

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE
FACULTAD DE MEDICINA



**“PERFIL CLÍNICO, CRITERIOS DE DECISIÓN TERAPÉUTICA,
TRATAMIENTO, EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO A CORTO Y MEDIO
PLAZO DE PACIENTES CON ESTENOSIS AÓRTICA SEVERA
INGRESADOS EN UN HOSPITAL SIN CIRUGÍA CARDIACA”**

TESIS DOCTORAL

Irene Mateo Rodríguez

Agosto 2013

AUTOR: Irene Mateo Rodríguez. Residente de 5º año de Cardiología. Sección de Cardiología. Hospital Universitario San Juan de Alicante.

DIRECTOR: Dr. Ramón López- Palop. Facultativo especialista de Cardiología. Responsable de la Unidad de Hemodinámica e Intervencionismo Coronario. Hospital Universitario San Juan de Alicante.

CO-DIRECTORES: Dra. María Pilar Carrillo Sáez. Facultativo especialista de Cardiología. Hospital Universitario San Juan de Alicante. **Dr. Vicente Bertomeu Martínez.** Jefe de la Sección de Cardiología del Hospital Universitario San Juan de Alicante.



A todos los que han estado a mi lado



AGRADECIMIENTOS.

En primer lugar quiero expresar mi agradecimiento al Dr. López Palop. La realización de esta tesis doctoral no hubiera sido posible sin su ayuda. Gracias por confiar en mí y sobre todo por tu paciencia, tus consejos, tu exigencia y tu profesionalidad. Para él mi admiración y gratitud.

A la Dra. Pilar Carrillo por su saber estar y sus consejos en momentos de desesperación e incompreensión. He tenido siempre su apoyo y sin ella tampoco hubiera sido posible llevar a cabo este proyecto.

Al Dr. Vicente Bertomeu por apoyar mis iniciativas e intentar conseguir que seamos unos residentes con una buena formación.

A todo el servicio de Cardiología del Hospital Universitario de San Juan, a sus adjuntos, residentes, enfermeras y resto de personal. Durante estos años les agradezco infinito todo lo que me han aportado en mi formación como cardióloga. Especialmente al Dr. David Sirera por su colaboración en la primera fase de esta tesis, gracias a sus llamadas telefónicas y a soportar mi impaciencia con la recogida de datos.

Para terminar y muy especialmente quiero agradecer la elaboración de esta tesis a mi familia por ser el pilar y el apoyo de mi vida, por soportar mis malos momentos y estar siempre a mi lado. A ellos les debo los valores que me han enseñado en la vida. Sin ellos no lo hubiera conseguido. Y por último a la persona, que habiendo entrado en mi vida poco a poco, ha conseguido quedarse para siempre, gracias por ser como eres y estar a mi lado.

ÍNDICE

I. LISTA DE ABREVIATURAS	1
II. ÍNDICE DE TABLAS	3
III. ÍNDICE DE FIGURAS	7
1. INTRODUCCIÓN	9
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	15
3. OBJETIVOS	17
4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	19
4.1 Epidemiología	20
4.2 Etiología	23
4.3 Histopatología	28
4.4 Fisiopatología	40
4.5 Sintomatología	45
4.6 Diagnóstico	48
4.6.1 Exploración física.....	48
4.6.2 Estudios diagnósticos	49
4.7 Tratamiento	61
4.7.1 Tratamiento conservador	61
4.7.2 Valvuloplastia percutánea con balón.....	66
4.7.3 Tratamiento quirúrgico	67
4.7.4 Tratamiento transarterial.....	72
4.8 Pronóstico	76
4.8.1 Estenosis aórtica asintomática	76
4.8.2 Estenosis aórtica sintomática.....	77
4.8.3 Variables pronósticas.....	81
4.9 Poblaciones especiales	91
4.9.1 Influencia del sexo. Sexo femenino.....	91
4.9.2 Pacientes asintomáticos	94
4.9.3 Pacientes con estenosis aórtica moderada	100
4.9.4 Pacientes ancianos	100

5. MATERIAL Y MÉTODOS	103
5.1- Características del hospital	104
6. RESULTADOS.....	119
6.1 Selección inicial de la muestra incluida	120
6.2 Características basales de los pacientes con estenosis aórtica severa	120
6.3 Indicación terapéutica en el momento del alta. Condicionantes de la indicación terapéutica.	124
6.4 Servicio de ingreso y alta. Condicionantes.	131
6.4.1 Servicio de ingreso.	131
6.4.2 Servicio de alta.	13838
6.5 Evolución hospitalaria de los pacientes ingresados con estenosis aórtica severa. ...	144
6.5.1 Evolución hospitalaria según la indicación de tratamiento	144
6.5.2 Tratamiento al alta hospitalaria de los pacientes	145
6.6 Evolución al año de los pacientes ingresados con estenosis aórtica severa.	146
6.6.1 Distribución de los pacientes según el tratamiento recibido.....	146
6.6.2 Análisis de la evolución por intención de tratamiento.....	148
6.6.3 Análisis de la evolución según el tratamiento recibido.	150
7. DISCUSIÓN	161
7.1 Características basales de los pacientes ingresados con estenosis aórtica.	162
7.1.1 Estenosis aórtica y edad avanzada.....	162
7.1.2. Estenosis aórtica y sexo femenino.....	164
7.1.3 Presencia de factores de riesgo aterosclerótico y cardiopatía isquémica.....	165
7.1.4 Presencia de comorbilidades asociadas a la estenosis aórtica.	167
7.2 Condicionantes del servicio de ingreso y alta.	169
7.3 Decisión terapéutica inicial. Condicionantes de la misma.	173
7.4 Estimadores del riesgo quirúrgico en la estenosis aórtica.	170
7.5 Pronóstico al año de los pacientes con estenosis aórtica ingresados en un hospital.	182
7.6 Actualidad y perspectivas de futuro.	186
8. CONCLUSIONES	193
9. BIBLIOGRAFÍA.....	195

LISTA DE ABREVIATURAS

ACV: Accidente Cerebrovascular.

ARA-II: Antagonista de los Receptores de Angiotensina II.

AVAo: Área Valvular Aórtica.

AVR: *Aortic Valvular Replacement*. Reemplazo Valvular Aórtico.

BNP: *Type B Natriuretic Peptide*. Péptido Natriurético tipo B.

CCV: Cirugía Cardiovascular.

CEC: Circulación Extracorpórea.

DAI: Desfibrilador Automático Implantable.

DE: Desviación Estándar.

EAC: Enfermedad Arterial Coronaria.

EAO: Estenosis Aórtica.

ECA: Enzima Convertidora de la Angiotensina.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

EuroSCORE: *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*.

FA: Fibrilación Auricular.

FC: Frecuencia Cardíaca.

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo.

HB: Hemoglobina.

HDL: *High density lipoprotein*. Lipoproteína de alta densidad.

HVI: Hipertrofia Ventricular Izquierda.

IC: Intervalo de Confianza.

IECA: Inhibidor de la Enzima Convertidora de la Angiotensina.

IL-1 β : Interleuquina 1 β .

LDL: *Low Density Lipoprotein*. Lipoproteína de baja densidad.

NT-proBNP: Fracción amino terminal del Péptido Natriurético tipo B.

NYHA: *New York Heart Association*.

OR: *Odds Ratio*. Razón de odds.

PAPs: Presión Arterial Pulmonar Sistólica.

PCR: Proteína C reactiva.

RR: *Relative Risk*. Riesgo relativo.

SECTCV: Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular

STS-PROM: *Society of Thoracic Surgery Predicted Risk of Mortality*.

SVAo: Sustitución Valvular Aórtica.

TAD: Tensión Arterial Diastólica.

TAS: Tensión Arterial Sistólica.

TC: Tomografía Computarizada.

TGF- β 1: *Transforming Growth Factor β 1*.

TIV: Tabique Interventricular.

VI: Ventrículo Izquierdo.

VMÁX: Velocidad pico transaórtico máximo.

II. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I1: Distribución de las intervenciones mayores en cirugía cardiaca.

Tabla I2: Cirugía valvular aislada. Distribución según número de válvulas intervenidas.

Tabla RB1: Características demográficas de la enfermedad valvular en Europa.

Tabla RB2: Comparación entre la valvulopatía aórtica degenerativa y la aterosclerosis.

Tabla RB3: Recomendaciones para la clasificación de la gravedad de la estenosis aórtica.

Tabla RB4: Indicaciones y contraindicaciones para la implantación de prótesis aórtica transcatóter.

Tabla RB5: Pronóstico de la estenosis aórtica en función de los síntomas.

Tabla R1: Características clínicas basales de los pacientes incluidos con estenosis aórtica severa.

Tabla R2: Características antropométricas, hemodinámicas y analíticas al ingreso de los pacientes con estenosis aórtica severa.

Tabla R3: Síntomas presentados por los pacientes con estenosis aórtica severa.

Tabla R4: Parámetros ecocardiográficos de los pacientes con estenosis aórtica severa.

Tabla R5: Riesgos quirúrgicos de los pacientes con estenosis aórtica severa.

Tabla R6: Características clínicas basales de los pacientes incluidos con estenosis aórtica severa según indicación de manejo inicial.

Tabla R7: Características antropométricas, hemodinámicas y analíticas al ingreso de los pacientes con estenosis aórtica severa según indicación de manejo inicial.

Tabla R8: Síntomas presentados por los pacientes con estenosis aórtica severa según indicación de manejo inicial.

Tabla R9: Parámetros ecocardiográficos de los pacientes con estenosis aórtica severa según indicación de manejo inicial.

Tabla R10: Riesgos quirúrgicos de los pacientes con estenosis aórtica severa según la indicación de manejo inicial.

Tabla R11: Análisis multivariable de los factores relacionados con la indicación de manejo conservador.

Tabla R12: Características clínicas basales de los pacientes incluidos con estenosis aórtica severa según servicio de ingreso.

Tabla R13: Características antropométricas, hemodinámicas y analíticas al ingreso de los pacientes con estenosis aórtica severa servicio de ingreso

Tabla R14: Síntomas presentados por los pacientes con estenosis aórtica severa según servicio de ingreso.

Tabla R15: Parámetros ecocardiográficos de los pacientes con estenosis aórtica severa según servicio de ingreso.

Tabla R16: Riesgos quirúrgicos de los pacientes con estenosis aórtica severa según servicio de ingreso.

Tabla R17: Análisis multivariable de los factores relacionados con el ingreso en el servicio de cardiología.

Tabla R18: Características clínicas basales de los pacientes incluidos con estenosis aórtica severa según servicio de alta.

Tabla R19: Características antropométricas, hemodinámicas y analíticas al ingreso de los pacientes con estenosis aórtica severa servicio de alta.

Tabla R20: Síntomas presentados por los pacientes con estenosis aórtica severa según servicio de alta.

Tabla R21: Parámetros ecocardiográficos de los pacientes con estenosis aórtica severa según servicio de alta.

Tabla R22: Riegos quirúrgicos de los pacientes con estenosis aórtica severa según servicio de alta.

Tabla R23: Análisis multivariable de los factores relacionados con la indicación de servicio de alta.

Tabla R24: Complicaciones durante el ingreso según la indicación inicial de tratamiento.

Tabla R25: Tratamiento al alta según la indicación inicial de tratamiento.

Tabla R26: Análisis de riesgos proporcionales de Cox de los factores relacionados con la mortalidad según la indicación inicial de tratamiento.

Tabla R27: Características clínicas basales de los pacientes incluidos con estenosis aórtica severa según tratamiento recibido.

Tabla R28: Características antropométricas, hemodinámicas y analíticas al ingreso de los pacientes con estenosis aórtica severa tratamiento recibido.

Tabla R29: Síntomas presentados por los pacientes con estenosis aórtica severa según tratamiento recibido.

Tabla R30: Parámetros ecocardiográficos de los pacientes con estenosis aórtica severa según tratamiento recibido.

Tabla R31: Riesgos quirúrgicos de los pacientes con estenosis aórtica severa según tratamiento recibido.

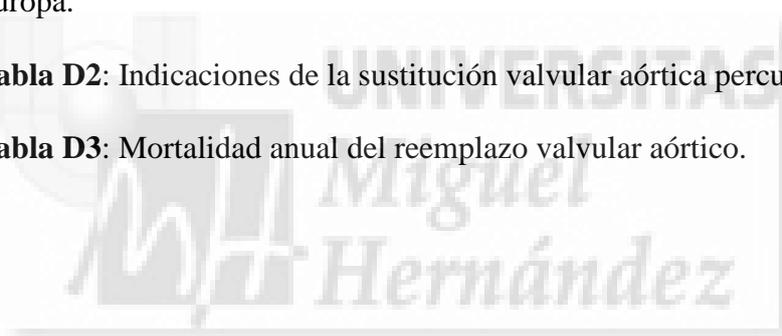
Tabla R32: Complicaciones no fatales durante el seguimiento tras el alta hospitalaria según la indicación inicial de tratamiento.

Tabla R33: Análisis de riesgos proporcionales de Cox de los factores relacionados con la mortalidad al año de seguimiento en función del tratamiento realizado.

Tabla D1: Características demográficas de la enfermedad valvular en Europa.

Tabla D2: Indicaciones de la sustitución valvular aórtica percutánea.

Tabla D3: Mortalidad anual del reemplazo valvular aórtico.



III. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura RB1: Espécimen de una válvula aórtica mínimamente enferma y una válvula severamente estenótica.

Figura RB2: Mecanismos iniciales en la enfermedad valvular aórtica.

Figura RB3: Dibujo esquemático de la lesión temprana en la estenosis aórtica.

Figura RB4: Contorno del pulso carotideo

Figura RB5: Cálculo del área valvular aórtica por ecuación de continuidad.

Figura RB6: Media predicha y observada de la mortalidad quirúrgica en todos los subgrupos de EuroSCORE.

Figura RB7: Evolución de la supervivencia en pacientes con estenosis aórtica.

Figura RB8: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para pacientes con estenosis aórtica severa tratados conservadoramente versus tratamiento quirúrgico.

Figura RB9: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para pacientes con jet de velocidad pico transaórtico entre 4.0 y 5.0 m/s versus entre 5.0 y 5.5 m/s versus ≥ 5.5 m/s.

Figura RB10: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para pacientes con calcificación valvular moderada-severa frente a pacientes con mínima o ninguna calcificación.

Figura RB11: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en la evolución de los cambios hemodinámicos del gradiente medio transvalvular durante el ejercicio.

Figura RB12: Distribución por edad de las diferentes etiologías de la estenosis aórtica.

Figura MM1: Recogida de datos clínicos.

Figura MM2: Índice de situación basal.

Figura MM3: Índice de comorbilidad.

Figura MM4: Riesgo quirúrgico.

Figura R1: Motivo de no indicar sustitución valvular aórtica

Figura R2: Servicios de ingreso hospitalario.

Figura R3: Evolución y flujo de pacientes.

Figura R4: Curvas de supervivencia libre de muerte al año de seguimiento según indicación inicial.

Figura R5: Distribución de mortalidad post-quirúrgica. Causas.

Figura R6: Curvas de supervivencia libre de muerte al año de seguimiento según tratamiento recibido.

Figura R7: Causas de mortalidad de los pacientes con estenosis aórtica severa según tratamiento recibido (manejo conservador).

Figura R8: Causas de mortalidad de los pacientes con estenosis aórtica severa según tratamiento recibido (sustitución valvular).

Figura R9: Tiempo individual desde el alta hasta la muerte en los pacientes fallecidos en espera de cirugía.

Figura D1: Decisión terapéutica en pacientes con estenosis aórtica severa sintomática.

Figura D2: Distribución por comunidad autónoma del implante percutáneo de válvulas aórticas. Periodo 1990-2010.



INTRODUCCIÓN

1- INTRODUCCIÓN

La valvulopatía aórtica se ha convertido en las últimas décadas en la enfermedad valvular diagnosticada con más frecuencia y en la causa más frecuente de recambio valvular. En concreto la estenosis aórtica, a causa del envejecimiento de la población y del aumento en la expectativa de vida, es en la actualidad, la valvulopatía más frecuente en el anciano y en torno al 15% de los individuos con más de 80 años presentan estenosis aórtica severa. La estenosis aórtica severa es un importante predictor de mortalidad en la población general y con insuficiencia cardíaca. Su etiología degenerativa se relaciona con los procesos comunes al envejecimiento humano y con algunos de los factores de riesgo de la arteriosclerosis^{1,2}.

Según el registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular (SECTCV)³ se realizaron en nuestro país entre los años 2009-2010 unas 31.000 intervenciones al año, con una media de 580 intervenciones por centro. La cirugía valvular supuso el 41,8% del total de intervenciones por encima de la cirugía coronaria aislada (27,5%), la cirugía combinada (9,3%), cirugía de la aorta (6,3%), congénita (9,5%), miscelánea (5,3%) y valvulares sin CEC (circulación extracorpórea) (1%). Se ha objetivado una tendencia al aumento de los procedimientos valvulares (1% al año), con un ligero incremento de las sustituciones valvulares aórticas. Durante los años 2009 y 2010 se realizaron en España una media anual de 4.000 sustituciones valvulares aórticas aisladas, 1.750 mitrales y unas 80 tricuspídeas. La mortalidad al año de los pacientes intervenidos sobre válvula aórtica osciló entre el 4 y el 5% (**Tabla I1 y I2**).

Tabla I1. Distribución de las intervenciones mayores en cirugía cardíaca³. N (%)

	2009	2010
Valvulares aislados	7.797 (42)	8.159 (41,6)
Cirugía coronaria aislada	5.202 (28)	5.324 (27,1)
Valvulares con revascularización	1.633 (8,8)	1.931 (9,8)
Complicaciones IAM	143 (0,8)	135 (0,7)
Cirugía de la aorta	1.059 (5,7)	1.374 (7)
Congénitos	1.865 (10)	1.792 (9,1)
Miscelánea	849 (4,5)	902 (4,6)
Total	18.548	19.617

IAM: infarto agudo de miocardio

Tabla I2. Cirugía valvular aislada. Distribución según número de válvulas intervenidas³. N (%)

	Casos / exitus (%)	
	2009	2010
Aórtica	3.915 / 4,9	4.029 / 4,7
Mitral	1.718 / 6,7	1.787 / 6,8
Tricúspide	75 / 14,0	82 / 12,9
Pulmonar	19 / 0	14 / 7,1
Total	5.727	5.912

Aunque se trata de una patología descrita desde la antigüedad, con una fisiopatología conocida, unos métodos diagnósticos asentados y unas indicaciones terapéuticas establecidas, el aumento de su diagnóstico por el envejecimiento de la población y la aparición de nuevas modalidades terapéuticas ha hecho que aumente el interés por su diagnóstico y por su pronóstico en determinados subgrupos de pacientes.

En el campo de la etiología de la estenosis aórtica, se han planteado cuestiones sobre la misma, como la eventual relación con la arteriosclerosis en el caso de la estenosis aórtica degenerativa y el posible beneficio de tratamientos preventivos en su desarrollo^{4,5}.

Por otra parte, el momento de realizar la intervención sobre la válvula estenótica está sufriendo una nueva revisión al haberse obtenido nuevos datos sobre la evolución de esta patología en pacientes asintomáticos y aparecer dudas sobre el beneficio de la cirugía en los pacientes más ancianos^{6,7}. La evidencia previa de que sólo el paciente con estenosis aórtica sintomática tenía indicación de sustitución valvular aórtica ha sido revisada en las últimas guías de práctica clínica, tanto americanas⁸ como españolas⁹. La evidencia acumulada ha obligado a una revisión crítica sobre las indicaciones de cirugía estableciéndose la indicación de cirugía en determinados subgrupos de pacientes asintomáticos. A pesar de este aumento general en el número de pacientes candidatos a sustitución valvular aórtica, recientemente se ha conocido que un porcentaje importante de buenos candidatos a este tratamiento son manejados conservadoramente^{10,11}.

Especialmente el paciente de más edad, recibe con menor frecuencia el tratamiento de sustitución valvular, aunque, en principio, pueda estar indicado en muchas ocasiones, de acuerdo con las vigentes guías de práctica clínica. La aparición del tratamiento de sustitución o implante protésico aórtico transcatheter ha abierto nuevas incertidumbres sobre qué pacientes deben ser tratados, y sobre cuál es la modalidad de tratamiento ideal para cada subgrupo de pacientes, al modificarse de forma acusada, el balance riesgo/beneficio de la intervención, y considerarse candidatos a intervención, a pacientes que hasta ahora no lo eran.

Otro aspecto es que, en este, como en otros campos de la cardiología, se carece de estudios que nos informen de forma fiable de la realidad cotidiana del manejo y pronóstico de los pacientes asistidos en un ambiente clínico, fuera de los ensayos clínicos o series de investigación. En los ensayos clínicos la presencia del propio investigador puede artefactuar o deformar la práctica clínica habitual, quedando también sesgado el perfil de los pacientes que realmente acuden de forma diaria al sistema sanitario.

Por todo lo anterior se planteó el presente estudio con el objetivo global de conocer el perfil clínico, manejo y pronóstico de los pacientes ingresados con el diagnóstico de estenosis aórtica en un hospital de área de la Comunidad Valenciana sin disponibilidad de cirugía cardíaca en el centro, pero integrado dentro de la red pública de asistencia sanitaria y con, en principio, disposición para acceder a todos los recursos diagnósticos y terapéuticos que se estiman necesarios para esta patología.





HIPÓTESIS DE TRABAJO

2- HIPÓTESIS DE TRABAJO.

El estudio y seguimiento a medio plazo de una cohorte de pacientes no seleccionada con estenosis aórtica severa, puede ofrecer datos sobre su perfil clínico, los condicionantes de la decisión terapéutica y su pronóstico a medio plazo, más ajustados a la realidad clínica, que los ofrecidos por los grandes ensayos controlados. Así como determinar los factores asociados a la presentación de eventos clínicos a medio plazo.





OBJETIVOS

3- OBJETIVOS

- 1- Determinar el perfil clínico de los pacientes ingresados en un hospital sin cirugía cardiaca in situ, con el diagnóstico de estenosis aórtica severa.
- 2- Determinar los condicionantes, en los pacientes con estenosis aórtica severa, del servicio de ingreso y de alta y la incidencia en su tratamiento y pronóstico.
- 3- Analizar la decisión terapéutica realizada al alta hospitalaria y sus condicionantes en los pacientes ingresados por estenosis aórtica severa.
- 4- Determinar el pronóstico al año y sus condicionantes clínicos, analíticos y ecocardiográficos según la indicación terapéutica al alta en los pacientes ingresados por estenosis aórtica severa.
- 5- Determinar la tasa de sustitución valvular aórtica real, el momento de la misma y sus resultados durante el año de seguimiento tras la indicación de recambio valvular.
- 6- Determinar el pronóstico al año y sus condicionantes clínicos, analíticos y ecocardiográficos según el tratamiento efectuado en los pacientes ingresados por estenosis aórtica severa.



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

4- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

4.1- EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de las valvulopatías cardíacas, aún siendo menor que la de otras enfermedades cardiovasculares, como la insuficiencia cardíaca o la cardiopatía isquémica, persiste como una causa importante de asistencia médica y consumo de recursos. Son escasos los datos acerca de su prevalencia real y del perfil clínico en nuestro país. Los datos acerca del problema que nos ocupa provienen de registros quirúrgicos¹²⁻¹⁴ o de fuentes más globales, como registros europeos¹⁵, que podrían no ser representativos de un ámbito geográfico y social más cercano. En lo que se refiere a España, no existe ningún estudio que nos aporte información al respecto.

El reciente *Euro Heart Survey* sobre enfermedades valvulares^{15,16} recogió un total de 5.001 pacientes con enfermedad valvular moderada o severa, endocarditis o intervención valvular previa. De ellos 3.547 tenían afectación de una válvula nativa. Realizado de Abril a Julio de 2001 en 92 centros de 25 países europeos, este registro fue diseñado para identificar las características, el tratamiento y la evolución de los pacientes valvulares en la Europa actual, mostrando finalmente la estenosis aórtica y la insuficiencia mitral de etiología degenerativa como las valvulopatías más frecuentes, mientras que la etiología reumática y otros tipos de enfermedad valvular tenían una prevalencia considerablemente inferior (**Tabla RB1**).

Tabla RB1. Características demográficas de la enfermedad valvular en Europa (Euro Heart Survey)¹⁵. Afectación de válvula nativa (N=3547).

	Número de pacientes	Edad (media±DE)	Edad >70 años	Sexo femenino
Estenosis aórtica	1,197	69±11 años	668 (56%)	512 (43%)
Insuficiencia aórtica	369	57±16 años	91 (25%)	96 (26%)
Estenosis mitral	336	57±12 años	61 (18%)	272 (81%)
Insuficiencia mitral	877	65±14 años	384 (44%)	421 (48%)

DE: desviación estándar

Por otra parte, la enfermedad valvular cardíaca es un problema en evolución y dinámico en los últimos años, como resultado de diversos factores, entre los que destaca el aumento indudable de las valvulopatías de origen degenerativo por el envejecimiento de la población, con importante comorbilidad, y la desaparición de la fiebre reumática en nuestro país desde hace algunas décadas.

Sin embargo, los cambios demográficos bruscos de los últimos años, con afluencia de población inmigrante, han supuesto de nuevo, un aumento de casos de enfermedad reumática en pacientes jóvenes, entre ellos mujeres embarazadas, que eran infrecuentes en las últimas dos décadas.

La estenosis aórtica degenerativa es, en nuestro medio, la etiología más frecuente de enfermedad valvular aórtica¹⁷. Su prevalencia se incrementa con la edad, siendo en la actualidad del 2 al 4% de los adultos por encima de los 75 años¹⁸.

En nuestro país, la tasa actual de personas mayores de 65 años es del 13% y se estima que llegará al 18% en el año 2020¹⁹. Existe, además, una proporción creciente de personas muy ancianas con respecto al conjunto de mayores. En España, más de un millón de personas supera los 80 años, y se calcula que este sector de la población crecerá un 208% entre los años 1980 y 2025¹⁹. En una serie consecutiva de ancianos ingresados por insuficiencia cardíaca, se encontró que el 22% tenían enfermedad valvular aórtica y el 14% valvulopatía mitral como causa del fallo cardíaco²⁰. En otro estudio de una muestra aleatorizada de sujetos entre 75 y 86 años de edad, se halló una prevalencia de estenosis aórtica crítica del 2,9%²¹. En una encuesta realizada en España en el año 2000, el 16% de los pacientes con enfermedades valvulares operados tenía más de 70 años²², resultados comparables a los obtenidos en el ya mencionado estudio sobre enfermedades valvulares *Euro Heart Survey*¹⁶ donde más de la mitad de los pacientes con estenosis aórtica, en concreto el 56%, eran mayores de 70 años (**Tabla RB1**). Estas cifras nos ofrecen una idea de la magnitud del problema.

4.2- ETIOLOGÍA

Se conocen tres causas primarias de estenosis valvular aórtica:

- *Estenosis aórtica congénita:* en esta patología la válvula puede ser unicúspide (típica de la estenosis crítica del recién nacido, en la que la válvula se parece más a una masa nodular gelatinosa, que genera una obstrucción severa); bicúspide (la más frecuente, hasta un 2% de la población general puede presentar una válvula bicúspide²³); y tricúspide, cuyas valvas sigmoideas pueden ser asimétricas^{24,25}. Generalmente las valvas son gruesas, con fusión de alguna comisura, o con diferentes grados de malformación²⁶.

En el caso de los pacientes con estenosis aórtica sobre válvula bicúspide, tienden a ser dos décadas más jóvenes que aquellos con válvulas tricúspides²⁷ y con una proporción hombre: mujer de 3:1. Este temprano suceso podría desarrollarse porque existe una hemodinámica menos favorable en las válvulas bicúspides, estando sometidas a un estrés mecánico mayor y quizás esta variación podría también contribuir al desarrollo de la estenosis. Casi todos los pacientes con válvulas bicúspides desarrollan con el tiempo obstrucción al flujo, mientras que sólo una pequeña proporción de pacientes con válvulas tricúspides progresan a una estenosis valvular severa. La evolución clínica de este desorden (bicúspide) es muy variable, desde enfermedad valvular severa en la infancia hasta afectación valvular asintomática en la vejez. Normalmente, los síntomas se desarrollan en la edad adulta.

Sólo uno de cada 50 niños presentan enfermedad valvular significativa clínicamente en la adolescencia²⁸. En la infancia, la angina o el fallo cardíaco son infrecuentes, mientras que la muerte súbita cardíaca parece ser el evento más común²⁹.

- *Estenosis aórtica de origen reumático*: se trata de un trastorno inflamatorio que se caracteriza por presentar fusión comisural, engrosamiento de los velos y fibrosis, lo cual produce un estrechamiento progresivo y uniforme que da lugar a una reducción del área valvular en forma de orificio triangular. Esta válvula poco a poco se va calcificando, aunque en menor grado que las válvulas bicúspides o degenerativas. En los países desarrollados la fiebre reumática se ha convertido en una causa rara de estenosis aórtica^{30,31}. Cuando la válvula aórtica se afecta por la enfermedad reumática, la válvula mitral casi siempre está afectada también en mayor o menor medida. A nivel mundial, la enfermedad valvular reumática es la causa más frecuente, e invariablemente se acompaña de afectación valvular mitral sin embargo, desde la segunda mitad del siglo XX se observa un descenso en la prevalencia de las valvulopatías reumáticas, y un aumento en las de origen degenerativo³².
- *Estenosis aórtica degenerativa o calcificada*: la válvula aórtica degenerativa es, desde el punto de vista macroscópico, una válvula tricúspide con engrosamiento de los velos valvulares, rigidez y calcificación de los mismos y sin fusión comisural. Las etapas iniciales del proceso ocurren sin obstrucción al tracto de salida y reciben el nombre de esclerosis aórtica. Cuando la calcificación y el engrosamiento son

severos se produce la obstrucción al tracto de salida y aparece lo que denominamos estenosis aórtica (**Figura RB1**).

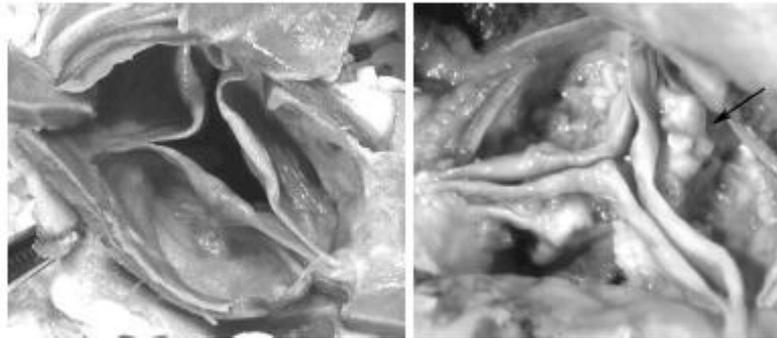


Figura RB1. Especímen de una válvula aórtica mínimamente enferma (izquierda) y una válvula aórtica severamente estenótica (derecha). En la severidad de la estenosis valvular aórtica, existen cambios predominantes de lipocalcificación en el lado aórtico de las cúspides valvulares (flecha), con separación comisural. Adaptado de Freeman RVet al¹⁸

En el pasado, este proceso era conocido como “degenerativo” por ser tiempo-dependiente, con engrosamiento progresivo de los velos y depósito pasivo de calcio. Ahora existe un compendio histopatológico y datos clínicos que sugieren que la enfermedad de la válvula calcificada es un proceso *activo* con acumulación intra y extracelular de lípidos, presencia de células inflamatorias, fibroblastos y mineralización. La calcificación comienza en la base de las cúspides y progresa hacia los bordes, manteniendo abiertas las comisuras. Existen además, superposición de los factores clínicos asociados a la calcificación valvular y a la aterosclerosis. La presencia de calcificación de las arterias coronarias y de la válvula aórtica apoya la teoría sobre un proceso compartido entre ambas enfermedades.

Factores de riesgo cardiovascular y enfermedad valvular aórtica

El estudio KORA/MONICA¹ se creó con la finalidad de estudiar la asociación entre una larga exposición a factores de riesgo cardiovascular y la aparición de enfermedad valvular aórtica degenerativa.

Este estudio se llevó a cabo entre los años 1994 y 1995 sobre los datos recogidos de la población del estudio MONICA (*Monitoring of Trends and Determinations in Cardiovascular Disease*) y del estudio Augsburg/KORA (*Cooperative Research in the Region of Augsburg*). La población de referencia eran sujetos elegidos de una población general en su mayoría de origen alemán. Además, sólo se incluyeron aquéllos en los que se realizó un ecocardiograma en modo M con suficiente calidad como para obtener la información requerida. Tras un periodo de seguimiento de 10 años, los resultados fueron obtenidos finalmente en Marzo 2004 y Mayo 2005. En sus resultados publicados en la revista *European Heart Journal* de 2009¹, la presencia de enfermedad valvular aórtica calcificada estuvo asociada con la edad, el tabaquismo activo y la elevación del colesterol total, basado en la información extraída diez años antes del estudio ecocardiográfico. Estos hallazgos apoyan el concepto de que los pacientes en “riesgo” de la enfermedad valvular aórtica calcificada pueden ser identificados basándonos en estos factores clínicos. Además de la edad, el tabaquismo y la hipercolesterolemia, estudios previos habían mostrado de manera convincente que la presencia de enfermedad valvular aórtica calcificada estaba asociada a hipertensión arterial, diabetes y síndrome metabólico³³.

Datos recientes de un estudio multicéntrico de aterosclerosis, *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) indicó que descensos en la fracción HDL del colesterol total se asociaban al incremento del riesgo de enfermedad aórtica calcificada para el rango de edad comprendido entre 45 y 84 años, mientras que incrementos en la fracción LDL del colesterol total, se asociaban con un incremento del riesgo sólo en los menores de 65 años de edad³⁴. Entre los pacientes “en riesgo” también se incluyeron aquellos con aorta bicúspide que sumaban más del 50% de los reemplazos aórticos y podrían explicar el predominio masculino de la enfermedad valvular aórtica calcificada³⁵.

Otras condiciones como las alteraciones del metabolismo del calcio (ej. Enfermedad de Paget, hiperparatiroidismo o estadios finales de la enfermedad renal) se asocian a un incremento en la prevalencia de la estenosis aórtica así como a un incremento de eventos clínicos³⁶⁻³⁸.

Factores genéticos

Los factores genéticos podrían modular el riesgo de la enfermedad valvular aórtica calcificada en aquellos casos que sugieren un componente familiar; estudios caso-control sugieren la asociación con polimorfismos del receptor de la Vitamina D, receptor de estrógenos, interleukina 10, y del alelo de la apolipoproteína E4 entre otros³⁹. Además, los factores genéticos podrían ser importantes en el desarrollo de la calcificación de los velos aórticos.

En un reciente estudio de 100 pacientes con estenosis aórtica clasificados por edad, sexo y enfermedad arterial coronaria, comparados con aquellos sin estenosis aórtica, tuvieron una diferencia significativa en los receptores genotípicos de la vitamina D²⁷. Además, otros polimorfismos genéticos, factores de crecimiento del tejido conectivo y el receptor 5 de la quemocina parecen influenciar el grado de calcificación valvular⁴⁰. Otros estudios de polimorfismos de apolipoproteínas proporcionan apoyo sobre el posible componente genético de la calcificación y la estenosis valvular^{41,42}.

4.3 - HISTOPATOLOGÍA

Anatomía de la válvula normal aórtica

En la especie humana, como en los demás mamíferos, la válvula aórtica presenta normalmente un diseño tricúspide trivalvar. Está formada por tres valvas (cúspides o velos valvulares); derecha, izquierda y no coronaria, cada una anclada a su correspondiente seno aórtico, o seno de Valsalva, siguiendo una línea parabólica. Habitualmente, las dos arterias coronarias, derecha e izquierda, nacen de los senos derecho e izquierdo, respectivamente. Ya Leonardo da Vinci demostró que el diseño tricúspide es el más eficiente para que la válvula cumpla adecuadamente su función, es decir, impedir el reflujo sanguíneo durante la diástole ventricular. Sin duda, esta es la razón por la cual la válvula aórtica de tipo tricúspide ha estado y sigue estando sometida a una selección natural de carácter positivo. Sin embargo, en las diversas poblaciones humanas aparecen válvulas cuya morfología difiere en mayor o menor grado de la configuración tricúspide⁴³.

La válvula aórtica normal comprende tres capas. La capa ventricular, en el lado ventricular del velo, está compuesta por fibras ricas en elastina que están alienadas en dirección radial, perpendicular al margen velar. Es una lámina del subendotelio, compuesta por acumulación de lípidos, proteínas, infiltrados celulares y mineralización extracelular. La capa fibrosa, en el lado aórtico del velo, comprende principalmente fibroblastos y fibras de colágeno que están dispuestas circunferencialmente paralelas al margen velar. Esta capa se caracteriza por un mayor grosor y por la acumulación de proteínas fibrilares, de lípidos neutrales y de calcio. La esponjosa, es una capa de tejido conectivo disperso en la base del velo entre la fibrosa y la ventricular, compuesta de fibroblastos, células mesenquimales y matriz rica en mucopolisacáridos. Estas capas trabajan al unísono para proporcionar una elasticidad y flexibilidad apropiada para mantener un movimiento repetitivo durante décadas.

Histológicamente la importancia del estrés mecánico se ha reflejado, en el alineamiento circunferencial de las células endoteliales a ambos lados de los velos tanto el lado aórtico como el ventricular^{29,44}, en el paralelismo de las fibras de colágeno y en la disposición perpendicular de las fibras elásticas hacia el borde libre de la cúspide aórtica⁴⁵. Apoyando esta hipótesis de que el estrés mecánico provocaría un daño sobre la válvula, se incluye también la observación de que la calcificación valvular se corresponde a los sitios donde existe un incremento de este estrés mecánico⁴⁶. También las válvulas bicúspides, en las que se espera compartan menos estrés efectivo, muestran una progresión de la enfermedad más temprana y con mayor rapidez⁴⁷.

Lesión temprana de la Esclerosis Aórtica

Los estudios anatomopatológicos de la esclerosis aórtica muestran inicialmente la existencia de lesiones focales subendoteliales, en el lado aórtico de la valva, donde el flujo es más turbulento⁴⁸, que se extienden hacia la capa fibrosa adyacente. Presentan similitudes con las placas ateroscleróticas, aunque también existen diferencias, apreciándose un importante acúmulo de lipoproteínas aterogénicas, incluyendo LDL y lipoproteína(a), evidencia de oxidación del LDL, infiltrado celular inflamatorio y calcificación microscópica¹⁸ (**Figura RB2**).

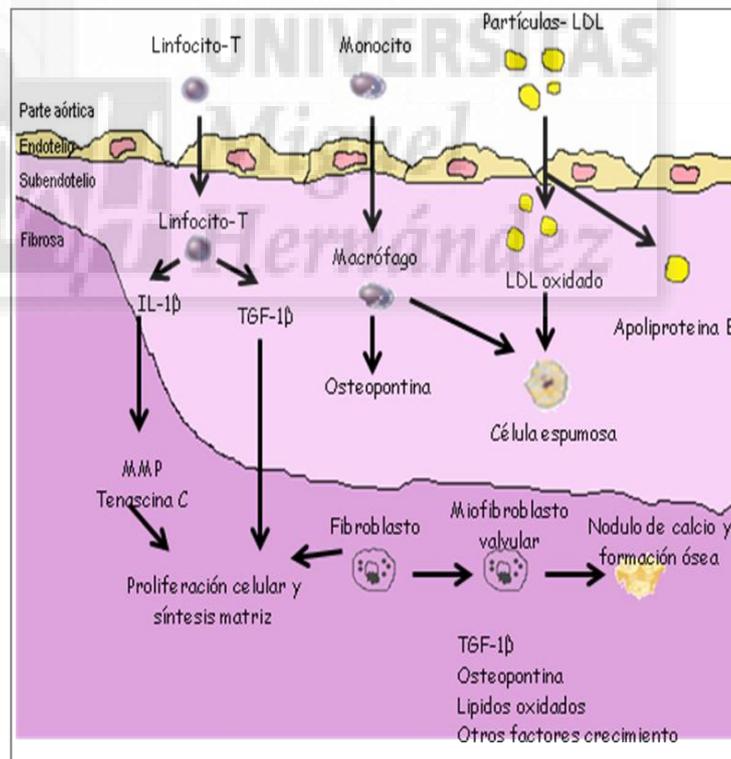


Figura RB2. Mecanismos iniciales en la enfermedad valvular aórtica. IL: interleukina; TGF: factor de crecimiento, MMP: metaloproteínasa de la matriz. Adaptado de Freeman RV et al¹⁸

En el estudio desarrollado por Otto et al⁴⁹ se definieron los componentes celulares y moleculares que tienen lugar durante el estadio temprano de la enfermedad en la estenosis valvular aórtica mediante el examen por autopsia y mediante la extracción de pieza quirúrgica obteniendo así, material de los velos con diferentes grados de enfermedad macroscópica. Se utilizaron una gran variedad de tinciones histológicas estándar, así como inmunohistoquímica para la identificación de los distintos tipos de células, de sus estructuras y características celulares unido a un espectro de piezas histológicas que iban desde las válvulas aórticas trivalvas normales a las clínicamente estenóticas. Como resultado de este estudio, sólo tres anomalías parecían estar claramente asociadas con la edad: la presencia de las células adiposas interpuestas entre las capas de la fibrosa y la porción ventricular del velo, el engrosamiento no específico de la cúspide del velo y los nódulos de Arancio, así como un menor engrosamiento y longitud de la capa esponjosa.

Estos resultados de Otto et al⁴⁹ indican que las lesiones tempranas de la estenosis valvular aórtica comparten varias características que incluyen lípidos, proteínas, la acumulación de calcio y la presencia de un infiltrado inflamatorio crónico, que también está presente en válvulas clínicamente estenóticas. Estos hallazgos son consistentes con la hipótesis de que, no sólo la estenosis valvular aórtica puede representar un proceso que es degenerativo y, por tanto, implícitamente, inmodificable, sino que se trataría de un proceso activo mediado en parte por una enfermedad inflamatoria crónica. De esta manera, y en comparación con las lesiones tempranas halladas en el proceso de la aterosclerosis, se han encontrado algunas similitudes con la misma.

En ambas enfermedades, la lesión temprana muestra básicamente una disrupción de la membrana y depósito extenso de lípidos involucrando a macrófagos y linfocitos-T.

Componentes celulares (Figura RB3)

Los componentes celulares predominantes de estas lesiones tempranas son células inflamatorias, macrófagos primarios (incluyendo células espumosas cargadas de lípidos) y los linfocitos-T. Las células con proteínas contráctiles (células musculares lisas ó miofibroblastos) son menos comunes.

Lipoproteínas

Dentro de cada velo se puede observar acumulaciones focales de lípidos extracelulares en pequeñas áreas de la región subendotelial, con desplazamiento de la lámina elástica y extensión hacia la fibrosa adyacente (**Figura RB3**)⁴⁹. Las apolipoproteínas B, A, y E están presentes en la vecindad de estas áreas lipídicas, lo cual implica que los lípidos derivan de las lipoproteínas plasmáticas⁵⁰. Las partículas LDL oxidadas tienen propiedades proinflamatorias y estimuladoras del crecimiento y, posteriormente son atrapadas por los macrófagos, convirtiéndose en células espumosas análogas a las de las lesiones ateroscleróticas⁵¹.

Células inflamatorias

Las células inflamatorias son el tipo de célula predominante en las lesiones tempranas de la válvula aórtica, como los linfocitos T y macrófagos⁵². Los monocitos infiltran la capa endotelial mediante moléculas de adhesión y se diferencian en macrófagos⁵³.

Los linfocitos T activados del subendotelio y de la fibrosa liberan citoquinas como TGF- β 1 (*transforming growth factor β 1*) e IL-1 β , que es una citoquina pro-inflamatoria asociada con un aumento en la producción local de metaloproteínas de la matriz, lo cual contribuye a la formación de matriz extracelular, remodelado y calcificación local⁵⁴. La tenascina C, que promueve el crecimiento y la estimulación de los velos aórticos, es co-expresada y sobre-expresada junto con las metaloproteínas de la matriz⁴⁹⁻⁵² (**Figura RB2**).

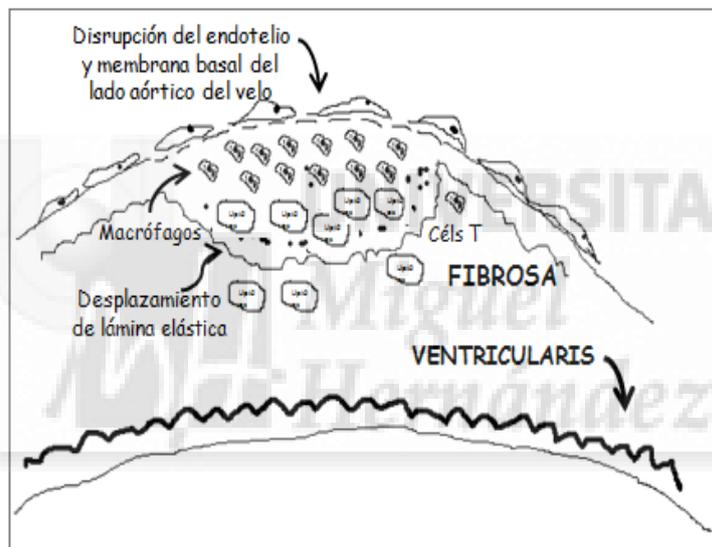


Figura RB3. Dibujo esquemático de la lesión temprana en la estenosis aórtica. Adaptado de Otto CM et al⁴⁹.

Sistema Renina-Angiotensina

La enzima convertidora de la angiotensina (ECA) se ha identificado en las lesiones de la esclerosis aórtica^{51,55}. Aunque hay evidencia de que podría ser producida localmente, la mayoría de las ECAs son extracelulares y están localizadas junto con la apolipoproteína B y como componente retenido de las partículas LDL, lo cual sugiere que la ECA podría ser transportada dentro de la lesión vía partículas de LDL.

Además, la angiotensina II, que se ha relacionado con la promoción de la infiltración de monocitos y con el aumento de captación de partículas LDL modificadas en las lesiones ateroscleróticas, ha sido detectada en estas lesiones precoces, lo que implica que la ECA identificada es enzimáticamente activa⁵²⁻⁵⁴. Se han encontrado en estas lesiones los principales componentes del sistema renina-angiotensina, como la ECA, la angiotensina-II y el receptor tipo 1 de la angiotensina II, y se cree que este sistema promueve la progresión de las lesiones al estimular la proliferación celular y la síntesis de proteoglicanos por los fibroblastos, lo que a su vez estimula la producción de especies reactivas de oxígeno, como los peroxinitritos, a través de la vía de la sintasa de óxido nítrico inducible³⁹. En un estudio que utilizaba un modelo animal de estenosis aórtica en roedores, se concluyó que el envejecimiento se asociaba con un aumento de la producción de superóxido en las válvulas aórticas calcificadas^{55,56}.

Miofibroblastos

En la enfermedad valvular aórtica, se identifican en la capa fibrosa tanto fibroblastos normales como miofibroblastos, los cuales poseen características de células de músculo liso con expresión de actina, vimentina y desmina^{56,57}. En la enfermedad estenótica aórtica en su fase avanzada, especímenes como los receptores tipo I de la angiotensina han sido detectados en los miofibroblastos que expresan actina.

Calcificación de los velos y lesiones tardías

La calcificación activa es temprana en el proceso de la enfermedad y es un factor importante en la rigidez de la estenosis severa⁵⁷.

En la esclerosis aórtica, existen áreas microscópicas de calcificación que se localizan en lugares de acumulación de lipoproteínas e infiltración celular inflamatoria. Las partículas LDL oxidadas estimulan los fibroblastos valvulares a liberar vesículas en la matriz que se transformaran en nidos de calcificación temprana.

Se ha objetivado que el grado de expresión de mRNA de la osteopontina, una proteína que se necesita para la formación de hueso, por parte de los macrófagos, se corresponde con el grado y localización de la calcificación valvular⁵⁸⁻⁶⁰. Se ha visto una tasa de formación incrementada de nódulos calcificados por parte de los miofibroblastos in vitro al exponerse a los lípidos oxidados y al factor transformador de crecimiento^{60,61}. Conforme la enfermedad progresa, podemos ver la formación activa de hueso.

En una evaluación de 347 válvulas aórticas humanas extraídas durante un reemplazo aórtico, se evidenció que la mayoría (83%) tenían calcificación distrófica y cerca del 13% contenían tejido óseo endocondral ó lamelar con médula hematopoyética y evidencia de remodelado. Dentro de los especímenes que contienen tejido óseo, había expresión de factores que promueven la osteogénesis incluyendo la proteína ósea morfogénica 2 y 4⁶¹⁻⁶⁴.

La importancia de la calcificación tisular en el proceso de la enfermedad está corroborada por la observación de pacientes con metabolismo mineral alterado que tienen además una alta prevalencia de calcificación valvular aórtica y una progresión más rápida de la enfermedad⁶³⁻⁶⁵.

Además para las válvulas aórticas nativas, los cambios de la calcificación que ocurren en las válvulas bioprotésicas son características prominentes del fallo primario valvular; de todas formas la prevalencia de la calcificación y del fallo de las bioprótesis valvulares parece disminuir con la edad en contra de lo que sucede con las válvulas nativas. En un estudio de 196 pacientes que recibieron una bioprótesis aórtica, 18 de 20 casos de fallo primario valvular ocurrieron en aquellos menores de 65 años⁶⁵. En otro estudio de 653 pacientes intervenidos de reemplazo valvular, la edad joven fue el único predictor de fallo valvular y necesidad de reintervención. Esta paradoja sugiere que el proceso de calcificación de las bioprótesis es diferente de lo observado en las válvulas nativas.

En cuanto a las válvulas bicúspides en un reciente estudio de Roberts WC et al⁶³ los autores encontraron asociación entre el peso de la válvula aórtica, debido casi exclusivamente al depósito de calcio, y el gradiente transvalvular. De hecho, las válvulas más pesadas eran las bicúspides. Esto es comprensible porque éstas son más grandes y ofrecen un amplio apoyo a los depósitos nodulares de calcio tanto extrínseco como intrínseco. En contra, el calcio en las válvulas tricúspides está difusamente distribuido en microagregados. Debido a que el peso valvular está determinado principalmente por los macroagregados y éstos se encuentran especialmente en las válvulas bicúspides, las válvulas tricúspides son comparativamente más ligeras. Este estudio demuestra que en la estenosis aórtica con calcificación distrófica, en las válvulas bi y trivalva, el gradiente transvalvular va a depender del peso de la válvula sólo cuando el calcio se disponga en microagregados.

Aunque los macroagregados contribuyen de manera amplia al peso de la válvula, están lejos de crear un gradiente transvalvular. Sorprendentemente, el peso valvular y el área valvular fueron independientes de la concentración de colesterol plasmático, del depósito de colesterol en los velos, de la hipertensión y de la diabetes. Esto no significa que estos factores de riesgo no estén involucrados en la patogénesis de la estenosis aórtica.

Los cambios histológicos vistos en la esclerosis aórtica como la acumulación de lipoproteínas, infiltración celular y formación de matriz extracelular resultan en un progresivo y macroscópico engrosamiento de la válvula. Cuando estos cambios progresan, el incremento de la calcificación se corresponde con la inmovilización del velo y la obstrucción del flujo sanguíneo característico de los estadios finales de la estenosis aórtica.

Enfermedad valvular calcificada versus aterosclerosis

Entre la enfermedad aterosclerótica y la valvulopatía aórtica degenerativa existen una serie de similitudes respecto a factores predictores, proceso tisular y acontecimientos clínicos aunque también existen diferencias entre ambas (**Tabla RB2**)¹⁸.

Por ejemplo, mientras que las células de músculo liso son prominentes en la aterosclerosis, no se ven en los velos de la enfermedad valvular aórtica, donde los fibroblastos y miofibroblastos, son más numerosos. Por otra parte y aunque los cambios en la calcificación pueden ser vistos en las placas ateroscleróticas, la calcificación ocurre precozmente y es más prominente en la enfermedad calcificada aórtica, particularmente en los estadios finales del proceso patológico.

En la valvulopatía aórtica degenerativa otros fenómenos como la osteoporosis, sugerido por Lindroos et al²¹ u otras alteraciones hemodinámicas desempeñan también un papel importante.

En la estenosis aórtica una importante contribución a la calcificación es el incremento gradual del engrosamiento de los velos y la obstrucción al flujo con sus consecuencias a largo plazo. En contra, los eventos en pacientes con enfermedad aterosclerótica coronaria son agudos y están relacionados con la rotura de placa junto con formación de trombo y oclusión vascular. Por ello aunque la estabilización de la placa y el tratamiento antitrombótico sean estrategias en la terapéutica de la aterosclerosis, estos acercamientos serán menos beneficiosos para la enfermedad valvular aórtica calcificada.

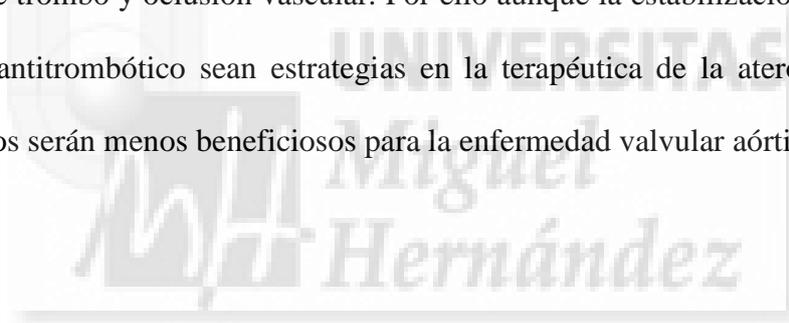


Tabla RB2. Comparación entre la valvulopatía aórtica degenerativa y la aterosclerosis.

	Valvulopatía aórtica degenerativa	Aterosclerosis
<i>Características histopatológicas</i>		
Acumulación lipoproteínas	++++	++++
Oxidación lípidos	++++	++++
Calcificación	+++++	++
Cambios inflamatorios	++++	++++
Marcadores de inflamación	+	++
C pneumoniae (otros agentes infecciosos)	+	+
Polimorfismos genéticos	++	+++
Células predominantes	Fibroblastos	Céls musculares lisas
<i>Factores de riesgo clínico</i>		
Enfermedad renal	++++	++++
Tabaquismo	+++	++++
Hipertensión	++	++++
Elevación niveles LDL sérico	+++	++++
Diabetes mellitus	+	+++++
Disfunción endotelial	++	++++

LDL: Lipoproteína de baja densidad; Céls: células. Adaptado de Freeman RV et al¹⁸.

4.4 – FISIOPATOLOGÍA

Entre las teorías propuestas sobre el factor que iniciaría o desencadenaría la estenosis aórtica, la hipótesis sobre un mecanismo de estrés mecánico sería la más respaldada. Funcionalmente la anatomía compleja tridimensional de los tres velos de la válvula aórtica permite compartir el estrés entre los velos y los senos de Valsalva¹⁹⁻²². Sin embargo es conocido, que las válvulas aórticas tricúspides casi siempre muestran una ligera desigualdad en el tamaño de las cúspides⁶⁵. Además, todas las válvulas aórticas están sujetas a un estrés mecánico a largo plazo por lo que incluso si el estrés es el factor iniciador, otros factores deberían tenerse en cuenta al ser también importantes en la progresión de la enfermedad.

Sobrecarga de presión

Cuando la estenosis aórtica se hace significativa desde el punto de vista hemodinámico esto implica la aparición de una obstrucción a la eyección ventricular izquierda, que condiciona la aparición de un gradiente de presión a través de la válvula aórtica durante la sístole, y un aumento de la presión sistólica en el ventrículo izquierdo. Esta sobrecarga de presión en el ventrículo izquierdo, conduce al desarrollo de hipertrofia concéntrica ventricular, con un incremento en el grosor de su pared y de la masa del ventrículo izquierdo, como mecanismo compensatorio para mantener un estrés parietal normal. De igual manera, mayores estrechamientos del área valvular resultan en un aumento progresivo de la presión de sobrecarga en el ventrículo izquierdo.

En esta línea, el estudio KORA/MONICA¹ encontró diferencias en la geometría del ventrículo izquierdo y en la función diastólica entre los sujetos con y sin enfermedad valvular aórtica calcificada. Incluso en pacientes que no tenían obstrucción al flujo. Comparado con los sujetos con una válvula aórtica normal, aquéllos con enfermedad valvular calcificada tuvieron un relativo mayor engrosamiento e índice de masa ventricular así como un mayor ratio de la velocidad del doppler tisular del llenado transmitral durante la fase temprana de la enfermedad, sugiriendo una elevación de las presiones de llenado ventricular. Durante los diez años que duró el seguimiento, el engrosamiento de las paredes se incrementó más en aquéllos con enfermedad valvular aórtica calcificada en comparación de aquellos con válvulas normales. Por tanto concluyen, que los cambios adversos en la geometría del ventrículo izquierdo que acompaña a la enfermedad valvular aórtica calcificada, reflejan la respuesta ventricular a la sobrecarga crónica de presión⁶⁶.

Hipertrofia ventricular

Aunque todavía muchos investigadores siguen viendo el desarrollo de la hipertrofia ventricular izquierda como un gran mecanismo compensatorio^{67,68}, en los últimos años, como resultado de los hallazgos de ciertos estudios experimentales, se ha puesto en duda el paradigma de que la hipertrofia ventricular izquierda sea una respuesta compensadora, pensándose que se trata más bien de una respuesta maladaptativa⁶⁹. Si bien el remodelado concéntrico del ventrículo izquierdo podría ser adaptativo y beneficioso, la hipertrofia del ventrículo izquierdo promovería, más que prevendría, consecuencias cardiacas negativas (disfunción sistólica e insuficiencia cardiaca)⁷⁰.

Esto quedó patente con los hallazgos publicados en un estudio en el cual se demostró que pacientes con estenosis aórtica e hipertrofia ventricular izquierda tuvieron una alta prevalencia de fallo cardíaco y depresión de la función ventricular comparado con los pacientes con áreas valvulares similares sin hipertrofia ventricular⁷⁰. El estrés parietal fue probablemente normalizado a expensas de no aumentar la masa ventricular. Esta observación cambiaría el paradigma de la respuesta adaptativa de la hipertrofia ventricular a la estenosis aórtica⁷¹. Podemos observar, desafortunadamente, que la hipertrofia es un arma de doble filo beneficioso en algunos aspectos y deletéreo en otros.

Aunque ayuda a preservar la fracción de eyección, la hipertrofia ventricular también perjudica la reserva de circulación coronaria reduciendo la función diastólica e incrementando así la mortalidad⁷². En todos los territorios de la circulación, la demanda tisular de oxígeno es suplida por el aumento del flujo sanguíneo y aumento de la extracción de oxígeno desde la hemoglobina. Sin embargo el corazón es el único órgano que recibe el oxígeno mayormente durante la diástole y la extracción de oxígeno es siempre máxima en esta situación. En individuos sanos, la reserva del flujo coronario es del 500-800% con respecto al flujo normal en reposo. En presencia de hipertrofia concéntrica esta reserva disminuye hasta 200-300%⁷³. Este contratiempo podría ser secundario a la reducción del crecimiento capilar acompañando la hipertrofia miocárdica⁷⁴. Adicionalmente, el incremento de las presiones de llenado que se necesitan para distender el ventrículo engrosado, provocaría una compresión del endocardio, empeorando así el flujo sanguíneo de esta capa del miocardio.

Estas anomalías deben contribuir a la causa de angina que muestran estos pacientes especialmente aquellos que presentan angina en presencia de arterias coronarias epicárdicas normales. De todas maneras, la explicación no parece tan sencilla porque no todos los individuos con una reserva coronaria comprometida desarrollan angina y la angina no se correlaciona bien con la presencia de hipertrofia extendida. La angina parece estar más en relación con la severidad de la obstrucción y el tiempo de llenado diastólico^{75,76}.

Mientras que la hipertrofia concéntrica ayuda a mantener la función sistólica, el aumento del espesor parietal empeora la función diastólica. A medida que progresa la estenosis y la hipertrofia, el ventrículo izquierdo se hace menos distensible, se reduce el llenado diastólico y la presión telediastólica del ventrículo izquierdo se eleva, incluso aunque el tamaño ventricular permanezca normal. Estos cambios también repercuten retrógradamente en la aurícula izquierda, cuya sístole es tan necesaria en el llenado diastólico del ventrículo izquierdo de los pacientes con estenosis aórtica, y se dilata; por este motivo, la pérdida de la contracción auricular efectiva (por fibrilación auricular) puede precipitar en estos pacientes un deterioro clínico inmediato.

La diástole típicamente se divide en una fase de relajación activa y una fase de llenado pasivo. Durante la fase activa de relajación, las bombas de calcio vuelven dentro del retículo sarcoplásmico causando una disminución de la interacción contráctil entre la actina y la miosina. En la hipertrofia concéntrica, este proceso se retrasa y se mantiene a lo largo de la fase de llenado pasivo acortando el tiempo durante el que la sangre pasa de las aurículas a los ventrículos⁷⁷.

Además el espesor parietal hace que se necesite una mayor presión de llenado para lograr su distensión y alcanzar el mismo volumen diastólico que ocurre en un individuo sano⁷⁸. Todo lo anterior ocasiona el aumento de las presiones durante la diástole que lleva a la congestión pulmonar y desarrollo de disnea.

El pronóstico de los pacientes con estenosis aórtica y disfunción diastólica generalmente es mejor que el de los pacientes con disfunción sistólica, pero es peor que el de los que no sufren disfunción diastólica⁷⁹.

Los mecanismos mediante los cuales los ventrículos hipertróficos desarrollan un déficit contráctil parecen controvertidos. Entre alguna de las hipótesis se incluyen la isquemia intermitente⁸⁰, anormalidades en el manejo del calcio, la apoptosis^{81,82}, la activación neurohormonal⁸³ y la hiperpolimerización del citoesqueleto miocárdico⁸⁴.

4.5 – SINTOMATOLOGÍA

El paciente con estenosis aórtica permanece asintomático durante un periodo de tiempo prolongado a pesar de la obstrucción y del aumento de presión en el ventrículo izquierdo. Hay una gran variabilidad entre los pacientes en lo referente al grado de obstrucción al flujo de salida del ventrículo izquierdo.

La aparición de síntomas depende en parte del nivel de actividad física desarrollado por el paciente, siendo a menudo difícil de determinar en los ancianos, ya que con frecuencia en esta edad se reduce la actividad de manera espontánea, o a consecuencia de

enfermedades concomitantes, o como mecanismo de adaptación para evitar su aparición. Por tanto, se debe investigar de manera específica cualquier disminución en la capacidad de ejercicio. El deterioro cognitivo también puede dificultar una correcta valoración de la sintomatología.

Hay tres síntomas clásicos relacionados con la estenosis aórtica, que típicamente ocurren durante el esfuerzo, la disnea, el síncope y la angina. En un estudio realizado en ancianos con estenosis aórtica divididos en grupos según su gravedad, se observó que al menos uno de estos síntomas clásicos aparecía en el 90% de los pacientes con estenosis aórtica severa, en el 69% con estenosis aórtica moderada y en el 27% con estenosis aórtica leve^{85,86}. La muerte súbita es una causa frecuente de fallecimiento en pacientes sintomáticos, e incluso también puede aparecer aproximadamente en el 1% de los pacientes asintomáticos cada año⁸⁶.

Disnea e insuficiencia cardíaca

El síntoma más común de la estenosis aórtica es la disnea, generalmente de esfuerzo. No se debe perder de vista que a este síntoma pueden contribuir también otras patologías concomitantes muy frecuentes en la ancianidad, como las enfermedades pulmonares crónicas o la obesidad¹⁸. En la aparición de la disnea y la insuficiencia cardíaca pueden contribuir dos factores: la disfunción diastólica, y una incapacidad del ventrículo izquierdo para aumentar el gasto cardíaco durante el ejercicio porque la rigidez de la válvula aórtica obstruye el flujo.

La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo no es muy frecuente. Una vez que se establece insuficiencia cardíaca franca, el paciente puede quejarse de fatigabilidad de mínimos esfuerzos, debilidad y otros signos y síntomas de bajo gasto.

En pacientes con una actividad física reducida, el cansancio, más que la disnea, puede ser el indicador de mala tolerancia al esfuerzo. La fibrilación auricular puede llegar a ser amenazante para la vida en la estenosis aórtica grave debido a que la pérdida de la contracción auricular y la taquicardia limitan el llenado diastólico ventricular.

Mareos y síncope

Ambos síntomas se relacionan con una perfusión cerebral insuficiente⁶⁶. Aunque probablemente no relacionado con la hipertrofia, el mecanismo exacto del síncope en la estenosis aórtica no parece claro. Normalmente va a aparecer durante el ejercicio. La presión sanguínea es igual al gasto cardíaco multiplicado por el total de las resistencias vasculares periféricas, las cuales en individuos sanos caen durante el ejercicio provocando al mismo tiempo un incremento de la presión sanguínea, debido a que el gasto cardíaco aumenta más que el descenso de las mismas. Una teoría es, que el aumento del gasto cardíaco que usualmente acompaña durante el ejercicio está limitado en la estenosis aórtica debido a la obstrucción de salida al flujo sanguíneo. Esto, unido al descenso de las resistencias periféricas, conllevan al desarrollo del síncope.

De hecho, una caída de la presión arterial durante el ejercicio en estos pacientes, ha sido propuesto como marcador de mal pronóstico⁶⁶. Otros investigadores han postulado que la presión intraventricular tan alta que se desarrolla durante el ejercicio en individuos con estenosis aórtica causa una respuesta refleja depresora (sincope vasovagal).

Finalmente en algunos individuos las arritmias ventriculares potenciadas por la isquemia inducida durante el ejercicio también podría provocar el sincope. Estos pacientes probablemente sean más propensos a la recurrencia de eventos arrítmicos en el postoperatorio y deberían ser considerados posteriormente para la realización de un estudio electrofisiológico y eventualmente implante de dispositivos de desfibrilación automática.

Angina de pecho

La angina de esfuerzo ocurre aproximadamente en dos tercios de los pacientes con estenosis aórtica grave. La mitad de estos pacientes tienen enfermedad coronaria subyacente. En el resto, la angina se debe a la hipertrofia del ventrículo izquierdo que puede causar isquemia miocárdica por otros mecanismos^{76, 87} como:

- Incremento de la demanda de oxígeno por el ventrículo izquierdo, debido al aumento de la masa ventricular.
- Compresión de las arterias coronarias intramiocárdicas por la contracción prolongada y por la relajación miocárdica alterada.
- Reducción del tiempo de perfusión coronaria diastólica en caso de taquicardia.
- Reducción de la reserva de flujo coronario.

En una serie del *Massachusetts General Hospital* de 64 pacientes octogenarios (80-89 años) con estenosis aórtica a los que se les realizó una sustitución valvular aórtica, se encontró enfermedad coronaria en el 58% de ellos⁶⁷.

4.6 - DIAGNÓSTICO

4.6.1 Exploración física

La estenosis aórtica se suele detectar inicialmente mediante la auscultación cardíaca, con el típico soplo sistólico eyectivo crescendo-decrescendo que irradia a carótidas. En la enfermedad leve, el soplo se intensifica más precoz en sístole, con un segundo ruido conservado y con una auscultación carotídea normal. Esta condición, la cual se correlaciona con el engrosamiento de las valvas aórticas sin una obstrucción apreciable, es lo que se conoce como esclerosis aórtica. Aunque por sí sola esta esclerosis aórtica es benigna, está asociada con un incremento del riesgo de muerte cardíaca, ya que parece ser un marcador para la presencia de enfermedad coronaria, lo cual podría ser una de las causas de este incremento de la mortalidad¹⁸.

Conforme la estenosis aórtica va progresando, la auscultación cardíaca va cambiando y el soplo se vuelve más audible, de mayor intensidad y progresivamente ocupando toda la sístole ó fases tardías de la sístole asociándose a veces a la palpación de un *thrill*. Con el empeoramiento de la estenosis el soplo disminuye en intensidad ya que el gasto cardíaco se reduce.

Además, el segundo ruido puede estar abolido (el hecho de la presencia de un segundo ruido normal implica un cierre normal de la válvula y la ausencia de una estenosis severa⁸⁸).

A nivel carotideo se puede palpar un pulso típico llamado *parvus et tardus*⁸⁹. Existe un impulso apical en el ventrículo izquierdo que es fuerte y alargado. La discrepancia entre un latido potente en el ápex ventricular y un latido carotideo disminuido es indicativa de una obstrucción entre dos estructuras anatómicas.

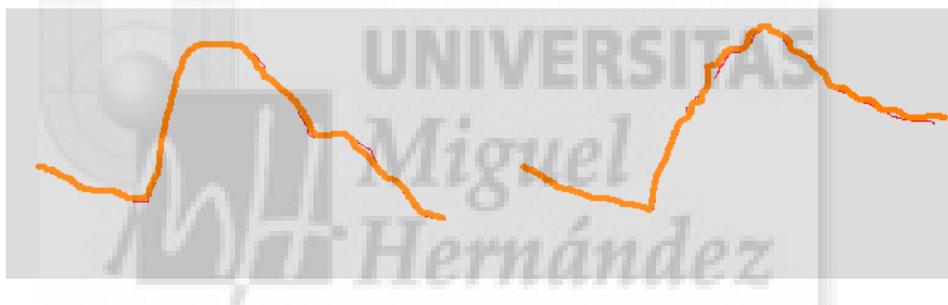


Figura RB4. Contorno del pulso carotídeo normal (izquierda) versus contorno de pulso de un paciente con estenosis aórtica (derecha). Carabello BA et al⁸⁹.

4.6.2 Estudios diagnósticos

4.6.2.1 Electrocardiograma

El electrocardiograma no es diagnóstico de esta valvulopatía, sin embargo puede mostrar en algunos individuos signos de hipertrofia ventricular con o sin anomalías en la repolarización. También puede no haber evidencia electrocardiográfica de hipertrofia ventricular y su ausencia, no excluye el diagnóstico⁹⁰.

Un electrocardiograma normal puede estar presente hasta en un 10-20% de los pacientes con EAo significativa⁹¹. El bloqueo de rama izquierda puede presentarse de manera ocasional, y como resultado de la extensa calcificación valvular y su extensión sobre el sistema de conducción pudiendo originar un bloqueo aurículo-ventricular de primer grado o más infrecuente un bloqueo aurículo-ventricular completo⁹².

La presencia de fibrilación auricular sugiere la coexistencia de enfermedad reumática mitral o enfermedad arterial coronaria.

4.6.2.2 Radiografía de tórax

La radiografía de tórax tampoco es específica de la estenosis aórtica. En ocasiones observamos agrandamiento de la silueta cardíaca en probable relación al desarrollo de hipertrofia ventricular y en ocasiones también podemos encontrar calcificación del botón aórtico. La calcificación valvular ocurre en la mayoría de los pacientes que tienen una estenosis significativa y puede verse en las proyecciones laterales, confirmando de ese modo la presencia de una estenosis a nivel de la válvula.

4.6.2.3 Ecocardiografía transtorácica

El ecocardiograma se considera, hoy día la prueba diagnóstica por excelencia. La evaluación diagnóstica habitual de la estenosis aórtica mediante ecocardiografía incluye la evaluación anatómica y funcional de la válvula, la extensión de la calcificación valvular, la función sistólica ventricular regional o global, la disfunción diastólica y la extensión de la hipertrofia ventricular.

También puede evaluarse la existencia de otras alteraciones asociadas como la dilatación aórtica, la enfermedad mitral concomitante y la hipertensión pulmonar. Los criterios para orientar mediante ecocardiografía la etiología de la estenosis podrían ser:

- Congénita: apertura en cúpula, con velos finos e inmóviles
- Congénita: velos engrosados y/o calcificados, sin valvulopatía mitral en paciente joven.
- Reumática: Velos engrosados y/o calcificados, apertura reducida y asociada a valvulopatía mitral.
- Degenerativa: Velos engrosados y/o calcificados, sin valvulopatía mitral en paciente > 65años.

Gravedad de la estenosis

La gravedad de la estenosis aórtica puede determinarse de manera fiable mediante la medición de la velocidad anterógrada del *jet* aórtico, el gradiente transvalvular de presión medio y el área valvular mediante la ecuación de continuidad⁹³.

Una aproximación del gradiente valvular se puede obtener mediante la ecuación modificada de Bernouilli, $G=4V^2$, donde G es la velocidad pico transvalvular. Este gradiente máximo no se determina habitualmente en hemodinámica, sino el gradiente pico-pico. El gradiente máximo por doppler sobreestima el gradiente pico-pico de hemodinámica, sobre todo en presencia de insuficiencia aórtica o de una situación hipercinética.

Para el cálculo del área valvular podemos utilizar la ecuación de continuidad, basada en la idea de que el flujo se conserva en los diferentes segmentos del árbol circulatorio, de tal manera que, cuando en un segmento el área disminuye, la velocidad del flujo aumenta y viceversa. La ecuación de continuidad se utiliza en la valoración de las estenosis valvulares para calcular el orificio valvular efectivo.

El flujo que pasa por una sección anatómica determinada en un tiempo determinado (F) es el producto del área de sección (A) por la velocidad del flujo (V), $F = V \times A$. La ecuación de continuidad nos dice que en todos los puntos de un circuito hidrodinámico, el flujo por unidad de tiempo es igual a lo largo de todos los puntos, por tanto el flujo que pasa por la válvula aórtica será igual al flujo de salida ($F_A = F_{ts}$), por lo que $A_1 \times V_1 = A_2 \times V_2$ donde V_2 es la velocidad en la válvula aórtica, A_2 el área aórtica y V_1 y A_1 serán igual a la velocidad y el área en el tracto de salida del ventrículo izquierdo respectivamente. Por lo tanto, como A_1 , V_1 y V_2 son medibles con doppler, podemos definir fácilmente el área aórtica (A_2) (**Figura RB5**).

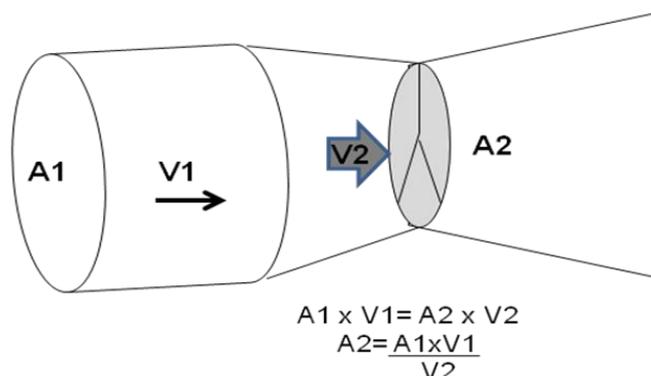


Figura RB5: Cálculo del área valvular aórtica por ecuación de continuidad.

Tan pronto como el flujo alcanza la parte más estrecha de la válvula, la velocidad se incrementa a expensas de mantener un flujo constante. Aunque la medición del área valvular mediante la ecuación de continuidad ha sido ampliamente utilizada⁹⁴, han sido y siguen siendo muchas las dificultades a la hora de aproximar sus cálculos con el verdadero orificio valvular y su correlación con la gravedad de la misma. En la siguiente tabla podemos ver las recomendaciones para la clasificación de la gravedad de la estenosis aórtica en pacientes con función sistólica del ventrículo izquierdo normal (**Tabla RB3**).

Tabla RB3. Recomendaciones para la clasificación de la gravedad de la estenosis aórtica²⁰⁵

Lesión aórtica	ESCLEROSIS	LEVE	MODERADA	SEVERA
Velocidad máxima (m/seg)	≤2,5	2,6-2,9	3-4	>4
Gradiente medio (mmHg)	60	<20 (<30)	20-40 (30-50)	>40 (>50)
AVA (cm ² /m ²)		>1,50cm ²	1-1,5cm ²	<1
AVAindexada (cm ² /m ²)		>0,85	0,6-0,85	<0,6
VTI _{TSVI} /VTI _{aórtico}		>0,50	0,25-0,50	<0,25

AVA: área valvular aórtica; VTI: integral de velocidad; TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo.

La gravedad de la estenosis aórtica se establece por las velocidades y gradientes transvalvulares (tal y como se traduce de la ecuación de continuidad), sin embargo éstos tienen una pobre correlación con la aparición de los síntomas que son los que van a determinar la conducta quirúrgica⁸. Existen pacientes con estenosis aórticas severas que permanecen tiempos prolongados asintomáticos y otros con estenosis aórticas moderadas que evolucionan precozmente con síntomas. Esto se debe a que las velocidades y los gradientes como el área valvular, dan una información parcial del comportamiento hemodinámico, no teniendo en cuenta la interacción del ventrículo y del sistema vascular periférico con la misma. Esto se explica porque la ecuación de continuidad asume que un determinado volumen a cierta velocidad en la zona pre-valvular, debe ser igual al mismo volumen pero a una diferente velocidad en la región post-valvular.

Esta fórmula sin embargo, no tiene en cuenta otras variables importantes a nivel pre-valvular, valvular y post-valvular que alteran los gradientes transvalvulares. A nivel pre-valvular, la disminución de la función ventricular, a nivel valvular las características propias de la válvula como el nivel de calcificación, la flexibilidad o la fibrosis de la propia válvula y a nivel post-valvular la complianza arterial sistémica, serían variables a tener muy en cuenta. Por todo ello, se ha propuesto la medición de un nuevo índice, la impedancia válvulo-arterial (Zva), que complete la evaluación hemodinámica de una manera más global que las clásicas medidas de gravedad de la estenosis valvular, considerando que la estenosis aórtica calcificada no es una enfermedad aislada de la válvula, sino una manifestación de un proceso relacionado con la aterosclerosis que afecta a diversos componentes del sistema vascular, incluyendo el ventrículo izquierdo, la aorta y

la vasculatura periférica. La impedancia válvulo-arterial representa los factores valvulares y arteriales que se oponen a la eyección ventricular.

Estenosis aórtica con bajo gradiente y depresión de la FEVI

Una entidad a tener en cuenta es la estenosis aórtica con bajo gradiente y bajo flujo. Estas estenosis aórticas con bajo gradiente transvalvular y depresión sistólica de la función ventricular deben ser valoradas mediante una ecocardiografía de estrés con dosis bajas de dobutamina, tal y como recogen las guías de práctica clínica^{95,96}.

Estenosis aórtica con bajo gradiente y FEVI normal

La estenosis aórtica con un gradiente de presión transvalvular bajo y una función sistólica ventricular conservada ha sido identificada recientemente. Entre las hipótesis que se plantean, se encuentran: una ligera reducción del gasto cardíaco en pacientes con un tamaño ventricular normal y una ligera depresión de la función sistólica (FEVI del 50%) o el caso de un ventrículo izquierdo pequeño lo que correspondería con un índice de masa corporal pequeño que conllevaría un bajo gasto cardíaco. Errores en la determinación del gasto cardíaco y en el área valvular por ecografía doppler (infradeterminación del diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo) así como la hipertensión arterial, podrían también influir en una baja estimación del gradiente transvalvular por doppler.

Todo esto, añadido a la inconsistencia de datos que reflejen un adecuado punto de corte en el cálculo del área valvular y su mala correlación con el gradiente transvalvular y el pico de velocidad máxima⁹⁷, tal y como lo reflejan las recientes guías de práctica clínica, serían variables a tener en cuenta en la valoración de este tipo de estenosis valvular.

Este tipo de estenosis aórtica severa con bajo gradiente y función sistólica preservada no está bien estudiada pero en los estudios iniciales parecía tener un mal pronóstico^{95, 98}. En un reciente estudio publicado por Jander et al⁹⁶, se demuestra que la estenosis aórtica severa con gradiente bajo (<40mmHg) abarca una constelación de pacientes asintomáticos que se suelen encontrar a menudo en la valoración ecocardiográfica y que presentan una función sistólica preservada (FEVI \geq 55%) donde los hallazgos ecocardiográficos denotan características de no más que una moderada enfermedad aórtica valvular. El pronóstico y la tasa de progresión en pacientes con estas características resultaron similares a aquellos con estenosis aórticas moderadas con un pronóstico mejor que el que se había recogido previamente. Además el bajo gradiente parecía estar relacionado con un descenso del índice cardiaco en el 51% de los casos sin diferencias en el pronóstico entre pacientes con reducción del flujo ó con flujo normal. Por ello, la estenosis aórtica severa con bajo gradiente no parece ser una entidad muy severa y los pacientes podrían ser seguidos muy de cerca de manera segura mediante evaluaciones clínicas y ecocardiográficas periódicas. En este sentido existen pocas publicaciones que hayan demostrado que esta situación de estenosis aórtica severa con bajo gradiente y función sistólica preservada tenga un pronóstico pobre si se maneja de manera conservadora^{95, 98, 99}.

La estenosis valvular aórtica tiende a progresar a lo largo del tiempo y la tasa de progresión varía de manera individual. Existen series como las de Otto et al¹⁰⁰ que sugieren un descenso de AVAo de 0.10 a 0.12cm² y un incremento del gradiente medio de 5 a 10mmHg en pacientes asintomáticos con estenosis valvular.

Mientras otros como Kume et al¹⁰¹ recogen una progresión más rápida en pacientes en diálisis con una calcificación severa valvular con una progresión de la enfermedad a razón de 0.37m/seg de velocidad máxima por año y en mayores de 80 años con una progresión de AVAo de 0.10cm² y velocidad máxima 0.11m/seg por año. Beppu et al¹⁰² recogió la rapidez de progresión de aquéllos con válvulas bicúspides congénitas estimando una progresión de gradiente medio de unos 8mmHg por año, con una tasa de reemplazo valvular más precoz (cuarta década) en comparación con pacientes con válvula tricúspide (sexta década).

Por tanto, y aunque se ha visto que la velocidad de progresión hemodinámica de la estenosis valvular como promedio es similar en numerosos estudios, varía individualmente en cada paciente, lo que dificulta enormemente la posibilidad de realizar una predicción individual fiable. De manera aproximada se puede afirmar que^{103,104}:

- La velocidad media de aumento del gradiente sistólico medio de presión transvalvular es de 4 a 7mmHg por año, pero algunos pacientes muestran un aumento de hasta 15-19mmHg por año.
- El área valvular disminuye como promedio 0,1cm² por año, pero algunos pacientes tienen una pequeña progresión o incluso no la tienen, y otros progresan más rápidamente.
- La velocidad pico máximo del *jet* transaórtico se incrementa como promedio 0,3m/s por año.

La medición seriada de los parámetros hemodinámicos de manera aislada no ha demostrado utilidad clínica en pacientes asintomáticos, ya que el área valvular o el gradiente de presión transvalvular no determina el momento adecuado para realizar el recambio valvular. Sin embargo, sí que ha demostrado su utilidad como factor pronóstico de eventos clínicos su medición tras la realización de una prueba de esfuerzo, según lo recogen las actuales guías de práctica clínica¹⁰⁵.

En pacientes asintomáticos las guías de práctica clínica recomiendan la realización de una ecocardiografía anual en pacientes con estenosis aórtica grave, cada 1 o 2 años en pacientes con estenosis aórtica moderada, y de 3 a 5 años en pacientes con estenosis aórtica leve¹⁰⁶.

La ecocardiografía seriada también proporciona información valiosa sobre la función del ventrículo izquierdo y posibles lesiones asociadas.

4.6.2.4 Cateterismo cardíaco

La concordancia en la valoración de la gravedad de la estenosis aórtica entre la ecocardiografía doppler y el cateterismo cardíaco se sitúa por encima del 95%¹⁰⁷. El cateterismo cardíaco para la medición del gradiente transvalvular se reserva para los casos raros en que la ecocardiografía no es diagnóstica, o cuando los datos clínicos y ecocardiográficos son discrepantes¹⁰⁸. La angiografía coronaria se necesita antes de la cirugía valvular para determinar si es necesario realizar en el mismo acto quirúrgico cirugía de *bypass* coronario¹⁸.

Para obtener un diagnóstico adecuado de los parámetros obtenidos de manera invasiva, la obtención correcta del gasto cardíaco y del gradiente transvalvular son fundamentales, para así poder aplicar la fórmula de Gorlin para el cálculo del área valvular¹⁰⁹.

El gradiente debe medirse con un catéter intraventricular de doble luz, con el segundo orificio de medida en la porción proximal de la aorta^{110,111}. Aunque la medida del gasto cardíaco por termodilución es aceptable en la mayoría de los casos, este método podría proporcionar unos resultados inadecuados en situaciones de bajo gasto, para los cuales debería de utilizarse la fórmula de Fick. Como se ha comentado con anterioridad, existe una buena correlación entre los gradientes medios medidos por ecografía doppler y hemodinámica, sin embargo, el gradiente pico-pico obtenido en hemodinámica infraestima el gradiente máximo medido por doppler.

4.6.2.5 Otros métodos diagnósticos

- La ecografía transesofágica puede aportar otro método de cuantificación en la estenosis aórtica realizando el cálculo del orificio valvular por planimetría en el plano transversal, con aceptables resultados de correlación con hemodinámica. La principal limitación de este método son las válvulas masivamente calcificadas, en las que la planimetría es difícil de realizar por la propia reverberación del calcio de la válvula.
- Test de esfuerzo: en un estudio de 125 pacientes con estenosis aórtica de diversa severidad (área valvular media de 1.4cm²), el 29% de los pacientes no tuvieron

síntomas de manera espontánea sin embargo sí los desarrollaron durante el ejercicio¹¹². Estos pacientes tuvieron una tasa libre de eventos del 49% al año comparado con el 89% de los pacientes realmente asintomáticos. Algunos pacientes se adaptan de manera inconsciente y reducen su nivel de actividad física y es, en estos pacientes “asintomáticos”, donde el test de esfuerzo va a ser una herramienta útil para desvelar los verdaderos síntomas en más de un tercio de pacientes¹⁰⁵.

- La tomografía computarizada (TC) multicorte y la cardioresonancia magnética, se están incorporando en el estudio de la estenosis aórtica, aunque no se utilizan de manera rutinaria en la práctica clínica. El TC multicorte obtiene imágenes anatómicas del orificio valvular, pero no proporciona información sobre el área valvular efectiva o el gradiente transvalvular que sea comparable a la obtenida por ecocardiografía¹¹³. Es mejor que la ecocardiografía para cuantificar el contenido de calcio en la válvula y en la aorta^{114,115}. La cardioresonancia magnética también obtiene imágenes anatómicas del orificio valvular, y puede proporcionar información hemodinámica sobre los flujos valvulares¹¹⁶.

Tanto el TC multicorte como la cardio-resonancia magnética obtienen una información anatómica más precisa que la ecocardiografía sobre la aorta. A pesar de la utilidad de estas técnicas, aún se necesitan más estudios comparativos frente a los métodos diagnósticos habitualmente empleados para su validación e incorporación de forma rutinaria en la práctica clínica habitual^{116, 117}.

4.7 – TRATAMIENTO

4.7.1 Tratamiento conservador

No existe un tratamiento médico probado que altere la tasa de progresión de la estenosis aórtica. Actualmente la terapia empírica con estatinas no se recomienda dada la falta de evidencia. Los ensayos clínicos en marcha deberían ayudar a clarificar el papel de las estatinas en la estenosis aórtica.

Sólo están disponibles datos limitados sobre el uso de IECAS en esta población. Se necesitan más estudios prospectivos.

Estatinas

La enfermedad valvular aórtica calcificada comparte factores de riesgo ateroscleróticos como la edad, el sexo, hipertensión, tabaquismo, niveles séricos de LDL y los niveles de Lipoproteína(a)³³. La calcificación valvular aórtica es un proceso patológico complejo que empieza en la base de la cúspide aórtica¹¹⁸, inicialmente se produce como respuesta al daño endotelial causado por el estrés del flujo sanguíneo y es seguido por la infiltración de células inflamatorias, depósito de lípidos y calcio y activación de células osteoblastos-*like*^{119,120}. Por todo ello, se ha propuesto que la progresión de la enfermedad podría ser potencialmente modificable por una terapia antiinflamatoria y antilipídica^{121,122}.

El uso de estatinas en el tratamiento de la estenosis aórtica ha ganado importancia en los últimos años basándose en los resultados obtenidos de diversos estudios^{123,124-126,126-129}. En uno de estos estudios, el uso de estatinas se asoció de manera inversa con la progresión de la estenosis aórtica, demostrando que, la terapia con estatinas mejoraba los parámetros hemodinámicos de esta enfermedad. Rosenhek et al¹³⁰ demostró que este efecto era independiente de los niveles de colesterol. La mejoría significativa en los gradientes medio y pico valvulares transaórticos así como en los niveles séricos de lípidos se observó en el grupo de estatinas en el estudio *Rosuvastatin Afectan Aortic Valvular Endothelium*. (RAAVE) pero no en el grupo control¹²⁴. Aunque debatido, el uso de estatinas parece que podría retardar la progresión de la estenosis aórtica temprana, pero no la tardía en el curso clínico de la enfermedad^{124,125,131,132}.

Por el contrario, dos recientes estudios aleatorizados doble ciego revelan que el tratamiento con estatinas no muestra ningún efecto en la progresión de la estenosis aórtica^{125,126}. Uno de ellos es el estudio *Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression* (SALTIRE) donde la terapia intensiva con estatinas no alteró la progresión de la calcificación valvular aórtica ni indujo su regresión¹²⁵. El estudio realizado con simvastatina y ezetimibe en la estenosis aórtica, *Simvastatin Ezetimibe in Aortic Stenosis study* (SEAS), mostró tasas de recambio valvular aórtico comparables en el grupo tratado con simvastatina-ezetimibe y en el grupo control.

Adicionalmente a la reducción de los niveles sanguíneos de colesterol, las estatinas podrían tener un efecto en la formación de hueso, siendo esta calcificación, distinta al proceso de calcificación que ocurre a nivel valvular, y esto quizás pudiera ser uno de los motivos que explicarían por qué las estatinas han demostrado ser ineficaces en la prevención de la progresión de la estenosis valvular aórtica, mientras que sí que estarían asociadas a la reducción de la formación de placas aterocleróticas¹³³. En esta línea, uno de los últimos estudios en analizar este tema fue el estudio *The Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin (ASTRONOMER)*¹³⁴, que aleatorizó a pacientes con estenosis aórtica de ligera a moderada independiente de la morfología valvular a 40mg diarios de rosuvastatina o placebo. Este estudio tenía como objetivo primario evaluar el efecto del tratamiento hipolipemiante intensivo en la progresión de la estenosis aórtica de leve a moderada asintomática. El objetivo secundario, fue definir el impacto de este tratamiento en eventos adversos vinculados a la estenosis aórtica, incluyendo mortalidad cardíaca y cirugía de reemplazo valvular aórtico. En sus resultados los autores concluyeron que el tratamiento con rosuvastatina 40mg no redujo la progresión de la estenosis aórtica en pacientes con EAo leve a moderada, encontrando como únicos predictores de progresión más acelerada a la edad por encima de los 58 años y la severidad de la calcificación valvular (valorado por ecocardiografía)¹³⁵.

En todos los estudios citados, los pacientes incluidos no tenían indicación de recibir estatinas en función de sus niveles de lípidos, por lo que el efecto de las estatinas dependía casi exclusivamente de sus supuestos efectos pleiotrópicos.

Otra de las consideraciones a tener en cuenta respecto a los estudios de los que disponemos, en concreto del SALTIRE y del RAAVE, es que incluyeron casos con formas avanzadas de estenosis aórtica. Si bien el estudio SEAS y el ASTRONOMER intentaron salvar este punto y se centraron en pacientes con estenosis de leve a moderada.

En el momento actual, y por lo menos en las poblaciones evaluadas en los estudios referidos (fundamentalmente estenosis aórtica moderada a severa), no contamos con evidencia de peso para indicar estatinas en los pacientes con estenosis aórtica con la intención de retardar su progresión.

Inhibidores de la Angiotensina

La Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) y los receptores de la angiotensina tipo I y II se encuentran en las válvulas aórticas estenóticas⁵⁵ lo que sugiere que el sistema renina angiotensina podría jugar un papel en la progresión de esta enfermedad. La ECA también se encuentra en las lesiones ateroscleróticas y debido a los efectos proinflamatorios, contribuye al desarrollo de aterosclerosis, por ello no es de extrañar que surjan estudios cuyo objetivo sea estudiar como la inhibición de la angiotensina podría prevenir la progresión de la enfermedad enfermedad valvular aórtica.

En la actualidad existen dos importantes estudios retrospectivos. En uno de ellos Rosenhek et al⁴ con una muestra de 211 pacientes con estenosis aórtica asintomática con un pico de $V_{m\acute{a}x} > 2,5$ m/s, evaluaron las tasas de progresión hemodinámica en función de si los pacientes tomaban o no un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (IECAS) . No hubo diferencias significativas entre ambos grupos (incremento en el pico de

V_{máx} de 0,29 m/s al año versus 0,35m/s por año, respectivamente, $p= 0,29$). La falta de efecto terapéutico de los IECAS fue independiente de si los pacientes tenían o no hipertensión arterial. En el otro estudio de O'Brien et al⁵⁵ cuyo objetivo fue estudiar el uso de IECAS en la prevención de la acumulación de calcio a nivel valvular, se analizaron de manera retrospectiva a 123 pacientes a los que se les realizó un *screening* de calcio mediante TAC coronario. Durante el seguimiento, los pacientes que no tomaban IECAS tuvieron mayores tasas de cambio en los scores de calcio valvular que el grupo que sí tomaba IECAS ($p=0,04$). Mientras los IECAS son generalmente usados de manera cautelosa en la estenosis aórtica debido a sus efectos vasodilatadores, se han mostrado seguros en las EAo ligeras a moderadas^{136,137} incluso en pacientes con estenosis aórtica severa. De todas formas, ningún estudio ha examinado el efecto de los IECAS en el pronóstico de pacientes asintomáticos con estenosis aórtica severa.

Sin embargo, en la actualidad siguen sin existir grandes estudios aleatorizados, prospectivos sobre el uso de IECAs en la estenosis aórtica, por tanto sería prematuro concluir que los IECAs no son beneficiosos, por lo que se necesitan más estudios encaminados a aclarar este punto, aunque sólo sea por la elevada proporción de pacientes que reciben habitualmente estos fármacos, fundamentalmente en la población anciana¹⁸.

Hasta el momento, no hay una sólida evidencia de que la progresión de la estenosis aórtica pueda ser detenida por ningún tratamiento médico.

4.7.2 Valvuloplastia percutánea con balón

El procedimiento consiste en el inflado de uno o varios balones colocados a lo largo de la válvula estenótica, para de esta manera fragmentar los depósitos cálcicos y reducir la gravedad de la estenosis. Los beneficios hemodinámicos y la mejoría sintomática al reducir el gradiente de presión transvalvular suelen ser moderados, pero inmediatos¹³⁸.

Sin embargo estos efectos beneficiosos no se mantienen a largo plazo, por lo que no se modifica el curso natural de la enfermedad. Existe una alta incidencia de complicaciones serias agudas, como muerte, ictus, rotura aórtica e insuficiencia valvular, en más del 10% de los pacientes. En la mayoría de los pacientes se produce en los primeros 6-12 meses la reestenosis que conduce a un deterioro clínico. Como consecuencia, la valvuloplastia aórtica con balón no es una alternativa a la sustitución valvular aórtica cuando el paciente es candidato a cirugía. Se realiza actualmente en pocas ocasiones para pacientes con muy alto riesgo quirúrgico o en pacientes inoperables. Puede utilizarse como medida paliativa en pacientes inoperables con estenosis aórtica grave¹³⁹. También puede emplearse en pacientes sintomáticos con estenosis aórtica grave que precisan urgentemente una cirugía mayor no cardíaca, y como “puente” a una cirugía de sustitución valvular para salvar una situación de inestabilidad hemodinámica.

4.7.3 Tratamiento quirúrgico

La sustitución valvular aórtica (SVAo) bajo circulación extracorpórea constituye el procedimiento de elección en estos pacientes, situándose las cifras de mortalidad hospitalaria en la SVAo aislada a nivel nacional entre un 4 y un 5%^{3,140}. La sustitución de la válvula aórtica por una prótesis mecánica o biológica constituye el procedimiento quirúrgico que más se realiza en cualquier servicio de cirugía cardiovascular en nuestro país.

La SVAo en la estenosis aórtica del adulto puede enfrentarse básicamente a dos retos técnicos: 1. Calcificación intensa de la raíz aórtica: precisa de una correcta limpieza del calcio para permitir que los puntos de sutura de la válvula queden bien anclados al anillo aórtico así como de un manejo cuidadoso de la aorta, para evitar que se levanten placas de calcio que originen un desgarro de la pared aórtica, especialmente en la zona de aortotomía. 2. Anillo aórtico pequeño: la implantación de una válvula excesivamente pequeña para la superficie corporal del paciente determina un peor pronóstico perioperatorio y una peor evolución a largo plazo. La persistencia de gradientes elevados reduce el beneficio clínico de la cirugía.

La estenosis aórtica sintomática tiene un pronóstico sombrío si no se corrige quirúrgicamente, con supervivencias del 60% y del 32% al año y a los 5 años, respectivamente¹⁴⁰.

Hasta ahora, el único tratamiento efectivo de la estenosis aórtica era la cirugía de recambio valvular aórtico, que está indicada cuando aparecen síntomas o disfunción sistólica ventricular izquierda atribuibles a la estenosis aórtica y que ha demostrado mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes a costa de un riesgo quirúrgico razonable (mortalidad del 2–5% en menores de 70 años, 5–7% en cirugía combinada valvular aórtica y coronaria y del 5–15% en pacientes mayores de 70 años, incluyendo octogenarios y nonagenarios).

La mortalidad de la cirugía aumenta con la presencia de factores de riesgo (clase funcional avanzada, cirugía urgente, disfunción ventricular izquierda, hipertensión pulmonar, enfermedad coronaria asociada, fibrilación auricular, cirugía cardíaca previa, o aorta en porcelana), factores demográficos (edad avanzada, sexo femenino) y de comorbilidad asociada, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la insuficiencia renal y la arteriopatía periférica.

Esto hace que un grupo significativo de pacientes, fundamentalmente los de edad avanzada, pero también los que presentan múltiples factores de riesgo entre los previamente citados, sean considerados de muy alto riesgo quirúrgico o, simplemente, inoperables; en nuestro medio un tercio de los pacientes con EAo severa sintomática mayores de 75 años no son propuestos para cirugía¹¹⁸. Dado el pronóstico infausto de dichos pacientes con tratamiento conservador, es evidente la necesidad de buscar opciones terapéuticas alternativas a la cirugía.

En un intento de hacer más objetiva y estandarizada la estimación del riesgo quirúrgico, se han utilizado *scores* de riesgo, siendo los más conocidos el Sistema Europeo para la Evaluación del Riesgo Operatorio de la Cirugía Cardíaca (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, EuroSCORE,*) y el de la Sociedad de Cirugía Torácica (*Society of Thoracic Surgery Predicted Risk of Mortality, STS-PROM*). Se considera de muy alto riesgo quirúrgico una mortalidad estimada a 30 días por EuroSCORE logístico mayor del 20% o por STS-PROM mayor del 10%. Sin embargo, la utilización de los citados *scores* adolece de importantes limitaciones:

- Proceden de bases de datos de pacientes operados en la década de los 90, con una proporción baja de pacientes con estenosis aórtica de alto riesgo quirúrgico.
- Ambos (sobre todo el EuroSCORE) ignoran algunos factores de riesgo quirúrgico elevado, como aorta en porcelana, neoplasia, coagulopatía o irradiación torácica previa. Esta limitación justifica que un paciente pueda ser considerado inoperable por comorbilidad, a pesar de presentar un EuroSCORE bajo.

De los *scores* citados, el STS-PROM es el más exacto en la predicción de mortalidad (con las limitaciones previas) mientras que el EuroSCORE la sobreestima. En un estudio retrospectivo¹⁴¹ (**Figura RB6**) sobre 1.421 pacientes con estenosis aórtica intervenidos quirúrgicamente entre 1995 y 2005, en el subgrupo con EuroSCORE mayor de 20 (mortalidad estimada 38,7%) la mortalidad real fue del 11,4%, mientras que en el subgrupo con EuroSCORE menor del 20% (mortalidad estimada 7,1%) la mortalidad real fue del 3,2%. Esta sobreestimación de la mortalidad con el EuroSCORE, podría conducir a

realizar indicaciones de implantación de prótesis aorticas percutáneas en pacientes que podrían ser intervenidos quirúrgicamente con una mortalidad razonable.

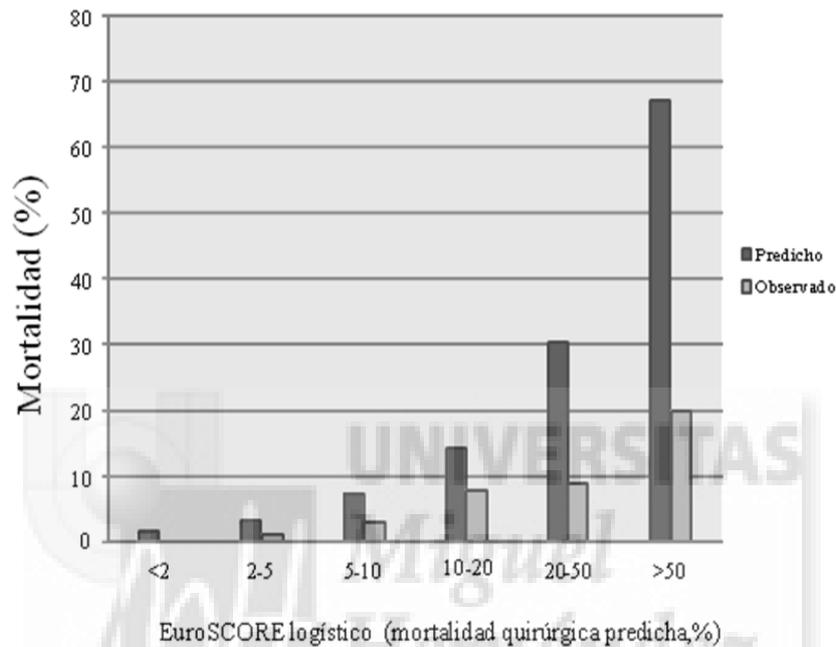


Figura RB6. Media predicha y observada de la mortalidad quirúrgica en todos los subgrupos del EuroSCORE. El EuroSCORE sobreestima la mortalidad quirúrgica en todas las categorías de riesgo. Adaptado de Kalavrouziotis D et al. Journal of Cardiothoracic Surgery 2009¹⁴¹

Estas escalas de valoración de riesgo preoperatorio, así como la valoración clínica del equipo quirúrgico, permite predecir la mortalidad esperada por subgrupos de pacientes.

Es importante aquí reseñar que, sin negar el indudable peso científico de estas escalas de riesgo preoperatorio, elaboradas a partir de grandes series, no debemos abandonar el criterio clínico del grupo quirúrgico por tres motivos fundamentales: 1) la existencia de variables poco frecuentes que determinan complicaciones intra y postoperatorias que ensombrecen el pronóstico del paciente (por ej. radioterapia torácica extensa previa) y que debido a su baja frecuencia no logran significación estadística en las grandes escalas de riesgo. 2) las escalas no discriminan la diferente severidad de los factores de riesgo presentes o no recogen todos los factores de riesgo clásicos (como la dislipemia ó el tabaquismo). 3) la experiencia de cada grupo determina un mejor o peor manejo de determinados pacientes, aspecto que tampoco es valorado por las diferentes escalas.

Los pacientes ancianos con estenosis aórtica suelen tener un status preoperatorio peor que los pacientes más jóvenes, debido a la frecuencia de patologías concomitantes, sobre todo relacionadas con la aterosclerosis⁷. Esto provoca una mortalidad intrahospitalaria más alta, que oscila según los estudios entre un 5 y un 18%¹⁴². De todos modos, en los últimos 10 años se han publicado series quirúrgicas con unos índices de mortalidad operatoria en octogenarios en torno al 10%.

Un reciente meta análisis de más de 13.000 pacientes recogidos de 48 estudios sobre estenosis aórtica¹⁴³ sugiere que el reemplazo valvular en pacientes mayores de 80 años se asocia a bajas tasas de mortalidad, parece haberse reducido en los últimos años como resultado en los avances del manejo post y peri operatorio de estos pacientes^{144,145}.

Además también se observa un marcado descenso del ictus post-operatorio, la necesidad de diálisis y la necesidad de implante de marcapasos. En el otro extremo se objetivó una estancia prolongada en los servicios de medicina intensiva así como una estancia intrahospitalaria mayor.

4.7.4 Tratamiento transarterial

Abordaje percutáneo

En el año 2002, Cribier implantó por primera vez en un paciente una prótesis biológica en posición aórtica de forma percutánea, abriendo un nuevo y excitante campo en el desarrollo del tratamiento de los pacientes con EAo severa. Desde entonces, el desarrollo tecnológico de las prótesis aórticas percutáneas y su técnica de implantación se han perfeccionado. El implante percutáneo ofreció la oportunidad de tratar a pacientes a los que se había rechazado para tratamiento quirúrgico convencional, por imposibilidad de realizarlo o porque su riesgo estimado era inaceptable, con resultados iniciales prometedores. En los primeros casos el acceso vascular utilizado para realizar el implante fue mediante la vía anterógrada a través de un cateterismo transeptal que resultó ser un procedimiento de gran dificultad técnica. El avance e innovación de los sistemas de liberación más flexibles y de menor diámetro permitió utilizar la vía retrograda, a través de la arteria femoral, mejorando y simplificando el procedimiento. Además, se han desarrollado nuevas vías de acceso como el abordaje mediante arteria subclavia o el transapical. Actualmente, existen dos tipos de válvulas percutáneas (Edwards Sapien® y CoreValve®) de uso aprobado en la Unión Europea y 15 tipos más de prótesis aórticas están en desarrollo^{146,147}.

La prótesis de Edwards Sapien® se implanta por vía transfemoral o transapical, y la CoreValve® por vía transfemoral o a través de arteria subclavia. Sin embargo, el desarrollo exponencial de esta nueva tecnología (aunque necesaria dada la falta de alternativas terapéuticas en estos pacientes) no ha sido precedido de estudios aleatorizados que evidencien su eficacia, y los numerosos registros efectuados con las dos prótesis de uso actualmente aprobadas han evidenciado una marcada curva de aprendizaje y la presencia de complicaciones relacionadas con el procedimiento, algunas de ellas graves. Hasta el momento se han realizado más de 20.000 intervenciones de este sentido, la mayoría en Europa¹⁴⁸. Disponemos de varios registros uni o multicéntrico (RECAST), *Registry of Endovascular Implantation of valves in Europe* (REVIVE y REVIVEII), TRAVERCE, *Registry of Endovascular Implantation of valves in Europe* (REVIVALII), *Sapiens Aortic Bioprosthesis European Outcome Registry* (SOURCE) que ilustran la experiencia acumulada, con la convicción de que la implantación percutánea de prótesis aórticas debe ser una opción terapéutica superior a la cirugía de alto riesgo o al tratamiento médico conservador. La Cohorte B del estudio aleatorizado *Randomised Placement of Aortic Transcatheter Valves* (PARTNER), demostró una mejoría de la supervivencia a un año y calidad de vida con el implante percutáneo comparada con el tratamiento médico óptimo sólo ó añadido a la valvuloplastia con balón en pacientes rechazados para cirugía de recambio valvular. La cohorte A del mismo estudio demostró similares resultados de supervivencia en pacientes de alto riesgo aleatorizados a tratamiento percutáneo o a cirugía de recambio valvular. Las complicaciones y eventos neurológicos fueron superiores en la cohorte del reemplazo percutáneo mientras que la fibrilación auricular y el sangrado mayor fueron más frecuentes en la cohorte de cirugía¹⁴⁹.

Para tratar de unificar criterios, expertos de la *European Association of Cardio-Thoracic Surgery*, la *European Society of Cardiology* y la *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions* han elaborado un documento de consenso con recomendaciones para el uso y el desarrollo de la implantación percutánea de prótesis aórticas¹⁵⁰. Las indicaciones y contraindicaciones se recogen en la **(Tabla RB4)**¹⁵¹.

Tabla RB4. Indicaciones y contraindicaciones para la implantación de prótesis aórticas transcáteter.

Indicaciones	Contraindicaciones
1. Pacientes con estenosis aórtica severa sintomática	Para la vía percutánea
2. Con alto riesgo y contraindicación para cirugía	1. Enfermedad coronaria que no pueda revascularizarse percutáneamente
3. Edad rara vez menor de 70 años	2. Enfermedad vascular periférica que impida el paso de la prótesis
4. Bypass aortocoronario previo con injertos permeables	Para la vía transapical
5. Radiación torácica previa. Aorta en porcelana	1. Cirugía previa del VI con utilización de parche
	2. Calcificación pericárdica
	3. Dificultad de acceso al ápex del VI

VI: ventrículo izquierdo. Adaptado de Martínez-Sellés M, López-Palop R, Bañuelos C. Actualización en cardiología geriátrica¹⁵¹

El riesgo inmediato del implante percutáneo depende de la situación clínica del paciente, la función ventricular, la comorbilidad asociada y de la curva de aprendizaje así como de la experiencia del centro.

Las posibles complicaciones del implante percutáneo son de diversa índole: complicaciones vasculares, malposición protésica, insuficiencia aórtica, perforación cardíaca, taponamiento cardíaco, trastorno de conducción infranodal que requiere implantación de marcapasos, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y sepsis, entre otros¹⁴⁶.

Abordaje transapical

La implantación vía transapical constituye igualmente una alternativa en pacientes desestimados para la cirugía convencional. Esta técnica presenta la ventaja de su independencia respecto del calibre vascular femoroiliaco y supone la aplicación de una tecnología semejante a la empleada en el implante valvular transfemoral, con mayor proximidad del acceso. Se efectúa mediante minitoracotomía lateral izquierda, colocando introductores de grueso perfil en la punta del ventrículo izquierdo para realizar la valvuloplastia y hacer progresar la prótesis sobre una guía de alto soporte introducida en sentido anterógrado hacia la aorta ascendente. Sus resultados son variables según la serie, pero se consideran equivalentes a la implantación vía transfemoral.

El factor más importante en limitar la supervivencia a medio plazo es la comorbilidad asociada, ya que la mejoría hemodinámica y clínica derivada de la intervención, parece mantenerse durante 3–4 años, aunque no disponemos de estudios a medio y largo plazo que confirmen esta impresión.

La mortalidad descrita a 30 días es del 6,4–13,2% (vía transfemoral) y 8–22,5% (transapical), mientras que la mortalidad a seis meses es del 10–21,7% (transfemoral) y 26,1– 45% (transapical)¹⁵². Es posible que los extremos más altos de dichos intervalos reflejen la curva de aprendizaje inicial. Como ejemplo de resultados recientes, la serie de Siegburg- Bern¹⁵³ con la prótesis CoreValve® recoge una mortalidad intrahospitalaria del 11,9%, incidencia de accidente vascular cerebral del 3,6% e infarto de miocardio 1,8%; por su parte, el Registro Multicéntrico Canadiense¹⁵⁴ describe con la prótesis de Edwards Sapien® una mortalidad a 30 días del 10,4% (9,5% transfemoral,11,3% transapical) y a los 8 meses del 22,1%, mientras que la incidencia intrahospitalaria de accidente vascular cerebral fue del 2,3% (transfemoral 3%,transapical 1,7%) y la de infarto de miocardio 1,2% (transfemoral 0,6%, transapical 1,7%).

4.8 – PRONÓSTICO

4.8.1 Estenosis aórtica asintomática

La EAo calcificada es una enfermedad crónica progresiva y durante un largo periodo de latencia, los pacientes permanecen asintomáticos^{86,90,130,155}. Una vez que se detecta la esclerosis aórtica por ecocardiografía u otra técnica de imagen, el paciente tiene un incremento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares. Aunque la esclerosis aórtica es prevalente en adultos mayores, sólo un pequeño porcentaje inferior al 10% de estos pacientes tendrá una verdadera estenosis aórtica con obstrucción al flujo.

Habría que identificar aquellos factores que predigan la transición del paciente en “riesgo” al paciente con esclerosis aórtica e identificar qué pacientes con esclerosis aórtica van a progresar a estenosis aórtica. Cabe esperar que estos datos proporcionen nuevas expectativas sobre la prevención temprana de la enfermedad valvular aórtica calcificada en su curso clínico. La duración de la fase asintomática varía ampliamente de un sujeto a otro. La muerte súbita cardíaca es una causa frecuente de muerte entre los pacientes sintomáticos, pero sucede rara vez en los pacientes verdaderamente asintomáticos (< 1% anual), incluso en caso de EAo grave^{88,92,135,159}. En pacientes asintomáticos con EAo grave^{86,90,130,155}, se han comunicado tasas de supervivencia libre de eventos a dos años que varían del 20% a más del 50%^{86,90,130,155}. Sin embargo, hay que considerar con precaución las estimaciones de supervivencia libre de eventos más bajas, ya que algunos pacientes de esos estudios fueron intervenidos quirúrgicamente sin síntomas.

4.8.2 Estenosis aórtica sintomática

Tan pronto como la estenosis progresa, los mecanismos compensadores fracasan y comienzan a aparecer los síntomas típicos de esta enfermedad. El riesgo de muerte súbita en pacientes asintomáticos parece ser menos del 1 % al año y de hasta un 4% una vez aparecen los síntomas⁹⁰.

La historia natural de la estenosis aórtica empezó a aclararse por los trabajos pioneros de Ross y Braunwald en los años sesenta¹⁵⁶. Este estudio recogió los resultados de diversos estudios prospectivos y retrospectivos (post-mortem) así como su experiencia en pacientes con estenosis aórtica que desarrollaron síntomas.

Aquellos que desarrollaron angina sobrevivieron una media de 5 años, entre 2 y 3 años los que desarrollaron síncope y tan sólo 1 año los que presentaron síntomas de insuficiencia cardíaca (**Tabla RB5**). Este análisis sobre la supervivencia de estos pacientes desde el año 1968 incluía a pacientes sintomáticos con diversas etiologías de su valvulopatía (degenerativa, bicúspide, reumática)¹⁵⁷, lo cual podría limitar su aplicabilidad de lo que hoy se conoce como la etiología más prevalente de la estenosis aórtica, la calcificación degenerativa de esta válvula. En cualquier caso el desarrollo de síntomas está visto como un punto de inflexión en esta enfermedad, momento en el que debe considerarse el reemplazo valvular (**Figura RB7**).

Tabla RB5. Pronóstico de la estenosis aórtica en función de los síntomas

Síntoma/signo	Supervivencia
Angina	5 años
Síncope	2-3 años
Insuficiencia cardíaca	1-2 años

Adaptado de Ross J, Jr., Braunwald et al¹⁵⁶.

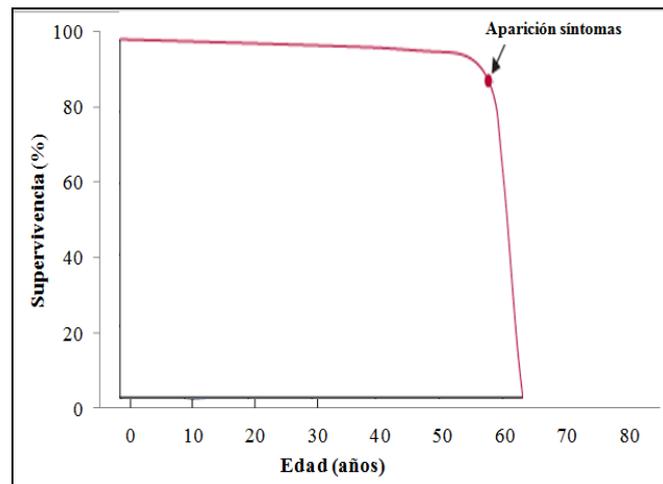


Figura RB7. Evolución de la supervivencia en pacientes con estenosis aórtica. Después de un periodo sin desarrollar síntomas, las curvas de supervivencia se aproximan a la normalidad. Sin embargo una vez aparecen los síntomas se produce un declive precipitado de estas curvas de supervivencia. Adaptado de Ross J, Jr et al¹⁵⁶.

Posteriormente estudios retrospectivos como los de Varadarajan et al¹⁵⁸ mostraron que sólo el 38% de los pacientes ancianos tanto sintomáticos como asintomáticos con estenosis aórtica severa recibían SVAo, observando que la supervivencia de los tratados médicamente era del 62%, 32% y 18% al año, a los cinco años y a los diez años respectivamente. La extrapolación de los hallazgos del clásico estudio de Ross y Braunwald a los pacientes ancianos con estenosis aórtica sigue por tanto, cuestionada, pues estos estudios de hace décadas sobre la historia natural de la estenosis aórtica, al incluir pacientes mucho más jóvenes, podrían no ser útiles en la toma de decisiones de nuestros pacientes contemporáneos que presentan un perfil diferente, sobre todo en relación a la edad¹⁵⁹. Las guías de práctica clínica actuales recomiendan como tratamiento para el paciente sintomático la sustitución valvular quirúrgica, sin establecer restricciones según la edad.

En la práctica clínica muchos pacientes ancianos son rechazados para cirugía por su edad o por su comorbilidad. No hay comparaciones directas entre la SVAo y el tratamiento médico en pacientes con estenosis aórtica grave sintomática, y las pocas comparaciones indirectas de que disponemos, basadas en series retrospectivas y registros, se han realizado en pacientes más jóvenes. Sí que existe algún estudio prospectivo en la actualidad como el de Shueler R et al¹⁶⁰ en el que se analiza el pronóstico de aquellos pacientes mayores de 75 años que por su comorbilidad y alto riesgo quirúrgico son manejados conservadoramente teniendo como resultado una significativa reducción en las curvas de supervivencia (Figura RB8)¹⁶¹.

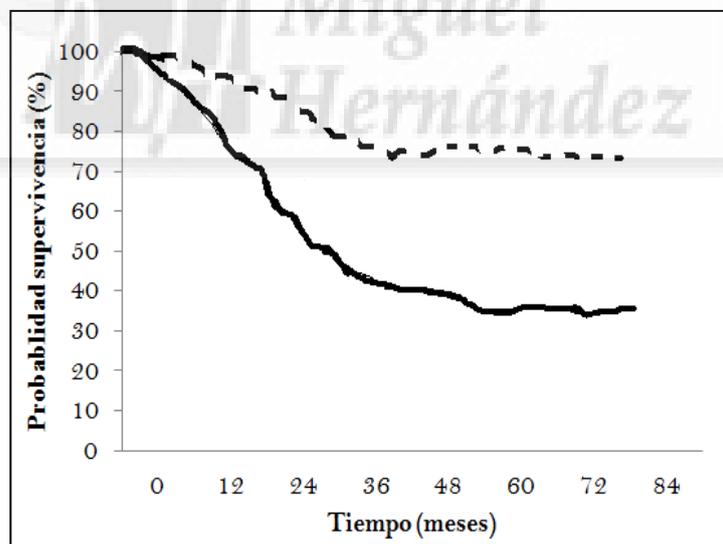


Figura RB8. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para pacientes con estenosis aórtica severa tratadas conservadoramente (línea continua) versus tratamiento quirúrgico (línea discontinua).AVR: reemplazo valvular aórtico. Adaptado de Sam Chitsaz et al¹⁶¹.

Por todo lo mencionado anteriormente no es de extrañar que hayan surgido nuevas técnicas como la implantación valvular percutánea para aquellos pacientes con elevado riesgo quirúrgico o con contraindicaciones para la cirugía, generalmente ancianos, con unos aceptables resultados a corto y medio plazo, y se estima que en los próximos años aumente su demanda y, quizás, se amplíen sus indicaciones.

4.8.3 Variables pronósticas

Se ha identificado y documentado una serie de factores pronósticos asociados a la EAo severa. Sin embargo, hay que señalar que estos factores son, en general, predictores de la supervivencia libre de eventos, que está condicionada en gran parte por la aparición de síntomas que hacen necesaria una intervención en la mayoría de los casos.

Por ello, no queda claro que en presencia de estos factores pronósticos los pacientes se beneficien de una intervención temprana, antes de la aparición de síntomas. Los predictores de aparición de síntomas y/o evolución adversa en pacientes asintomáticos son los siguientes^{14,105}:

4.8.3.1 Predictores Clínicos:

- a) Edad avanzada.
- b) Presencia de factores de riesgo de aterosclerosis.
- c) Presencia de enfermedad coronaria: la presencia de enfermedad arterial coronaria (EAC) en los pacientes con valvulopatías es frecuente y constituye un factor predictor de mortalidad perioperatoria.

La prevalencia de EAC es mayor en la estenosis aórtica y en la insuficiencia mitral que en la estenosis mitral y la insuficiencia aórtica, probablemente porque esta población presenta mayor edad. La prevalencia de EAC en la estenosis aórtica en España es aproximadamente del 20%¹⁶², muy inferior a la de EE.UU y países escandinavos (30-50%)¹⁶³⁻¹⁶⁵. En pacientes con estenosis aórtica severa la presencia de enfermedad coronaria y de disfunción ventricular son factores pronósticos en los resultados quirúrgicos^{166,167}. Estos dos parámetros podrían estar relacionados entre sí. Sin embargo, carecemos de estudios que muestren la disfunción ventricular como un factor predictor de enfermedad coronaria significativa, sobre todo en ausencia de infarto previo. A pesar de ello las guías de práctica clínica española y norteamericana recomiendan la realización de coronariografía preoperatoria en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, especialmente a partir de cierto límite de edad¹¹⁸. La función sistólica en la estenosis aórtica suele estar conservada y en los casos en que está disminuida se relaciona generalmente con la sobrecarga de presión mantenida (*afterload mismatch*, según Ross)¹⁶⁸ y, por tanto, corregible tras el reemplazo valvular, y en una minoría de casos por un defecto intrínseco de la contractilidad miocárdica¹⁶⁹. En series previas se han analizado en pacientes con valvulopatías en general, y en aórticas en particular, cuáles son las variables predictoras independiente de lesión coronaria significativa en la coronariografía, siendo significativas la edad, la angina y los factores de riesgo coronario. Al contrario no se ha descrito la función sistólica del ventrículo izquierdo como parámetro predictor significativo de enfermedad coronaria preoperatoria. En la mayoría de las guías de manejo de pacientes con estenosis aórtica se recomienda de forma empírica la realización de coronariografía si hay una disfunción ventricular de forma preoperatoria.

En ausencia de infarto de miocardio previo, fisiopatológicamente el mayor porcentaje de disfunción ventricular en pacientes con estenosis aórtica y lesiones coronarias se explica por la combinación de un aumento de las demandas de oxígeno por la sobrecarga de presión mantenida y el menor aporte de flujo secundario a la enfermedad coronaria. Probablemente la asociación de una situación de postcarga elevada como la estenosis aórtica junto a un déficit de aporte crónico supone una mayor probabilidad de disfunción ventricular, por la adaptación del miocardio a estados de menor consumo de oxígeno.

- d) Esclerosis aórtica como marcador de enfermedad sistémica: En el estudio *Cardiovascular Health Study (CHS)*³³, la esclerosis aórtica se asoció aproximadamente a un 50% del riesgo de muerte cardiovascular e infarto de miocardio, incluso después de corregir por otros factores de enfermedad coronaria conocidos y de factores clínicos. En el estudio *Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE)* la presencia de esclerosis aórtica estuvo asociado con el doble de eventos cardiovasculares, en aquellos con o sin enfermedad coronaria conocida¹⁷⁰. En el estudio *Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC)* de 2.279 adultos Afroamericanos el predictor más importante de infarto de miocardio y muerte cardiovascular fue la esclerosis aórtica y como predictores menos potentes fueron la presión arterial, el tabaquismo y los marcadores de inflamación sistémica¹⁷¹.

Los hallazgos encontrados en estos estudios sugieren que la enfermedad valvular aórtica calcificada es un marcador de enfermedad sistémica y que estos pacientes están en riesgo de sufrir eventos clínicos adversos antes incluso de que se produzca una obstrucción mecánica al flujo.

4.8.3.2 Predictores Ecocardiográficos:

- a) Tasa de progresión hemodinámica: El jet de velocidad pico transaórtico es considerado un marcador de severidad de esta enfermedad así como un predictor pronóstico^{130,172}. Además en pacientes con estenosis aórtica severa, altos valores de velocidad pico han sido relacionados con la necesidad de cirugía precoz^{86,173}. El jet de velocidad pico afecta a la tasa libre de eventos en pacientes con estenosis aórtica severa siendo la mortalidad en pacientes con jets entre 4.0 y 5.0m/seg del 82±4% al año, 70±5% a los 2 años, 49±6% a los 3 años y del 39±16% a los 4 años. Las tasas libres de eventos fueron significativamente peor para los pacientes con estenosis aórtica muy severa definido por jet de $V_{m\acute{a}x}$ entre 5,0 y 5,5 m/seg: 76±5% al año, 43±6% a los 2 años, 33±6% a los 3 años y 17±5% a los 4 años. Pacientes con pico de velocidad máxima ≥ 5.5 m/seg tuvieron más síntomas severos además de un desarrollo más precoz de los mismos¹⁵⁵ (**Figura RB9**).

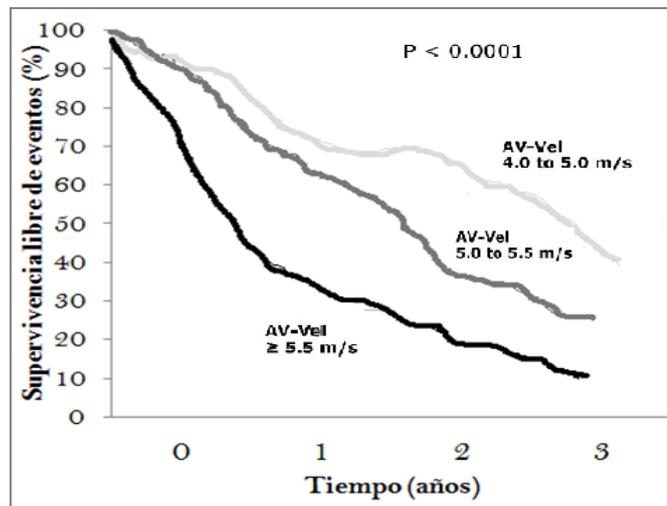


Figura RB9. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para pacientes con jet de velocidad pico transaórtico (AV-Vel) entre 4.0 y 5.0 m/s (gris claro) versus entre 5.0 y 5.5 m/s (gris oscuro) versus ≥ 5.5 m/s (línea negra). Adaptado de Rosenhek et al¹⁵⁵.

- b) Hipertrofia ventricular izquierda: en el trabajo de Pellika et al⁸⁶ realizado en 622 pacientes asintomáticos con estenosis aórtica severa encontraron como predictores independientes del desarrollo de síntomas y por tanto de potenciales eventos clínicos adversos, al área valvular aórtica y a la hipertrofia ventricular izquierda. Por otra parte el estudio de Cioffi et al¹⁷⁴ también realizado en pacientes asintomáticos, mostró que una respuesta maladaptativa del VI en forma de hipertrofia ventricular excesiva (medido mediante masa ventricular) fue predictor de eventos cardiovasculares adversos independientemente de otras variables analizadas como la diabetes o la calcificación valvular, incrementando el riesgo de eventos adversos hasta 4.5 veces más que en pacientes con una hipertrofia ventricular más ligera.

c) Calcificación valvular: Rosenhek et al y Messika-Zeitoun et al¹¹⁷ (**Figura RB10**) observaron que la calcificación valvular aórtica predecía supervivencia libre de eventos, definido como supervivencia sin disnea, angina, síncope, fallo cardíaco ó necesidad de cirugía. El RR ajustado fue de 1.06 (95% IC: 1.02 a 1.10) ($p < 0.001$). La supervivencia libre de eventos a los cinco años fue de $92 \pm 4\%$ versus $40 \pm 18\%$ comparado con aquellos con calcificación por debajo y encima de 500 unidades Agatston, respectivamente ($p < 0.0002$). La calcificación valvular aórtica también predice de manera independiente la supervivencia libre de eventos en pacientes con o sin mínimos síntomas. La habilidad de la morfología valvular de predecir futuros eventos fue recogido en 128 pacientes con estenosis aórtica severa asintomática (pico velocidad $> 4\text{m/s}$). Este grupo fue seguido durante 24 meses y sólo la extensa calcificación de la válvula, fue un factor independiente del pronóstico. Aquellos sin calcificación o con calcificación ligera tuvieron significativamente menos eventos (muerte o necesidad de reemplazo valvular) que aquellos con calcificación severa o moderada ($p < 0.001$). El incremento del pico de velocidad $\geq 3\text{m/s}$ por año en el grupo de pacientes con calcificación moderada o severa predijo un 79% de necesidad de cirugía o muerte dentro de estos 2 años de incremento de la velocidad transvalvular. La importancia de la calcificación valvular como predictor de tasas de progresión de la enfermedad valvular también ha sido demostrada cuando la calcificación se cuantificó por angiografía¹⁷⁵.

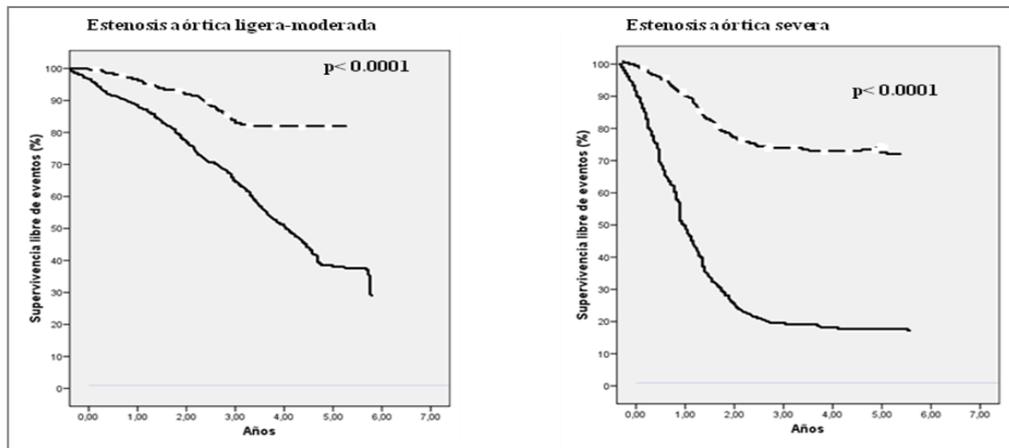


Figura RB10.Curvas de supervivencia de Kaplan Meier de pacientes con calcificación valvular moderada-severa (línea continua) frente a pacientes mínima o ninguna calcificación (línea discontinua). Adaptado de Rosenhek et al¹⁵⁵.

- d) Aumento de gradiente medio transaórtico con el ejercicio: una importante proporción (>20%) de los pacientes con estenosis aórtica desarrollan síntomas con el ejercicio y en estos pacientes se ha demostrado un peor pronóstico^{112,176-179}. En el estudio de Maréchaux et al¹⁸⁰ de los 186 pacientes con estenosis aórtica al menos moderada y FEVI normal durante un periodo de seguimiento de 20 ± 14 meses, a los que se les realizó una ecocardiografía de esfuerzo, las variables independientes asociadas a la aparición de eventos fueron la edad por encima de los 65 años, la diabetes, la HVI y un aumento del gradiente medio durante el ejercicio mayor de 20mmHg (OR=3,83;IC95%:2,16-6,67;p<0,0001). Años antes el grupo de Lancellotti et al¹⁸¹ había demostrado que un incremento absoluto del gradiente medio transaórtico mayor a 18mmHg durante el ejercicio era un predictor independiente de una rápida progresión en la aparición de síntomas en pacientes con EAo severa asintomática (**Figura RB11**).

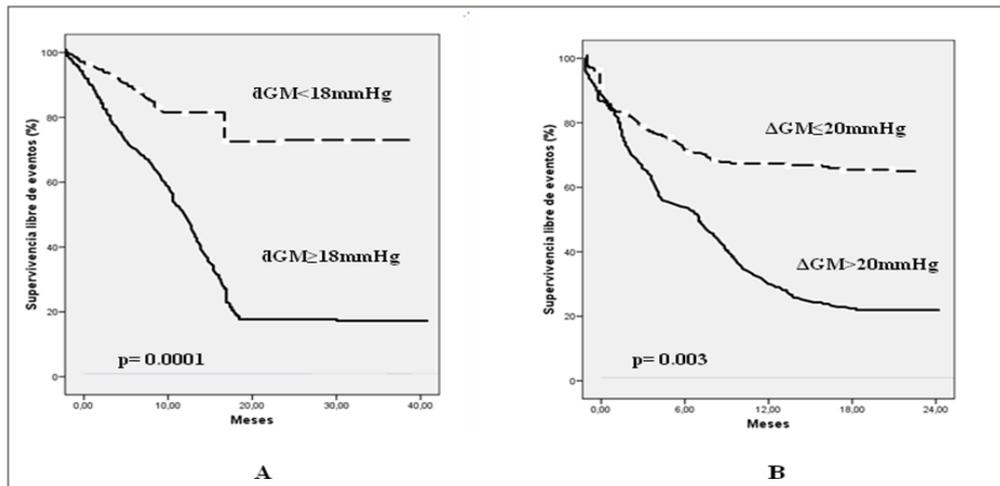


Figura RB11. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en la evaluación de los cambios hemodinámicos del gradiente medio transvalvular durante el ejercicio. GM: gradiente medio transaórtico; \bar{d} : diferencia; Δ : incremento. La primera imagen A adaptada de Lancellotti et al¹⁸¹, y la imagen B adaptada de Marchéaux et al¹⁸⁰

4.8.3.3 Predictores en las pruebas de esfuerzo:

La aparición de síntomas durante las pruebas de esfuerzo en pacientes físicamente activos, particularmente entre los mayores de 70 años, predice una probabilidad muy alta de síntomas en un plazo de 12 meses. Una respuesta de presión arterial anormal y en mayor grado la depresión del segmento ST tienen un valor predictivo positivo menor que los síntomas a la hora de establecer un mal pronóstico clínico¹¹².

4.8.3.4 Proteína C reactiva:

La proteína C reactiva (PCR) está asociada con la severidad y la progresión de los pacientes asintomáticos con estenosis valvular aórtica. Skowasch et al¹⁸² recogió que los niveles de PCR localizados en el tejido valvular de ambas estenosis aórticas, la calcificada y las bioprótesis, mostraban una correlación positiva entre los niveles séricos de PCR y su expresión a nivel valvular.

Es posible que la inflamación juegue un importante papel durante el curso de la esclerosis valvular aórtica, la calcificación y la estenosis. En este estudio, la PCR fue significativamente mayor en el grupo que desarrolló una progresión rápida que en el grupo donde la progresión de la enfermedad fue más despacio. El grupo de Sánchez et al¹⁸³ recogió que la PCR fue mayor en aquellos pacientes con una progresión mayor de su estenosis aórtica. Por otro lado, Novaro et al¹⁸⁴ encontró que la PCR no estaba asociada con la progresión de la esclerosis aórtica. Estudios previos sugerían que la PCR podría ser un factor de riesgo cardiovascular en pacientes con accidente cerebrovascular, síndrome metabólico y enfermedad renal¹⁸⁵⁻¹⁸⁷.

Aunque los niveles elevados de PCR podrían representar la presencia de condiciones comórbidas añadidas, la PCR podría ser un parámetro útil en la predicción de la progresión de esta enfermedad y en el pronóstico de pacientes con estenosis aórtica.

4.8.3.5 Biomarcadores:

Debido a la importancia del estatus sintomático en predecir el pronóstico de estos pacientes y debido a la imprecisión en establecer cuál es el estatus sintomático real de alguno de estos individuos, se han intentado buscar numerosas variables pronósticas. El BNP ha sido considerado como marcador de hipertrofia ventricular y de reserva de precarga para mantener la compensación ante el aumento de presión intraventricular^{188,189}. Estos estudios coinciden en que los pacientes sintomáticos tienen una mayor elevación de los niveles de BNP o proBNP que los pacientes asintomáticos.

Los pacientes asintomáticos que comienzan a desarrollar pequeños síntomas después de medirles el BNP, presentaron concentraciones más altas que aquellos que todavía permanecían asintomáticos. Por ello el BNP podría ser un importante marcador en la predicción de la aparición de síntomas en pacientes considerados como asintomáticos y por tanto subsidiarios de una posible indicación de cirugía. Sin olvidar que la presencia de enfermedad renal¹⁹⁰, hipertensión pulmonar y obesidad¹⁹¹, pueden intervenir en el valor predictivo del BNP. El NT-proBNP que no el BNP es un predictor de supervivencia postoperatoria en pacientes que se intervienen de reemplazo valvular¹⁸⁸. En pacientes con EAo severa y/o insuficiencia aórtica el NT-proBNP desciende después de una cirugía valvular exitosa pero continúa aumentando en pacientes manejados conservadoramente¹⁹². De todas maneras siguen existiendo limitaciones en la utilidad del BNP. En primer lugar, los valores del BNP se ven influenciados por la edad, el sexo¹⁹³ e índice de masa corporal¹⁹⁴ y puede estar elevado en otras condiciones cardíacas y no cardíacas¹⁹⁵. En segundo lugar, el punto de corte adecuado todavía no está establecido. Por último, mientras los péptidos natriuréticos han mostrado predecir los síntomas, no han sido probados todavía para identificar con precisión a pacientes que tengan un evento adverso precoz, previo a la aparición de los verdaderos síntomas.

4.9 - POBLACIONES ESPECIALES

4.9.1 Influencia del sexo. Sexo femenino.

Las características diferenciales de las enfermedades valvulares en mujeres es un tema muy poco estudiado. Se conoce, clásicamente, la influencia del sexo en la prevalencia y las características de la enfermedad valvular reumática, pero hay muy pocos datos sobre la prevalencia en otros tipos de enfermedad valvular. Hay también pocos datos que analicen, específicamente, el pronóstico de las enfermedades valvulares en función del sexo. En la valvulopatía aórtica congénita, y muy concretamente en la válvula aórtica bicúspide, el sexo masculino es claramente predominante. Así, en la clásica serie patológica de la Clínica Mayo, de un total de 542 casos de válvula aórtica bicúspide con comprobación quirúrgica, el 69% de los casos eran varones¹⁹⁶. Este hecho explica que, en la edad media de la vida, la estenosis aórtica sea una enfermedad de claro predominio en los varones.

Así como la estenosis aórtica reumática y la estenosis aórtica congénita tienen un claro predominio del sexo masculino, en la estenosis aórtica degenerativa la influencia del sexo no es tan evidente. Estudios poblacionales sugieren una mayor incidencia en varones. El *Cardiovascular Health Study*, que investigó mediante ecocardiografía la prevalencia de esclerosis y estenosis aórtica en una muestra de 5.201 pacientes mayores de 65 años, demostró que el sexo masculino tenía el doble de riesgo de tener afectación valvular aórtica que el sexo femenino³³.

Sin embargo, la mayor longevidad de las mujeres hace que, en edades muy avanzadas, la estenosis aórtica se vea con similar frecuencia en ambos sexos.

En la **Figura RB12** se detalla la distribución por edad de las valvulopatías más prevalentes del *Euro Heart Survey*³².

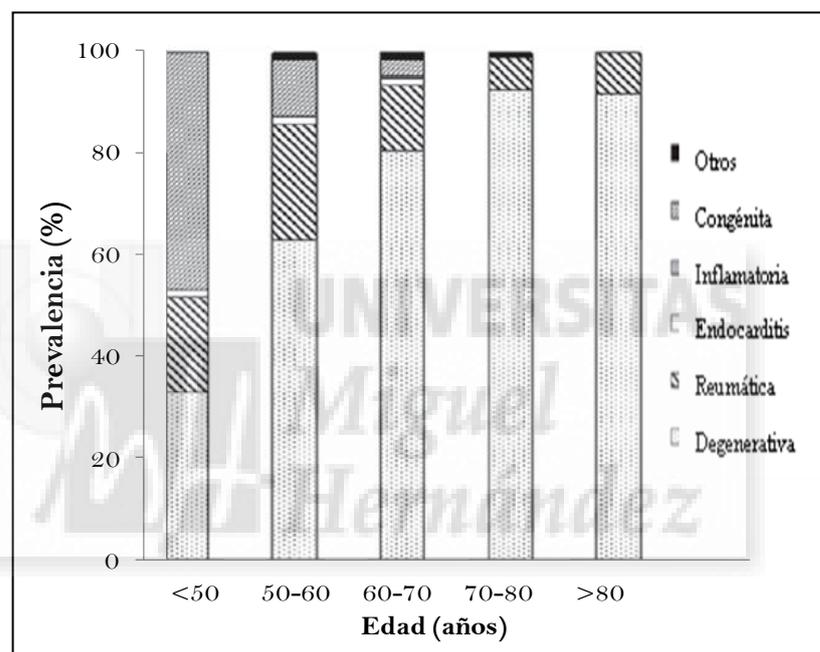


Figura RB12. Distribución por edad de las diferentes etiologías de la estenosis aórtica. Adaptado de Bernard Iung et al³².

Estudios recientes han puesto de manifiesto que los varones tienen un mayor grado de calcificación valvular que las mujeres. El grupo de Ortlepp et al⁴⁰ demostró, analizando el contenido en calcio de un total de 187 válvulas aórticas estenóticas obtenidas en el momento del recambio valvular, que, para grados similares de estenosis valvular, es decir, para valores similares de gradientes medios, las mujeres tenían un menor grado de calcificación valvular.

En su estudio no encontraron relación entre el grado de calcificación valvular y la presencia de factores de riesgo cardiovascular, pero sí que observaron que el sexo masculino y la presencia de polimorfismos genéticos se asociaban con el grado de calcificación. Por otra parte, Roberts et al⁶³ investigó la relación existente entre el peso de válvulas aórticas estenóticas, obtenidas de pacientes sometidos a recambio valvular, con los gradientes transvalvulares. En su estudio observó que, para cada peso valvular, las mujeres tenían mayores gradientes que los varones. Otro aspecto poco investigado es analizar si la respuesta fisiopatológica adaptativa del ventrículo izquierdo a una estenosis aórtica es igual en ambos sexos. En este sentido, Carroll et al¹⁹⁷ observó que, para grados similares de área valvular, las mujeres desarrollaban significativamente mayores gradientes, menores dimensiones de volumen telesistólico y mayor proporción de fracciones de eyección supra normales.

El sexo femenino tiene una mayor mortalidad en la cirugía cardíaca. Este hecho está bien demostrado en la cirugía coronaria. En un total de 2.129 pacientes consecutivos, intervenidos en Suecia de cirugía coronaria, el sexo femenino fue un factor independiente de mortalidad quirúrgica y de complicaciones perioperatorias, si bien la evolución posterior y los beneficios de la cirugía a largo plazo fueron similares¹⁹⁸.

Todos estos estudios han hecho que en las escalas de riesgo quirúrgico como el EuroSCORE se considere el sexo femenino un factor de riesgo¹⁹⁹.

En cirugía valvular existen menos estudios que analicen específicamente el riesgo quirúrgico en función del sexo, pero, muy recientemente, la Sociedad de Cirugía Cardíaca Americana ha publicado los resultados de 409.904 intervenciones quirúrgicas en pacientes con valvulopatías y, en el análisis de factores predictivos de mortalidad, el sexo femenino se configura como un factor predictivo independiente de mortalidad con una *odds ratio* de 1,3²⁰⁰. Las causas que explican esta mayor mortalidad en mujeres son poco claras, ya que, tanto en la cirugía coronaria como en la cirugía valvular, este mayor riesgo asociado al sexo femenino parece ser independiente de la edad y de la presencia o no de otras comorbilidades.

4.9.2 Pacientes asintomáticos

La estenosis aórtica severa sintomática está asociada a un mal pronóstico si no se lleva a cabo un reemplazo valvular urgente^{90, 105, 118, 130, 130, 156, 156, 201, 201, 202, 202-206}, por este motivo es una indicación clase I para cirugía de recambio valvular según las guías de práctica clínica^{105,118,205,206}. En contra, el pronóstico de los pacientes asintomáticos parece ser más favorable, por eso la estrategia de manejo conservador en estos pacientes ha demostrado ser segura^{207,208}, considerándose como apropiado únicamente un seguimiento estrecho de su valvulopatía. Un estudio a fondo sobre el pronóstico de estos pacientes asintomáticos haría posible identificar aquéllos en los que se podría considerar una intervención quirúrgica precoz. Uno de los actuales retos en el manejo de la valvulopatía aórtica es el de los pacientes con estenosis aórtica severa asintomática cuando la falta de síntomas clínicos y de hallazgos ecocardiográficos no apoyan el reemplazo valvular según las recientes guías de práctica clínica.

Algunos pacientes se adaptan de manera inconsciente y reducen su nivel de actividad física y es, en estos pacientes “asintomáticos”, donde el test de esfuerzo ha demostrado ser una herramienta útil desvelar los verdaderos síntomas en más de un tercio de pacientes. El seguimiento estrecho de los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica severa está establecido en seis meses y doce meses si no hay evidencia ecocardiográfica de una rápida progresión. Una de las estrategias consistiría en hacer un seguimiento estrecho de estos pacientes y referirlos a cirugía tan pronto comiencen los primeros síntomas.

Sin embargo alguno de estos pacientes asintomáticos con estenosis aórtica severa, podrían beneficiarse de una cirugía valvular electiva de manera precoz²⁰¹. Los datos a favor de esta indicación serían que en este tipo de pacientes se encuentra un riesgo de muerte súbita, de daño miocárdico irreversible, de retraso en la detección de los síntomas y de muerte mientras están en lista de espera de cirugía cardíaca. La mejoría en las técnicas quirúrgicas, ha llevado a disminuir las tasas de morbilidad quirúrgica, sin embargo todavía existe controversia de hasta donde bajar el umbral o a partir de cuándo decidir intervenir al paciente asintomático. Por otro lado, el riesgo quirúrgico inmediato, la morbilidad a largo plazo relacionada con las prótesis valvulares y la potencial necesidad de reoperar, también deberían tenerse en cuenta²⁰⁹.

La cirugía electiva no puede ser recomendada en todos los pacientes con estenosis aórtica severa y se necesita conocer los principales predictores identificativos de alto riesgo de estos pacientes.

Los médicos tienen que valorar el riesgo individual de cada paciente, tanto a nivel preoperatorio, valorando el potencial riesgo de muerte súbita ó de reemplazo valvular a una edad más avanzada²¹⁰, como a la hora de identificar a los pacientes de alto riesgo, permitiendo así optimizar el tiempo en el que será preciso una cirugía de reemplazo valvular con el objetivo de reducir la mortalidad a largo plazo.

Las actuales guías europeas no incluyen la cirugía de sustitución valvular como una recomendación nivel IA para los pacientes asintomáticos con una estenosis aórtica muy severa¹⁰⁵, pero recientemente se ha demostrado que la estratificación del riesgo es de ayuda en estos pacientes, tanto en aquellos asintomáticos con una calcificación valvular significativa y una rápida progresión hemodinámica, como en aquellos con un test de esfuerzo positivo¹⁷⁶. Estos pacientes podrían beneficiarse de una cirugía de reemplazo valvular electiva de manera precoz. Recientemente Monin et al¹⁷³ ha propuesto un modelo de riesgo en el cual, incrementos en el pico de velocidad máxima y los niveles de péptido natriurético BNP fueron predictores de eventos en pacientes con jet de velocidad aórtica >3,0m/s. Previamente, Pellikka et al⁸⁶, había descrito un significativo peor pronóstico en pacientes con un pico de velocidad aortica >4,5m/s con un RR de 1.48 de eventos cardiacos (definidos como muerte ó necesidad de cirugía valvular).

Por definición, el propósito de la cirugía en pacientes asintomáticos no es mejorar el estatus funcional, pero sí mejorar la expectativa de vida. Por ello garantizar la supervivencia inmediatamente después y posteriormente de la cirugía es un componente importante en la toma de decisión en estos pacientes.

Los pacientes en clase funcional NYHA I tienen una baja mortalidad quirúrgica²¹¹. La baja mortalidad se explica por el hecho de que los pacientes en clase funcional I de la NYHA presentan características favorables (factores predictores de mortalidad quirúrgica favorables como, ser joven, poca comorbilidad, etc.)^{15,212}. Atender a las comorbilidades como la enfermedad arterial coronaria, tiene un fuerte impacto en la toma de decisiones en pacientes con estenosis aórtica severa asintomática. Además, la intervención nunca se llevará a cabo de manera urgente sobre todo en los pacientes asintomáticos. Diversos *scores* de riesgo están disponibles para estimar el riesgo quirúrgico individual. No hay evidencia de falta de aproximación de estos *scores* en la predicción de la mortalidad quirúrgica en pacientes de alto riesgo. De todas formas, los *scores* de riesgo permiten una buena discriminación entre el bajo riesgo y el alto riesgo y su aproximación es relativamente buena en pacientes con bajo riesgo y estenosis aórtica severa. Pero también ha de tenerse en cuenta las complicaciones relacionadas con las prótesis valvulares las cuales contribuyen a una mortalidad cardiovascular tardía en particular en aquellos pacientes con una cirugía valvular en etapas muy precoces de su enfermedad.

Diversos criterios se pueden utilizar para identificar los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica severa en riesgo de muerte y por tanto candidatos a cirugía cardiaca en uno ó dos años. En una revisión de Bernard Lung²¹³, se propone una aproximación práctica paso a paso para el manejo de estos pacientes asintomáticos con estenosis aórtica severa.

- 1) El primer paso es considerar la cirugía en pacientes asintomáticos con FEVI < 50%.
- 2) El segundo paso sería valorar la severidad de la estenosis aórtica combinando el pico de V_{máx}, el gradiente medio y el área valvular. Pacientes con V_{máx} > 5,5m/s deberían ser considerados para recambio valvular sin ninguna investigación adicional. Aunque esta indicación sólo la recoge un estudio, estaría justificada por el alto riesgo a corto plazo de eventos cardiacos y la potencial aparición de síntomas durante el test de esfuerzo.
- 3) En pacientes con estenosis aórtica muy severa pero V_{máx} < 5.5m/s, el tercer paso sería realizar un test de esfuerzo si son físicamente activos. Los pacientes que desarrollen síntomas ó tuvieran una caída de la presión arterial deberían ser considerados para cirugía de recambio valvular. No existe ninguna razón para realizar un ecocardiograma de esfuerzo de manera rutinaria, siendo el test de ejercicio un método sencillo y fácil de realizar capaz de identificar hasta > 25% de los pacientes asintomáticos con alto riesgo de eventos cardiacos.
- 4) En pacientes que no desarrollan síntomas durante el test de esfuerzo, el cuarto paso sería buscar índices cuyo valor pronóstico quizás estén menos establecidos y/o requieran investigaciones adicionales:

- Rápida progresión definida como un aumento de $V_{m\acute{a}x} \geq 3,0\text{m/seg}$ por año en pacientes con calcificación valvular severa o moderada.
- Incremento del gradiente medio en $\geq 20\text{mmHg}$ durante la ecocardiografía de esfuerzo.
- Un *score* que combinara la $V_{m\acute{a}x}$ y la concentración del BNP.

Las mejoras en la estratificación del riesgo no resuelven de forma completa el problema del manejo de los pacientes asintomáticos²¹⁴. Sólo un estudio prospectivo no aleatorizado comparó el manejo conservador con la intervención quirúrgica en pacientes asintomáticos. El estudio incluyó a un total de 197 con estenosis aórtica severa asintomáticos, de los cuales a 102 pacientes se les realizó un recambio valvular precoz en los tres primeros meses tras su evaluación, y 95 fueron tratados de manera conservadora. La tasa de morbilidad cardíaca y no cardíaca a los seis años fue menor después de la cirugía precoz. La mortalidad a los seis años de los manejados conservadoramente fue del 24% (7 muertes por fallo cardíaco y 9 por muerte súbita). Actualmente estos hallazgos no son suficientes para considerar de manera sistemática la indicación de cirugía en todos los pacientes asintomáticos sin tener en cuenta los criterios de estratificación del riesgo comentados anteriormente.

La evidencia disponible nos hace pensar que la decisión para el reemplazo valvular en los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica severa debería de ser individualizada tras sopesar el riesgo de eventos cardíacos de acuerdo con los hallazgos ecocardiográficos o en el test de esfuerzo.

4.9.3 Pacientes con estenosis aórtica moderada

La sustitución valvular aórtica (SVAo) está considerada en la estenosis aórtica moderada sólo, en pacientes que requieren cirugía sobre otra válvula, sobre las arterias coronarias o sobre la aorta ascendente, lo cual ocurre rara vez en los pacientes que están asintomáticos. Además estos pacientes deberían estar informados del potencial riesgo de progresión de su enfermedad incluso en los pacientes más ancianos los cuales presentan una calcificación valvular extensa con más probabilidad de una enfermedad coronaria asociada, y por tanto más subsidiarios de presentar una progresión más rápida de su enfermedad valvular de moderada a severa .

4.9.4 Pacientes ancianos

Durante muchos años se había considerado que la estenosis aórtica degenerativa era una consecuencia inevitable del envejecimiento, pero en los últimos años esta opinión parece cambiar. En una población de sujetos de más de 62 años ingresados en un centro geriátrico, se observó cierto grado de calcificación valvular en el 24% de pacientes^{215, 216}. Lindroos et al²¹, en *Helsinki Aging Study* que incluyó pacientes de entre 75 y 86 años, observaron la presencia de calcificación valvular entre un 21 y un 56%, prevalencia que aumentaba con la edad. El trabajo de Steward et al³³, basándose en un estudio poblacional prospectivo que incluye un total de 5.201 sujetos de edad superior a 65 años (*Cardiovascular Health Study*) documenta un 37% de esclerosis aórtica en una cohorte de sujetos de más de 75 años. Todos estos estudios evidencian la frecuente afectación valvular aórtica del anciano, pero también constatan, sin embargo, que cerca del 50% de octogenarios no tienen evidencia de calcificación valvular.

En los ancianos el inicio sintomático puede verse enmascarado al reducir el paciente su actividad física, por lo que además de monitorizar la aparición de los síntomas clásicos habrá que estar pendiente de otros más sutiles como la disminución de la tolerancia a los esfuerzos. En estos pacientes, debido a la frecuente existencia de otras patologías concomitantes y de limitaciones en la movilidad, es raro que se realicen pruebas de esfuerzo buscando la provocación de síntomas. El desarrollo de síntomas, según las recomendaciones actuales, es una indicación para la sustitución valvular, pues tradicionalmente se asume que el pronóstico de los pacientes sintomáticos no tratados es nefasto^{142,217,218}. Además, la supervivencia postoperatoria de los pacientes sintomáticos a los que se realiza una sustitución valvular aórtica está próxima a la de su grupo de edad²¹⁹.

Pero esta recomendación está siendo puesta en entredicho para los pacientes octogenarios por diversos motivos. Los estudios enfocados a aclarar la historia natural de la estenosis aórtica, de los que derivan las actuales recomendaciones terapéuticas, apenas incluyen octogenarios²²⁰⁻²²². La relación de los síntomas con el pronóstico no está clara en el anciano. En el *Helsinki Aging Study*²¹ la presencia de síntomas en pacientes de 75 a 86 años con estenosis aórtica no se relacionó con la mortalidad.

No hay relación entre la clase funcional y la supervivencia a corto y largo plazo de octogenarios a los que se les realiza SVAo^{222,223}. La SVAo no ha demostrado que mejore el pronóstico en los octogenarios²²⁴.

No hay comparaciones directas entre el tratamiento quirúrgico y el tratamiento médico en pacientes con estenosis aórtica grave sintomática, y las pocas comparaciones indirectas (basadas en series retrospectivas y registros) se han realizado en pacientes más jóvenes²²⁵.

Aunque la SVAo en octogenarios seleccionados se puede realizar con una mortalidad aceptable^{224,226,227}, la mortalidad y las complicaciones perioperatorias siguen siendo más frecuentes que en edades más tempranas²²⁸. Los resultados publicados son difíciles de extrapolar por el sesgo de publicación de las series con mejores resultados y, por la selección de los pacientes que se eligen para tratamiento quirúrgico²²⁵. Lo que es cierto es que la edad puntúa de forma negativa en las principales escalas de riesgo quirúrgico, en base a los peores resultados de la población más anciana en los grandes registros quirúrgicos de donde derivan las mismas.

La implantación de la válvula aórtica transcatóter está particularmente indicada en pacientes muy ancianos y su uso se está extendiendo rápidamente. De todas formas no existen muchos datos sobre los resultados de estas prótesis en pacientes octogenarios. Las series de Bekeredjian et al²²⁹ son como mucho las únicas que incluyen pacientes mayores de 80 años a los que se les implanta una válvula transcatóter. Estos autores recogieron un total de 87 pacientes con una mortalidad a los 30 días que fue del 6,9% pero no existen datos sobre las complicaciones post-intervención ó pronóstico tardío.



MATERIAL Y MÉTODOS

5- MATERIAL Y MÉTODOS

5.1- CARACTERÍSTICAS DEL HOSPITAL.

Diseño del estudio:

Se trata de un estudio prospectivo, observacional, de una cohorte consecutiva de pacientes ingresados por estenosis aórtica severa en un hospital de área, universitario, con Unidad de Hemodinámica y sin Servicio de Cirugía Cardíaca.

Selección de la muestra:

Inicialmente se obtuvo de la Unidad de Codificación del Hospital Universitario San Juan de Alicante un listado de los pacientes ingresados en nuestro centro entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2010 con el diagnóstico principal o secundario de valvulopatía aórtica (Código CIE 424.1). A partir del registro de entrada de ingresos en el Servicio de Cardiología y del resto de servicios de nuestro centro, se obtuvieron las historias clínicas de todos los pacientes incluidos. De este listado inicial se analizó la presencia de estenosis aórtica severa en función de los datos de la ecocardiografía ó informes de hemodinámica existentes en dichas historias, tras eliminar aquellos pacientes con estenosis aórtica moderada y los episodios de pacientes considerados como reingresos, tras haber sido incluidos previamente en el estudio, la muestra final obtenida fue de 105 pacientes.

Criterios de inclusión:

Fueron incluidos aquellos pacientes en los que se observó en la historia clínica analizada un diagnóstico previo de estenosis aórtica severa o aquellos pacientes que fueron diagnosticados durante el ingreso hospitalario de estenosis aórtica severa.

Se consideró la presencia de estenosis aórtica severa cuando se cumpliera **al menos una** de las siguientes condiciones ecocardiográficas (por eco doppler):

- Jet velocidad transvalvular aórtico >4.0 (m/seg).
- Gradiente medio >40 (mmHg).
- Área valvular <1.0 (cm²).

Criterios de exclusión:

1. Pacientes procedentes de otro hospital ingresados únicamente para pruebas diagnósticas.
2. Pacientes con estenosis aórtica no hospitalizados que se vean en las consultas de Cardiología.
3. Pacientes incluidos previamente en el estudio.

Variables analizadas:

Se recogieron a partir de los datos de la historia clínica de cada paciente rellenando un formulario (**Figura MM1**). Todas las variables fueron recogidas por un equipo de médicos, cardiólogos y cardiólogos en formación tras una fase inicial de entrenamiento y puesta en común de los criterios de recogida.

- **Variables demográficas:** Se recogió el nombre completo del paciente, su sexo, edad en el momento del ingreso, su número de historia clínica, teléfono/s y dirección.
- **Factores de riesgo cardiovascular:** tabaquismo (activo o en los últimos 10 años), hipercolesterolemia, hipertensión arterial y diabetes mellitus que precisa tratamiento.
- **Antecedentes personales:** cardiopatía isquémica, revascularización (quirúrgica o percutánea) previa, sustitución valvular previa así como el tipo de sustitución valvular, antecedentes de enfermedad arterial periférica, ictus isquémico, broncopatía, insuficiencia renal previa, enfermedad neoplásica, estenosis aórtica previa conocida y grado de severidad previo conocido, portador de marcapasos / DAI, fibrilación auricular y/o flutter auricular y tiempo de evolución, otras comorbilidades añadidas.
- **Datos clínicos del ingreso:**
 - Se recogió la sintomatología presentada al ingreso: disnea, síncope y ángor (especificando tipo).
 - Se recogieron los parámetros antropométricos al ingreso como: peso (kg), talla (cm), tensión arterial sistólica (TAS) y tensión arterial diastólica (TAD), frecuencia cardíaca. Los parámetros analíticos recogidos al ingreso fueron: hemoglobina (g/dl), creatinina (mg/dl), filtrado glomerular (MDRD), glucosa (mg/dl), hemoglobina glicosilada, colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (cLDL), lipoproteínas de alta densidad (cHDL), niveles triglicéridos, NT-proBNP.

Situación basal según la escala Katz (**Figura MM2**), y comorbilidad según índice de Charlson (**Figura MM3**).

- El riesgo quirúrgico se estimó con el EuroSCORE I logístico (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*). Los pacientes fueron considerados como de alto riesgo quirúrgico con un EuroSCORE I logístico superior a 10%. También se analizaron otros *scores* de riesgo quirúrgico como STS *score* (*Surgeons of Thoracic Society*) y el nuevo EuroSCORE II (**Figura MM4**).
- Datos diagnósticos: los datos fueron extraídos del informe del ecocardiograma presente en la historia clínica. Entre los parámetros analizados se encontraba la función sistólica ventricular, gradiente máximo (mmHg), gradiente medio (mmHg), área valvular por continuidad y por planimetría (cm²), velocidad pico transvalvular (m/s), presencia de hipertrofia ventricular izquierda, masa de ventrículo izquierdo (g), espesor del tabique interventricular (mm), presencia y grado de otras valvulopatías como insuficiencia aórtica, estenosis e insuficiencia mitral e insuficiencia tricúspide, presencia de hipertensión pulmonar y medida presión sistólica en arteria pulmonar (mmHg). También se recogió toda la información contenida en los informes del cateterismo y/o en la historia clínica. Se recogió la fecha del mismo así como número de cateterismos realizados, número de vasos coronarios afectados, número de vasos coronarios a los que se les realizó angioplastia y a los que se realizó revascularización percutánea completa.
- La decisión durante el ingreso sobre el manejo de la valvulopatía (conservador, quirúrgico o no indicada), también fue documentada especificando además el motivo de la no sustitución en caso de ser la decisión final.

- Tratamiento farmacológico de acción cardiovascular al alta hospitalaria.

Se recogió el tratamiento que figuraba en el informe de alta hospitalaria existente en la historia clínica del paciente.

- Complicaciones: se recogió la presencia de shock ó síncope de cualquier origen durante la evolución hospitalaria del paciente, complicaciones isquémicas durante el ingreso (síndrome coronario agudo, IAM) complicaciones arrítmicas, empleo de sonda de marcapaso transitorio, empleo de monitorización de presiones de cavidades derechas y otras complicaciones cardíacas o no.
- Desenlace del ingreso especificando los días de ingreso hospitalario, el tipo de manejo terapéutico decidido. Exitus y causa del exitus (cardíaca y no cardíaca).

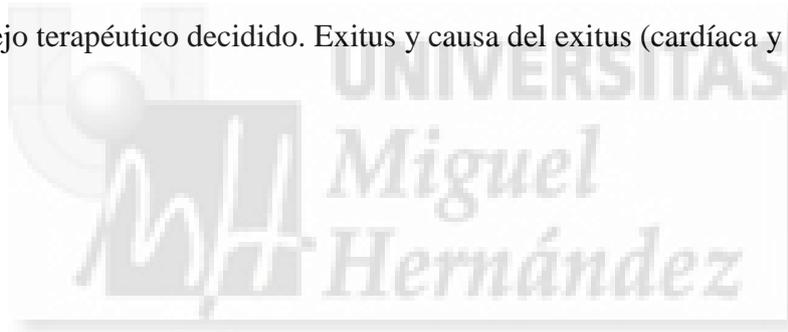


Figura MM1. Recogida de datos clínicos.

DATOS REGISTRO PATOLOGÍA AÓRTICA AÑO 2009																	
Nombre:	Apellido1:	Apellido2:	Historia	Fecha Nac	Fecha Ingr	Sexo	Fecha Alta	Serv. Ingreso									
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>									
Incluido en registro: 0= NO incluido 1= Incluido 2,3,4,5...= Reingreso de paciente incluido -1 =dudoso																	
Incluido	<input type="text"/>	EAO:	<input type="text"/>	IAO:	<input type="text"/>	IM:	<input type="text"/>	EM:	<input type="text"/>	#¿Nombre?	<input type="text"/>	#¿Nombre?	<input type="text"/>				
DATOS FILIACIÓN																	
Dirección:	<input type="text"/>	Tfno1:	<input type="text"/>	Tfno2:	<input type="text"/>	Tfno3:	<input type="text"/>	Sex:	<input type="text"/>								
DATOS CLÍNICOS. ANTECEDENTES PERSONALES.																	
HTA:	<input type="text"/>	DM:	<input type="text"/>	Tipo:	<input type="text"/>	COL:	<input type="text"/>	TAB:	<input type="text"/>	ACVprev:	<input type="text"/>	IAMprev:	<input type="text"/>	Cisqprev:	<input type="text"/>	Claudprev:	<input type="text"/>
Revasprev:	<input type="text"/>	TipoRevasprev:	<input type="text"/>	SVprevia:	<input type="text"/>	TipoSV:	<input type="text"/>	EPOC:	<input type="text"/>								
Neomalprev:	<input type="text"/>	Irenalprev:	<input type="text"/>	PortadorMP:	<input type="text"/>	PortadorDAI:	<input type="text"/>	FAflut:	<input type="text"/>	TipoFA:	<input type="text"/>						
Demencia:	<input type="text"/>	Enf. ulc:	<input type="text"/>	DiagnprevEAO:	<input type="text"/>	GradoEAOprev:	<input type="text"/>	OtroAnte:	<input type="text"/>	Otrosanteprev:	<input type="text"/>						
ComentaAnte:	<input type="text"/>																
DATOS CLÍNICOS. CLÍNICA INGRESO																	
PE so:	<input type="text"/>	Talla:	<input type="text"/>	TAsIngreso:	<input type="text"/>	TAdIngreso:	<input type="text"/>	FCIngreso:	<input type="text"/>	Disnea:	<input type="text"/>	Angor:	<input type="text"/>	TipoAngor:	<input type="text"/>		
Sincope:	<input type="text"/>	ICC:	<input type="text"/>	MotIng:	<input type="text"/>	Situabasal:	<input type="text"/>	Decisión EAO:	<input type="text"/>	MotivoNoSVAo:	<input type="text"/>						
Comentarios ingreso:	<input type="text"/>																
ANALÍTICA																	
Hemoglobina:	<input type="text"/>	Creat:	<input type="text"/>	Fglom:	<input type="text"/>	Glucosa:	<input type="text"/>	HBglic:	<input type="text"/>	Colest:	<input type="text"/>	HDLCol:	<input type="text"/>	LDLCol:	<input type="text"/>		
Trigt:	<input type="text"/>	BNP:	<input type="text"/>	ComentaAnalitica:	<input type="text"/>												
ECOCARDIOGRAMA																	
Velocidadpico:	<input type="text"/>	GradMax:	<input type="text"/>	GradMed:	<input type="text"/>	Areavalvcont:	<input type="text"/>	Areavalvplan:	<input type="text"/>	FEVI:	<input type="text"/>						
HVlzda:	<input type="text"/>	EspesTabiq:	<input type="text"/>	IAO:	<input type="text"/>	EM:	<input type="text"/>	IM:	<input type="text"/>	IT:	<input type="text"/>	PSP:	<input type="text"/>				
Coment. Ecocardiograma:	<input type="text"/>																
CATETERISMO																	
CATeterismo:	<input type="text"/>	Fecha cate:	<input type="text"/>	Numcate:	<input type="text"/>	Nº vasos:	<input type="text"/>	NvasosACTP:	<input type="text"/>	Rev. Comp:	<input type="text"/>						
Notas:	<input type="text"/>																
COMPLICACIONES INGRESO																	
Muerteing:	<input type="text"/>	Causamuerte:	<input type="text"/>	Fechamuerteing:	<input type="text"/>	Muertecardiacaing:	<input type="text"/>										
ACVing:	<input type="text"/>	ICCing:	<input type="text"/>	Irenaling:	<input type="text"/>	Anginaing:	<input type="text"/>	Hemorragiaing:	<input type="text"/>	Tipohemorragiaing:	<input type="text"/>						
Otracompling:	<input type="text"/>	Tipocompling:	<input type="text"/>														

Figura MM2. Índice de situación basal.

Índice de Katz (actividades básicas de la vida diaria)	
1. Baño	
Independiente:	Se baña enteramente solo, o bien requiere ayuda únicamente en alguna zona concreta (p. ej., espalda).
Dependiente:	Necesita ayuda para lavarse en más de una zona del cuerpo, o bien para entrar o salir de la bañera o ducha.
<hr/>	
2. Vestido	
Independiente:	Coge la ropa y se la pone él solo, puede abrocharse (se excluye atarse los zapatos o ponerse las medias).
Dependiente:	No se viste por sí mismo, o permanece parcialmente vestido.
<hr/>	
3. Uso del WC	
Independiente:	Va al WC solo, se arregla la ropa, se limpia él solo.
Dependiente:	Precisa ayuda para ir al WC y/o para limpiarse.
<hr/>	
4. Movilidad	
Independiente:	Se levanta y se acuesta de la cama él solo, se levanta y se sienta de una silla él solo, se desplaza solo.
Dependiente:	Necesita ayuda para levantarse y/o acostarse, de la cama y/o de la silla. Necesita ayuda para desplazarse o no se desplaza.
<hr/>	
5. Continencia	
Independiente:	Control completo de la micción y defecación.
Dependiente:	Incontinencia parcial o total de la micción o defecación.
<hr/>	
6. Alimentación	
Independiente:	Come solo, lleva alimento solo desde el plato a la boca (se excluye cortar los alimentos).
Dependiente:	Necesita ayuda para comer, no come solo o requiere alimentación enteral.
<hr/>	
A: Independiente para todas las funciones.	
B: Independiente para todas menos una cualquiera.	
C: Independiente para todas menos baño y otra cualquiera.	
D: Independiente para todas menos baño, vestido y otra cualquiera.	
E: Independiente para todas menos baño, vestido, uso WC y otra cualquiera.	
F: Independiente para todas menos baño, vestido, uso WC, movilidad y otra cualquiera.	
G: Dependiente en todas las funciones.	

Figura MM3. Índice de comorbilidad.

Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)	
Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de <i>by-pass</i> arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglucemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejía: evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6

Figura MM4. Riesgo quirúrgico

EUROSCORE I

Factores del paciente			Factores cardíacos		
Edad (a.)	0	0	Angina inestable ⁷	No	0
Sexo	...	0	Fracción de eyección de V.I.	...	0
Enfermedad pulmonar crónica ¹	No	0	I.A.M. reciente ⁸	No	0
Arteriopatía extracardiaca ²	No	0	Presión sistólica pulmonar > 60 mmHg	No	0
Disfunción neurológica ³	No	0	Factores operatorios		
Cirugía cardíaca previa ⁴	No	0	Emergencia ⁹	No	0
Creatinina > 200 µmol/ L	No	0	Cirugía distinta a coronaria aislada	No	0
Endocarditis activa ⁵	No	0	Cirugía sobre la aorta torácica	No	0
Situación preoperatoria crítica ⁶	No	0	Rotura septal post-infarto	No	0
Logistic EuroSCORE			0		

EUROSCORE II

Patient related factors			Cardiac related factors		
Age ¹ (years)	0	0	NYHA	select	0
Gender	select	0	CCS class 4 angina ⁸	no	0
Renal impairment ² <small>See calculator below for creatinine clearance</small>	normal (CC >85ml/min)	0	LV function	select	0
Extracardiac arteriopathy ³	no	0	Recent MI ⁹	no	0
Poor mobility ⁴	no	0	Pulmonary hypertension ¹⁰	no	0
Previous cardiac surgery	no	0	Operation related factors		
Chronic lung disease ⁵	no	0	Urgency ¹¹	elective	0
Active endocarditis ⁶	no	0	Weight of the intervention ¹²	isolated CABG	0
Critical preoperative state ⁷	no	0	Surgery on thoracic aorta	no	0
Diabetes on insulin	no	0			
EuroSCORE II			0		
EuroSCORE II			0		
Note: This is the 2011 EuroSCORE II			Calculate Clear		

STS SCORE

Demographics

☞ Patient Age (years)

☞ Gender Male Female Missing

☞ Black / African American Yes No Missing

☞ Asian Yes No Missing

☞ Hispanic or Latino Ethnicity Yes No Missing

Risk Factors

☞ Weight (kg)

☞ Height (cm)

☞ Diabetes Yes No Missing

☞ Last Creatinine Level Preop (mg/dl)

☞ Dialysis Yes No Missing

☞ Hypertension Yes No Missing

☞ Infectious Endocarditis Yes No Missing

☞ Chronic Lung Disease No Mild Moderate Severe Missing

☞ Immunosuppressive Therapy Yes No Missing

☞ Peripheral Vascular Disease Yes No Missing

☞ Cerebrovascular Disease Yes No Missing

Procedure

Coronary Artery Bypass Yes No Missing

Valve Surgery Yes No Missing

VAD Implanted or Removed No
Yes implanted
Yes explanted
Yes implanted and explanted
 Missing

Other Non-Cardiac Procedure Yes No Missing

Unplanned Procedure No
Yes unsuspected patient disease or anatomy
Yes surgical complication
 Missing

Other Cardiac Procedure Yes No Missing

STS SCORE

Operative

<p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p>Incidence</p> <p>Status of the procedure</p> <p>IABP</p>	<p>First cardiovascular surgery First re-op cardiovascular surgery Second re-op cardiovascular surgery Third re-op cardiovascular surgery Fourth or more re-op cardiovascular surgery</p> <p>• Missing</p> <p>Elective Urgent Emergent Emergent Salvage</p> <p>• Missing</p> <p>Yes No • Missing</p>
---	--	---

Preoperative Medications

<p><input type="checkbox"/></p>	<p>Inotropes</p>	<p>Yes No • Missing</p>
---------------------------------	-------------------------	-------------------------

Hemodynamics & Cath

<p><input type="checkbox"/></p>	<p>Number of Diseased Coronary Vessels</p> <p>Left Main Disease >= 50%</p> <p>Ejection Fraction (%)</p> <p>Aortic Stenosis</p> <p>Mitral Stenosis</p> <p>Aortic Insufficiency</p> <p>Mitral Insufficiency</p> <p>Tricuspid Insufficiency</p>	<p>None One Two Three • Missing</p> <p>Yes No • Missing</p> <p>Yes No • Missing</p> <p>Yes No • Missing</p> <p>None Trivial Mild Moderate Severe • Missing</p> <p>None Trivial Mild Moderate Severe • Missing</p> <p>None Trivial Mild Moderate Severe • Missing</p>
---	---	--

STS SCORE

Previous CV Interventions	
<input type="radio"/> Previous Coronary Artery Bypass	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Missing
<input type="radio"/> Previous Valve	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Missing
<input type="radio"/> Previous Other Cardiac - PCI	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Missing
Preoperative Cardiac Status	
<input type="radio"/> Myocardial Infarction	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Missing
<input type="radio"/> Cardiac Presentation on Admission	<input type="radio"/> No Symptoms or Angina <input type="radio"/> Symptoms Unlikely to be Ischemia <input type="radio"/> Stable Angina <input type="radio"/> Unstable Angina <input type="radio"/> Non-ST Elevation MI (Non-STEMI) <input type="radio"/> ST Elevation MI (STEMI) <input type="radio"/> Missing
<input type="radio"/> Congestive Heart Failure	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Missing
<input type="radio"/> Cardiogenic Shock	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Missing
<input type="radio"/> Resuscitation	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Missing
<input type="radio"/> Arrhythmia	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Missing

Seguimiento: fue realizado mediante llamada telefónica recogiendo, preferentemente del paciente o de su familia la siguiente información:

- Situación vital: Fecha de la muerte y causa, de haberse producido ésta desde el alta hospitalaria al momento del seguimiento.
- Tratamiento final de la estenosis aórtica y fecha de este tratamiento en el caso de haberse producido la sustitución valvular aórtica.
- Situación sintomática en ese momento.

- La presencia de eventos cardiovasculares (infarto, angina sin ingreso hospitalario, ingreso hospitalario por angina o insuficiencia cardíaca, etc.).
- La medicación de acción cardiovascular que el paciente estaba tomando en el momento del seguimiento.

Se consideró aceptable un seguimiento superior al 90%.

Tratamiento Estadístico:

Los datos se expresan como media±desviación estándar en el caso de variables continuas y como número absoluto y porcentaje para variables categóricas. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las características basales y del resto de variables del ingreso en función del servicio de ingreso y alta hospitalaria así como según manejo inicial y final de los pacientes. Realizando las oportunas comparaciones bivariantes.

Con los datos obtenidos en el seguimiento se realizó un análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier. Se usó la prueba de la χ^2 de Fisher para la comparación de las variables cualitativas y en los casos de no cumplirse los criterios de normalidad se empleó el test no paramétrico de U de Man-Whitney. Se consideró estadísticamente significativo valor de $p < 0,05$. Con aquellas variables que en los análisis bivariantes presentaron una distribución asimétrica entre las variables dependientes estudiadas ($p < 0,1$) se realizaron los oportunos análisis de regresión logística para analizar los posibles determinantes de la indicación de realizar sustitución valvular aórtica, el ingreso en el servicio de cardiología o el alta desde el servicio de cardiología.

Se utilizó un análisis multivariable mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox para identificar las variables independientes predictoras de mortalidad durante el año de seguimiento. Se incluyeron también en este modelo las variables que alcanzaron un nivel de significación de $p < 0,05$ en el análisis en bivalente o las clásicamente reconocidas en la literatura como predictoras. Se empleó el paquete estadístico SPSS® versión 18.0.







RESULTADOS

6. – RESULTADOS

6.1- SELECCIÓN INICIAL DE LA MUESTRA INCLUIDA.

Durante el periodo del estudio se analizaron 618 ingresos hospitalarios con el diagnóstico al alta de trastorno de la válvula aórtica según código CIE 424.1. Se excluyeron 426 pacientes por no presentar estenosis severa (61 pacientes con estenosis aórtica moderada) y 87 altas por tratarse de reingresos de pacientes incluidos previamente.

La muestra final quedó formada por 105 pacientes con diagnóstico de estenosis aórtica severa.

6.2- CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES CON ESTENOSIS AÓRTICA SEVERA.

Las características clínicas basales de los 105 pacientes con estenosis aórtica severa ingresados en el periodo de estudio se muestran en la **Tabla R1 y R2**.

En el total de pacientes con estenosis aórtica hubo un ligero predominio de mujeres (56,2%) con edad media elevada de 82,19 años (74,24-85,71). Respecto a los factores de riesgo cardiovascular en su mayoría eran pacientes hipertensos (79%). El 32,4% eran diabéticos, el 41% dislipémicos y con historia de tabaquismo el 35,2%. Un 52,4% de los pacientes presentaba el antecedente previo de estenosis valvular aórtica.

Respecto a la comorbilidad de estos pacientes hasta en un 11,4% tenían historia de neoplasia maligna y un 3,8% presentaba antecedentes de demencia.

Tabla R1. Características clínicas basales los pacientes incluidos con estenosis aórtica severa (N=105)

	Global N (%)
Edad (años)*	82,19 (74,24-85,71)
Mujeres	59 (56,2)
Factores de riesgo cardiovascular	
Hipertensión arterial	83 (79)
Diabetes mellitus	34 (32,4)
Dislipemia	43 (41)
Tabaquismo	37 (35,2)
Historia de cardiopatía isquémica	
Infarto de miocardio previo	24 (22,9)
Revascularización coronaria previa	
Percutánea	14 (13,3)
Quirúrgica	2 (1,9)
Percutánea + quirúrgica	1 (1)
Comorbilidades asociadas	
No cardiológicas	
EPOC	13 (12,4)
Insuficiencia renal (Creatinina >2 mg/dl)	13 (12,4)
Historia de neoplasia maligna	12 (11,4)
ACV previo	6 (5,7)
Enfermedad ulcerosa	9 (8,6)
Demencia	4 (3,8)
Cardiológicas	
FA/ Flutter auricular	32 (30,5)
Portador marcapasos	6 (5,7)
Historia de estenosis aórtica conocida	55 (52,4)
Ingreso en otros servicios distintos a cardiología	31 (29,5)
Alta desde otros servicios distintos a cardiología	19 (18,1)
Índice Charlson*	2 (1-3)
Situación basal (Índice Katz)*	4 (1-5)

*Mediana (rango intercuartil).

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular;
ACV: accidente cerebrovascular.

Tabla R2. Características antropométricas, hemodinámicas y analíticas al ingreso de los pacientes con estenosis aórtica severa*.

	Global (N=105)
Parámetros antropométricos y hemodinámicos	
Peso (Kg)	70 (70-80)
Talla (cm)	165 (165-175)
TAS (mmHg)	128 (110-140)
TAD (mmHg)	70 (60-80)
FC (lpm)	78 (70-90)
Parámetros analíticos	
Hemoglobina (g/dl)	12,20 (10,9-13,7)
Creatinina (mg/dl)	1,3 (0,9-1,4)
Glucemia sérica (mg/dl)	105 (93-135)
Hemoglobina glicosilada (%)	6,4 (5,9-7)
Triglicéridos (mg/dl)	104 (79,5-137,8)
Colesterol total (mg/dl)	160 (130-199)
LDL (mg/dl)	93 (74-127)
HDL(mg/dl)	43 (34-53)
BNP (pg/ml)	3013 (1272-5700)

*Mediana (rango intercuartil). TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica, FC: frecuencia cardiaca; LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad; BNP: péptido natriurético tipo B.

En cuanto a la sintomatología referida al ingreso hubo un predominio de la disnea (63,8%). Un 9,5% de los pacientes no presentaban síntomas atribuibles a la estenosis aórtica severa (**Tabla R3**).

Tabla R3. Síntomas presentados por los pacientes con estenosis aórtica severa.

	Global (N=105)
Síncope	11 (10,5)
Angina	34 (32,4)
Disnea	67 (63,8)
Ninguno	10 (9,5)

En el estudio ecocardiográfico, los pacientes con estenosis aórtica severa presentaron (**tabla R4**) en más de un 75% de los casos una fracción de eyección superior al 49%. Más de un 25% de los pacientes presentaron un gradiente máximo transvalvular superior a 100mmHg y un 25% un área valvular igual o menor de 0.5 cm².

Tabla R4. Parámetros ecocardiográficos de los pacientes con estenosis aórtica severa*.

	Global (N=105)
AVAo (cm ²)	0,7 (0,5-0,8)
Gradiente medio (mmHg)	44 (33,5-63,5)
Gradiente máximo (mmHg)	77 (56,5-102,5)
Velocidad pico (m/sg)	4,3 (3,74-5)
Fracción de eyección	65 (49-65)
Espesores TIV (mm)	14 (13-15)
PAPs (mmHg)	40 (30-58,5)

*Mediana (rango intercuartil). AVAo: área valvular aórtica; TIV: tabique interventricular; PAPs: presión arterial sistólica pulmonar

La **tabla R5** muestra la estimación del riesgo quirúrgico para la población total, según las escalas de riesgo quirúrgico EuroSCORE I (mortalidad al mes), EuroSCORE II (mortalidad al mes) y STS (morbimortalidad hospitalaria). El riesgo de muerte en el caso de realizarse cirugía fue tres veces superior al utilizar la escala de riesgo EuroSCORE I en comparación con el obtenido al utilizar la nueva escala EuroSCORE II y STS (**tabla R5**).

Tabla R5. Riesgos quirúrgicos de los pacientes con estenosis aórtica severa*.

	Global (N=105)
Riesgo quirúrgico EuroSCORE I, %	9,8 (6,7-17)
Riesgo quirúrgico EuroSCORE II, %	3 (1,8-4,9)
Riesgo quirúrgico STS	
Mortalidad hospitalaria	3,4 (2,2-4,8)
Morbimortalidad	20 (15-25)
Larga estancia	9,4 (6,7-13)
Corta estancia	22 (14-30,5)
ACV	1,9 (1,4-2,5)
Ventilación prologada	12 (8,6-16)
Riesgo infección	0,2 (0,2-0,3)
Re-intervención	9,3 (7,7-10)
Fallo renal	5,5 (3,7-7,7)

*Mediana (rango intercuartil). STS: *Society of Thoracic Surgeons*.

ACV: accidente cerebrovascular.

6.3- INDICACIÓN TERAPÉUTICA EN EL MOMENTO DEL ALTA. CONDICIONANTES DE LA INDICACIÓN TERAPÉUTICA.

Al alta hospitalaria se optó por tratamiento conservador en el 62,85% (n=66) de los pacientes, frente al 37,14% (n=39) en los que se optó por la sustitución valvular quirúrgica y en un 2,9% (n=3) en los que se optó inicialmente por la sustitución valvular percutánea. Entre las causas de no indicar la sustitución valvular al inicio encontramos que en 41 pacientes fue el criterio del médico responsable la principal causa, seguida en 12 pacientes de no estar indicada (bien por tratarse de pacientes muy frágiles, o por no presentar síntomas asociados a la estenosis aórtica o por patología terminal), en 9 ocasiones fue el propio paciente quien rechazó la sustitución valvular aórtica y sólo en 4 ocasiones fue rechazado por parte del cirujano (**Figura R1**).

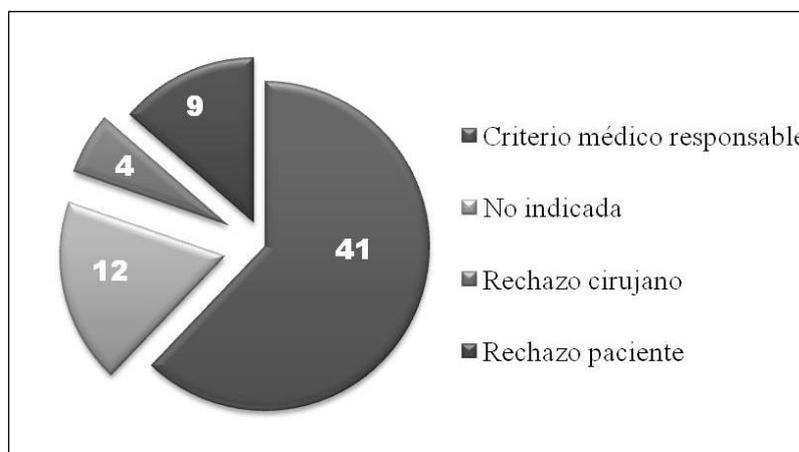


Figura R1. Motivos de no indicar sustitución valvular aórtica.

Las tablas R6 a R9 presentan las características basales (**tabla R6**), antropométricas y analíticas (**tabla R7**), los síntomas (**tabla R8**), las variables ecocardiográficas (**tabla R9**) y las puntuaciones de riesgo quirúrgico (**tabla R10**) para los pacientes con estenosis aórtica severa en función de la indicación realizada en el momento del alta.

Los pacientes manejados de forma conservadora tuvieron una significativa mayor edad, una significativa mayor presencia de historia de enfermedad ulcerosa y una mayor presencia de alguna de las comorbilidades evaluadas. Estos pacientes presentaron además un mayor grado de dependencia medido mediante el índice de Katz (5 frente a 2), lo que denota su peor perfil clínico. No se observaron diferencias en los parámetros antropométricos ni analíticos (**tabla R7**).

Tabla R6. Características clínicas basales los pacientes incluidos con estenosis aórtica severa según indicación de manejo inicial. N (%)

	Global (N=105)	Conservador (N=66)	SVAo (N=39)	P
Edad (años)*	82,2 (74,2-85,7)	84,7 (79,8-87,2)	75,6 (69,6-79,6)	<0,001
Mujeres	59 (56,2)	39 (59,1)	20 (51,3)	0,436
Factores de riesgo cardiovascular				
Hipertensión arterial	83 (79)	54 (81,8)	29 (74,4)	0,364
Diabetes mellitus	34 (32,4)	21 (31,8)	13 (33,3)	0,873
Dislipemia	43 (43)	23 (34,8)	20 (51,3)	0,098
Tabaquismo	37 (35,2)	21 (31,8)	16 (41)	0,340
Historia de cardiopatía isquémica				
Infarto de miocardio previo	24 (22,9)	16 (24,2)	8 (20,5)	0,660
Revascularización coronaria previa				
Percutánea	14 (13,3)	8 (12,1)	6 (15,4)	0,635
Quirúrgica	2 (1,9)	2 (3)	0 (0)	0,272
Percutánea + Quirúrgica	1 (1)	1 (1,5)	0 (0)	0,440
Comorbilidades asociadas				
No cardiológicas				
EPOC	13 (12,4)	6 (9,1)	7 (17,9)	0,183
Insuficiencia renal¶	13 (12,4)	11 (16,7)	2 (5,1)	0,083
Historia de neoplasia maligna	12 (11,4)	9 (13,6)	3 (7,7)	0,355
ACV previo	6 (5,7)	4 (6,1)	2 (5,1)	0,842
Enfermedad ulcerosa	9 (8,6)	9 (13,6)	0 (0)	0,016
Demencia	4 (3,8)	4 (6,1)	0 (0)	0,117
Cardiológicas				
FA / Flutter auricular	32 (30,5)	21 (31,8)	11 (28,2)	0,698
Portador marcapasos	6 (5,7)	5 (7,6)	1 (2,6)	0,285
Alguna de las anteriores	61 (58,1)	44 (66,7)	17 (43,6)	0,021
Historia de estenosis aórtica conocida	55 (52,4)	35 (53)	20 (51,3)	0,862
Servicio de ingreso distinto a cardiología	31 (29,5)	24 (36,4)	7 (17,9)	0,046
Servicio de alta distinto a cardiología	19 (18,1)	15 (22,7)	4 (10,3)	0,109
Índice Charlson *	2 (1-3)	2 (1-3)	1 (1-2)	0,133
Situación basal (Índice Katz)*	4 (1-5)	5 (1-6)	2 (1-5)	0,066

*Mediana (rango intercuartil) y test no paramétrico U de Man-Whitney.

¶ Definida como creatinina basal >2 mg/dl.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; ACV: accidente cerebrovascular.

Tabla R7. Características antropométricas, hemodinámicas y analíticas al ingreso de los pacientes con estenosis aórtica severa según indicación de manejo inicial*.

	Global (N=105)	Conservador (N=66)	SVAo (N=39)	P
Parámetros antropométricos y hemodinámicos				
Peso (Kg)	70 (70-80)	70 (70-80)	74 (70-80)	0,654
Talla (cm)	165 (165-175)	165 (165-175)	165 (165-175)	0,211
TAS (mmHg)	128 (110-140)	120 (110-140)	130 (120-143)	0,256
TAD (mmHg)	70 (60-80)	67 (60-79)	70 (60-80)	0,273
FC (lpm)	78 (70-90)	79 (70-90)	76,5 (70-90)	0,999
Parámetros analíticos				
Hemoglobina (g/dl)	12,2 (10,9-13,7)	12 (10,9-13)	12,3 (11-14,2)	0,273
Creatinina (mg/dl)	1,3 (0,9-1,4)	1,2 (0,9-1,5)	1,1 (1-1,3)	0,459
Glucemia sérica (mg/dl)	105 (93-135)	104 (94-122)	108 (93-139)	0,672
Hb glicosilada (%)	6,4 (5,9-7)	6,8 (6-7)	6,2 (5,9-6,9)	0,260
Triglicéridos (mg/dl)	104 (79,5-137,8)	104 (76-124,5)	104 (83-140)	0,834
Colesterol total (mg/dl)	160 (130-199)	155 (136-196)	165,5 (128-208)	0,488
LDL (mg/dl)	93 (74-127)	90,5 (76-118)	99 (73-134)	0,474
HDL(mg/dl)	43 (34-53)	43 (34-51,5)	42,5 (35-53)	0,955
BNP (pg/ml)	3013 (1272-5700)	4512 (2483-7495)	175(733,6-3411)	0,004

*Mediana (rango intercuartil) y test no paramétrico U de Man-Whitney.

TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; FC: frecuencia cardiaca; Hb: hemoglobina; LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad; BNP: péptido natriurético tipo B.

Respecto a la sintomatología, los pacientes en los que se realizó la indicación de sustitución valvular quirúrgica tuvieron una mayor tendencia (no significativa) a haber presentado algún episodio sincopal. También se observó una tendencia a la ausencia de síntomas atribuibles a la estenosis aórtica en los pacientes manejados conservadoramente.

Tabla R8. Síntomas presentados por los pacientes con estenosis aórtica severa según la indicación de manejo inicial. N (%)

	Global (N=105)	Conservador (N=66)	SVAo (N=39)	P
Síncope	11 (10,5)	4 (6,1)	7 (17,9)	0,055
Angina	34 (32,4)	22 (33,3)	12 (30,8)	0,786
Disnea	67 (63,8)	41 (62,1)	26 (66,7)	0,640
Ninguno	10 (9,5)	9 (13,6)	1 (2,6)	0,062

En lo referente a los parámetros ecocardiográficos, los pacientes en los que se indicó la sustitución valvular aórtica presentaron una significativa mayor gravedad de la estenosis, valorada como gradiente de presión medio y pico transaórtico.

Tabla R9. Parámetros ecocardiográficos de los pacientes con estenosis aórtica severa según la indicación de manejo inicial*.

	Global (N=105)	Conservador (N=66)	SVAo (N=39)	P
AVAo (cm ²)	0,7 (0,5-0,8)	0,7 (0,55-0,82)	0,6 (0,5-0,8)	0,137
Gradiente medio (mmHg)	44 (33,5-63,5)	42 (29-59)	51 (40,5-69)	0,007
Gradiente máximo (mmHg)	77 (56,5-102,5)	75 (54-96)	85 (66-109,5)	0,037
Velocidad pico (m/sg)	4,3 (3,74-5)	4,19 (3,5-4,9)	4,4 (4-5,1)	0,136
Fracción de eyección	65 (49-65)	63 (43-65)	65 (53-65)	0,215
Espesores TIV (mm)	14 (13-15)	14 (13-15)	14 (12-15)	0,875
PAPs (mmHg)	45 (30-58,5)	50 (30-59)	40 (30-56)	0,530

*Mediana (rango intercuartil) y test no paramétrico U de Man-Whitney.

AVAo: área valvular aórtica; TIV: tabique interventricular; PAPs: presión arterial sistólica pulmonar

No se observaron diferencias significativas respecto al área valvular aórtica calculada por ecuación de continuidad ni en el resto de parámetros, si bien, en 13 pacientes en el grupo conservador no se calculó el área valvular. Igualmente, la velocidad pico sólo se obtuvo en 50 pacientes en el grupo de manejo conservador y en 31 pacientes del grupo de SVAo. El menor tamaño muestral puede explicar la falta de significación observada en las diferencias en estos parámetros y no en los gradientes transaórticos donde no existían valores perdidos para ningún paciente.

En cuanto a la evaluación del riesgo quirúrgico (realizada en todos los pacientes, con independencia de la decisión que se tomó), los pacientes manejados conservadoramente presentaron un perfil significativamente más desfavorable para los tres índices de riesgo quirúrgico analizados. Para algunos eventos (como la mortalidad hospitalaria) los pacientes a los que se les indicó un manejo conservador presentaron un riesgo cercano al 50% superior a los que se les indicó sustitución valvular.

Tabla R10. Riesgos quirúrgicos de los pacientes con estenosis aórtica severa según la indicación de manejo inicial*.

	Global (N=105)	Conservador (N=66)	SVAo (N=39)	P
Riesgo quirúrgico EuroSCORE I, %	9,8 (6,7-17)	12 (8,9-20)	7 (5-9,6)	<0,001
Riesgo quirúrgico EuroSCORE II, %	3 (1,8-4,9)	3,9 (2,5-5,2)	1,88 (1,5-3,1)	<0,001
Riesgo quirúrgico STS				
Mortalidad hospitalaria	3,4 (2,2-4,8)	4,1 (3-5,6)	2,3 (1,5-3,4)	<0,001
Morbimortalidad	20 (15-25)	21,5 (18-28)	16 (12-21,2)	<0,001
Larga estancia	9,4 (6,7-13)	10 (8,2-14)	7,2 (5,1-10)	0,001
Corta estancia	22 (14-30,5)	18 (13-25)	29(20,5-37,5)	<0,001
ACV	1,9 (1,4-2,5)	2,1 (1,6-2,8)	1,5 (1,1-2,0)	<0,001
Ventilación prologada	12 (8,6-16)	13 (9,9-17,4)	9,2 (7,4-13)	0,002
Riesgo infección	0,2 (0,2-0,3)	0,2 (0,2-0,3)	0,2 (0,9-0,3)	0,291
Re intervención	9,3 (7,7-10)	9,65 (8,4-11)	8,5 (6,8-9,7)	0,001
Fallo renal	5,5 (3,7-7,7)	6,5 (4,7-8,2)	4 (2,5-5,5)	<0,001

*Mediana (rango intercuartil) y test no paramétrico U de Man-Whitney. STS: *Society of Thoracic Surgeons*. ACV: accidente cerebrovascular

Cuando se analizaron los condicionantes de indicar al alta hospitalaria un tipo de tratamiento u otro, encontramos que la presencia de una menor edad así como la mayor presencia de síntomas y de gradiente medio ó el haber ingresado en el servicio de cardiología fueron parámetros determinantes en la decisión final de operar (**tabla R11**). El incluir o no cualquiera de las escalas de riesgo quirúrgico no modificó los resultados.

Tabla R11. Análisis multivariable de los factores relacionados con la indicación de manejo conservador.

	OR	IC del 95%	p
Edad	1,273	1,142- 1,419	<0,001
Comorbilidad	2,616	0,825- 8,295	0,102
Gradiente medio	0,946	0,914 – 0,980	0,002
FEVI (%)	0,986	0,941- 1,033	0,555
Sexo	1,320	0,406- 4,288	0,644
Síntomas	0,019	0,001- 0,412	0,012
Ingreso Cardiología	0,127	0,028-0,571	0,007

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. IC: intervalo de confianza; OR: *odds* ratio; Comorbilidad: Neoplasia maligna, enfermedad ulcerosa, demencia, fibrilación auricular, insuficiencia renal previa y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

6.4- SERVICIO DE INGRESO Y ALTA. CONDICIONANTES.

6.4.1 Servicio de ingreso.

La mayor parte de los pacientes (80 pacientes; 76,2%) ingresaron inicialmente en el servicio de cardiología. Casi el 30% (25 pacientes) de los pacientes ingresaron en otros servicios como medicina interna, neumología o neurología (**Figura R2**).

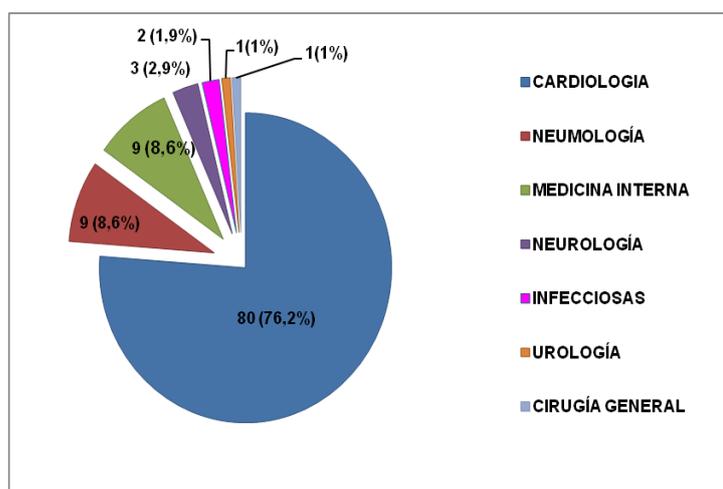


Figura R2: Servicios de ingreso hospitalario.

Las tablas R12 a R16 presentan las características basales (**tabla R12**), antropométricas y analíticas (**tabla R13**), los síntomas (**tabla R14**), las variables ecocardiográficas (**tabla R15**) y las puntuaciones de riesgo (**tabla R16**) para los pacientes con estenosis aórtica severa en función del tipo de servicio en el que fue ingresado el paciente.

Los pacientes ingresados en Cardiología tuvieron una edad media ligeramente mayor 82,38 (76,93-85,20) vs 81,20 años (71,12-85,40) que no fue estadísticamente significativa ($p=0,452$). Entre los factores de riesgo cardiovascular hubo una distribución homogénea entre ambos grupos. Es de destacar que, en la historia previa, los pacientes ingresados en el servicio de cardiología tenían más antecedentes de cardiopatía isquémica, ya fuera de infarto agudo de miocardio previo o de revascularización percutánea coronaria previa que el grupo de pacientes que ingresaron en otros servicios.

Por otra parte, llama la atención que la comorbilidad valorada en estos pacientes, tanto la historia previa de neoplasia maligna como la enfermedad ulcerosa o la demencia no se distribuyeran de forma distinta según el tipo de servicio de ingreso. Tampoco el antecedente de diagnóstico previo de estenosis aórtica o los índices de Charlson o Katz se asociaron, en nuestro centro, a un servicio de ingreso distinto a Cardiología.

No se observaron diferencias en los parámetros antropométricos ni analíticos (**tabla R13**) entre ambos grupos.

Lo mismo ocurre con los síntomas referidos al ingreso donde no hubo diferencias según el servicio de ingreso y persistió el predominio de la disnea como síntoma principal en ambos grupos. Sin embargo sí que existió un mayor porcentaje de pacientes que no presentaban síntomas relacionados con la estenosis aórtica en el grupo de pacientes ingresados en otros servicios frente a los ingresados en Cardiología (19,4% vs 9,4%; $p=0,026$), si bien se trata de un número muy reducido de pacientes (**Tabla R14**).



Tabla R12. Características clínicas basales los pacientes incluidos con estenosis aórtica severa según servicio de ingreso. N (%)

	Global (N=105)	Ingreso Cardiología (N=74)	Ingreso otros (N=31)	p
Edad (años)*	82,2 (74,2-85,7)	82,7 (75,6-85,7)	80,3 (73,2-85,5)	0,452
Mujeres	59 (56,2)	45 (60,8%)	14 (45,2%)	0,14
Factores de riesgo cardiovascular				
Hipertensión arterial	83 (79)	58 (78,4)	25 (80,6)	0,795
Diabetes mellitus	34 (32,4)	24 (32,4)	10 (32,3)	0,986
Dislipemia	43 (43)	30 (40,5)	13 (41,9)	0,895
Tabaquismo	37 (35,2)	22 (29,7)	15 (48,4)	0,340
Historia de cardiopatía isquémica				
Infarto de miocardio previo	24 (22,9)	21 (28,4)	3 (9,7)	0,037
Revascularización coronaria previa				
Percutánea	14 (13,3)	13 (17,6)	1 (3,2)	0,049
Quirúrgica	2 (1,9)	2 (2,7)	0 (0)	0,355
Percutánea + Quirúrgica	1 (1)	1 (1,4)	0 (0)	0,515
Comorbilidades asociadas				
No cardiológicas				
EPOC	13 (12,4)	7 (9,5)	6 (19,4)	0,160
Insuficiencia renal ¶	13 (12,4)	11 (14,9)	2 (6,5)	0,232
Historia de neoplasia maligna	12 (11,4)	7 (9,5)	5 (16,1)	0,327
ACV previo	6 (5,7)	5 (6,8)	1 (3,2)	0,477
Enfermedad ulcerosa	9 (8,6)	5 (6,8)	4 (12,9)	0,305
Demencia	4 (3,8)	3(4,1)	1 (3,2)	0,840
Cardiológicas				
FA / Flutter auricular	32 (30,5)	23 (31,1)	9 (29)	0,835
Portador marcapasos	6 (5,7)	5 (6,8)	1 (3,2)	0,477
Historia de estenosis aórtica conocida	55 (52,4)	41 (55,4)	14 (45,2)	0,338
Índice Charlson*	2 (1-3)	1 (1-3)	1 (1-2)	0,405
Situación basal (Índice Katz)*	4 (1-5)	4,5 (1-5)	2 (1-5)	0,651

* Mediana (rango intercuartil) y test no paramétrico U de Man-Whitney

¶ Definida como creatinina basal >2 mg/dl.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular;

ACV: accidente cerebrovascular.

Tabla R13. Características antropométricas, hemodinámicas y analíticas al ingreso de los pacientes con estenosis aórtica severa según servicio de ingreso*.

	Global (N=105)	Ingreso Cardiología (N=74)	Ingreso otros (N=31)	p
Parámetros antropométricos y hemodinámicos				
Peso (Kg)	70 (70-80)	70 (70-80)	80 (70-80)	0,205
Talla (cm)	165 (165-175)	165 (165-175)	167 (165-175)	0,029
TAS (mmHg)	128 (110-140)	120 (110-140)	130 (120-140)	0,314
TAD (mmHg)	70 (60-80)	70 (60-80)	65 (60-80)	0,965
FC (lpm)	78 (70-90)	78 (70-90)	80 (70-90)	0,680
Parámetros analíticos				
Hemoglobina (g/dl)	12,20 (10,9-13,7)	12,2 (11-13,7)	12,2 (10,6-12,8)	0,643
Creatinina (mg/dl)	1,3 (0,94-1,41)	1,2 (1-1,4)	1,2 (0,9-1,5)	0,744
Glucemia sérica (mg/dl)	105 (93-135)	108 (92,5-135)	102 (95-133,5)	0,849
Hb glicosilada (%)	6,4 (5,9-7)	6,5 (5,9-7,0)	6,2 (6-6,9)	0,766
Triglicéridos (mg/dl)	104 (79,5-137,8)	105 (79,5-143)	96 (75-117,5)	0,313
Colesterol total (mg/dl)	160 (130-199)	156 (128-190)	161,5 (143-204)	0,406
LDL (mg/dl)	93 (74-127)	93 (72-116)	92 (85-129,5)	0,344
HDL(mg/dl)	43 (34-53)	42 (34-52)	45,5 (34,5-53,5)	0,412
BNP (pg/ml)	3013 (1272-5700)	3079 (1497-5700)	2139 (733,6-5019)	0,420

*Mediana (rango intercuartil) y test no paramétrico U de Man-Whitney.

TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; FC: frecuencia cardiaca;
Hb: hemoglobina; LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad;
BNP: péptido natriurético tipo B.

Tabla R14. Síntomas presentados por los pacientes con estenosis aórtica severa según servicio de ingreso. N (%)

	Global (N=105)	Ingreso Cardiología (N=74)	Ingreso otros (N=31)	p
Síncope	11 (10,5)	8 (10,8)	3 (9,7)	0,863
Angina	34 (32,4)	26 (35,1)	8 (25,8)	0,351
Disnea	67 (63,8)	49 (66,2)	18 (58,1)	0,428
Ninguno	10 (9,5)	4 (5,4)	6 (19,4)	0,026

La función ventricular fue discretamente peor en los pacientes ingresados en cardiología así como la severidad de la estenosis aórtica valorada por los gradientes transaórticos pico y medio estimados mediante ecocardiografía, aunque no se observaron diferencias significativas para ninguna de las variables ecocardiográficas analizadas (**tabla R15**)

A pesar de no observarse diferencias en los parámetros de comorbilidad de forma individual sí se observó que el riesgo quirúrgico estimado mediante la escala EuroSCORE II fue significativamente mayor en el grupo de pacientes ingresados en Cardiología (**tabla R16**).

De los pacientes ingresados inicialmente en Cardiología se indicó sustitución valvular aórtica en el 43,2% frente al 22,6% en los ingresados en otros servicios; $p= 0,046$. La mortalidad al año según servicio de ingreso en Cardiología frente al resto de servicios fue del 39,2% frente al 38,7%; $p= 0,963$.

Tabla R15. Parámetros ecocardiográficos de los pacientes con estenosis aórtica severa según servicio de ingreso*.

	Global (N=105)	Ingreso Cardiología (N=74)	Ingreso otros (N=31)	p
AVAo (cm ²)	0,7 (0,5-0,8)	0,7 (0,5-0,8)	0,7 (0,57-0,84)	0,296
Gradiente medio (mmHg)	44 (33,5-63,5)	46,5 (35-67)	42 (33,5-57)	0,346
Gradiente máximo (mmHg)	77 (56,5-102,5)	79,5 (57-103)	72 (56,5-93)	0,378
Velocidad pico (m/sg)	4,3 (3,7-5)	4,4 (3,7-5)	4,1 (3,8-4,6)	0,538
Fracción de eyección	65 (49-65)	61 (48-65)	65 (52,5-67,5)	0,084
Espesores TIV (mm)	14 (13-15)	14 (13-15)	14 (13-15)	0,784
PAPs (mmHg)	45 (30-58,5)	45 (30-57)	50 (30-59,5)	0,820

*Mediana (rango intercuartilico) y test no paramétrico U de Man-Whitney. AVAo: área valvular aórtica; TIV: tabique interventricular; PAPs: presión arterial sistólica pulmonar

Tabla R16. Riesgos quirúrgicos de los pacientes con estenosis aórtica severa según servicio de ingreso*.

	Global (N=105)	Ingreso Cardiología (N=74)	Ingreso otros (N=31)	p
Riesgo quirúrgico EuroSCORE I, %	9,8 (6,7-17)	10,2 (7-18,7)	9,7 (5,7-14,5)	0,320
Riesgo quirúrgico EuroSCORE II, %	3 (1,9-4,9)	3,5 (2,2-5)	2,4 (1,7-3,7)	0,017
Riesgo quirúrgico STS				
Mortalidad hospitalaria	3,4 (2,2-4,8)	3,5 (2,3-5,1)	3,2 (1,8-4,5)	0,102
Morbimortalidad	20 (15-25)	20,3 (19-25)	18 (13,5-23,5)	0,103
Larga estancia	9,4 (6,7-13)	10 (7,4-13)	8,5 (5,7-11)	0,052
Corta estancia	22 (14-30,5)	19,8 (13-29)	25 (16-37)	0,082
ACV	1,9 (1,4-2,5)	2 (1,5-2,6)	1,7 (1,2-2,1)	0,088
Ventilación prologada	12 (8,6-16)	12,3 (9,2-17)	9,9 (7,8-13,5)	0,067
Riesgo infección	0,2 (0,2-0,3)	0,2 (0,2-0,3)	0,2 (0,2-0,3)	0,664
Re-intervención	9,3 (7,7-10)	9,3 (7,8-10)	9 (7,7-10)	0,435
Fallo renal	5,5 (3,7-7,7)	5,8 (4-7,8)	54,7 (3,1-6,8)	0,177

*Mediana (rango intercuartilico) y test no paramétrico U de Man-Whitney. STS: *Society of Thoracic Surgeons*; ACV: accidente cerebrovascular.

En el análisis multivariante las variables relacionadas con el ingreso en cardiología fueron el tener como antecedente personal cardiopatía isquémica y la presencia de síntomas si bien esta última variable, aunque tendente, no mostró significación estadística (**Tabla R17**).

Tabla R17. Análisis multivariable de los factores relacionados con el ingreso en el servicio de Cardiología.

	OR	IC del 95%	p
Edad	1,00	0,949- 1,053	0,988
FEVI (%)	0,973	0,934- 1,014	0,196
Sexo (mujer)	2,110	0,808- 5,513	0,128
Síntomas	3,779	0,864- 16,534	0,077
Gradiente medio(mmHg)	1,020	0,993- 1,047	0,146
Comorbilidad	1,005	0,384-2,630	0,992
Cardiopatía isquémica previa	3,314	1,047-10,493	0,042

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

6.4.2 Servicio de alta.

Catorce pacientes no ingresados inicialmente en Cardiología, fueron dados de alta finalmente desde este servicio. Dos pacientes ingresados inicialmente en el Servicio de Cardiología fueron dados de alta desde servicios distintos a éste.

Las siguientes tablas presentan las características basales (**tabla R18**), antropométricas y analíticas (**tabla R19**), los síntomas (**tabla R20**), las variables ecocardiográficas (**tabla R21**) y las puntuaciones de riesgo (**tabla R22**) para los pacientes con estenosis aórtica severa en función del servicio desde el que fue dado de alta el paciente.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características basales con respecto a ser dado de alta del servicio de cardiología frente a otros servicios. Tampoco existieron diferencias en cuanto a las características analíticas ni antropométricas.

Desde el punto de vista de la sintomatología, la disnea fue el síntoma predominante en aquellos pacientes dados de alta de cardiología, al igual que la ausencia de síntomas de origen cardiovascular fue predominante con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en aquellos pacientes dados de alta de otros servicios distintos al de cardiología.



Tabla R18. Características clínica basales los pacientes incluidos con estenosis aórtica severa según servicio de alta. N (%)

	Global (N=105)	Alta Cardiología (N=86)	Alta otros (N=19)	p
Edad (años)*	82,2 (74,2-85,7)	82,4 (75,5-85,3)	79,5 (73-85,9)	0,617
Mujeres	59 (56,2)	50 (58%)	9 (47,4%)	0,392
Factores de riesgo cardiovascular				
Hipertensión arterial	83 (79)	68 (79,1)	15 (78,9)	0,99
Diabetes mellitus	34 (32,4)	29 (33,7)	5 (26,3)	0,532
Dislipemia	43 (43)	37 (43)	6 (31,6)	0,359
Tabaquismo	37 (35,2)	28 (32,6)	9 (47,4)	0,221
Historia de cardiopatía isquémica				
Infarto de miocardio previo	24 (22,9)	21 (24,4)	3 (15,8)	0,418
Revascularización coronaria previa				
Percutánea	14 (13,3)	14 (16,3)	0 (0)	0,059
Quirúrgica	2 (1,9)	2 (2,3)	0 (0)	0,502
Percutánea + Quirúrgica	1 (1)	1 (1,2)	0 (0)	0,637
Comorbilidades asociadas				
No cardiológicas				
EPOC	13 (12,4)	8 (9,3)	5 (26,3)	0,042
Insuficiencia renal¶	13 (12,4)	11 (12,8)	2 (10,5)	0,786
Historia de neoplasia maligna	12 (11,4)	8 (9,3)	4 (21,1)	0,145
ACV previo	6 (5,7)	6 (7)	0 (0)	0,236
Enfermedad ulcerosa	9 (8,6)	6 (7)	3 (15,8)	0,214
Demencia	4 (3,8)	4 (4,7)	0 (0)	0,338
Cardiológicas				
FA / Flutter auricular	32 (30,5)	27 (31,4)	5 (26,3)	0,663
Portador marcapasos	6 (5,7)	5 (5,8)	1 (5,3)	0,925
Historia de estenosis aórtica conocida	55 (52,4)	44 (51,2)	11 (57,9)	0,595
Índice Charlson (rango)*	2 (1-3)	2 (1-3)	1 (0,5-2,5)	0,535
Situación basal (Índice Katz)*	4 (1-5)	4 (1-5)	5 (1-6)	0,521

* Mediana (rango intercuartil) y test no paramétrico U de Man-Whitney.

¶ Definida como creatinina basal >2 mg/dl.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular;

ACV: accidente cerebrovascular.

Tabla R19. Características antropométricas, hemodinámicas y analíticas al ingreso de los pacientes con estenosis aórtica severa según servicio de alta*.

	Global (N=105)	Alta Cardiología (N=86)	Alta otros (N=19)	P
Parámetros antropométricos y hemodinámicos				
Peso (Kg)	70 (70-80)	70 (70-80)	80 (70-80)	0,327
Talla (cm)	165 (165-175)	165 (165-175)	166 (165-175)	0,151
TAS (mmHg)	128 (110-140)	120 (110-140)	140 (125-150)	0,116
TAD (mmHg)	70 (60-80)	70 (60-80)	60 (57,5-70)	0,327
FC (lpm)	78 (70-90)	78 (70-90)	89 (71-91)	0,377
Parámetros analíticos				
Hemoglobina (g/dl)	12,2 (10,9-13,7)	12,2 (11-13,7)	12,2 (10,9-12,8)	0,764
Creatinina (mg/dl)	1,3 (0,9-1,4)	1,2 (1-1,4)	1,2 (0,9-1,4)	0,957
Glucemia sérica (mg/dl)	105 (93-135)	106 (93-134)	103,5 (98,5-142)	0,567
Hb glicosilada (%)	6,4 (5,9-7)	6,5 (5,9-7,0)	6,2 (6-7,3)	0,982
Triglicéridos (mg/dl)	104 (79,5-137,75)	104 (79,5-140)	96 (75-123)	0,517
Colesterol total (mg/dl)	160 (130-199)	155 (128-188)	196 (160-205)	0,081
LDL (mg/dl)	93 (74-127)	92 (73-114)	129 (88,5-134,5)	0,067
HDL(mg/dl)	43 (34-53)	43 (34-52)	40,5 (34-53,5)	0,704
BNP (pg/ml)	3013 (1272-5700)	3151 (1382-5730)	1795 (1013,5-2139)	0,173

*Mediana (rango intercuartílico) y test no paramétrico U de Man-Whitney.

TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; Hb: hemoglobina; FC: frecuencia cardíaca; LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad; BNP: péptido natriurético tipo B.

Tabla R20. Síntomas presentados por los pacientes con estenosis aórtica severa según servicio de alta. N (%)

	Global (N=105)	Alta Cardiología (N=86)	Alta otros (N=19)	P
Síncope	11 (10,5)	9 (10,5)	2 (10,5)	0,99
Angina	34 (32,4)	31(36)	3 (15,8)	0,088
Disnea	67 (63,8)	57 (66,3)	10 (52,6)	0,263
Ninguno	10 (9,5)	3 (3,5)	7 (36,8)	<0,001

La presencia de una peor función ventricular izquierda fue estadísticamente significativa ($p=0,004$) en el grupo de pacientes que fueron dados de alta del servicio de cardiología así como peor perfil de riesgo quirúrgico (**tabla R21 y R22**).

De los pacientes dados de alta desde el servicio de cardiología se indicó sustitución valvular aórtica en 35 pacientes (40,7%) frente a 5 pacientes (21%) de los dados de alta desde otros servicios $p=0,109$. La mortalidad al año según servicio de alta en cardiología frente al resto de servicios fue del 61,6% frente al 57,9%; $p=0,763$.

Tabla R21. Parámetros ecocardiográficos de los pacientes con estenosis aórtica severa según servicio de alta*.

	Global (N=105)	Alta Cardiología (N=86)	Alta otros (N=19)	P
AVAo (cm ²)	0,7 (0,5-0,8)	0,7 (0,5-0,8)	0,7 (0,6-0,84)	0,308
Gradiente medio (mmHg)	44 (33,5-63,5)	45 (32-65)	42 (40-49)	0,635
Gradiente máximo (mmHg)	77 (56,5-102,5)	76 (56-103)	77 (64-93)	0,954
Velocidad pico (m/sg)	4,3 (3,74-5)	4,3 (3,77-5)	4,35 (3,9-4,7)	0,758
Fracción de eyección	65 (49-65)	60 (46-65)	65 (63,5-67,5)	0,004
Espesores TIV (mm)	14 (13-15)	14 (13-15)	14 (13-15,5)	0,723
PAPs (mmHg)	45 (30-58,5)	45 (30-59)	45 (30-52,5)	0,973

*Mediana (rango intercuartilico) y test no paramétrico U de Man-Whitney. AVAo: área valvular aórtica; TIV: tabique interventricular; PAPs: presión arterial sistólica pulmonar

Tabla R22. Riesgos quirúrgicos de los pacientes con estenosis aórtica severa según servicio de alta*.

	Global (N=105)	Alta Cardiología (N=86)	Alta otros (N=19)	P
Riesgo quirúrgico EuroSCORE I, %	9,8 (6,7-17)	10,2 (6,8-18,6)	9,1(7-11,9)	0,398
Riesgo quirúrgico EuroSCORE II, %	3 (1,8-4,9)	3,2 (2,1-5)	2,4 (1,7-3,7)	0,027
Riesgo quirúrgico STS				
Mortalidad hospitalaria	3,4 (2,2-4,8)	3,4 (2,2-5)	3,2 (1,9-4,5)	0,505
Morbimortalidad	20 (15-25)	20 (16-24,5)	19 (13,5-25,5)	0,748
Larga estancia	9,4 (6,7-13)	9,45 (7,10-13)	9 (5,7-12,5)	0,563
Corta estancia	22 (14-30,5)	21,5 (14-29)	24 (14-35,5)	0,577
ACV	1,9 (1,4-2,5)	1,9 (1,4-2,5)	1,7 (1,4-2,2)	0,221
Ventilación prologada	12 (8,6-16)	12 (9-16)	10 (7,9-15,5)	0,620
Riesgo infección	0,2 (0,2-0,3)	0,2 (0,2-0,3)	0,2 (0,2-0,3)	0,989
Re-intervención	9,3 (7,7-10)	9,3 (7,8-10)	9,6 (7,6-10,5)	0,970
Fallo renal	5,5 (3,7-7,7)	5,5 (3,7-7,7)	5,7 (3,6-7,1)	0,825

*Mediana (rango intercuartílico) y test no paramétrico U de Man-Whitney. STS: *Society of Thoracic Surgeons* ;ACV: accidente cerebrovascular

En el análisis multivariante tras ajustar por el resto de variables, las únicas que se asociaron significativamente con el alta desde el servicio de cardiología fueron la presencia de síntomas asociados a la estenosis aórtica y una peor fracción de eyección (**tabla R23**).

Tabla R23. Análisis multivariable de los factores asociados al servicio de alta

	OR	IC del 95%	p
Edad	0,993	0,925-1,065	0,837
Gradiente medio	1,026	0,989-1,064	0,174
FEVI (%)	0,881	0,805-0,965	0,006
Sexo (mujer)	1,645	0,473-5,726	0,434
Síntomas	17,571	3,089-99,944	0,001
Comorbilidad	0,658	0,187-2,315	0,514

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

6.5- EVOLUCIÓN HOSPITALARIA DE LOS PACIENTES INGRESADOS CON ESTENOSIS AÓRTICA SEVERA.

Como se ha descrito previamente de los 105 pacientes que ingresaron a lo largo del año en nuestro hospital con diagnóstico de estenosis aórtica severa a 66 pacientes se les indicó un manejo conservador y a 39 pacientes se les indicó la sustitución valvular (36 quirúrgica y 3 pacientes se les indicó SVAo percutánea) durante el ingreso hospitalario.

Del total de pacientes (N=105) durante el ingreso hospitalario hubo un total de 13 (12,4%) fallecimientos, la mayoría de ellos (84,6%) de causa cardíaca.

6.5.1 Evolución hospitalaria según la indicación de tratamiento

Las complicaciones cardíacas y extracardíacas acontecidas durante el ingreso se muestran en la **tabla R24**. La más frecuente, tanto en los pacientes con indicación inicial conservadora, como en los pacientes con indicación de sustitución valvular, fue la insuficiencia renal aguda en 25 pacientes (37,9%) y 10 pacientes (25,6%) respectivamente.

Tabla R24. Complicaciones durante el ingreso según la indicación inicial de tratamiento. (N)

	Global (N=105)	Conservador (N=66)/exitus (N)	SVAo (N=39)/ exitus (N)	Exitus (N)
Accidente cerebrovascular	2	2/2	0/0	2
Fracaso renal agudo	35	25/0	10/0	0
Hematuria	1	1/0	0/0	0
Insuficiencia cardíaca	9	8/6	1/1	7
Shock cardiogénico	2	1/1	1/1	2
Parada cardiorespiratoria	2	2/2	0/0	2

6.5.2 Tratamiento al alta hospitalaria de los pacientes

Respecto al tratamiento al alta hospitalaria, los pacientes en los que se indicó un manejo conservador recibieron más tratamiento antiagregante así como mayor uso de diuréticos y de amiodarona. En el uso de fármacos antihipertensivos o antianginosos no hubo diferencias significativas (**tabla R25**).

Tabla R25. Tratamiento al alta según la indicación inicial de tratamiento, N (%)

	Global (N=105)	Conservador (N=66)	SVAo (N=39)	P
Aspirina	38 (36,2)	29 (43,9)	9 (23,1)	0,032
Clopidogrel	17 (16,2)	14 (21,2)	3 (7,7)	0,069
Betabloquenas	56 (53,3)	35 (53)	21 (53,8)	0,935
Calcio antagonistas	8 (7,6)	7 (12,1)	1 (2,6)	0,377
IECAs	35 (33,3)	22(33,3)	13 (33,3)	0,99
ARA-II	31 (29,5)	17 (25,8)	14 (35,9)	0,271
Amiodarona	5 (4,8)	1 (1,5)	4 (10,3)	0,042
Diuréticos	58 (55,2)	41 (62,1)	17 (43,6)	0,065
Digoxina	6 (5,7)	3 (4,5)	3 (7,7)	0,502
Nitratos	24 (22,9)	18 (27,3)	6 (15,4)	0,161
Acenocumarol	18 (17,1)	11 (16,7)	7 (17,9)	0,866
Estatina	40 (38,1)	25 (37,9)	15 (38,5)	0,953
Antidiabéticos orales	18 (17,1)	10 (15,2)	8 (20,5)	0,481
Insulina	6 (5,7)	5 (7,6)	1 (2,6)	0,285
Inhibidores aldosterona	14 (13,3)	8 (12,1)	6 (15,4)	0,635

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la aldosterona; ARA-II: antagonistas de los receptores tipo II de la aldosterona.

6.6 EVOLUCIÓN AL AÑO DE LOS PACIENTES INGRESADOS CON ESTENOSIS AÓRTICA SEVERA.

6.6.1 Distribución de los pacientes según el tratamiento recibido.

Dentro del periodo de seguimiento (en todos los pacientes superior a un año), de los 66 pacientes en los que se optó por no operar, hubo tres que tras una nueva valoración pasaron al grupo quirúrgico.

Dentro del grupo de pacientes en los que se indicó, en el momento del alta hospitalaria, la sustitución valvular, nueve de ellos no fueron intervenidos. Siete porque fallecieron en espera de la sustitución valvular (cinco pacientes esperando cirugía y dos

paciente esperando sustitución percutánea) y los otros dos pacientes todavía estaban pendientes de la sustitución valvular al finalizar el seguimiento, tras más de un año de espera (uno de cirugía y otro de implante percutáneo).

Finalmente, al concluir el seguimiento, 33 pacientes del total inicial de 105, habían recibido tratamiento de sustitución valvular (31,4%) (**Figura R3**). No hubo ningún paciente que finalmente recibiera SVAo percutánea (ya que de los tres pacientes en los que se indicó inicialmente al alta hospitalaria la SVAo percutánea, uno falleció durante el ingreso hospitalario, otro falleció en lista de espera y el último todavía estaba esperando en el momento del seguimiento).

Se obtuvo el seguimiento en el 100 % de los pacientes. El seguimiento medio fue de $528,50 \pm 381$ días, con una mediana de 520 días (rango intercuartil: 159,5-838).

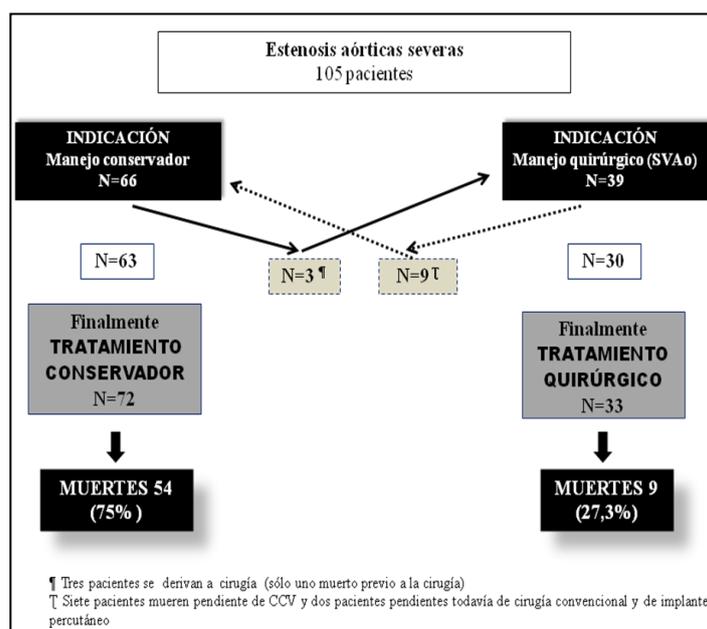


Figura R3. Evolución y flujo de pacientes

6.6.2 Análisis de la evolución por intención de tratamiento.

Al final del seguimiento la mortalidad al año de la serie completa fue del 60% (n=63) con una supervivencia media de 275,9; IC95% (251,3-301) días.

Para el grupo con indicación inicial de sustitución valvular aórtica la mortalidad al año de seguimiento fue del 35,9% (14 fallecimientos) frente a un 74,2% (49 fallecimientos) en los pacientes en los que se indicó, inicialmente, manejo conservador, $p < 0,001$.

La media del tiempo de supervivencia fue 262,2 (IC95%; 229,9-295) días y 299,2 (IC95% 261,7-336,7) días para los pacientes a los que se indicó tratamiento conservador y recambio valvular respectivamente. Al año de seguimiento, la supervivencia libre de muerte para el grupo con indicación de tratamiento médico fue del 25,8%, significativamente menor que para el grupo en el que se indicó la sustitución valvular, cuya supervivencia libre de muerte fue 64,1% (log-rank: χ^2 10,67; $p=0,001$).

Las curvas de supervivencia se muestran en la **Figura R4**.

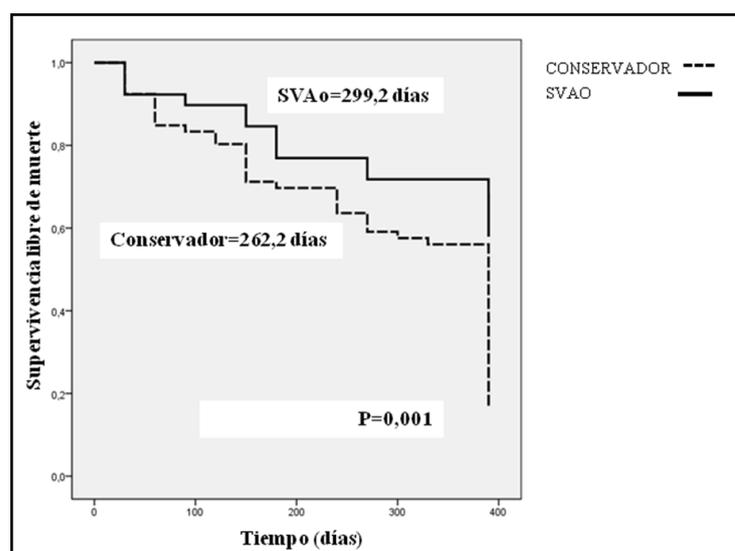


Figura R4. Curvas de supervivencia libre de muerte al año según indicación inicial de tratamiento.

Tras ajustar por el resto de variables que podrían haberse asociado a una mayor mortalidad, la indicación de sustitución valvular no se asoció a un diferente pronóstico. La puntuación de riesgo quirúrgico STS fue la única variable asociada de forma significativa con la mortalidad, mostrando la presencia de comorbilidad una marcada tendencia en la misma dirección (**tabla R26**).

Tabla R26. Análisis de riesgos proporcionales de Cox de los factores relacionados con la mortalidad según la indicación inicial de tratamiento.

	OR	IC del 95%	P
Edad	0,991	0,948-1,037	0,702
Comorbilidad	1,871	0,933-3,753	0,078
Cardiopatía isquémica previa	0,696	0,338-1,434	0,326
Indicación CCV	0,799	0,345-1,860	0,622
Score STS	1,196	1,011-1,416	0,037

CCV: cirugía cardiovascular; STS: *Society of Thoracic Surgeon*.

6.6.3 Análisis de la evolución según el tratamiento recibido.

Como se describe previamente, del total de pacientes a los que inicialmente se les indicó la sustitución valvular (39 pacientes), finalmente recibieron dicho tratamiento el 31,4% (33 pacientes) del total inicial de 105.

Las tablas R27 a R31 presentan las características basales (**tabla R27**), antropométricas y analíticas (**tabla R28**), los síntomas (**tabla R29**), las variables ecocardiográficas (**tabla R30**) y las puntuaciones de riesgo quirúrgico (**tabla R31**) para los pacientes con estenosis aórtica severa en función de tratamiento finalmente recibido.

Los pacientes tratados de forma conservadora tuvieron una significativa mayor edad, una significativa mayor presencia de historia de enfermedad ulcerosa y una mayor presencia de alguna de las comorbilidades evaluadas. Los pacientes tratados conservadoramente presentaron además un mayor grado de dependencia (5 frente a 1), lo que denota el peor perfil clínico de estos pacientes. No se observaron diferencias en los parámetros antropométricos ni analíticos (**tabla R28**).

Tabla R27. Características clínicas basales los pacientes incluidos con estenosis aórtica severa según tratamiento recibido. N(%)

	Global (N=105)	No SVAo (N=72)	SVAo (N=33)	P
Edad (años)*	82,2 (74,2-85,7)	84,2 (79,1-86,7)	74,9 (69,4-79,4)	<0,001
Mujeres	59 (56,2)	37 (51,4)	22 (66,7)	0,143
Factores de riesgo cardiovascular				
Hipertensión arterial	83 (79)	60 (83,3)	23 (69,7)	0,111
Diabetes mellitus	34 (32,4)	25 (34,7)	9 (27,3)	0,449
Dislipemia	43 (43)	25 (34,7)	18 (54,5)	0,055
Tabaquismo	37 (35,2)	27 (37,5)	10 (30,3)	0,474
Historia de cardiopatía isquémica				
Infarto de miocardio previo	24 (22,9)	19 (26,4)	5 (15,2)	0,203
Revascularización coronaria previa				
Percutánea	14 (13,3)	10 (13,9)	4 (12,1)	0,758
Quirúrgica	2 (1,9)	1 (1,4)	1 (3)	0,666
Percutánea + Quirúrgica	1 (1)	1 (1,4)	0 (0)	0,657
Comorbilidades asociadas				
No cardiológicas				
EPOC	13 (12,4)	10 (13,9)	3 (9,1)	0,488
Insuficiencia renal¶	13 (12,4)	12 (16,7)	1 (3)	0,049
Historia de neoplasia maligna	12 (11,4)	9 (12,5)	3 (9,1)	0,610
ACV previo	6 (5,7)	5 (6,9)	1 (3)	0,422
Enfermedad ulcerosa	9 (8,6)	9 (12,5)	0 (0)	0,034
Demencia	4 (3,8)	4 (5,6)	0 (0)	0,167
Cardiológicas				
FA / Flutter auricular	32 (30,5)	25 (34,7)	7 (21,2)	0,163
Portador marcapasos	6 (5,7)	5 (6,9)	1 (3)	0,422
Historia de estenosis aórtica conocida	55 (52,4)	40 (55,6)	15 (45,5)	0,336
Índice Charlson (rango)*	2 (1-3)	2 (1-3)	1 (1-2)	0,028
Situación basal (Índice Katz)*	4 (1-5)	5 (1-6)	1 (1-5)	0,009

* Mediana (rango intercuartil) y test no paramétrico U de Man-Whitney.

¶ Definida como creatinina basal >2 mg/dl.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular;

ACV: accidente cerebrovascular

Tabla R28 Características antropométricas, hemodinámicas y analíticas al ingreso de los pacientes con estenosis aórtica severa según tratamiento recibido*.

	Global (N=105)	No SVAo (N=72)	SVAo (N=33)	P
Parámetros antropométricos y hemodinámicos				
Peso (Kg)	70 (70-80)	70 (70-80)	70 (70-80)	0,597
Talla (cm)	165 (165-175)	165 (165-175)	165 (162-168)	0,005
TAS (mmHg)	128 (110-140)	120 (110-140)	130 (120-140)	0,345
TAD (mmHg)	70 (60-80)	65 (60-73)	72 (60-80,5)	0,117
FC (lpm)	78 (70-90)	78 (70-90)	79 (70-90)	0,810
Parámetros analíticos				
Hemoglobina (g/dl)	12,2 (10,9-13,7)	12,2 (11-13,3)	12,2 (10,6-14)	0,772
Creatinina (mg/dl)	1,3 (0,9-1,4)	1,2 (1-1,5)	1,1 (0,9-1,3)	0,148
Glucemia sérica(mg/dl)	105 (93-135)	106,5 (94-135,5)	102 (90,5-128,5)	0,606
Hb glicosilada (%)	6,4 (5,9-7)	6,7 (6-7)	6 (5,75-7)	0,171
Triglicéridos (mg/dl)	104 (79,5-137,8)	105 (71,5-128)	104 (83-144)	0,630
Colesterol total (mg/dl)	160 (130-199)	155 (130-201)	168 (147-190)	0,425
LDL (mg/dl)	93 (74-127)	92 (74-120)	97 (82,5-134)	0,406
HDL(mg/dl)	43 (34-53)	40 (37,5-51,5)	44 (39-53)	0,439
BNP (pg/ml)	3013 (1272-5700)	4030(2031-8868)	1795(796-3532,5)	0,012

*Mediana (rango intercuartilico) y test no paramétrico U de Man-Whitney.

TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; Hb: hemoglobina;

FC: frecuencia cardiaca; LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad; BNP: péptido natriurético tipo B.

En lo referente a la sintomatología no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, salvo que los pacientes tratados conservadoramente, frente a los pacientes intervenidos, se presentaron con mayor frecuencia (significativa) sin síntomas atribuibles a la estenosis aórtica (9.5% vs 0%; p=0.024).

Tabla R29. Síntomas presentados por los pacientes con estenosis aórtica severa según tratamiento recibido. N (%)

	Global (N=105)	No SVAo (N=72)	SVAo (N=33)	P
Síncope	11 (10,5)	6 (8,3)	5 (15,2)	0,290
Angina	34 (32,4)	24 (33,3)	10 (30,3)	0,758
Disnea	67 (63,8)	44 (61,1)	23 (69,7)	0,395
Ninguno	10(9,5)	10 (13,8)	0 (0)	0,024

Respecto a los parámetros ecocardiográficos, los pacientes a los que se realizó sustitución valvular aórtica no presentaron diferencias significativas respecto al grupo tratado de manera conservadora.

Tabla R30. Parámetros ecocardiográficos de los pacientes con estenosis aórtica severa según tratamiento recibido*.

	Global (N=105)	No SVAo (N=72)	SVAo (N=33)	P
AVAo (cm ²)	0,7 (0,5-0,8)	0,7 (0,54-0,8)	0,7 (0,5-0,9)	0,952
Gradiente medio (mmHg)	44 (33,5-63,5)	43,5 (31-61,5)	47 (37-69)	0,211
Gradiente máximo (mmHg)	77 (56,5-102,5)	77,5 (56-100)	74 (60-105)	0,552
Velocidad pico (m/sg)	4,3 (3,74-5)	4,4 (3,7-4,9)	4,3 (4-5)	0,395
Fracción de eyección	65 (49-65)	65 (63,5-67,5)	60 (46-65)	0,286
Espesores TIV (mm)	14 (13-15)	14 (13-16)	14 (12-15)	0,290
PAPs (mmHg)	45 (30-58,5)	49 (30-59,5)	40 (30-55)	0,599

*Mediana (rango intercuartilico) y test no paramétrico U de Man-Whitney.

AVAo: área valvular aórtica; TIV: tabique interventricular; PAPs: presión arterial sistólica pulmonar

En cuanto a la evaluación del riesgo quirúrgico (realizada en todos los pacientes, con independencia del tratamiento recibido), los pacientes tratados de forma conservadora presentaron un perfil significativamente más desfavorable para los tres índices de riesgo quirúrgico analizados.

Para algunos eventos como la mortalidad hospitalaria, los pacientes a los que se realizó un manejo conservador presentaron un riesgo que duplicó el de aquellos pacientes a los que se realizó sustitución valvular.

Tabla R31. Riesgos quirúrgicos de los pacientes con estenosis aórtica severa según tratamiento recibido*.

	Global (N=105)	No SVAo (N=72)	SVAo (N= 33)	p
Riesgo quirúrgico EuroSCORE I, %	9,8 (6,7-17)	11,6 (8,4-20)	6,2 (4,4-9,6)	<0,001
Riesgo quirúrgico EuroSCORE II, %	3 (1,8-4,9)	3,7 (2,3-5,1)	2,2 (1,5-3)	<0,001
Riesgo quirúrgico STS				
Mortalidad hospitalaria	3,4 (2,2-4,8)	4 (2,8-5,5)	2 (1,3-3,4)	<0,001
Morbimortalidad	20 (15-25)	22 (18-28)	15 (12-20)	<0,001
Larga estancia	9,4 (6,7-13)	10 (8-14)	6,7 (5-9,7)	<0,001
Corta estancia	22 (14-30,5)	18,5 (13-25)	31 (21-39)	<0,001
ACV	1,9 (1,4-2,5)	2 (1,6-2,7)	1,4 (1-2)	<0,001
Ventilación prologada	12 (8,6-16)	13 (9,8-17,7)	8,9 (6,4-13)	<0,001
Riesgo infección	0,2 (0,2-0,3)	0,2 (0,2-0,3)	0,2 (0,2-0,3)	0,034
Re-intervención	9,3 (7,7-10)	9,9 (8,7-11)	7,5 (6,7-8,8)	<0,001
Fallo renal	5,5 (3,7-7,7)	6,4 (5-8,7)	3,3 (2,3-5,2)	<0,001

*Mediana (rango intercuartilico) y test no paramétrico U de Man-Whitney. STS: *Society of Thoracic Surgeons* ;ACV: accidente cerebrovascular

Teniendo en cuenta el tratamiento sobre la válvula aórtica finalmente recibido, la mortalidad fue del 75% (54 fallecimientos) para los pacientes manejados conservadoramente frente al 27,3% (9 fallecimientos) de los pacientes intervenidos ($p=0,011$) (**Figura R3**). Si bien, si se considerara como mortalidad quirúrgica la de los pacientes fallecidos en espera de cirugía, la mortalidad sería del 65,3% (47 fallecimientos) para el manejo conservador y del 48,5% (16 fallecimientos) para el tratamiento quirúrgico ($p < 0,005$). Las causas de la mortalidad postquirúrgica se muestran en la **Figura R5**.

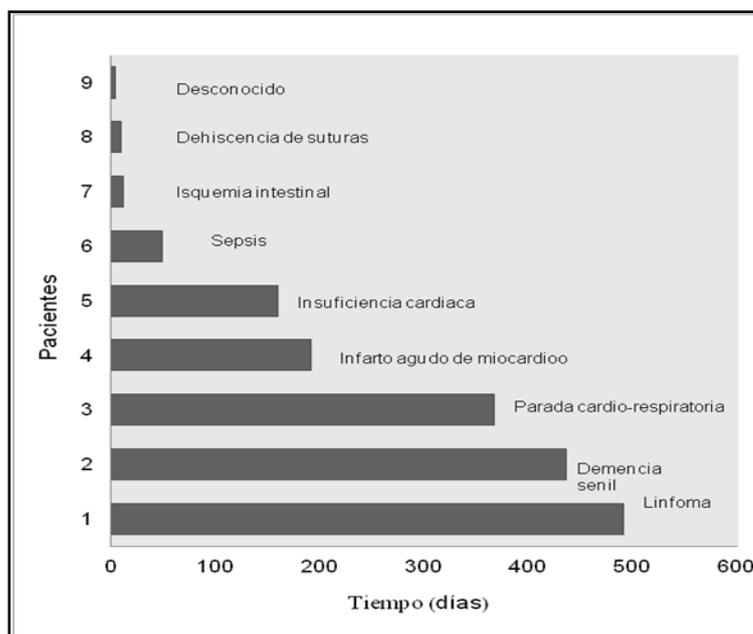


Figura R5. Distribución de mortalidad post-quirúrgica. Causas.

El tiempo medio de supervivencia libre de muerte de los pacientes que recibieron un tratamiento conservador fue de $250,2 \pm 16,6$ días (IC95%; 229,9-295) y de $332 \pm 12,5$ días (IC95%; 307,5-356,6) para aquellos en los que el tratamiento final fue la sustitución valvular. Al final del seguimiento la supervivencia libre de muerte fue significativamente menor en los pacientes tratados de forma conservadora frente a los pacientes finalmente intervenidos (25% frente a 72,7%; log-rank: χ^2 de 17,698; $p < 0,001$).

Las curvas de supervivencia en función del tratamiento recibido se muestran en la **Figura R6.**

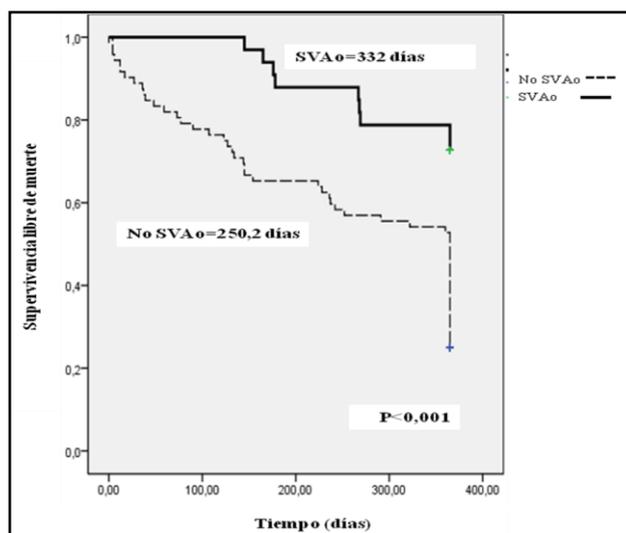


Figura R6. Curvas de supervivencia libre de muerte al año según tratamiento recibido.

Las causas de mortalidad de acuerdo con el tratamiento realizado finalmente se muestran en las **Figuras R7 y R8**.

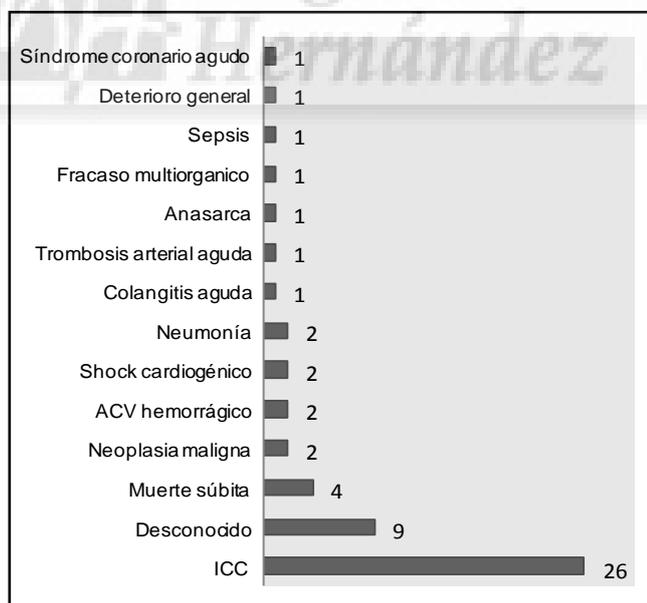


Figura R7. Causas de mortalidad según tratamiento final recibido (manejo conservador).

ICC: insuficiencia cardiaca; ACV: accidente cerebrovascular.

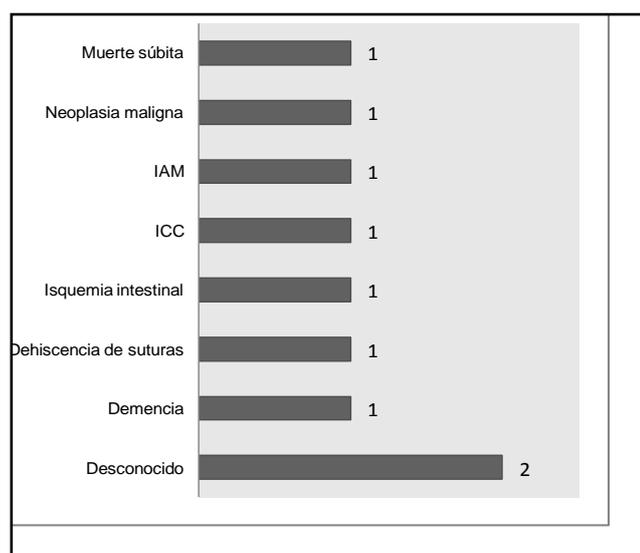


Figura R8. Causas de mortalidad según tratamiento final recibido (sustitución valvular)
 ICC: insuficiencia cardiaca; IAM: infarto agudo de miocardio.

La mortalidad a los 30 días tras recibir la cirugía de sustitución valvular fue del 12,1% (4 pacientes) del total de pacientes que se intervinieron finalmente.

Los pacientes a los que finalmente se realizó sustitución valvular permanecieron en lista de espera hasta la cirugía un tiempo medio de $201,2 \pm 202,1$ días. Durante este tiempo de espera hubo un total de 7 fallecimientos. En la **Figura R9** se expone la distribución individual del tiempo desde el alta hospitalaria hasta la muerte para los siete pacientes fallecidos en espera de cirugía.

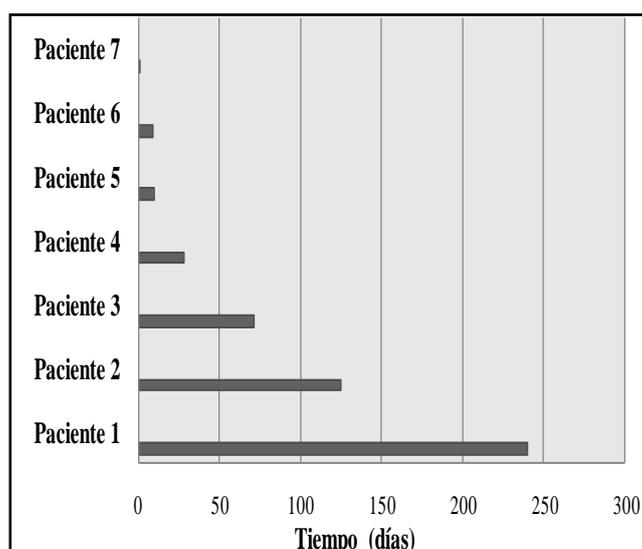


Figura R9. Tiempo individual desde el alta hospitalaria hasta la muerte en los pacientes fallecidos en espera de cirugía.

Las causas de fallecimiento durante el tiempo de espera hasta la cirugía de reemplazo valvular ó implante percutáneo fueron cuatro muertes por insuficiencia cardiaca, un paciente por muerte súbita, otro paciente por parada cardiorrespiratoria y el séptimo paciente en situación de shock cardiogénico.

Globalmente, las complicaciones no fatales presentadas por los pacientes durante el seguimiento tras el alta hospitalaria en función del tratamiento final recibido se recogen en la **Tabla R32**.

Tabla R32. Complicaciones no fatales durante el seguimiento tras el alta hospitalaria según tratamiento final recibido. N (%)

	Global (N=105)	No SVAo (N=72)	SVAo (N=33)
Síndrome coronario agudo	4	4	0
Angina inestable	2	2	0
IAM	2	2	0
Agudización EPOC	2	2	0
Bacteriemia	1	1	0
Caída	1	0	1
Colecistitis aguda	1	1	0
Dehiscencia suturas	1	0	1
Derrame pleural	2	1	1
Dolor torácico atípico	2	2	0
FA persistente	2	1	1
Fracaso renal agudo	1	1	0
Fractura olécranon	1	1	0
Hematuria	2	2	0
Hemorragia digestiva alta	1	1	0
Hemorragia digestiva baja	1	1	0
Insuficiencia cardíaca	21	18	3
Insuficiencia respiratoria	2	2	0
Intoxicación digitalica	1	1	0
Infección cutánea	1	0	1
Infección respiratoria	8	6	2
Neumonía	2	1	1
Presíncope	1	0	1
Síncope	2	1	1
Total	64	51	13

ACV: accidente cerebrovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica;

FA: fibrilación auricular; IAM: infarto agudo de miocardio.

Tabla R33. Análisis de riesgos proporcionales de Cox de los factores relacionados con la mortalidad al año de seguimiento en función del tratamiento realizado.

	OR	IC del 95%	p
Edad	0,979	0,937-1,022	0,329
Comorbilidad	1,633	0,818-3,26	0,165
Cardiopatía isquémica previa	0,683	0,332-1,4	0,297
STS score	1,203	1,02-1,42	0,028
CCV durante seguimiento	0,417	0,167-1,045	0,065

CCV: cirugía cardiovascular; STS: *Society of Thoracic Surgeon*.

En la **Tabla R33** se muestran los factores asociados a mayor mortalidad al año de seguimiento en función del tratamiento final realizado en los pacientes con estenosis aórtica severa.

De todas las variables analizadas, sólo la puntuación elevada en el modelo de riesgo quirúrgico STS se asoció de forma significativa a la mortalidad durante el seguimiento. Respecto al tratamiento finalmente realizado, si bien no hubo diferencias significativas, sí se observó una tendencia hacia una menor mortalidad en los pacientes sometidos a recambio valvular aórtico.



DISCUSIÓN

7-DISCUSIÓN

El presente estudio ha sido realizado con el objetivo de analizar el perfil clínico, el pronóstico, en general, y en función del tratamiento realizado, de los pacientes ingresados por estenosis aórtica severa en un hospital de la red sanitaria pública con unidad de hemodinámica en el centro pero sin un servicio de cirugía cardíaca.

El hallazgo más relevante observado es la muy elevada mortalidad de estos pacientes con independencia del tratamiento realizado pero, sobre todo, en los pacientes en los que se establece la indicación de manejo conservador.

7.1- CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES INGRESADOS CON ESTENOSIS AÓRTICA.

7.1.1- Estenosis aórtica y edad avanzada

En nuestro estudio más del 50% de los pacientes fueron octogenarios. La estenosis aórtica es una patología con predominio en el paciente anciano. Nuestra serie, descriptiva de la práctica clínica habitual, puede diferir, en lo referente a la edad media, de otros estudios no observacionales, donde, aunque no excluyen a los ancianos de forma explícita, lo hacen al no incluir comorbilidades muy presentes en los pacientes de más edad. Los estudios observacionales que recogen exhaustivamente a los pacientes con estenosis aórtica severa muestran edades medias superiores a los 75 años, con un alto porcentaje de pacientes octogenarios.

El trabajo recientemente publicado para determinar la prevalencia de la esclerosis y estenosis valvular aórtica en pacientes ancianos en el área Mediterránea²³⁰, demuestra que la estenosis aórtica es una patología fundamentalmente del anciano, encontrando algún grado de engrosamiento y/o calcificación en el 45,4% del total de la muestra y en el 73,5% en mayores de 85 años. Series descriptivas como la publicada por Agarwal et al²³¹, muestran una media de edad de 82 años.

Estudios de carácter poblacional, multinacionales, como el *Euro Heart Survey* o el *Cardiovascular Health Study* demuestran que la afectación valvular aórtica tiene un claro predominio en el anciano. En el *Euro Heart Survey*¹⁶ más de la mitad de los pacientes afectados de estenosis aórtica eran mayores de 70 años (56%), en el *Cardiovascular Health Study*³³ no sólo se trataba también de una muestra poblacional anciana (media de edad de 75,8±6,1 años) sino que la asociación de la ancianidad con la presencia de estenosis valvular o incluso grados más ligeros de afectación valvular aórtica (esclerosis aórtica), se asociaron a un incremento del riesgo de muerte cardíaca y de eventos cardiovasculares. En nuestro estudio, al incluir sólo pacientes ingresados en un hospital general, se limita por un lado, incluir pacientes más añosos, dado que, probablemente, se trate de pacientes más enfermos al presentar estenosis aórtica severa, con más necesidad de ingreso. Y por otra parte, limitar la inclusión de los pacientes más ancianos (nonagenarios o centenarios) en los cuales, por una presumible peor situación basal, el ingreso en un hospital general podría haberse evitado, derivándose al paciente, o bien a su domicilio o a un hospital de crónicos, en el caso de acudir a urgencias. O simplemente evitando acudir al hospital por una actitud conservadora de la familia o del médico general, aún en presencia de síntomas.

7.1.2. Estenosis aórtica y sexo femenino.

Así como la estenosis aórtica reumática y la estenosis aórtica congénita tienen un claro predominio del sexo masculino, en la estenosis aórtica degenerativa la influencia del sexo no es evidente. Estudios poblacionales sugieren una mayor incidencia en varones. Así, el *Cardiovascular Health Study*, que investigó mediante ecocardiografía la prevalencia de esclerosis y estenosis aórtica en una muestra de 5.201 pacientes mayores de 65 años, demostró que el sexo masculino tenía el doble de riesgo de tener afectación valvular aórtica que el sexo femenino³³. Sin embargo, la mayor longevidad de las mujeres hace que, en edades muy avanzadas, la estenosis aórtica se vea con similar frecuencia en ambos sexos²³². En la **tabla D1** se detalla la distribución por sexos y edad de las valvulopatías más prevalentes del Euro Heart Survey¹⁶.

En nuestro estudio más del 50% de los pacientes con estenosis aórtica severa fueron mujeres. El sexo no tuvo ninguna asociación significativa ni con la decisión terapéutica ni con el servicio de ingreso ni con el pronóstico de la enfermedad.

Tabla D1. Características demográficas de la enfermedad valvular en Europa (Euro Heart Survey)¹⁶.

	Total de pacientes	Edad (media±DE)	Pacientes mayores de 70 años	Sexo femenino
Estenosis aórtica	1,197	69±11 años	668 (56%)	512 (43%)
Insuficiencia aórtica	369	57±16 años	91 (25%)	96 (26%)
Estenosis mitral	336	57±12	61 (18%)	272 (81%)
Insuficiencia mitral	877	65±14	384 (44%)	421 (48%)

DE: desviación estándar

7.1.3- Presencia de factores de riesgo aterosclerótico y cardiopatía isquémica

En nuestra serie se observó una elevada prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, sobre todo de hipertensos y dislipémicos que concuerda con los hallazgos de estudios previos³³. Nuestros pacientes mostraron una alta prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, concordante a lo recogido en la literatura sobre la conocida asociación entre la valvulopatía aórtica degenerativa y la enfermedad aterosclerótica, en la que existen una serie de similitudes respecto a factores predictores, proceso tisular y acontecimientos clínicos²³³.

El concepto de que la estenosis aórtica y la enfermedad aterosclerótica sean procesos con una fisiopatología parecida está recogido por un importante número de estudios que muestran que el desarrollo de la estenosis aórtica se asocia a factores de riesgo cardiovascular como el tabaquismo, la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus²³⁴⁻²³⁶. El *Helsinki Aging Study*²³⁷, que incluyó más de 500 pacientes

ancianos, identificó la edad, la hipertensión arterial y el índice de masa corporal bajo como predictores independientes de calcificación valvular aórtica. Otros estudios como el KORA/MONICA¹ donde se compara pacientes sin enfermedad valvular y enfermedad degenerativa valvular, además de la edad por encima de los 65 años, como factor prevalente en el desarrollo de enfermedad valvular degenerativa, otros factores como el aumento de colesterol total y el tabaquismo se hallaron como mecanismos patogénicos comunes en su desarrollo.

A pesar de esta asociación entre los factores de riesgo cardiovascular clásicos y la patología aórtica, no es descartable que, en la población de nuestro estudio haya influido también la elevada edad de los pacientes incluidos y la presencia de comorbilidades que pueden estar presentes, en un mayor grado en otras series, al tratarse de pacientes ingresados.

Por otra parte nuestros pacientes tenían, en más del 50% un antecedente previo de estenosis valvular aórtica y hasta un 23% tenía el antecedente de infarto agudo de miocardio. A pesar de que, clásicamente, la asociación de la valvulopatía degenerativa y la rotura de placa o la trombosis son raros, trabajos como los de Otto et al²³⁸ han puesto de manifiesto que pacientes mayores de 65 años, diagnosticados de esclerosis aórtica y seguidos prospectivamente durante cinco años, tienen una tasa de mortalidad y de complicaciones cardiovasculares (infarto, angina, insuficiencia cardíaca o ictus) significativamente superior al grupo de pacientes de la misma edad con válvula aórtica normal.

7.1.4- Presencia de comorbilidades asociadas a la estenosis aórtica.

Es difícil conocer la contribución de la comorbilidad a la hora de la toma de decisiones en los pacientes con estenosis aórtica severa. Aunque existen múltiples escalas para valorar el riesgo quirúrgico, las cuales incluyen distintas patologías que pueden asociarse a la estenosis aórtica, la decisión de indicar la sustitución valvular suele ser tomada, en la mayoría de los casos, de forma subjetiva por el clínico responsable del paciente, en especial cuando éste es anciano.

En nuestro trabajo decidimos usar el índice de Charlson por ser el más utilizado como estimación de la comorbilidad, especialmente en el paciente anciano. Obtuvimos un índice medio de $1,8 \pm 1,36$, con más del 50% de los pacientes con un índice mayor de 2. Esta cifra es concordante con la de otros estudios a nivel nacional como el publicado por el Hospital de Málaga con un perfil de pacientes similar al nuestro con una edad media de $80,6 \pm 6,1$ años y con un Índice de Charlson de $2,36 \pm 1,6$, que refleja un estado comórbido, sino muy alto, sí que puede influir a la hora de tomar una decisión que implica la cirugía de sustitución valvular aórtica. Otras series a nivel europeo obtuvieron un índice de Charlson medio de 4 ± 2 ²³⁹ (si bien se trataba de una muestra reducida de pacientes). Esto nos da una idea del perfil de los ancianos que ingresa en nuestros hospitales pudiendo afirmarse que el enfermo valvular con estenosis aórtica es, con frecuencia, un paciente anciano con comorbilidad asociada. A menudo se trata de un paciente de edad avanzada, que puede presentar insuficiencia renal, enfermedades pulmonares, afectación de otras válvulas, cardiopatía isquémica u otras patologías asociadas.

En la serie publicada por Agarwal et al²³¹, un 68% de los pacientes ambulatorios con estenosis aórtica tenía anemia, un 34% tenía insuficiencia renal crónica, un 27% había tenido infarto de miocardio previo y un 17% tenía enfermedad pulmonar severa entre otras afecciones concomitantes. Nuestra serie incluye únicamente pacientes ingresados en el hospital. A pesar de que sería esperable una comorbilidad mayor en los pacientes ingresados que en los ambulatorios, especialmente porque, en ocasiones ingresan por causas distintas a la propia valvulopatía, nuestros resultados no reflejan una excesiva tasa de comorbilidad. Las cifras observadas en nuestra serie de un 12,4% de insuficiencia renal, un 12,4% de enfermedad pulmonar severa o un 5,7% de accidente cerebrovascular previo, son inferiores a las observadas por el estudio de Agarwal ya comentado. A pesar de ello, las condiciones del paciente sugieren en muchas ocasiones, un manejo conservador, lo que induce a pensar en la coexistencia de comorbilidades distintas a las clásicas (fragilidad, estado nutricional...) presentes en los paciente incluidos, que motivaron la actitud terapéutica finalmente elegida.

El pronóstico de los pacientes, especialmente los ancianos, puede también depender de la situación de fragilidad y del estado funcional, aspectos que no están incluidos en la mayoría de los índices pronósticos. Las medidas de estado funcional han demostrado un importante valor predictor de la evolución hospitalaria. De hecho, la funcionalidad física es el factor aislado más importante en la predicción de la mortalidad intrahospitalaria en el anciano²⁴⁰ y supera a otros índices de gravedad de la enfermedad. Existen más de 40 escalas de este tipo, aunque muy pocas de ellas cuentan con la validación y fiabilidad suficiente como para ser consideradas instrumentos útiles.

El índice de Katz es una de las escalas más conocidas para la evaluación de las actividades básicas de la vida diaria y ha sido incluida en numerosos estudios de investigación.

En nuestro estudio la valoración de la situación basal mediante la escala Katz fue de 4 puntos (lo que equivaldría a una puntuación de D, ver **Anexo B**), lo que supone un deterioro moderado y refleja una población que, como ya explicábamos al principio destaca por su avanzada media de edad, ya que cerca del 50% eran octogenarios. En el análisis por subgrupos aquéllos ingresados en cardiología tuvieron una puntuación según el Índice de Katz de D frente a E en el subgrupo ingresado en otros servicios.

7.2- CONDICIONANTES DEL SERVICIO DE INGRESO Y ALTA.

Hasta un 30% de los pacientes de nuestro estudio ingresó inicialmente en un servicio distinto a cardiología.

Es importante señalar que, en el centro donde se realizó el estudio, la ausencia de cardiólogo de guardia hace que el servicio donde ingresa el paciente sea decidido, en la mayoría de los casos, por el médico presente en el servicio de urgencias del hospital cuando se indica el ingreso hospitalario. Esta circunstancia puede hacer que nuestros datos sean distintos a los de otros centros donde la decisión de ingreso en cardiología sea llevada a cabo por un cardiólogo.

Existe poca información sobre cómo se maneja la estenosis aórtica en el ámbito hospitalario. Estudios en otros campos de la cardiología han demostrado que los pacientes pueden tener unas características clínicas y un pronóstico distinto en función del servicio donde ingresan. En cuanto al perfil clínico, nuestros datos son concordantes a los hallados en estudios sobre el manejo de la insuficiencia cardiaca y sus diferencias según el servicio en el que fuera ingresado el paciente²⁴¹. En nuestro caso hubo un porcentaje mayor de mujeres ingresadas y dadas de alta en el servicio de cardiología, así como mayores antecedentes previos de cardiopatía, ya fuera infarto agudo de miocardio previo ó revascularización quirúrgica o percutánea. No hallamos diferencias respecto a factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo llama la atención un porcentaje similar de pacientes octogenarios con presencia de demencia, accidente cerebrovascular previo ó insuficiencia renal previa en el grupo de pacientes con ingreso en cardiología frente a ingresar en cualquier otro servicio.

Tampoco el antecedente de diagnóstico previo de estenosis aórtica o los índices de Charlson o Katz se asociaron, en nuestro centro, a un servicio de ingreso ó de alta distinto al de cardiología. Esto difiere de lo encontrado en otros estudios como el de García Castelo et al²⁴¹, donde no sólo los pacientes que ingresaban en el servicio de cardiología eran más jóvenes sino que los pacientes atendidos por internistas o geriatras presentaban una mayor prevalencia de comorbilidades como accidente cerebrovascular, demencia, EPOC y arteriopatía. Cuando la comorbilidad se estudió en base al índice de Charlson y no por variables de comorbilidad por separado, tampoco se observaron diferencias significativas en aquellos ingresados a cargo de cardiología. Sí que hayamos como datos concordantes

con otros estudios^{241,242} que los pacientes ingresados en otros servicios como medicina interna eran pacientes con mejor función ventricular.

Desde el punto de vista de la sintomatología que motivó el ingreso, no hubo diferencias en ambos grupos, predominando en ambos la disnea como síntoma principal. Los factores relacionados con indicar el ingreso en el servicio de cardiología fueron la presencia de síntomas de perfil cardiovascular y presentar antecedentes de cardiopatía isquémica. Esto se asemeja al estudio ya mencionado de García Castelo²⁴¹ que encontró que los únicos factores independientes que favorecían el ingreso en cardiología eran presentar una valvulopatía, haber tenido un infarto agudo de miocardio previo e ingresar en edema agudo de pulmón, en tanto que la edad avanzada, el EPOC, haber tenido un accidente cerebrovascular, presentar fibrilación auricular o flúter auricular y la demencia favorecían hacerlo en medicina interna.

Si bien hay que aclarar que estaba dirigido al estudio de la insuficiencia cardiaca y no al de la enfermedad valvular aórtica. Cuando analizamos el servicio de alta del paciente, los condicionantes para el alta desde el servicio de cardiología fueron, presentar una sintomatología compatible y una peor función ventricular izquierda.

Por lo que respecta al tratamiento, en el análisis univariado solo se encontraron diferencias en el uso de fármacos de acción cardiovascular al alta en una prescripción mucho mayor de bloqueadores beta y de estatinas por parte de los cardiólogos. Estos hallazgos también fueron encontrados en el estudio ya comentado²⁴¹, donde se observó un

mayor uso de betabloqueantes en los pacientes tratados por cardiólogos, si bien este estudio incluía a pacientes con insuficiencia cardiaca.

La mayoría de los trabajos realizados para analizar el distinto tratamiento o pronóstico de los pacientes cardiológicos en función de ser manejados por especialistas en cardiología o de otros servicios²⁴³⁻²⁴⁵, han señalado que los cardiólogos utilizan más técnicas diagnósticas, se adaptan más a las guías publicadas, pero asociándose a una estancia más prolongada y a costes más elevados. La mayoría de estos trabajos se centran en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca.

Cuando se realiza una búsqueda sistemática centrada en la valvulopatía aórtica, sólo se encuentran dos estudios donde los pacientes son manejados de forma distinta por parte del cardiólogo. Estos especialistas utilizan más pruebas diagnósticas y remiten más pacientes a cirugía cardiaca²⁴⁶.

En los pacientes ingresados en el servicio de cardiología se indicó con mayor frecuencia cirugía de sustitución valvular aórtica que en los pacientes ingresados en otros servicios. De hecho, el ingreso en cardiología fue un predictor independiente de la indicación de cirugía. Esta observación contrasta con las diferencias observadas en los índices de predicción de riesgo quirúrgico, mayores en los pacientes ingresados en cardiología que en el resto de servicios. Este hallazgo paradójico solo puede ser explicado, en nuestra opinión, por el mayor acceso del cardiólogo al cirujano cardiovascular, un mejor conocimiento de las indicaciones o por variables no controladas que diferencian los pacientes que ingresan en cada uno de los servicios y los hacen distintos en cuanto a su

idoneidad para el tratamiento quirúrgico. El hallazgo es coherente con estudios previos en otros contextos nosológicos, donde el paciente ingresado en cardiología accede con mayor facilidad a pruebas diagnósticas y terapéuticas cardiovasculares.

Podemos concluir que no encontramos unas claras diferencias clínicas basales en nuestro estudio que permitan determinar los condicionantes en un servicio distinto a cardiología de los pacientes de nuestra serie. Variables no recogidas como el motivo inicial de consulta en urgencias o, incluso una variabilidad no controlable en el criterio del médico responsable de cursar el ingreso pueden haber contribuido a la decisión final.

Ni el servicio de ingreso ni el de alta se asociaron a un distinto pronóstico, si bien, no podemos conocer la contribución del servicio de cardiología, mediante interconsulta, en el manejo de los pacientes, con independencia del servicio donde estuvieran ingresados.

7.3-DECISIÓN TERAPÉUTICA INICIAL. CONDICIONANTES DE LA MISMA.

Al alta hospitalaria en 62,85% (n=66) de los pacientes, la decisión final fue de un manejo conservador frente al 37,14% (n=39) en los que se indicó la sustitución valvular.

Nuestra cifra de un 63% de manejo conservador no es distinta a las de otras series pequeñas como la de Freed BH et al¹⁰ que, con un número de 106 pacientes, muy similar al nuestro, observó un manejo conservador en el 69% de los casos. Sin embargo en la literatura también encontramos otras series como la de Chitsaz et al¹⁶¹ que, de un total de 147 pacientes, el 42 % fue manejado conservadoramente frente al 55% de pacientes

sometidos a SVAo. Bach D et al²⁰⁸ en otra muestra de 159 pacientes observan un manejo conservador en el 48% de los casos. En ambos estudios los pacientes fueron reclutados de grandes bases de datos ecocardiográficas y no eran pacientes hospitalarios.

Estudios de mayor tamaño como el último *Euro Heart Survey*³² sobre el manejo de las valvulopatías en Europa, confirmó un manejo conservador del 33% de los pacientes (de un total de 216 pacientes sintomáticos) frente a un 67% de manejo quirúrgico.

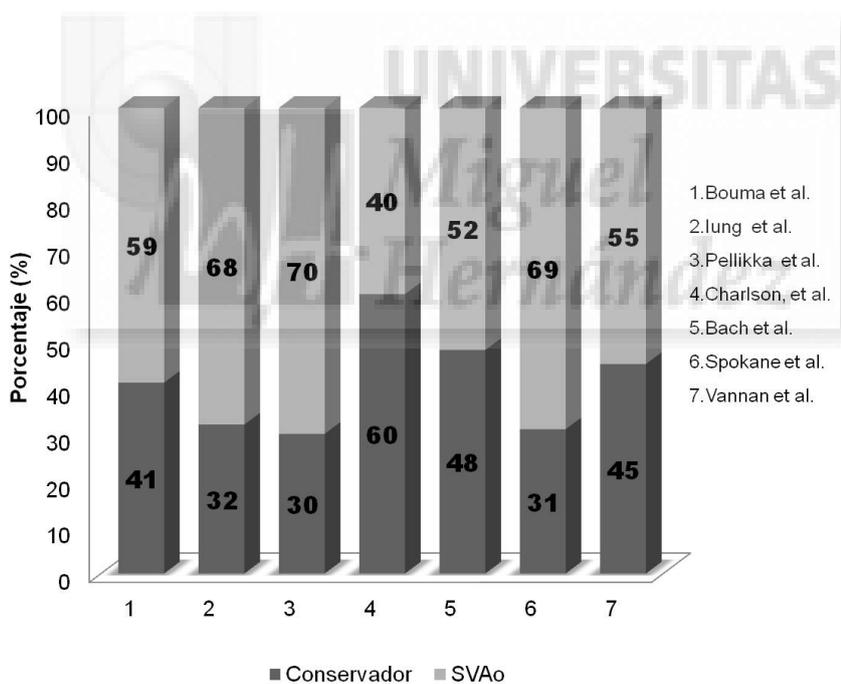


Figura D1. Decisión terapéutica en pacientes con estenosis aórtica severa sintomática. Adaptado de Iung B (*Euro Heart Survey*)³²

En nuestro estudio en aquellos pacientes en los que inicialmente se optó por un manejo conservador, se observó una edad media mayor 84,67vs.75,61 años, así como una mayor presencia de comorbilidad, entendida como mayor historia de neoplasia maligna, ACV previo, insuficiencia renal ó demencia. La comorbilidad agrupada según el Índice de Charlson también tuvo una peor puntuación para el grupo conservador así como la situación basal valorada mediante la escala Katz. Esto parece lógico y concordante con los estudios y registros ya comentados previamente. También en la valoración del riesgo quirúrgico los pacientes en los que se indicó el manejo conservador presentaron un peor perfil pre-quirúrgico en ambas escalas de riesgo EuroSCORE I y STS, también concordante con el resto de estudios.

En los pacientes con peor perfil clínico, el riesgo-beneficio de verse sometidos a una intervención quirúrgica puede ser, a criterio del médico que realiza la indicación, desfavorable para el tratamiento quirúrgico, a pesar de que la situación de la valvulopatía así lo indique.

A pesar del pronóstico desfavorable de la estenosis aórtica sintomática y el potencial beneficio de la sustitución valvular quirúrgica, entre un 30 y un 60%, de los pacientes con indicación de cirugía no son tratados en las series publicadas, fundamentalmente por la edad avanzada y las comorbilidades que incrementan la morbi-mortalidad de la cirugía convencional (**Figura D1**). En el estudio Euro Heart Survey¹⁶, a un tercio de los pacientes mayores de 75 años no se les indicó la cirugía de sustitución valvular. Este grupo de pacientes presentaba más comorbilidades y el 42,1% de ellos tenían función ventricular deprimida frente al 16,5% en el grupo de pacientes que fueron

intervenidos. La edad y la función ventricular deprimida fueron, más que las comorbilidades, los principales motivos de denegar el tratamiento quirúrgico a estos pacientes. En nuestro estudio, los condicionantes asociados a indicar cirugía de reemplazo valvular, fueron, la presencia de síntomas, el ingresar en el servicio de cardiología, así como un mayor gradiente medio y una menor edad.

En el *Euro Heart Survey* se encontró que un 33% de los pacientes ancianos con estenosis aórtica severa rechazaban la cirugía¹⁶. Según este mismo registro los tres factores más comúnmente relacionados con la decisión de no operar fueron la edad avanzada, la disfunción ventricular izquierda con FEVI menor al 50% y la disfunción neurológica.

Otras razones de no operar según el trabajo de David S, Bach. et al²⁰⁸ fueron dentro del grupo de pacientes con síntomas, las comorbilidades prohibitivas, síntomas debidos a otra etiología, muerte previa a la cirugía, obstrucción subvalvular, estenosis aórtica no reconocida y el rechazo del paciente.

En nuestro estudio el motivo más frecuente de no indicación de cirugía fue el criterio del médico responsable. Probablemente, una de las razones más frecuentes de decisión conservadora, por parte del médico responsable, es la asunción de que el paciente está asintomático, o de que sus síntomas no justifican el riesgo quirúrgico. La valoración de los síntomas no es fácil en ocasiones, sobre todo en el paciente anciano. Los pacientes mayores y, en ocasiones, los más jóvenes pueden presentar enfermedades concomitantes que dificultan la anamnesis y el reconocimiento real de la sintomatología. En concreto, el anciano, limitando su actividad física o minimizando la declaración de sus síntomas es más proclive a la subestimación de los síntomas, especialmente, si de ellos depende la decisión

de intervenir quirúrgicamente. En el intento de objetivar los síntomas de los pacientes con estenosis aórtica, las guías de actuación¹⁰⁵ proponen la realización de una prueba de esfuerzo en los casos en los que existan dudas o el paciente parezca asintomático. En nuestra serie no se realizó ninguna prueba de esfuerzo para comprobar la sintomatología.

La sustitución valvular aórtica transcathéter es un tratamiento emergente que constituye una alternativa de utilidad demostrada para los pacientes con contraindicaciones para la sustitución quirúrgica tradicional.

En nuestro estudio, al alta hospitalaria, se indicó la SVAo transcathéter a tres pacientes. De éstos, dos fallecieron en lista de espera y otro todavía estaba esperando la intervención cuando se realizó el seguimiento. En la **tabla D2** se describen las indicaciones establecidas en la literatura para el implante valvular percutáneo²⁴⁷.

Tabla D2. Indicaciones de SVAo percutánea²⁴⁷

- **“Alto riesgo quirúrgico”**
 - EuroSCORE logístico > 20%
 - STS >10%
- **“Paciente inoperable”:**
 - Enfermedad pulmonar, renal, hepática
 - Disfunción ventricular, hipertensión pulmonar
 - Radiación torácica
 - Aorta de porcelana
 - Fragilidad

Aunque nuestro estudio mostró que 20 pacientes de los 105 del total tenían un EuroSCORE I logístico superior al 20%, ningún paciente presentó un score STS superior al 10%. De los 20 pacientes que podrían ser candidatos iniciales a SVAo transcatheter, por su alto EuroSCORE, se propuso inicialmente el manejo conservador a 17 pacientes y a tres pacientes la cirugía de recambio valvular.

No se puede descartar que la menor experiencia en nuestro medio con el implante percutáneo de prótesis aórticas haya influido en la baja tasa de indicación.

Nuestros datos quizá refuercen la idea de que la dificultad de acceso de un tratamiento o técnica condiciona las indicaciones de la misma. El hospital donde se realizó el trabajo, a pesar de contar con sala de hemodinámica, no cuenta con la autorización para el implante de prótesis transcatheter.

La Comunidad Autónoma Valenciana, donde está ubicado el hospital en el que ha sido realizado el estudio ha sido una de las menos avanzadas a nivel nacional en esta técnica. Este tratamiento, durante la realización del estudio y hoy en día, sufre una serie de restricciones en la indicación que la coloca a la cola del número de implantes por millón de habitantes en España. Factores económicos, y, sobre todo, la monopolización de las indicaciones y las intervenciones por parte de los servicios de cirugía cardiovascular, pueden ser los principales determinantes del retraso que sufre esta comunidad autónoma en el desarrollo de esta técnica. Estas circunstancias pueden haber ocasionado que el manejo de la estenosis aórtica en nuestra serie no se adecúe a la práctica más actualizada, donde el

implante transcatóter, preferentemente transfemoral, se integra dentro del tratamiento disponible para estos pacientes.

7.4.-ESTIMADORES DEL RIESGO QUIRÚRGICO EN LA ESTENOSIS AÓRTICA.

El estudio *Euro-Heart Survey* ha demostrado que en la práctica diaria hay un acuerdo general entre la decisión de operar y las guías de práctica clínica en los pacientes asintomáticos.

Sin embargo, en pacientes con síntomas severos, la intervención quirúrgica está infrutilizada por razones que a menudo no están justificadas¹⁶. Esta discrepancia destaca la importancia de realizar una estratificación objetiva del riesgo de forma generalizada que evite errores propios del subjetivismo de la valoración.

En pacientes con estenosis aórtica y sobre todo en pacientes ancianos, la edad no es por sí una contraindicación para la cirugía. La valoración del riesgo preoperatorio puede ser difícil en pacientes con múltiples comorbilidades. Nosotros usamos tres *scores* en la valoración del riesgo quirúrgico, el *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*, (*EuroSCORE I y II*,) y el de la sociedad de cirugía torácica (*Society of Thoracic Surgery Predicted Risk of Mortality, STS-PROM*). Se consideró muy alto riesgo quirúrgico una mortalidad estimada a 30 días por EuroSCORE logístico mayor del 20% o por STS-PROM mayor del 10%.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran un EuroSCORE logístico y un STS comparable con el de numerosos estudios en los que se evaluó a pacientes con esta misma patología en su decisión de operar o manejar de manera conservadora^{161, 207, 208, 248}. Cuando comparamos estos scores según la indicación inicial de manejo conservador o quirúrgico encontramos valores de estas escalas concordantes a lo que se realiza en la práctica clínica es decir, aquellos que presentan un riesgo quirúrgico mayor (EuroSCORE logístico > 20% ó STS > 10%) son en los que más frecuentemente se decide no intervenir.

En nuestra serie los pacientes con indicación inicial de manejo conservador tuvieron un riesgo quirúrgico de mortalidad significativamente superior al de los pacientes con indicación de intervención (casi el doble en los tres índices analizados), si bien no superaron el 20% en el caso del EuroSCORE logístico ni el 10% en lo referente al score STS. Sólo 20 pacientes de los 105 del total de la serie tuvieron un EuroSCORE I logístico superior al 20%. Llama la atención que sin ser una muestra seleccionada los pacientes incluidos no presentaron unos índices de riesgo excesivamente altos, y que aún así el porcentaje de manejo conservador realizado fue más alto que el de la mayoría de las series publicadas en la literatura. Quizás encontremos una explicación en la valoración en conjunto de otra serie de variables y/o circunstancias individuales que también son necesarias a la hora de decidir el tratamiento final del paciente. Muchas variables preoperatorias son consideradas cuando se calculan los *scores* de riesgo quirúrgico, sin embargo, factores como el estado nutricional, la fragilidad o la predisposición a infecciones no son recogidas por los mismos. Aunque sí que deben ser tenidos en cuenta en el manejo clínico.

La evolución de los tratamientos, tanto quirúrgicos como médicos obliga a revisar las escalas de riesgo hasta ahora empleadas. El reciente EuroSCORE II intenta actualizar la valoración del riesgo quirúrgico añadiendo variables no contempladas en el pasado y modificando el riesgo de complicaciones asociado a las mismas.

Aunque no es una práctica habitual y mucho menos en nuestro centro, dada la edad de los pacientes con estenosis aórtica severa, sería importante, antes de la decisión terapéutica, la valoración de un especialista en geriatría.

La forma más fácil de integrar con cierta objetividad, el peso relativo de los diferentes factores predictores es combinarlos en escalas multivariadas validadas, para poder estimar la mortalidad operatoria. El uso de estas escalas reduce la subjetividad de la evaluación del riesgo operatorio y puede mejorar la asignación del tratamiento adecuado a cada paciente. Ahora bien, estos índices solo pueden ser considerados como un elemento más a la hora de tomar decisiones, en las que se deben tener en cuenta también la esperanza de vida del paciente, su calidad de vida, sus deseos, así como los recursos locales, no solo la disponibilidad de medios para realizar un tratamiento, sino el resultado concreto del mismo en el centro en el que se va a llevar a cabo.

7.5- PRONÓSTICO AL AÑO DE LOS PACIENTES CON ESTENOSIS AÓRTICA INGRESADOS EN UN HOSPITAL.

De acuerdo con la realización o no de sustitución valvular aórtica en el primer año tras el ingreso hospitalario la mortalidad fue del 75% para los pacientes manejados conservadoramente frente al 27,3% de los pacientes intervenidos ($p=0,011$).

Si se considera como mortalidad asociada con la cirugía los fallecimientos en la lista de espera (7 pacientes más) la mortalidad al año en esta rama de tratamiento alcanza, en nuestra serie, el 48,5%. Los tres valores son notablemente altos y deberían ser analizados por el centro donde se realizó el estudio.

Nuestros resultados corroboran que la historia natural de la estenosis aórtica sintomática, si bien ha sido modificada en la población general con esta patología, gracias a los nuevos tratamientos realizados, ha cambiado poco desde la comunicada por Ros y Braunwauld¹⁵⁶ hace 40 años en determinados subgrupos de pacientes. A pesar del cambio en la etiología, de reumática a degenerativa, y los nuevos avances en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, el pronóstico de la estenosis aórtica severa sintomática no resuelta con el remplazo valvular aórtico sigue siendo ominoso.

La media de supervivencia, global, en la población general, de los pacientes con estenosis aórtica severa sintomática es de 2 a 3 años^{31,249}. Nuestra serie mostró, en el grupo de indicación de sustitución valvular aórtica una supervivencia media estimada de 299,2 (IC95%; 261-336,7) días (10 meses) frente a 262,2 (IC95%: 229-284,5) días (8,7 meses)

en el grupo conservador. En nuestro estudio se podrían sacar varias conclusiones importantes respecto al pronóstico a corto-medio plazo de nuestros pacientes. En primer lugar, llama la atención la alta tasa de mortalidad no sólo en el grupo conservador (donde es de esperar que sea superior al grupo quirúrgico) si no dentro del grupo quirúrgico (donde la mortalidad al año alcanza el 30% de los pacientes intervenidos).

Si analizamos las series quirúrgicas y sus resultados a medio plazo en la literatura (**Tabla D3**) podemos encontrar tasas de mortalidad significativamente inferiores a las de nuestro centro.

Tabla D3. Mortalidad anual del reemplazo valvular aórtico

Serie año	N	Características	Mortalidad
Ferrari 2010	124	≥ 80% (sólo SVAo)	5,4%
Langanay 2006	988	≥ 80% (19% CABG)	9,4%
Leontyev 2009	282	≥ 80% (sólo SVAo)	7,8-12,5%
Melby 2007	245	≥ 80% (57% CABG)	9,0%
Kolh 2007	220	≥ 80% (26% CABG)	9-24%
Gulbins 2008	236	≥ 80% (91% CABG)	9,3%
Medicare 2003	142.48	Medicare	8,8% (6-13%)

SVAo: sustitución valvular aórtica; CABG: cirugía de revascularización quirúrgica

Debe tenerse en cuenta, además, que en estas series quirúrgicas un número variable de cirugías fueron con realización de bypass coronario y que, nuestro estudio, siete pacientes de los 33 (21%) que finalmente se intervinieron, se realizó además una cirugía de revascularización coronaria. La explicación más verosímil a la gran mortalidad observada

es, junto a circunstancias propias del lugar donde se pudo realizar la cirugía, el tipo de paciente que fue referido a la misma. Una vez más hay que señalar que se trata de pacientes hospitalizados, lo que puede añadir un factor de gravedad no contemplado en los sistemas de evaluación de riesgo existentes en la actualidad.

Por otra parte, el retraso hasta la cirugía, una vez realizada la indicación, observado en nuestro estudio, puede ser otro factor que haya influido en la mortalidad. Los pacientes fallecidos en la lista de espera quirúrgica pueden deber su desenlace al retraso en el tratamiento o, bien, que el propio retraso haya sido provocado voluntariamente en la espera de una modificación de la situación basal o comórbida previa a la cirugía para disminuir su riesgo. Esta última hipótesis no se ve abalada por el fallecimiento de los pacientes en lista de espera con menos de 4 meses de retraso.

La mortalidad relacionada con el procedimiento quirúrgico de los pacientes que recibieron cirugía de sustitución valvular fue del 22,2 % (n=2).

La mortalidad entre los pacientes que recibieron manejo conservador fue de predominio cardíaco con un 48% de muertes por insuficiencia cardíaca, frente a un 52 % de mortalidad por otras causas.

Dado que un porcentaje muy elevado de los pacientes con estenosis aórtica presentan una edad avanzada es importante hacer una mención especial a los pacientes más añosos. La validez de los datos pronósticos existentes en la estenosis aórtica en la población anciana está siendo recientemente cuestionada.

En el estudio de Ross y de Braunwald la edad media de fallecimiento fue de 63 años^{156, 250} y por tanto, los estudios de hace décadas sobre la historia natural de la estenosis aórtica, al incluir pacientes mucho más jóvenes, podrían no ser útiles en la toma de decisiones de los pacientes contemporáneos que presentan un perfil diferente, sobre todo en relación a la edad y comorbilidades concomitantes. En función de los resultados de los equipos quirúrgicos en el tratamiento de pacientes ancianos, la diferencia pronóstica entre el manejo conservador y la intervención en estos pacientes, podría no ser tan grande, pudiéndose, a determinadas edades, y en presencia de ciertas comorbilidades, optar por un tratamiento conservador o, quizá mejor, percutáneo incluso en presencia de estenosis aórtica severa sintomática.

El beneficio de la cirugía, en cuanto al pronóstico a largo plazo, debe interpretarse considerando la esperanza de vida, que podría verse más amenazada por la propia edad que por la estenosis aórtica. A diferencia de lo que sucede en los pacientes jóvenes, el propósito principal de la cirugía en la ancianidad es el de mejorar los síntomas más que alargar la duración de la vida. En la toma de decisiones se deben tener en cuenta no sólo muchas características clínicas del paciente, sino también sus deseos y expectativas, por lo que una adecuada información al paciente y a su familia no debe faltar nunca.

Las dificultades en la toma de decisiones de ancianos con estenosis aórtica no sólo se relacionan con la decisión de si operar o no; también tienen que ver con el momento de la cirugía. Además, los síntomas con frecuencia son difíciles de interpretar en los pacientes ancianos lo que retrasa plantear la cirugía.

De todos los factores que aumentan la mortalidad operatoria, solo la gravedad de los síntomas es el único sobre el que los clínicos pueden actuar, con una detección precoz, para evitar retrasar demasiado la decisión quirúrgica. Por tanto, es muy importante la toma de decisiones al inicio de los síntomas, pues esto evita tener que hacerlo de manera urgente en pacientes con la enfermedad avanzada, lo que aumenta la mortalidad operatoria²⁵¹.

La principal conclusión de la mortalidad observada en nuestra serie, puede extraerse de los pacientes manejados conservadoramente. Salvo que se asuma que la mayoría de ellos se encontrara en una situación terminal, es muy probable que, el empleo de la sustitución valvular percutánea, de acuerdo con las indicaciones actuales de la misma, pudiera haber mejorado el pronóstico de estos pacientes. En los pacientes fallecidos en espera de la cirugía, su adelantamiento o sustitución por un implante percutáneo, quizá hubiera mejorado los resultados de la serie. Incluso observando la alta mortalidad de los pacientes intervenidos, también en buena parte de los remitidos a esta técnica debería haberse contemplado la sustitución valvular no quirúrgica como una forma de disminuir la mortalidad y mejorar los resultados.

7.6 ACTUALIDAD Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

Clásicamente la cirugía de reemplazo valvular aórtica se ha asociado a una mejora sustancial de la supervivencia, la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes con estenosis valvular aórtica sintomática, y representa actualmente el tratamiento de elección para esta patología.

Sin embargo, se ha documentado que hasta un 30% de los pacientes con estenosis valvular aórtica sintomática no se someten a cirugía de reemplazo valvular debido a un riesgo quirúrgico muy alto o prohibitivo¹⁶. Datos de manejo conservador inferiores a los observados en nuestro estudio donde este manejo fue superior al 50%.

El estudio *Randomised Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER)*¹⁴⁹, supone uno de los estudios más importantes que se han realizado en el tratamiento de la estenosis valvular aórtica severa y representa la confirmación de la implantación transcatóter de una prótesis valvular en posición aórtica como alternativa a la cirugía de reemplazo valvular quirúrgico en pacientes de alto riesgo para la cirugía. Se trata de un ensayo multicéntrico, randomizado, que comparó dos cohortes de tratamiento con el objetivo de evaluar los resultados de la sustitución valvular transcatóter frente a la cirugía convencional (cohorte A) o el tratamiento médico estándar/valvuloplastia aórtica (cohorte B), en pacientes con estenosis aórtica severa sintomática. En la cohorte A se incluyó a pacientes de alto riesgo quirúrgico según un riesgo estimado de mortalidad $\geq 15\%$ a los 30 días (una escala de riesgo quirúrgico de la *Society of Thoracic Surgeons (STS)* $>10\%$ se utilizó como guía para la inclusión de pacientes). Se consideró inoperables a todos los pacientes incluidos en la cohorte B por al menos dos cirujanos cardiacos con base en una estimación de mortalidad o morbilidad grave irreversible $\geq 50\%$ a 30 días.

La mayoría de la población incluida en el estudio era octogenaria, y entre las comorbilidades más importantes destacaban los antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV) (~27%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (~40%) y enfermedad coronaria (~70%) lo que, junto con otras comorbilidades, daba lugar a unas puntuaciones medias de riesgo quirúrgico estimado muy altas (STS ~11% y EuroSCORE logístico ~29%). La prótesis percutánea utilizada fue la de tipo Edwards-SAPIEN®. No se observaron diferencias al año de seguimiento entre el implante percutáneo y la cirugía convencional en la mortalidad total (24,2% vs.26,8%; p=0,44) o mortalidad cardiovascular (14,3% vs.13%; p=0,63) respectivamente.

El implante de una prótesis valvular aórtica transcáteter representa uno de los avances terapéuticos más importantes de la cardiología en los últimos años. Según los datos obtenidos del actual Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (entre 1990 y 2011)²⁵² se destaca el espectacular crecimiento de las válvulas aórticas transcáteter pasando de 426 en 2009 a 770 en 2011 (con 48 centros que realizan esta técnica) y el 47% expandibles con balón (con un éxito del 92,7% y con una mortalidad hospitalaria del 5,3%).

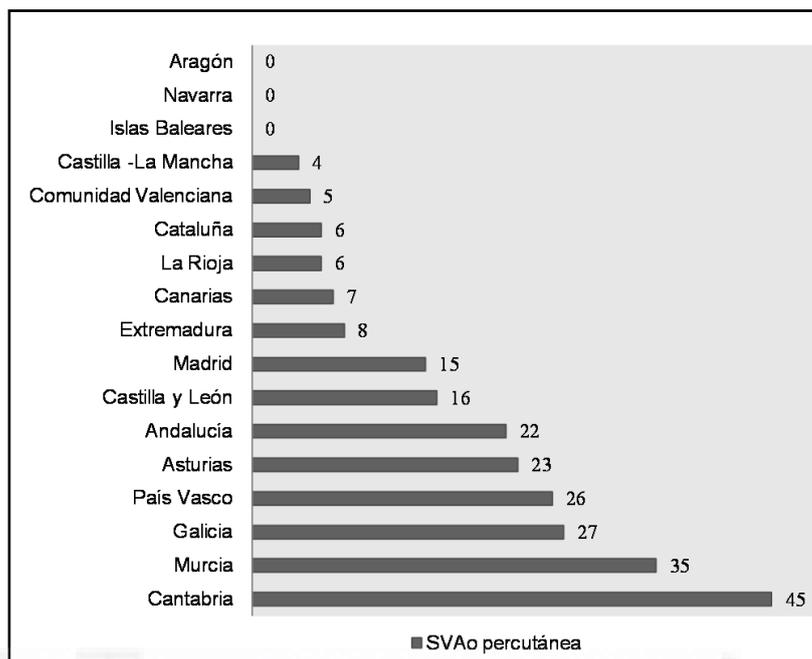


Figura D2. Distribución por comunidad autónoma del implante percutáneo de válvulas aórticas (unidades por millón de habitantes). Periodo 1999-2010²⁵³.

En el año 2012 se objetivó un crecimiento con respecto al año 2010²⁵³ de 341 implantes con un aumento en el número de centros que realizan esta técnica (diez más que en 2010). Como puede verse en la **figura D2**, la Comunidad Valenciana, lugar donde se realizó nuestro estudio, es una de las Comunidades Autónomas con menor tasa de implante transcatóter de prótesis aórticas por millón de habitantes.

En relación con lo comentado anteriormente, podría esperarse que, dada la alta mortalidad del grupo que recibió tratamiento conservador en nuestro estudio, el implante de un mayor número de válvulas percutáneas en nuestra comunidad, o la aprobación de su utilización en nuestro centro, podría haber cambiado el curso de estos pacientes.

Es importante tener en cuenta que el estudio PARTNER contaba con numerosos e importantes criterios de exclusión. Entre los más destacados, estarían la presencia de válvula aórtica bicúspide, insuficiencia mitral severa, función ventricular izquierda severamente deprimida e insuficiencia renal crónica severa. También se excluyó a los pacientes con cirugía valvular previa, por lo que no hubo casos de implante percutáneo para el tratamiento de disfunción protésica quirúrgica («válvula dentro de válvula»).

Los buenos resultados del estudio PARTNER podría invitar a extender la indicación del implante percutáneo a grupos de pacientes de menos riesgo, hecho que ya ha empezado a ocurrir con resultados prometedores en algunos centros europeos. Sin embargo es importante tener en cuenta que, la cirugía convencional en pacientes de riesgo intermedio o bajo se asocia a excelentes resultados en la gran mayoría de los centros.

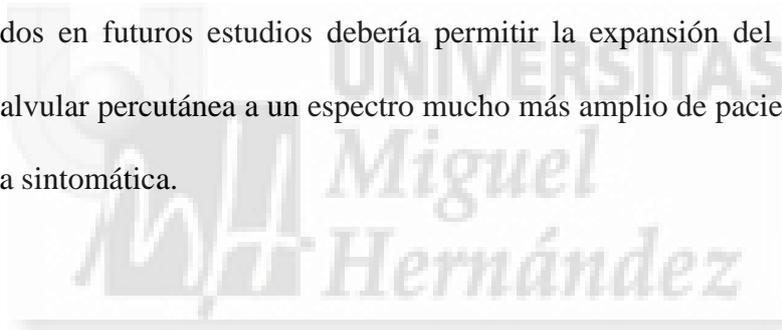
En nuestro estudio puede ser llamativo que, aún con un porcentaje de pacientes con un bajo perfil de riesgo quirúrgico, y por tanto no candidatos a priori del manejo percutáneo, se hayan encontrado unas tasas altas de mortalidad en los pacientes intervenidos mediante cirugía convencional. Sin embargo no hay que olvidar que estas escalas de riesgo no incluyen todos los aspectos a tener en cuenta a la hora de intervenir a un paciente (como el estado nutricional o la presencia de infecciones, etc.) por tanto, aunque puedan parecer muy útiles y sencillas de utilizar no hay que olvidar el importante sesgo que presentan. Otra lectura de nuestros resultados es que en determinados medios, el implante transcatóter podría ser mejor que la cirugía convencional incluso en pacientes con índices de riesgo quirúrgico no muy elevados.

En los próximos años se llevarán a cabo dos estudios aleatorizados *Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation Trial* (SURTAVI) y (PARTNER II) en los que se van a comparar los resultados del implante transcatóter y la cirugía convencional en pacientes con estenosis aórtica sintomática y riesgo quirúrgico intermedio (puntuación STS entre el 4 y el 8%). Estos estudios, probablemente, servirán de respuesta a algunas de las preguntas que actualmente se plantean.

Junto a los ensayos clínicos en marcha sigue siendo importante conocer el resultado de estudios observacionales que reflejen los resultados de la implementación de los distintos tratamientos en la práctica habitual. El estudio PEGASO (*Pronóstico de la Estenosis Grave Aórtica Sintomática del Octogenario*), iniciativa de la Sociedad Española de Cardiología, prospectivo, observacional, multicéntrico y de ámbito nacional, incluye a pacientes de 80 años o más con estenosis aórtica grave sintomática. El estudio PEGASO fue diseñado con el objetivo de conocer el perfil clínico, los condicionantes del tratamiento y el pronóstico de estos pacientes. El registro se llevó a cabo durante un periodo de dos años, entre el 1 de julio de 2008 y el 30 de junio de 2010. Según el estudio PEGASO, la mitad de los pacientes de más de 80 años con estenosis aórtica severa no recibe ningún tipo de tratamiento de sustitución valvular de forma que solo una cuarta parte se trata con cirugía y otra cuarta parte con un tratamiento transcatóter. En casi el 25% de los pacientes el motivo para descartar el tratamiento quirúrgico fue la negativa del paciente o de su familia.

En lo referente al implante transcatóter, en los próximos años deberá mejorarse el proceso de selección de pacientes y reducir algunas de las complicaciones asociadas al procedimiento, como los accidentes cerebrovasculares, las complicaciones vasculares y la insuficiencia aórtica residual moderada-severa.

En la actualidad empiezan a existir datos preliminares prometedores en el tratamiento mediante el implante transcatóter de pacientes con riesgo quirúrgico moderado y en disfunción de prótesis quirúrgicas («válvula dentro de válvula»), así como en el seguimiento a largo plazo de las prótesis transcatóter implantadas. La confirmación de estos resultados en futuros estudios debería permitir la expansión del tratamiento de la sustitución valvular percutánea a un espectro mucho más amplio de pacientes con estenosis aórtica severa sintomática.





CONCLUSIONES

8-CONCLUSIONES

1. El perfil clínico de los pacientes con EAo severa presenta una notable presencia de los factores clásicos de riesgo cardiovascular especialmente hipertensión arterial y dislipemia. La característica clínica más importante es su presentación en edades muy avanzadas, siendo más del 50% de los pacientes octogenarios.
2. Una cuarta parte de los pacientes con estenosis aórtica ingresan en servicios distintos a cardiología. La presencia del antecedente de cardiopatía isquémica, peores valores de función ventricular izquierda y un mayor riesgo quirúrgico son las variables asociadas al ingreso en cardiología.
3. Hasta en un 63% de los pacientes se indica al alta hospitalaria un manejo conservador. La edad más joven, la presencia de síntomas, el haber ingresado en el servicio de cardiología y un mayor gradiente transaórtico medio fueron las variables asociadas a la indicación de sustitución valvular.
4. Según la indicación inicial, la mortalidad al año de seguimiento fue del 73,2% en los pacientes en los que se indicó manejo conservador frente al 26,8% para el grupo de sustitución valvular.
5. La tasa de sustitución valvular final fue del 31,4%. No hubo ningún paciente que finalmente recibiera SVAo percutánea. Según el tratamiento final recibido, la mortalidad fue del 75% para los pacientes manejados conservadoramente frente al 27,3% para el grupo de sustitución valvular.
6. La única variable que se asoció significativamente a una mayor mortalidad en el seguimiento de un año fue el índice de riesgo quirúrgico STS. El realizar cirugía de reemplazo valvular mostró una tendencia no significativa a asociarse a un mejor pronóstico al año.



BIBLIOGRAFÍA

9- BIBLIOGRAFÍA

- (1) Stritzke J, Linsel-Nitschke P, Markus MR et al. Association between degenerative aortic valve disease and long-term exposure to cardiovascular risk factors: results of the longitudinal population-based KORA/MONICA survey. *Eur Heart J* 2009 August;30(16):2044-53.
- (2) Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol* 2001 September 15;88(6):693-5.
- (3) Igual Barceló A, Mestres C-A. Cardiovascular surgery in Spain in the years 2009-2010. Registry of interventions of the Spanish Society of Thoracic-Cardiovascular Surgery (SECTCV). *Cir Cardiovasc* 2012 September 9;19(3):315-28.
- (4) Rosenhek R, Rader F, Loho N et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 2004 September 7;110(10):1291-5.
- (5) Rosenhek R, Baumgartner H. Aortic sclerosis, aortic stenosis and lipid-lowering therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008 March;6(3):385-90.
- (6) Iung B, Cachier A, Baron G et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J* 2005 December;26(24):2714-20.
- (7) Iung B. Management of the elderly patient with aortic stenosis. *Heart* 2008 April;94(4):519-24.
- (8) Bonow RO, Carabello BA, Kanu C et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006 August 1;114(5):e84-231.
- (9) Azpitarte J, Alonso AM, Garcia GF, Gonzalez Santos JM, Pare C, Tello A. [Guidelines of the Spanish Society of Cardiology on valve heart disease]. *Rev Esp Cardiol* 2000 September;53(9):1209-78.
- (10) Freed BH, Sugeng L, Furlong K et al. Reasons for nonadherence to guidelines for aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis and potential solutions. *Am J Cardiol* 2010 May 1;105(9):1339-42.

- (11) Freed BH, Sugeng L, Furlong K et al. Reasons for nonadherence to guidelines for aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis and potential solutions. *Am J Cardiol* 2010 May 1;105(9):1339-42.
- (12) Dare AJ, Veinot JP, Edwards WD, Tazelaar HD, Schaff HV. New observations on the etiology of aortic valve disease: a surgical pathologic study of 236 cases from 1990. *Hum Pathol* 1993 December;24(12):1330-8.
- (13) Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clin Proc* 1987 February;62(2):119-23.
- (14) Gómez-Doblas JJ. Valvulopatías en la mujer: diferencias de sexo en España. *Revista Española de Cardiología* 2008;08(Supl.D):42-8.
- (15) Iung B, Messika-Zeitoun D, Cachier A et al. Actual management of patients with asymptomatic aortic valve disease: how practice fits with guidelines. *Am Heart J* 2007 April;153(4):696-703.
- (16) Iung B, Baron G, Butchart EG et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003 July;24(13):1231-43.
- (17) Tornos P. [New aspects in aortic valve disease]. *Rev Esp Cardiol* 2001;54 Suppl 1:17-21.
- (18) Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005 June 21;111(24):3316-26.
- (19) Guillen LF. [Health and social challenges originated by the aging of the population]. *An R Acad Nac Med (Madr)* 2003;120(1):179-96.
- (20) Ruiz M, Anguita M, de ZR et al. [Characteristics and course of patients over 65 years of age with severe heart failure]. *Rev Esp Cardiol* 1996 April;49(4):253-8.
- (21) Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993 April;21(5):1220-5.
- (22) Pera M, Mestres CA, Pomar JL. [Cardiac surgery in patients over 70. Its incidence and trends in Spain]. *Rev Esp Cardiol* 1994 October;47(10):678-81.
- (23) Roberts WC. Valvular, subvalvular and supra-aortic stenosis: morphologic features. *Cardiovasc Clin* 1973;5(1):97-126.
- (24) Choo SJ, McRae G, Olomon JP et al. Aortic root geometry: pattern of differences between leaflets and sinuses of Valsalva. *J Heart Valve Dis* 1999 July;8(4):407-15.

- (25) Baumgartner H, Otto CM. Aortic stenosis severity: do we need a new concept? *J Am Coll Cardiol* 2009 September 8;54(11):1012-3.
- (26) Fedderly RT, Beekman RH, III. Balloon valvuloplasty for pulmonary valve stenosis. *J Interv Cardiol* 1995 October;8(5):451-61.
- (27) Ortlepp JR, Hoffmann R, Ohme F, Lauscher J, Bleckmann F, Hanrath P. The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis. *Heart* 2001 June;85(6):635-8.
- (28) Roberts WC, Janning KG, Ko JM, Filardo G, Matter GJ. Frequency of Congenitally Bicuspid Aortic Valves in Patients ≥ 80 Years of Age Undergoing Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis (With or Without Aortic Regurgitation) and Implications for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 2012 March 27.
- (29) Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ et al. Second natural history study of congenital heart defects. Quality of life of patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation* 1993 February;87(2 Suppl):I52-I65.
- (30) Roberts WC. Anatomically isolated aortic valvular disease. The case against its being of rheumatic etiology. *Am J Med* 1970 August;49(2):151-9.
- (31) Vahanian A, Baumgartner H, Bax J et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007 January;28(2):230-68.
- (32) Iung B, Baron G, Tornos P, Gohlke-Barwolf C, Butchart EG, Vahanian A. Valvular heart disease in the community: a European experience. *Curr Probl Cardiol* 2007 November;32(11):609-61.
- (33) Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997 March 1;29(3):630-4.
- (34) Owens DS, Katz R, Johnson E et al. Interaction of age with lipoproteins as predictors of aortic valve calcification in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2008 June 9;168(11):1200-7.
- (35) Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation* 2005 February 22;111(7):920-5.
- (36) Strickberger SA, Schulman SP, Hutchins GM. Association of Paget's disease of bone with calcific aortic valve disease. *Am J Med* 1987 May;82(5):953-6.

- (37) Paolo Raggi ABCGEFCRGABaPM. All-cause Mortality in Hemodialysis Patients with Heart Valve Calcification. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2013;(6):1990-5.
- (38) Maher ER, Young G, Smyth-Walsh B, Pugh S, Curtis JR. Aortic and mitral valve calcification in patients with end-stage renal disease. *Lancet* 1987 October 17;2(8564):875-7.
- (39) Bosse Y, Mathieu P, Pibarot P. Genomics: the next step to elucidate the etiology of calcific aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2008 April 8;51(14):1327-36.
- (40) Ortlepp JR, Schmitz F, Mevissen V et al. The amount of calcium-deficient hexagonal hydroxyapatite in aortic valves is influenced by gender and associated with genetic polymorphisms in patients with severe calcific aortic stenosis. *Eur Heart J* 2004 March;25(6):514-22.
- (41) Avakian SD, nnicchino-Bizzacchi JM, Grinberg M, Ramires JA, Mansura AP. Apolipoproteins AI, B, and E polymorphisms in severe aortic valve stenosis. *Clin Genet* 2001 November;60(5):381-4.
- (42) Novaro GM, Sachar R, Pearce GL, Sprecher DL, Griffin BP. Association between apolipoprotein E alleles and calcific valvular heart disease. *Circulation* 2003 October 14;108(15):1804-8.
- (43) Fernandez B, Duran AC, Fernandez-Gallego T et al. Bicuspid aortic valves with different spatial orientations of the leaflets are distinct etiological entities. *J Am Coll Cardiol* 2009 December 8;54(24):2312-8.
- (44) Deck JD. Endothelial cell orientation on aortic valve leaflets. *Cardiovasc Res* 1986 October;20(10):760-7.
- (45) Clark RE, Sutera SP. Methods of design of leaflet valvular prostheses. I. Stresses in the mitral valve leaflets in health and disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973 June;65(6):890-6.
- (46) Thubrikar MJ, Nolan SP, Aouad J, Deck JD. Stress sharing between the sinus and leaflets of canine aortic valve. *Ann Thorac Surg* 1986 October;42(4):434-40.
- (47) Beppu S, Suzuki S, Matsuda H, Ohmori F, Nagata S, Miyatake K. Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 1993 February 1;71(4):322-7.
- (48) Goldbarg SH, Elmariah S, Miller MA, Fuster V. Insights into degenerative aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2007 September 25;50(13):1205-13.
- (49) Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis.

- Histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994 August;90(2):844-53.
- (50) O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996 April;16(4):523-32.
- (51) Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999 May;19(5):1218-22.
- (52) Wallby L, Janerot-Sjoberg B, Steffensen T, Broqvist M. T lymphocyte infiltration in non-rheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves. *Heart* 2002 October;88(4):348-51.
- (53) Ghaisas NK, Foley JB, O'Briain DS, Crean P, Kelleher D, Walsh M. Adhesion molecules in nonrheumatic aortic valve disease: endothelial expression, serum levels and effects of valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2000 December;36(7):2257-62.
- (54) Jian B, Narula N, Li QY, Mohler ER, III, Levy RJ. Progression of aortic valve stenosis: TGF-beta1 is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve interstitial cell calcification via apoptosis. *Ann Thorac Surg* 2003 February;75(2):457-65.
- (55) O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002 October 22;106(17):2224-30.
- (56) Weiss RM, Ohashi M, Miller JD, Young SG, Heistad DD. Calcific aortic valve stenosis in old hypercholesterolemic mice. *Circulation* 2006 November 7;114(19):2065-9.
- (57) Warren BA, Yong JL. Calcification of the aortic valve: its progression and grading. *Pathology* 1997 November;29(4):360-8.
- (58) O'Brien JR, Etherington MD, Brant J, Watkins J. Decreased platelet function in aortic valve stenosis: high shear platelet activation then inactivation. *Br Heart J* 1995 December;74(6):641-4.
- (59) Mohler ER, Sheridan MJ, Nichols R, Harvey WP, Waller BF. Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors--a causal relationship? A clinical morphologic study. *Clin Cardiol* 1991 December;14(12):995-9.
- (60) Mohler ER, III, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001 March 20;103(11):1522-8.

- (61) Ruel M, Masters RG, Rubens FD et al. Late incidence and determinants of stroke after aortic and mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2004 July;78(1):77-83.
- (62) David TE, Ivanov J. Is degenerative calcification of the native aortic valve similar to calcification of bioprosthetic heart valves? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 October;126(4):939-41.
- (63) Roberts WC, Ko JM. Relation of weights of operatively excised stenotic aortic valves to preoperative transvalvular peak systolic pressure gradients and to calculated aortic valve areas. *J Am Coll Cardiol* 2004 November 2;44(9):1847-55.
- (64) Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997 March 1;29(3):630-4.
- (65) Vollebergh FE, Becker AE. Minor congenital variations of cusp size in tricuspid aortic valves. Possible link with isolated aortic stenosis. *Br Heart J* 1977 September;39(9):1006-11.
- (66) Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet* 2009 March 14;373(9667):956-66.
- (67) Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975 July;56(1):56-64.
- (68) Rogers JH, Tamirisa P, Kovacs A et al. RGS4 causes increased mortality and reduced cardiac hypertrophy in response to pressure overload. *J Clin Invest* 1999 September;104(5):567-76.
- (69) Bartunek J, Dempsey S, Weinberg EO et al. Chronic L-arginine treatment increases cardiac cyclic guanosine 5'-monophosphate in rats with aortic stenosis: effects on left ventricular mass and beta-adrenergic contractile reserve. *J Am Coll Cardiol* 1998 August;32(2):528-35.
- (70) Kupari M, Eriksson S, Turto H, Lommi J, Pettersson K. Leakage of cardiac troponin I in aortic valve stenosis. *J Intern Med* 2005 September;258(3):231-7.
- (71) Buermans HP, Paulus WJ. Iconoclasts topple adaptive myocardial hypertrophy in aortic stenosis. *Eur Heart J* 2005 September;26(17):1697-9.
- (72) Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990 May 31;322(22):1561-6.
- (73) Marcus ML, Doty DB, Hiratzka LF, Wright CB, Eastham CL. Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N Engl J Med* 1982 November 25;307(22):1362-6.

- (74) Breisch EA, Bove AA, Phillips SJ. Myocardial morphometrics in pressure overload left ventricular hypertrophy and regression. *Cardiovasc Res* 1980 March;14(3):161-8.
- (75) Rajappan K, Rimoldi OE, Camici PG, Bellenger NG, Pennell DJ, Sheridan DJ. Functional changes in coronary microcirculation after valve replacement in patients with aortic stenosis. *Circulation* 2003 July 1;107(25):3170-5.
- (76) Gould KL, Carabello BA. Why angina in aortic stenosis with normal coronary arteriograms? *Circulation* 2003 July 1;107(25):3121-3.
- (77) Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002 March 19;105(11):1387-93.
- (78) Hess OM, Villari B, Krayenbuehl HP. Diastolic dysfunction in aortic stenosis. *Circulation* 1993 May;87(5 Suppl):IV73-IV76.
- (79) Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Nanna M. Prognosis of congestive heart failure in patients aged > or = 62 years with unoperated severe valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1993 October 1;72(11):846-8.
- (80) Nakano K, Corin WJ, Spann JF, Jr., Biederman RW, Denslow S, Carabello BA. Abnormal subendocardial blood flow in pressure overload hypertrophy is associated with pacing-induced subendocardial dysfunction. *Circ Res* 1989 December;65(6):1555-64.
- (81) Olivetti G, Abbi R, Quaini F et al. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med* 1997 April 17;336(16):1131-41.
- (82) Hein S, Arnon E, Kostin S et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation* 2003 February 25;107(7):984-91.
- (83) Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway. *Circulation* 1998 September 29;98(13):1329-34.
- (84) Tsutsui H, Ishihara K, Cooper G. Cytoskeletal role in the contractile dysfunction of hypertrophied myocardium. *Science* 1993 April 30;260(5108):682-7.
- (85) Ramaraj R, Sorrell VL. Degenerative aortic stenosis. *BMJ* 2008 March 8;336(7643):550-5.
- (86) Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 2005 June 21;111(24):3290-5.

- (87) Gould KL. Why angina pectoris in aortic stenosis. *Circulation* 1997 February 18;95(4):790-2.
- (88) Munt B, Legget ME, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Fujioka M, Otto CM. Physical examination in valvular aortic stenosis: correlation with stenosis severity and prediction of clinical outcome. *Am Heart J* 1999 February;137(2):298-306.
- (89) Carabello BA. Evaluation and management of patients with aortic stenosis. *Circulation* 2002 April 16;105(15):1746-50.
- (90) Otto CM, Burwash IG, Legget ME et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997 May 6;95(9):2262-70.
- (91) Otto CM PA. Valvular stenosis: diagnosis, quantitation, and clinical approach. In: Otto CM PA, editor. *Textbook of clinical echocardiography*. 1995 ed. Philadelphia: 2013. p. 209-42.
- (92) Lombard JT, Selzer A. Valvular aortic stenosis. A clinical and hemodynamic profile of patients. *Ann Intern Med* 1987 February;106(2):292-8.
- (93) Okura H, Yoshida K, Hozumi T, Akasaka T, Yoshikawa J. Planimetry and transthoracic two-dimensional echocardiography in noninvasive assessment of aortic valve area in patients with valvular aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1997 September;30(3):753-9.
- (94) Garcia D, Kadem L, Savery D, Pibarot P, Durand LG. Analytical modeling of the instantaneous maximal transvalvular pressure gradient in aortic stenosis. *J Biomech* 2006;39(16):3036-44.
- (95) Barasch E, Fan D, Chukwu EO et al. Severe isolated aortic stenosis with normal left ventricular systolic function and low transvalvular gradients: pathophysiologic and prognostic insights. *J Heart Valve Dis* 2008 January;17(1):81-8.
- (96) Jander N, Minners J, Holme I et al. Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation* 2011 March 1;123(8):887-95.
- (97) Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ, Jander N. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2008 April;29(8):1043-8.
- (98) 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 June 5;115(22):2856-64.

- (99) Dumesnil JG, Pibarot P, Carabello B. Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment. *Eur Heart J* 2010 February;31(3):281-9.
- (100) Otto CM. Valvular aortic stenosis: which measure of severity is best? *Am Heart J* 1998 December;136(6):940-2.
- (101) Kume T, Kawamoto T, Akasaka T et al. Rate of progression of valvular aortic stenosis in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2006 July;19(7):914-8.
- (102) Beppu S, Suzuki S, Matsuda H, Ohmori F, Nagata S, Miyatake K. Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 1993 February 1;71(4):322-7.
- (103) Rosenhek R, Binder T, Porenta G et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000 August 31;343(9):611-7.
- (104) Faggiano P, Antonini-Canterin F, Erlicher A et al. Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2003 January 1;91(1):99-101.
- (105) Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012 October;42(4):S1-S44.
- (106) Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2006 August 1;48(3):e1-148.
- (107) Oh JK, Taliencio CP, Holmes DR, Jr. et al. Prediction of the severity of aortic stenosis by Doppler aortic valve area determination: prospective Doppler-catheterization correlation in 100 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988 June;11(6):1227-34.
- (108) Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006 June 6;47(11):2141-51.
- (109) Gorlin R, McMILLAN IK, MEDD WE, MATTHEWS MB, DALEY R. Dynamics of the circulation in aortic valvular disease. *Am J Med* 1955 June;18(6):855-70.

- (110) Folland ED, Parisi AF, Carbone C. Is peripheral arterial pressure a satisfactory substitute for ascending aortic pressure when measuring aortic valve gradients? *J Am Coll Cardiol* 1984 December;4(6):1207-12.
- (111) Assey ME, Zile MR, Usher BW, Karavan MP, Carabello BA. Effect of catheter positioning on the variability of measured gradient in aortic stenosis. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993 December;30(4):287-92.
- (112) Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J* 2005 July;26(13):1309-13.
- (113) Maganti K, Rigolin VH, Sarano ME, Bonow RO. Valvular heart disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2010 May;85(5):483-500.
- (114) Chambers J. Aortic stenosis. *BMJ* 2005 April 9;330(7495):801-2.
- (115) Chambers JB. Aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr* 2009 January;10(1):i11-i19.
- (116) John AS, Dill T, Brandt RR et al. Magnetic resonance to assess the aortic valve area in aortic stenosis: how does it compare to current diagnostic standards? *J Am Coll Cardiol* 2003 August 6;42(3):519-26.
- (117) Messika-Zeitoun D, Aubry MC, Detaint D et al. Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2004 July 20;110(3):356-62.
- (118) Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008 September 23;52(13):e1-142.
- (119) Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I et al. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2001 September;38(3):827-34.
- (120) Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 2003 May 6;107(17):2181-4.
- (121) Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. *J Am Coll Cardiol* 2002 November 20;40(10):1723-30.

- (122) O'Brien KD, Zhao XQ, Shavelle DM et al. Hemodynamic effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with mild to moderate aortic stenosis and preserved left ventricular function. *J Investig Med* 2004 April;52(3):185-91.
- (123) Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Association of valvular aortic stenosis with symptomatic peripheral arterial disease in older persons. *Am J Cardiol* 2001 November 1;88(9):1046-7.
- (124) Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL et al. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007 February 6;49(5):554-61.
- (125) Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005 June 9;352(23):2389-97.
- (126) Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008 September 25;359(13):1343-56.
- (127) Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol* 2001 September 15;88(6):693-5.
- (128) Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005 June 9;352(23):2389-97.
- (129) Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008 September 25;359(13):1343-56.
- (130) Rosenhek R, Binder T, Porenta G et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000 August 31;343(9):611-7.
- (131) Rajamannan NM, Otto CM. Targeted therapy to prevent progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2004 September 7;110(10):1180-2.
- (132) Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2001 October 30;104(18):2205-9.
- (133) Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006 April 5;295(13):1556-65.
- (134) Chan KL, Teo K, Tam J, Dumesnil JG. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized trial to assess the effect of cholesterol lowering on

- the progression of aortic stenosis: the Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Am Heart J* 2007 June;153(6):925-31.
- (135) Pedersen TR. Intensive lipid-lowering therapy for patients with aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2008 December 1;102(11):1571-6.
- (136) Friedrich SP, Lorell BH, Rousseau MF et al. Intracardiac angiotensin-converting enzyme inhibition improves diastolic function in patients with left ventricular hypertrophy due to aortic stenosis. *Circulation* 1994 December;90(6):2761-71.
- (137) Martinez SC, Henne O, Arceo A et al. [Hemodynamic effects of oral captopril in patients with critical aortic stenosis]. *Arch Inst Cardiol Mex* 1996 July;66(4):322-30.
- (138) Eltchaninoff H, Tron C, Cribier A. Percutaneous implantation of aortic valve prosthesis in patients with calcific aortic stenosis: technical aspects. *J Interv Cardiol* 2003 December;16(6):515-21.
- (139) Eltchaninoff H, Tron C, Cribier A. Percutaneous implantation of aortic valve prosthesis in patients with calcific aortic stenosis: technical aspects. *J Interv Cardiol* 2003 December;16(6):515-21.
- (140) Fuster V. [Inoperable valve disease: should percutaneous valve replacement be an option?]. *Rev Esp Cardiol* 2006 November;59 Suppl 3:2-9.
- (141) Kalavrouziotis D, Li D, Buth KJ, Legare JF. The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) is not appropriate for withholding surgery in high-risk patients with aortic stenosis: a retrospective cohort study. *J Cardiothorac Surg* 2009;4:32.
- (142) Bessou JP, Bouchart F, Angha S et al. [Aortic valve replacement in patients over 80 years of age. Short- and medium-term results in 140 patients]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1999 November;92(11):1439-46.
- (143) Vasques F, Messori A, Lucenteforte E, Biancari F. Immediate and late outcome of patients aged 80 years and older undergoing isolated aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 48 studies. *Am Heart J* 2012 March;163(3):477-85.
- (144) Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JA, 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 January;137(1):82-90.
- (145) Di EM, Fortuna D, De PR et al. Aortic valve replacement: results and predictors of mortality from a contemporary series of 2256 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011 April;141(4):940-7.

- (146) Del Valle-Fernandez R, Ruiz CE. Transcatheter heart valves for the treatment of aortic stenosis: state-of-the-art. *Minerva Cardioangiol* 2008 October;56(5):543-56.
- (147) Del Valle-Fernandez R, Martinez CA, Ruiz CE. Transcatheter aortic valve implantation. *Cardiol Clin* 2010 February;28(1):155-68.
- (148) Webb JG, Lichtenstein S. Transcatheter percutaneous and transapical aortic valve replacement. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2007;19(4):304-10.
- (149) Smith CR, Leon MB, Mack MJ et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011 June 9;364(23):2187-98.
- (150) Vahanian A, Alfieri OR, Al-Attar N et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg* 2008 July;34(1):1-8.
- (151) Martinez-Selles M, Datino T, az-Castro O, Lopez-Palop R. Actualización en cardiología geriátrica. *Rev Esp Cardiol* 2010 January;63 Suppl 1:17-28.
- (152) Van BH, Neyt M. What is the evidence in favor of percutaneous aortic valve insertion? *Am J Cardiol* 2009 February 15;103(4):575.
- (153) Buellesfeld L, Gerckens U, Grube E. Percutaneous implantation of the first repositionable aortic valve prosthesis in a patient with severe aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008 April 1;71(5):579-84.
- (154) Rodes-Cabau J, Webb JG, Cheung A et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation for the Treatment of Severe Symptomatic Aortic Stenosis in Patients at Very High or Prohibitive Surgical Risk Acute and Late Outcomes of the Multicenter Canadian Experience. *J Am Coll Cardiol* 2010 March 16;55(11):1080-90.
- (155) Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010 January 5;121(1):151-6.
- (156) Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968 July;38(1 Suppl):61-7.
- (157) WOOD P. Aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1958 May;1(5):553-71.
- (158) 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 December;82(6):2111-5.

- (159) Iung B, Vahanian A. Valvular heart diseases in elderly people. *Lancet* 2006 September 16;368(9540):969-71.
- (160) Schueler R, Hammerstingl C, Sinning JM, Nickenig G, Omran H. Prognosis of octogenarians with severe aortic valve stenosis at high risk for cardiovascular surgery. *Heart* 2010 November;96(22):1831-6.
- (161) Chitsaz S, Jaussaud N, Chau E et al. Operative risks and survival in veterans with severe aortic stenosis: surgery versus medical therapy. *Ann Thorac Surg* 2011 September;92(3):866-72.
- (162) Taboada M, Sobrino JA, Mate I et al. [Aortic valvulopathy and coronary disease. Prospective study of 100 cases]. *Rev Esp Cardiol* 1981;34(5):357-60.
- (163) Olofsson BO, Bjerle P, Aberg T, Osterman G, Jacobsson KA. Prevalence of coronary artery disease in patients with valvular heart disease. *Acta Med Scand* 1985;218(4):365-71.
- (164) Mautner GC, Roberts WC. Reported frequency of coronary arterial narrowing by angiogram in patients with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1992 August 15;70(4):539-40.
- (165) Mautner GC, Roberts WC. Reported frequency of coronary arterial narrowing by angiogram in patients with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1992 August 15;70(4):539-40.
- (166) Mullany CJ, Elveback LR, FRYE RL et al. Coronary artery disease and its management: influence on survival in patients undergoing aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1987 July;10(1):66-72.
- (167) Carabello BA, Green LH, Grossman W, Cohn LH, Koster JK, Collins JJ, Jr. Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure. *Circulation* 1980 July;62(1):42-8.
- (168) Ross J, Jr. Afterload mismatch in aortic and mitral valve disease: implications for surgical therapy. *J Am Coll Cardiol* 1985 April;5(4):811-26.
- (169) Azpitarte AJ. [Valvulopathy (VI). When should a patient with aortic valve stenosis be surgically treated?]. *Rev Esp Cardiol* 1990 March;43(3):177-88.
- (170) Olsen MH, Wachtell K, Bella JN et al. Aortic valve sclerosis relates to cardiovascular events in patients with hypertension (a LIFE substudy). *Am J Cardiol* 2005 January 1;95(1):132-6.
- (171) Taylor HA, Jr., Clark BL, Garrison RJ et al. Relation of aortic valve sclerosis to risk of coronary heart disease in African-Americans. *Am J Cardiol* 2005 February 1;95(3):401-4.

- (172) Rosenhek R, Klaar U, Schemper M et al. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J* 2004 February;25(3):199-205.
- (173) Monin JL, Lancellotti P, Monchi M et al. Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Circulation* 2009 July 7;120(1):69-75.
- (174) Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E et al. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart* 2011 February;97(4):301-7.
- (175) Piper C, Bergemann R, Schulte HD, Koerfer R, Horstkotte D. Can progression of valvar aortic stenosis be predicted accurately? *Ann Thorac Surg* 2003 September;76(3):676-80.
- (176) Amato MC, Moffa PJ, Werner KE, Ramires JA. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart* 2001 October;86(4):381-6.
- (177) 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 March;11(2):204-9.
- (178) Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J* 2005 July;26(13):1309-13.
- (179) Ennezat PV, Marechaux S, Iung B, Chauvel C, Lejemtel TH, Pibarot P. Exercise testing and exercise stress echocardiography in asymptomatic aortic valve stenosis. *Heart* 2008 September 23.
- (180) Marechaux S, Hachicha Z, Bellouin A et al. Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2010 June;31(11):1390-7.
- (181) 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 August 30;112(9 Suppl):I377-I382.
- (182) Skowasch D, Schrepf S, Preusse CJ et al. Tissue resident C reactive protein in degenerative aortic valves: correlation with serum C reactive protein concentrations and modification by statins. *Heart* 2006 April;92(4):495-8.
- (183) Sanchez PL, Santos JL, Kaski JC et al. Relation of circulating C-reactive protein to progression of aortic valve stenosis. *Am J Cardiol* 2006 January 1;97(1):90-3.
- (184) Novaro GM, Katz R, Aviles RJ et al. Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2007 November 13;50(20):1992-8.

- (185) Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000 May;35(6):1535-42.
- (186) Liuzzo JP, Shin YT, Lucariello R et al. Triple valve repair for rheumatic heart disease. *J Card Surg* 2005 July;20(4):358-63.
- (187) Okura H, Asawa K, Kubo T et al. Impact of statin therapy on systemic inflammation, left ventricular systolic and diastolic function and prognosis in low risk ischemic heart disease patients without history of congestive heart failure. *Intern Med* 2007;46(17):1337-43.
- (188) Bergler-Klein J. Natriuretic peptides in the management of aortic stenosis. *Curr Cardiol Rep* 2009 March;11(2):85-93.
- (189) Weber M, Hausen M, Arnold R et al. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for conservatively and surgically treated patients with aortic valve stenosis. *Heart* 2006 November;92(11):1639-44.
- (190) Tsutamoto T, Wada A, Sakai H et al. Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006 February 7;47(3):582-6.
- (191) Horwich TB, Hamilton MA, Fonarow GC. B-type natriuretic peptide levels in obese patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006 January 3;47(1):85-90.
- (192) Weber M, Arnold R, Rau M et al. Relation of N-terminal pro B-type natriuretic peptide to progression of aortic valve disease. *Eur Heart J* 2005 May;26(10):1023-30.
- (193) Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002 September 4;40(5):976-82.
- (194) Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *Am Heart J* 2005 April;149(4):744-50.
- (195) McKie PM, Burnett JC, Jr. B-type natriuretic peptide as a biomarker beyond heart failure: speculations and opportunities. *Mayo Clin Proc* 2005 August;80(8):1029-36.
- (196) Sabet HY, Edwards WD, Tazelaar HD, Daly RC. Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a

- literature review of 2,715 additional cases. *Mayo Clin Proc* 1999 January;74(1):14-26.
- (197) Carroll JD, Carroll EP, Feldman T et al. Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. *Circulation* 1992 October;86(4):1099-107.
- (198) Brandrup-Wogensen G, Berggren H, Hartford M, Hjalmarson A, Karlsson T, Herlitz J. Female sex is associated with increased mortality and morbidity early, but not late, after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 1996 September;17(9):1426-31.
- (199) Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 2003 May;24(9):881-2.
- (200) Rankin JS, Hammill BG, Ferguson TB, Jr. et al. Determinants of operative mortality in valvular heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006 March;131(3):547-57.
- (201) Rosenhek R, Maurer G, Baumgartner H. Should early elective surgery be performed in patients with severe but asymptomatic aortic stenosis? *Eur Heart J* 2002 September;23(18):1417-21.
- (202) Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 1988 April;9 Suppl E:57-64.
- (203) Frank S, Johnson A, Ross J, Jr. Natural history of valvular aortic stenosis. *Br Heart J* 1973 January;35(1):41-6.
- (204) Frank S, Johnson A, Ross J, Jr. Natural history of valvular aortic stenosis. *Br Heart J* 1973 January;35(1):41-6.
- (205) Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008 October 7;118(15):e523-e661.
- (206) Vahanian A, Baumgartner H, Bax J et al. Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease. *Revista Española de Cardiología* 2007;60(06):625.
- (207) Kitai T, Honda S, Okada Y et al. Clinical outcomes in non-surgically managed patients with very severe versus severe aortic stenosis. *Heart* 2011 December;97(24):2029-32.

- (208) Bach DS, Cimino N, Deeb GM. Unoperated patients with severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007 November 13;50(20):2018-9.
- (209) Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2000 October;36(4):1152-8.
- (210) Omar RZ, Ambler G, Royston P, Eliahoo J, Taylor KM. Cardiac surgery risk modeling for mortality: a review of current practice and suggestions for improvement. *Ann Thorac Surg* 2004 June;77(6):2232-7.
- (211) Lund O. Preoperative risk evaluation and stratification of long-term survival after valve replacement for aortic stenosis. Reasons for earlier operative intervention. *Circulation* 1990 July;82(1):124-39.
- (212) Iung B, Messika-Zeitoun D, Cachier A et al. Actual management of patients with asymptomatic aortic valve disease: how practice fits with guidelines. *Am Heart J* 2007 April;153(4):696-703.
- (213) Iung B. Management of asymptomatic aortic stenosis. *Heart* 2011 February;97(3):253-9.
- (214) Kang DH, Park SJ, Rim JH et al. Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010 April 6;121(13):1502-9.
- (215) Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium and phosphorus, diabetes mellitus, aortic valve stenosis and history of systemic hypertension with presence or absence of mitral anular calcium in persons older than 62 years in a long-term health care facility. *Am J Cardiol* 1987 February 1;59(4):381-2.
- (216) Aronow WS. Valvular aortic stenosis in the elderly. *Cardiol Rev* 2007 September;15(5):217-25.
- (217) Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 1988 April;9 Suppl E:57-64.
- (218) Turina J, Hess O, Sepulcri F, Krayenbuehl HP. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J* 1987 May;8(5):471-83.
- (219) Lindblom D. Long-term clinical results after aortic valve replacement with the Bjork-Shiley prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988 April;95(4):658-67.
- (220) Bouma BJ, van den Brink RB, van der Meulen JH et al. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. *Heart* 1999 August;82(2):143-8.

- (221) Iivanainen AM, Lindroos M, Tilvis R, Heikkila J, Kupari M. Natural history of aortic valve stenosis of varying severity in the elderly. *Am J Cardiol* 1996 July 1;78(1):97-101.
- (222) Melby SJ, Zierer A, Kaiser SP et al. Aortic valve replacement in octogenarians: risk factors for early and late mortality. *Ann Thorac Surg* 2007 May;83(5):1651-6.
- (223) Olsson M, Granstrom L, Lindblom D, Rosenqvist M, Ryden L. Aortic valve replacement in octogenarians with aortic stenosis: a case-control study. *J Am Coll Cardiol* 1992 December;20(7):1512-6.
- (224) Martinez-Selles M, Hortal J, Barrio JM, Ruiz M, Bueno H. Treatment and outcomes of severe cardiac disease with surgical indication in very old patients. *Int J Cardiol* 2007 June 25;119(1):15-20.
- (225) Martinez-Selles M. [Aortic valve replacement: the answer to aortic stenosis epidemic in the elderly?]. *Med Clin (Barc)* 2010 February 6;134(3):114-5.
- (226) Gilbert T, Orr W, Banning AP. Surgery for aortic stenosis in severely symptomatic patients older than 80 years: experience in a single UK centre. *Heart* 1999 August;82(2):138-42.
- (227) Kolh P, Lahaye L, Gerard P, Limet R. Aortic valve replacement in the octogenarians: perioperative outcome and clinical follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999 July;16(1):68-73.
- (228) Martinez-Selles M, Lopez-Palop R, Datino T, Banuelos C. [Update on geriatric cardiology]. *Rev Esp Cardiol* 2009 January;62 Suppl 1:53-66.
- (229) Bekerredjian R, Krumdorf U, Chorianopoulos E et al. Usefulness of percutaneous aortic valve implantation to improve quality of life in patients >80 years of age. *Am J Cardiol* 2010 December 15;106(12):1777-81.
- (230) Ferreira-Gonzalez I, Pinar-Sopena J, Ribera A et al. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: a population-based study in a Mediterranean area. *Eur J Prev Cardiol* 2012 June 7.
- (231) Agarwal A, Kini AS, Attanti S et al. Results of repeat balloon valvuloplasty for treatment of aortic stenosis in patients aged 59 to 104 years. *Am J Cardiol* 2005 January 1;95(1):43-7.
- (232) Tornos P. [Valvular heart disease in women]. *Rev Esp Cardiol* 2006 August;59(8):832-6.
- (233) Wierzbicki A, Shetty C. Aortic stenosis: an atherosclerotic disease? *J Heart Valve Dis* 1999 July;8(4):416-23.

- (234) Ngo MV, Gottdiener JS, Fletcher RD, Fernicola DJ, Gersh BJ. Smoking and obesity are associated with the progression of aortic stenosis. *Am J Geriatr Cardiol* 2001 March;10(2):86-90.
- (235) Katz R, Wong ND, Kronmal R et al. Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation* 2006 May 2;113(17):2113-9.
- (236) Natorska J, Wypasek E, Grudzien G et al. Does Diabetes Accelerate the Progression of Aortic Stenosis through Enhanced Inflammatory Response within Aortic valves? *Inflammation* 2012 June;35(3):834-40.
- (237) Lindroos M, Kupari M, Valvanne J, Strandberg T, Heikkila J, Tilvis R. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J* 1994 July;15(7):865-70.
- (238) Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999 July 15;341(3):142-7.
- (239) Kearney L, Ord M, Buxton B et al. Usefulness of the Charlson co-morbidity index to predict outcomes in patients >60 years old with aortic stenosis during 18 years of follow-up. *Am J Cardiol* 2012 September 1;110(5):695-701.
- (240) Lunney JR, Lynn J, Foley DJ, Lipson S, Guralnik JM. Patterns of functional decline at the end of life. *JAMA* 2003 May 14;289(18):2387-92.
- (241) Garcia CA, Muniz GJ, Sesma SP, Castro BA. [Use of diagnostic and therapeutic resources in patients hospitalized for heart failure: influence of admission ward type (INCARGAL Study)]. *Rev Esp Cardiol* 2003 January;56(1):49-56.
- (242) Philbin EF, Jenkins PL. Differences between patients with heart failure treated by cardiologists, internists, family physicians, and other physicians: analysis of a large, statewide database. *Am Heart J* 2000 March;139(3):491-6.
- (243) Edep ME, Shah NB, Tateo IM, Massie BM. Differences between primary care physicians and cardiologists in management of congestive heart failure: relation to practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1997 August;30(2):518-26.
- (244) Reis SE, Holubkov R, Edmundowicz D et al. Treatment of patients admitted to the hospital with congestive heart failure: specialty-related disparities in practice patterns and outcomes. *J Am Coll Cardiol* 1997 September;30(3):733-8.
- (245) Calenda P, Jain P, Smith LG. Utilization of echocardiography by internists and cardiologists: a comparative study. *Am J Med* 1996 December;101(6):584-91.
- (246) Alloggiamento T, Cummings SR, Redberg RF. Do cardiologists and general internists differ in testing and treating patients with aortic stenosis or mitral

- regurgitation? A preliminary study with editorial perspective. *Am Heart J* 1999 April;137(4 Pt 1):596-600.
- (247) Avanzas P, Munoz-Garcia AJ, Segura J et al. Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding aortic valve prosthesis in patients with severe aortic stenosis: early experience in Spain. *Rev Esp Cardiol* 2010 February;63(2):141-8.
- (248) Basraon J, Chandrashekhar YS, John R et al. Comparison of risk scores to estimate perioperative mortality in aortic valve replacement surgery. *Ann Thorac Surg* 2011 August;92(2):535-40.
- (249) Kvidal P, Bergstrom R, Malm T, Stahle E. Long-term follow-up of morbidity and mortality after aortic valve replacement with a mechanical valve prosthesis. *Eur Heart J* 2000 July;21(13):1099-111.
- (250) Braunwald E. On the natural history of severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990 April;15(5):1018-20.
- (251) Pibarot P, Dumesnil JG. Aortic stenosis: look globally, think globally. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009 April;2(4):400-3.
- (252) Diaz JF, de La Torre JM, Sabate M, Goicolea J. Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 21st official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2011). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012 December;65(12):1106-16.
- (253) Diaz JF, de La Torre JM, Sabate M, Goicolea J. [Spanish cardiac catheterization and coronary intervention registry. 20th official report of the spanish society of cardiology working group on cardiac catheterization and interventional cardiology (1990-2010)]. *Rev Esp Cardiol* 2011 November;64(11):1012-22.