):1390–7.
87. Lancellotti P, Lebois F, Simon M, Tombeux C, Chauvel C, Pierard LA. Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation.* 2005 Aug 30;112(9 Suppl):I377-382.
88. Maréchaux S, Ringle A, Rusinaru D, Debry N, Bohbot Y, Tribouilloy C. Prognostic Value of Aortic Valve Area by Doppler Echocardiography in Patients With Severe Asymptomatic Aortic Stenosis. *J Am Heart Assoc.* 2016 May 3;5(5).
89. Connolly HM, Oh JK, Orszulak TA, Osborn SL, Roger VL, Hodge DO, et al. Aortic valve replacement for aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction. Prognostic indicators. *Circulation.* 1997 May 20;95(10):2395–400.
90. Pereira JJ, Lauer MS, Bashir M, Afridi I, Blackstone EH, Stewart WJ, et al. Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Apr 17;39(8):1356–63.
91. Vaquette B, Corbineau H, Laurent M, Lelong B, Langanay T, de Place C, et al. Valve replacement in patients with critical aortic stenosis and depressed left ventricular function: predictors of operative risk, left ventricular function recovery, and long term outcome. *Heart Br Card Soc.* 2005 Oct;91(10):1324–9.
92. Mihaljevic T, Nowicki ER, Rajeswaran J, Blackstone EH, Lagazzi L, Thomas J, et al. Survival after valve replacement for aortic stenosis: implications for decision making. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Jun;135(6):1270-1278-1279.

93. Bruch C, Stypmann J, Grude M, Gradaus R, Breithardt G, Wichter T. Tissue Doppler imaging in patients with moderate to severe aortic valve stenosis: clinical usefulness and diagnostic accuracy. *Am Heart J.* 2004 Oct;148(4):696–702.
94. Biner S, Rafique AM, Goykhman P, Morrissey RP, Naghi J, Siegel RJ. Prognostic value of E/E' ratio in patients with unoperated severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010 Sep;3(9):899–907.
95. Van Pelt NC, Stewart RAH, Legget ME, Whalley GA, Wong SP, Zeng I, et al. Longitudinal left ventricular contractile dysfunction after exercise in aortic stenosis. *Heart Br Card Soc.* 2007 Jun;93(6):732–8.
96. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, Tarantini L, Cramariuc D, Gerds E, et al. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart Br Card Soc.* 2011 Feb;97(4):301–7.
97. Orsinelli DA, Aurigemma GP, Battista S, Krendel S, Gaasch WH. Left ventricular hypertrophy and mortality after aortic valve replacement for aortic stenosis. A high risk subgroup identified by preoperative relative wall thickness. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Nov 15;22(6):1679–83.
98. Duncan AI, Lowe BS, Garcia MJ, Xu M, Gillinov AM, Mihaljevic T, et al. Influence of concentric left ventricular remodeling on early mortality after aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2008 Jun;85(6):2030–9.
99. Fuster RG, Argudo JAM, Albarova OG, Sos FH, López SC, Sorlí MJD, et al. Left ventricular mass index in aortic valve surgery: a new index for early valve replacement? *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2003 May;23(5):696–702.
100. Mehta RH, Bruckman D, Das S, Tsai T, Russman P, Karavite D, et al. Implications of increased left ventricular mass index on in-hospital outcomes in patients undergoing aortic valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Nov;122(5):919–28.
101. Bahlmann E, Gerds E, Cramariuc D, Gohlke-Baerwolf C, Nienaber CA, Wachtell K, et al. Prognostic value of energy loss index in asymptomatic aortic stenosis. *Circulation.* 2013 Mar 12;127(10):1149–56.
102. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, Tongue AG, Rieu R, Garcia D, et al. 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 Jul 19;46(2):291–8.
103. Banovic M, Brkovic V, Vujisic-Tesic B, Nedeljkovic I, Trifunovic D, Ristic A, et al. Valvulo-arterial impedance is the best mortality predictor in asymptomatic aortic stenosis patients. *J Heart Valve Dis.* 2015 Mar;24(2):156–63.
104. Gerber IL, Stewart RAH, Legget ME, West TM, French RL, Sutton TM, et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation.* 2003 Apr 15;107(14):1884–90.
105. Weber M, Arnold R, Rau M, Brandt R, Berkovitsch A, Mitrovic V, et al. Relation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to severity of valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2004 Sep 15;94(6):740–5.

106. Van Pelt NC, Kerr AJ, Legget ME, Pasupati S, Whalley G, Wong S, et al. Increased B-type natriuretic peptide is associated with an abnormal blood pressure response to exercise in asymptomatic aortic stenosis. *Int J Cardiol.* 2008 Jul 21;127(3):313–20.
107. Gerber IL, Legget ME, West TM, Richards AM, Stewart RAH. Usefulness of serial measurement of N-terminal pro-brain natriuretic peptide plasma levels in asymptomatic patients with aortic stenosis to predict symptomatic deterioration. *Am J Cardiol.* 2005 Apr 1;95(7):898–901.
108. Lim P, Monin JL, Monchi M, Garot J, Pasquet A, Hittinger L, et al. Predictors of outcome in patients with severe aortic stenosis and normal left ventricular function: role of B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J.* 2004 Nov;25(22):2048–53.
109. Nessmith MG, Fukuta H, Brucks S, Little WC. Usefulness of an elevated B-type natriuretic peptide in predicting survival in patients with aortic stenosis treated without surgery. *Am J Cardiol.* 2005 Nov 15;96(10):1445–8.
110. Le Tourneau T, Pellikka PA, Brown ML, Malouf JF, Mahoney DW, Schaff HV, et al. Clinical outcome of asymptomatic severe aortic stenosis with medical and surgical management: importance of STS score at diagnosis. *Ann Thorac Surg.* 2010 Dec;90(6):1876–83.
111. Levy F, Rusinaru D, Maréchaux S, Charles V, Peltier M, Tribouilloy C. Determinants and prognosis of atrial fibrillation in patients with aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2015 Nov 15;116(10):1541–6.
112. Alborino D, Hoffmann JL, Fournet PC, Bloch A. Value of exercise testing to evaluate the indication for surgery in asymptomatic patients with valvular aortic stenosis. *J Heart Valve Dis.* 2002 Mar;11(2):204–9.
113. Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-Analysis of Prognostic Value of Stress Testing in Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *Am J Cardiol.* 2009 Oct;104(7):972–7.
114. de Arenaza DP, Pepper J, Lees B, Rubinstein F, Nugara F, Roughton M, et al. Preoperative 6-minute walk test adds prognostic information to Euroscore in patients undergoing aortic valve replacement. *Heart Br Card Soc.* 2010 Jan;96(2):113–7.
115. Lafitte S, Perlant M, Reant P, Serri K, Douard H, DeMaria A, et al. Impact of impaired myocardial deformations on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr.* 2009 Jan 27;10(3):414–9.
116. Kearney LG, Lu K, Ord M, Patel SK, Profitis K, Matalanis G, et al. Global longitudinal strain is a strong independent predictor of all-cause mortality in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012 Oct;13(10):827–33.
117. Attias D, Macron L, Dreyfus J, Monin J-L, Brochet E, Lepage L, et al. Relationship between longitudinal strain and symptomatic status in aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2013 Aug;26(8):868–74.
118. Kusunose K, Goodman A, Parikh R, Barr T, Agarwal S, Popovic ZB, et al. Incremental prognostic value of left ventricular global longitudinal strain in patients with aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014 Nov;7(6):938–45.

119. Honda S, Kitai T, Okada Y, Tani T, Kim K, Kaji S, et al. Impact of aortic regurgitation on the prognosis of severe aortic stenosis. *Heart Br Card Soc.* 2012 Nov;98(21):1591–4.
120. Krayenbuehl HP, Turina M, Hess OM, Rothlin M, Senning A. Pre- and postoperative left ventricular contractile function in patients with aortic valve disease. *Heart.* 1979 Feb 1;41(2):204–13.
121. Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, Boyé P, Zagrosek A, Dietz R, et al. Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jan 20;53(3):284–91.
122. Debl K, Djavidani B, Buchner S, Lipke C, Nitz W, Feuerbach S, et al. Delayed hyperenhancement in magnetic resonance imaging of left ventricular hypertrophy caused by aortic stenosis and hypertrophic cardiomyopathy: visualisation of focal fibrosis. *Heart Br Card Soc.* 2006 Oct;92(10):1447–51.
123. Lee S-P, Lee W, Lee JM, Park E-A, Kim H-K, Kim Y-J, et al. Assessment of diffuse myocardial fibrosis by using MR imaging in asymptomatic patients with aortic stenosis. *Radiology.* 2015 Feb;274(2):359–69.
124. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jul 20;56(4):278–87.
125. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, Alpendurada F, Jabbour A, Melina G, et al. Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Sep 13;58(12):1271–9.
126. Greve AM, Gerds E, Boman K, Gohlke-Baerwolf C, Rossebø AB, Devereux RB, et al. Impact of QRS duration and morphology on the risk of sudden cardiac death in asymptomatic patients with aortic stenosis: the SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Mar 27;59(13):1142–9.
127. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, Kaiser DL, Smucker ML, Gibson RS. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 1988 Jan 1;61(1):123–30.
128. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1990 Apr;15(5):1012–7.
129. Banovic M, Iung B, Bartunek J, Asanin M, Beleslin B, Biocina B, et al. Rationale and design of the Aortic Valve replAcementT versus conservative treatment in Asymptomatic severe aortic stenosis (AVATAR trial): A randomized multicenter controlled event-driven trial. *Am Heart J.* 2016 Apr;174:147–53.
130. Antonini-Canterin F, Huang G, Cervesato E, Faggiano P, Pavan D, Piazza R, et al. Symptomatic aortic stenosis: does systemic hypertension play an additional role? *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2003 Jun;41(6):1268–72.
131. Garcia D, Dumesnil JG, Durand L-G, Kadem L, Pibarot P. Discrepancies between catheter and Doppler estimates of valve effective orifice area can be predicted from the

pressure recovery phenomenon: practical implications with regard to quantification of aortic stenosis severity. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Feb 5;41(3):435–42.