

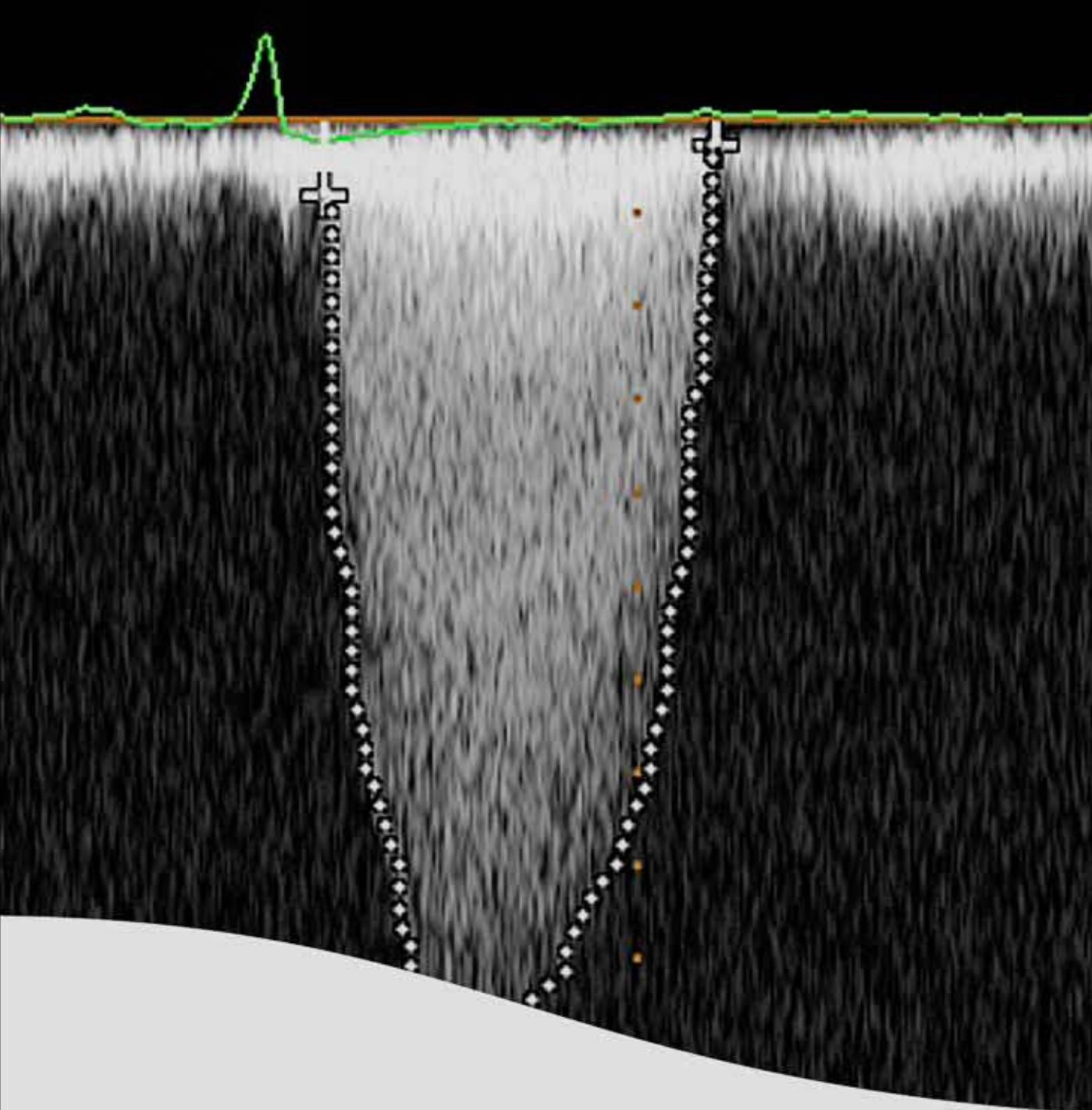


Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



FACTORS PREDICTIUS D'ESDEVENIMENTS EN PACIENTS AMB ESTENOSI VALVULAR AÒRTICA SEVERA ASIMPTOMÀTICA

Tesi Doctoral

Elena Ferrer Sistach

Juny 2020

TESI DOCTORAL

**FACTORS PREDICTIUS D'ESDEVENIMENTS EN PACIENTS AMB ESTENOSI
VALVULAR AÒRTICA SEVERA ASIMPTOMÀTICA**

Elena Ferrer Sistach

Programa de doctorat en Medicina

Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

2020

Directors de Tesi: Antoni Bayés Genís / Josep Lupón Rosés

Tutor de Tesi: Antoni Bayés Genís



AGRAÏMENTS

Aquesta tesi la vull dedicar als meus pares, les dues persones que m'han transmès els valors per intentar saber què és important en cada moment de la vida.

Fruit d'anys de treball, finalitzo aquesta tesi doctoral. Sense el recolzament dels meus dos directors no hagués estat possible.

El meu primer i més sincer agraïment al Dr. Josep Lupón per la seva ajuda i paciència infinita. El seu recolzament en l'anàlisi de les dades i la seva interpretació han estat el puntal clau per poder publicar els diferents articles associats a la tesi. Moltes hores dedicades per part seva sempre amb motivació i professionalitat. Així mateix, la confiança que m'ha transmès en la feina que he realitzat durant aquests anys, m'ha ajudat a no defallir en moments d'esgotament.

Al Dr. Toni Bayés-Genís li vull agrair la confiança que dipositada en mi quan fa 10 anys li vaig sol·licitar iniciar una consulta monogràfica de malalties Valvulars ja que sense aquest projecte assistencial tota la feina acadèmica que ha sorgit posteriorment no hagués estat possible. Des de primer moment, va creure en la idea i em va facilitar els mitjans per dur a terme el projecte i alhora em va animar a no només realitzar una bona feina assistencial vers als pacients sinó a idear projectes d'investigació i recerca que han portat a poder realitzar aquesta tesi doctoral. Els seus consells i les seves idees han estat durant aquests anys de gran ajuda tant per aconseguir l'any 2014 la Beca de la Societat Catalana de Cardiologia que va ser el punt inicial d'aquesta tesi doctoral com per poder desenvolupar aquesta tesi i publicar els diferents articles relacionats.

Vull agrair el recolzament dels meus companys de Gabinet d'imatge, Drs. Jorge López-Ayerbe, Nuria Vallejo, Francisco Gual, Albert Teis i Gladys Juncà i a la Mónica Guitart (infermera, tècnica d'ecocardiografia). Només puc dir que he rebut d'ells tota l'ajuda per poder realitzar el seguiment assistencial clínic i ecocardiogràfic dels pacients durant aquests anys. Vull agrair l'ajuda i la paciència del Dr. Albert Teis en l'elaboració i manteniment de la base de dades i a ell i a la Dr. Gladys Juncà la col·laboració i les facilitats que en tot moment m'han donat per realitzar els estudis de Cardio-RMN dels pacients. Un agraïment al Dr. Francisco Gual per l'ajuda en l'anàlisi de diferents dades ecocardiogràfiques així com la seva ajuda alhora d'aconseguir bibliografia específica.

Vull transmetre un agraïment especial a la Dra. Silvia Serrano i a la Bea Asensio per la seva expertesa i professionalitat que han permès fer tots els estudis d'ecocardiografia d'esforç en pacients sovint d'edat avançada. La seva disponibilitat per fer els estudis tots els divendres abans de començar l'activitat assistencial programada ha estat màxima durant aquests anys.

Un agraïment a les infermeres d'Hemodinàmica per la seva ajuda en l'obtenció de les mostres sanguínies dels pacients i a la Judit Serra per la seva organització i eficàcia en l'ordre i emmagatzematge de les mateixes. Gràcies a l'Elena Revuelta per l'ajuda i gran professionalització en l'obtenció dels diferents biomarcadors i al Dr. German Cediel per l'ajuda en l'anàlisi estadístic que ha estat clau per obtenir les diferents publicacions associades al treball d'aquesta tesi. A l'Eduard Sabidó i a l'Eva Borrás del Center for Genomic Regulation, els hi vull agrair el seu coneixement i disponibilitat que ens ha permès iniciar el projecte d'anàlisi proteomímic dels pacients amb Estenosi aòrtica.

No vull oblidar-me de totes les infermeres que han estat tant a la consulta com al Gabinet d'Ecocardiografia (Pepi, Rosa, Tere, Esperanza, Gemma, Elena, Mei...) que sempre han col·laborat per fer visites o estudis ecocardiogràfics extres o en moments no programats.

A nivell ja personal, el primer i el més gran agraïment a l'Adri (company de vida) i als meus tres fills (Xavi, Víctor i Irene). Ningú com ells sap l'esforç que ha significat i a la vegada la il·lusió, el temps i l'energia dipositada en aquest projecte. Sempre, sovint sense entendre què i per a què ho feia, m'han animat i m'han respectat el temps dedicat.

Agrair als meus germans (Susana y Guille) i resta de família per ser-hi sempre. Als meus amics Jose i Gemma per no fallar mai, a les meves amigues d'esport i caminades (Natàlia i Meritxell) per seguir l'evolució de la tesi, a les meves amigues de sopars de noies i a tots als amics a qui estimo per compartir temps i vivències amb mi que em donen energia per lluitar pels meus projectes com és aquesta tesi.

No vull oblidar-me de tots els companys que m'han acompanyat al llarg de la meua carrera professional, des de les meves amigues de la facultat amb qui vaig compartir moltes hores d'estudi, uns magnífics anys i amb qui encara passem bones estones. Un record al meus companys i amics de l'Hospital Clínic on vaig gaudir dels seus coneixements i amistat durant la residència. Finalment, agrair a tots els companys i residents del servei de Cardiologia i Cirurgia Cardíaca de l'hospital Germans Trias i Pujol, la seva professionalitat, empatia i col·laboració que fan que cada dia arribi contenta a treballar.

ABREVIATURES

AE	Aurícula esquerra
AVA	Àrea valvular aòrtica
CF	Classe funcional
CI	Interval de confiança
DE	Desviació estàndard
EAO	Estenosi aòrtica
ECG	Electrocardiograma
ESC	Societat Europea de Cardiologia
ETT	Ecocardiografia transtoràcica
FC	Freqüència cardíaca
FCMT	Freqüència cardíaca màxima tolerada
FE	Fracció d'ejecció
GLS	Strain global longitudinal
Gmax	Gradient màxim transaòrtic
Gmitjà	Gradient mitjà transaòrtic
HR	Hazard ratio
Hs-TnT	Troponina ultrasensible alta sensibilitat
HTPul	Hipertensió pulmonar sistòlica
HVE	Hipertròfia ventricular esquerra
IQR	Rang interquartílic
NT-ProBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
PAPul	Pressió sistòlica arteria pulmonar
PP	Paret posterior
PTDVE	Pressió telediastòlica del ventricle esquerre
RMN	Ressonància magnètica nuclear
ST-2	Interleukin-1 receptor-like 1
SVAo	Substitució vàlvula aòrtica
TAC	Tomografia axial computeritzada
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TIV	Tabic interventricular
VE	Ventricle esquerre
Vmax	Pic de velocitat màxima vàlvula aòrtica

13	RESUM DE LA TESI DOCTORAL
15	SUMMARY OF THE DOCTORAL THESIS
17	1. INTRODUCCIÓ
17	1.1. Estenosi valvular aòrtica
18	1.2. Diagnòstic
20	1.3. Estratificació del risc dels pacients amb Estenosi aòrtica severa asimptomàtica
21	1.3.1. Característiques clíniques
23	1.3.2. Dades ecocardiogràfiques
28	1.3.3. Test d'exercici
32	1.3.4. CardioRMN
34	1.3.5. Biomarcadors
38	1.4. Generalitats de la tècnica analítica Proteòmica
39	1.5. Unitats clíniques de malaltia Valvular
40	1.6. Recomanacions de recanvi valvular de les Guies de pràctica clínica
45	2. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI
49	3. HIPÒTESI
51	4. OBJECTIUS
51	4.1. Objectiu principal
51	4.2. Objectius secundaris
53	5. MATERIAL I MÈTODES
53	5.1. Tipus d'estudi
53	5.2. Període d'estudi
53	5.3. Disseny i població a estudi
53	5.4. Criteris d'inclusió
54	5.5. Criteris d'exclusió
55	5.6. Protocol de l'estudi
55	5.6.1. Protocol de la valoració inicial:
58	5.6.2. Protocol de seguiment

59	5.7. Indicació de recanvi valvular
60	5.8. Recollida de dades
65	6. ANÀLISI ESTADÍSTICA
67	7. RESULTATS
67	7.1. Població a estudi
70	7.2. Seguiment i esdeveniments
72	7.3. Anàlisi de subgrups
75	7.4. L'Ecocardiografia d'esforç físic en pacients amb Estenosi aòrtica severa asimptomàtica
79	7.5. Paper dels biomarcadors com a predictiu d'esdeveniment a un any de seguiment en pacients amb estenosi aòrtica severa asimptomàtica
85	7.6. Valor afegit de la repetició de la determinació de biomarcadors en pacients amb estenosi aòrtica asimptomàtica
89	7.7. Valor predictiu de combinació de dades ecocardiogràfiques amb biomarcadors en pacients amb EAo severa asimptomàtica
92	7.8. Proteòmica
101	8. DISCUSSIÓ
101	8.1. Maneig clínic dels pacients amb EAo severa asimptomàtica en una consulta especialitzada en Malaltia Valvular
102	8.2. Cirurgia precoç versus estratègia de " <i>watchful waiting strategy</i> ".
103	8.3. L'ecocardiografia transtoràcica és l'eina principal en la valoració dels pacients amb EAo.
105	8.4. L'ecocardiografia d'esforç físic com a eina útil per millorar el maneig dels pacients amb EAo severa asimptomàtic
107	8.5. Utilitat biomarcadors cardíacs sanguinis en el maneig dels pacients amb EAo severa asimptomàtica
109	8.6. Anàlisi proteonòmic en pacients amb Estenosi aòrtica severa asimptomàtica
111	9. LIMITACIONS
113	10. CONCLUSIONS
115	11. LÍNIES DE FUTUR
117	12. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

135	13. ANNEXES
135	13.1. Recomanacions de les Guies de la Societat Europea de Cardiologia
136	13.2. Beca Societat Catalana de Cardiologia
137	13.3. Informe del comitè d'ètica de la investigació de l'hospital Germans Trias i Pujol
138	13.4. Conformitat de la direcció del Centre
139	13.5. Publicacions
139	13.5.1. High-Sensitivity Troponin T in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis (Biomarkers 2019)
146	13.5.2. Repeat Physical Stress Echocardiography in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis (Cardiology Journal 2020)
148	13.5.3. Highly sensitive troponin T dynamics and prognosis in asymptomatic severe aortic stenosis (Revista Española de Cardiología 2020)
150	13.6. Comunicacions a congressos
150	13.6.1. Factores predictores de eventos en pacientes con estenosis valvular aórtica grave asintomática. Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares 2017
151	13.6.2. Seguridad y utilidad de la Ecocardiografía de esfuerzo en pacientes afectos de estenosis aórtica grave asintomática. Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares 2017
152	13.6.3. Papel de la ecocardiografía de esfuerzo en el tratamiento de pacientes con estenosis aórtica grave sintomática. Congreso de Las Enfermedades Cardiovasculares 2019
153	13.7. Taules de recollides de dades
161	14. INDEX DE FIGURES
165	15. INDEX DE TAULES

RESUM DE LA TESI DOCTORAL

L'Estenosi aòrtica (EAo) és la valvulopatia més comuna i que requereix amb més freqüència substitució valvular aòrtica (SVAo) en els països desenvolupats. La substitució valvular tant sigui per tècniques quirúrgiques com percutànies és l'únic tractament eficaç i aquest tractament està indicat quan hi ha símptomes associats o disfunció ventricular esquerra.

En els últims anys, els bons resultats de la cirurgia cardíaca així com els significatius avenços de les tècniques percutànies han fet que ens plantejem el recanvi valvular aòrtic en fases més precoces de la malaltia, quan el pacient encara està asimptomàtic. Tot i això, la decisió entre realitzar una cirurgia precoç versus l'estratègia d'observar i detectar factors predictius d'esdeveniments (coneguda com "*watchful waiting strategy*") és una decisió complexa que engloba una valoració global del pacient i continua essent un tema no resolt. Idealment, la intervenció s'ha de realitzar just quan el ventricle esquerre inicia un cert grau de disfunció però abans que aparegui un dany irreversible. La integració de la clínica, l'educació sanitària, l'estratificació del risc quirúrgic, l'anàlisi de l'ecocardiografia i altres tècniques d'imatge, la valoració dels biomarcadors i l'evolució dels mateixos en el temps, així com la realització i correcte interpretació de l'ecocardiografia d'esforç físic són punts bàsics que s'han d'incloure en una programa de maneig de pacients amb estenosi aòrtica severa asimptomàtica en Unitats clíniques especialitzades en malalties valvulars, per tal de realitzar una indicació de recanvi valvular en el moment més oportú pel pacient, així com establir la indicació de la millor tècnica i abordatge per tal de portar a terme el recanvi valvular.

En aquesta tesi doctoral s'ha realitzat un estudi prospectiu dels pacients amb EAo severa asimptomàtica atesos en una consulta monogràfica de pacients valvulars de l'Hospital Germans Trias i Pujol amb la finalitat de conèixer les característiques i l'evolució d'aquests pacients en el nostre mitjà i analitzar els diferents factors predictius d'esdeveniments en pacients amb EAo severa asimptomàtica. Hem realitzat un estudi i un seguiment protocol·litzat dels pacients, que ens ha permès obtenir informació de les característiques clíniques d'aquests pacients, de la seva evolució i del seu pronòstic. Així mateix, hem pogut analitzar l'aportació de les diferents tècniques diagnòstiques utilitzades. Així, hem observat com l'ecocardiografia d'esforç és una tècnica que ens ajuda en el maneig dels pacients no tan sols si es realitza en la valoració inicial d'aquests pacients, sinó també quan es repeteix l'estudi al llarg del seguiment. D'altra banda, un enfocament biològic amb l'ús de biomarcadors cardíacs ens ha permès detectar pacients de risc de descompensació, fet que ajuda a un millor maneig dels pacients amb EAo severa asimptomàtica. En la nostre sèrie de pacients amb EAo severa asimptomàtica no només el valor inicial de Hs-TnT comporta un major risc d'esdeveniment a l'any de seguiment sinó que un increment >20% del valor de Hs-TnT als 6 mesos, multiplica per 8 el risc d'esdeveniment a l'any de seguiment, independentment del valor obtingut en l'anàlisi inicial. Amb la mateixa idea, hem iniciat

un estudi que posa els fonaments per seguir una línia d'investigació de l'aportació de la proteòmica en el maneig d'aquests pacients.

Tota l'experiència i informació obtinguda ens permetrà determinar millor el moment per indicar el recanvi valvular dels nostres pacients abans que apareguin canvis irreversibles del ventricle esquerre.

SUMMARY OF THE DOCTORAL THESIS

Aortic stenosis (AoS) is the most frequent valve pathology in the developed world and the one that most frequently requires aortic valve replacement (AoVR). Valve replacement, either surgical or percutaneous, is the only effective treatment and is indicated in the presence of associated symptoms or left ventricular dysfunction.

In the last years, the good results achieved in heart surgery and the significant advances made in percutaneous techniques have allowed aortic valve replacement to be considered at an earlier stage of the disease, when the patient still has no symptoms. However, early surgery vs. event predictive factor observation and detection (the “watchful waiting” strategy) is a complex decision requiring global patient assessment, and it remains unresolved. Ideally, the surgical procedure should be carried out as soon as the left ventricle begins to present a certain degree of dysfunction, before irreversible damage occurs. Clinical data integration, healthcare education, surgical risk stratification, echocardiography evaluation and analysis of other imaging techniques, biomarker assessment and biomarker evolution with time, and a correct interpretation of physical activity echocardiography are key points to be included in asymptomatic severe aortic stenosis patient management programs in clinical facilities specialized in valve pathologies. This allows valve replacement to be indicated in the most timely fashion possible for the patient, as well as the best technique and approach for valve replacement purposes to be established.

As part of this PhD thesis, a prospective study of asymptomatic severe AoS patients from a specialized valve patient consultation at Germans Trias i Pujol Hospital was carried out. The objective was to analyze the characteristics and evolution of these patients in our environment and assess event predictive factors in asymptomatic severe AoS patients. A protocolized patient study and follow-up was performed, which provided significant information on patients' clinical characteristics, evolution, and prognosis. In addition, the contribution of the various diagnostic techniques used was also analyzed. Physical activity echocardiography proved to be helpful in terms of patient management, not only if carried out at baseline assessment, but also when repeated throughout follow-up. Moreover, a biological approach with the use of cardiac markers allowed decompensation risk patients to be detected, which translated into better asymptomatic severe AoS patient management. In our series of asymptomatic severe AoS patients, not only did Hs-TNT baseline levels lead to a higher event risk after one-year follow-up, but also >20% increases in Hs-TNT levels after six months multiplied event risk after one-year follow-up by 8, regardless of baseline levels. With the same idea in mind, another study was set up in order to lay the foundations of a new research line on proteomics contribution in the management of these patients.

The experience and information gathered will allow the best time for valve replacement indication to be determined before left ventricular irreversible changes occur.

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Estenosi valvular aòrtica

L'estenosi valvular aòrtica (EAo) afecta al 5% de la població adulta més gran de 65 anys(1) i a més del 10% de la població de més de 80 anys(2). L'EAo és la valvulopatia més comuna i la que requereix amb més freqüència substitució valvular aòrtica (SVAo) en els països desenvolupats. La prevalença de l'EAo s'incrementarà de manera significativa en els pròxims anys en relació a l'envelliment de la població(3).

L'EAo es caracteritza per un progressiu engruiximent, fibrosi i calcificació de les sigmoïdes de la vàlvula aòrtica amb una progressiva reducció de la mobilitat de les sigmoïdes i la consegüent obstrucció de l'obertura valvular. La presència d'EAo implica una sobrecàrrega de pressió (augment de la post-càrrega) que incrementa l'estrès sobre la paret del ventricle esquerre amb la consegüent hipertròfia ventricular esquerra (HVE) i augment de la pressió telediastòlica (PTDVE); aquest increment de la PTDVE produeix isquèmia subendocàrdica, fibrosi i altera la contractilitat, tot i que la fracció d'ejecció (FE) global encara estigui preservada(4-6).

L'EAo és una malaltia crònica i progressiva, on els símptomes (angina, síncope, dispnea) rarament apareixen si l'EAo no és severa. Segons les guies de practica clinica(7,8), es defineix EAo severa d'elevat flux i elevat gradient quan l'àrea valvular és $< 1\text{cm}^2$, la velocitat màxima transvalvular és > 4.0 metres/segon i/o el gradient mitjà transvalvular és > 40 mmHg.

A dia d'avui no existeix cap tractament que hagi demostrat ser eficaç en reduir o revertir la progressiva estenosi valvular(9) i l'únic tractament és la SVAo, ja sigui mitjançant tècniques quirúrgiques com percutànies (10-12). La SVAo s'ha de realitzar quan els riscos de la malaltia (risc de mort sobtada o disfunció ventricular irreversible amb insuficiència cardíaca) superi els riscos de la substitució valvular (risc del procediment, possibles complicacions de les pròtesis valvulars i potencial requeriment de nova intervenció).

L'aparició de símptomes (angina, insuficiència cardíaca o síncope) comporta mal pronòstic en els pacients amb EAo severa, amb una disminució marcada de la supervivència (15-50% a 5 anys)(13,14) i en aquests casos simptomàtics està ben establert a les guies de pràctica clínica la indicació de cirurgia de substitució valvular aòrtica (SVA), així com també en pacients amb EAo severa que han de ser sotmesos a cirurgia de revascularització coronària, cirurgia d'aorta ascendent o cirurgia d'altra valvulopatia, i en els pacients amb disfunció ventricular(7,8).

Donat que l'aparició de símptomes comporta un descens molt marcat de la supervivència, que els pacients asimptomàtics no estan exempts del risc de mort sobtada, i davant dels

bons resultats de la cirurgia cardíaca, en els darrers anys es pot indicar recanvi valvular aòrtica en fase mes precoç de la malaltia quan el pacient encara esta asimptomàtic. Tal i com indiquen les guies de pràctica clínica(7,8) la cirurgia de recanvi valvular no està indicada en tots els pacients amb EAo asimptomàtica, sinó en aquells que presenten factors marcadors de mal pronòstic. En aquesta línia, en els últims anys múltiples estudis estan buscant nous marcadors de mal pronòstic en pacients amb EAo severa asimptomàtics.

El maneig dels pacients amb EAo severa asimptomàtica, en particular la decisió entre realitzar una cirurgia precoç versus l'estratègia de d'observar i detectar factors predictius d'esdeveniments (coneguda com "*watchful waiting strategy*") continua essent punt de debat (15,16).

1.2. Diagnòstic

La majoria de pacients amb EAo es diagnostiquen arran de l'auscultació d'un buf cardíac o després de la realització d'una Ecocardiografia transtoràcica (ETT) per una altra indicació. Les dades de l'exploració física són específiques però no sensibles per establir la severitat de l'EAo. Les troballes clàssiques són la presència d'un buf sistòlic irradiat a caròtides, que pot esborrar el segon to cardíac segons el grau de severitat. La realització d'una ETT està indicada per completar l'estudi de buf sistòlic no conegut, història de vàlvula bicúspide o símptomes suggestius d'EAo severa.

L'ETT és l'exploració d'elecció per tal d'establir el diagnòstic d'EAo, valorar l'etiologia i quantificar el grau de severitat. En la majoria de pacients el grau de severitat es pot establir mitjançant la valoració amb Doppler al mesurar la Velocitat màxima aòrtica (V_{max}), el gradient mitjà i l'àrea per l'equació de continuïtat, tal i com s'estableix en les guies de l'Associació Europea d'Ecocardiografia(17). L'estudi Doppler pot magnificar o infraestimar la velocitat aòrtica i el grau de severitat en alguns pacients, per tant, cal una avaluació clínica que inclogui anamnesi i exploració física, així com la valoració d'altres exploracions. L'ETT permet valorar la resposta del ventricle esquerre a l'EAo, així com la repercussió de l'EAo en el conjunt de la valoració cardiovascular.

El paràmetres descrits per quantificar la severitat de l'EAo(17) en esclerosi valvular aòrtica, estenosi lleugera, moderada i severa es descriuen a la taula 1.

Taula 1: Paràmetres ecocardiogràfics per quantificar la severitat de l'EAo.

	Esclerosi aòrtica	Lleugera	Moderada	Severa
Velocitat aòrtica (m/s)	≤ 2,5	2,6-2,9	3,0-4,0	≥ 4,0
Gradient mitjà (mmHg)		<20	20-40	≥ 40
Àrea valvular (cm ²)		> 1,5	1,0-1,5	< 1,0
Àrea indexada (cm ² /m ²)		> 0,85	0,60-0,85	<0,6
Ratio velocitat *		> 0,50	0,25-0,50	< 0,25

*Ratio Velocitat = Velocitat TSVE / Velocitat aòrtica

Les guies Europees de Cardiologia(7) defineixen diferents tipus d'EAo severa que cal conèixer, doncs presenten diferències en el maneig i tractament

- *Estenosi aòrtica severa d'elevat gradient*: Vmàx aòrtica > 4 m/s, gradient mitjà > 40 mmHg i àrea valvular estimada per l'equació de continuïtat < 1 cm², tant si la funció ventricular és normal com deprimida.
- *Estenosi aòrtica severa de baix flux , baix gradient i fracció d'ejecció reduïda*: Vmàx aòrtica < 4 m/s, Gradient mitjà < 40 mmHg, àrea valvular < 1 cm², volum batec < 35 ml/m² i FE < 50%(18,19).

Per completar la valoració es recomana la pràctica d'un estudi amb Ecocardiografia d'estrès farmacològic amb Dobutamina per tal de descartar pseudoestenosi i valorar reserva contràctil per la importància que té en el pronòstic d'aquests pacients.

- *Estenosi aòrtica de baix flux , baix gradient i fracció d'ejecció conservada*: Vmàx aòrtica < 4 m/s, Gradient mitjà < 40 mmHg, volum batec < 35 ml/m², àrea < 1 cm²(20,21) i FE > 50%.

Per tal de confirmar el diagnòstic cal realitzar un revisió metòdica de les dades d'imatge, així com una valoració clínica del cas(22-24).

Les Guies Americanes de Malaltia Valvular(8,25), defineixen diferents estadis de la malaltia valvular en funció de la severitat de la mateixa i de l'estat simptomàtic del pacient (Taula 2).

Taula 2: Estadis de la malaltia cardíaca valvular. Guies Americanes de Malaltia Valvular.

Estadi	Definició	Descripció
A	Amb risc	Pacients amb factors de risc per desenvolupar malaltia cardíaca valvular
B	Progressió	Pacients amb malaltia cardíaca en progressió (valvulopatia lleugera a moderada i asimptomàtic)
C	Sever asimptomàtic	Pacients asimptomàtics amb criteris de malaltia cardíaca valvular severa C1: Pacients asimptomàtic amb malaltia cardíaca valvular severa en el que tant el ventricle dret com l'esquerra està compensat. C2: Pacients asimptomàtic amb malaltia cardíaca valvular severa amb descompensació del ventricle dret o esquerre.
D	Sever simptomàtic	Pacients amb malaltia cardíaca valvular que presenten símptomes atribuïble a la malaltia cardíaca valvular

1.3. Estratificació del risc dels pacients amb Estenosi aòrtica severa asimptomàtica

En el maneig dels pacients amb EAo severa asimptomàtica amb bona funció ventricular, les guies de pràctica clínica(7) aconsellen com a opció segura el control evolutiu (“*watchful waiting strategy*”) d'aquests pacients i realitzar seguiment clínic i ecocardiogràfic. Destaquen la importància de detectar factors predictius d'esdeveniments per tal de poder plantejar l'opció de recanvi valvular aòrtic de manera precoç en els pacients amb baix risc quirúrgic que presentin indicadors de risc d'esdeveniments.

Els principals factors predictius d'esdeveniments dels pacients amb EAo severa asimptomàtica amb bona funció ventricular inclouen característiques clíniques(13) (edat i presència de factors de risc cardiovasculars), paràmetres ecocardiogràfics (calcificació aòrtica, pic màxim de velocitat aòrtica, FE del ventricle esquerre, progressió de la severitat de l'estenosi aòrtica, increment del gradient mitjà > 20 mmHg en l'ecocardiografia d'esforç, hipertròfia ventricular excessiva, alteració del *strain* longitudinal i hipertensió pulmonar) (13,26–30), nivells de biomarcadors(31,32) (elevació del nivell en plasma dels pèptids natriurètics) i presència de fibrosi detectada per ressonància magnètica nuclear (RMN)(33).

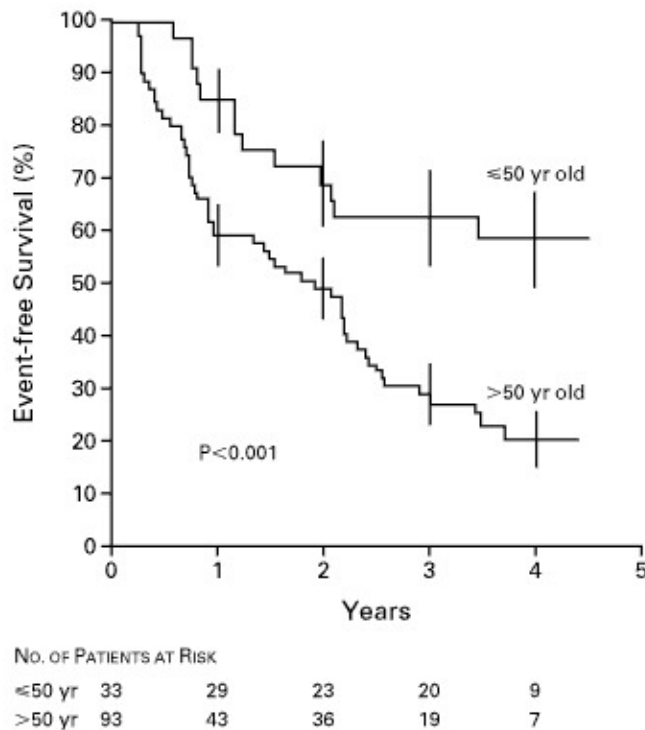
A continuació es mostra una revisió dels diferents factors predictius d'esdeveniments a valorar en els pacients amb EAo severa asimptomàtica.

1.3.1. Característiques clíniques

Diferents variables clíniques com l'edat, sexe masculí, presència de factors de risc cardiovascular (Hipertensió arterial, Diabetes Mellitus, xifres elevades de colesterol) i insuficiència renal s'han descrit com a factors associats a esdeveniments en els pacients amb EAo severa asimptomàtica(14).

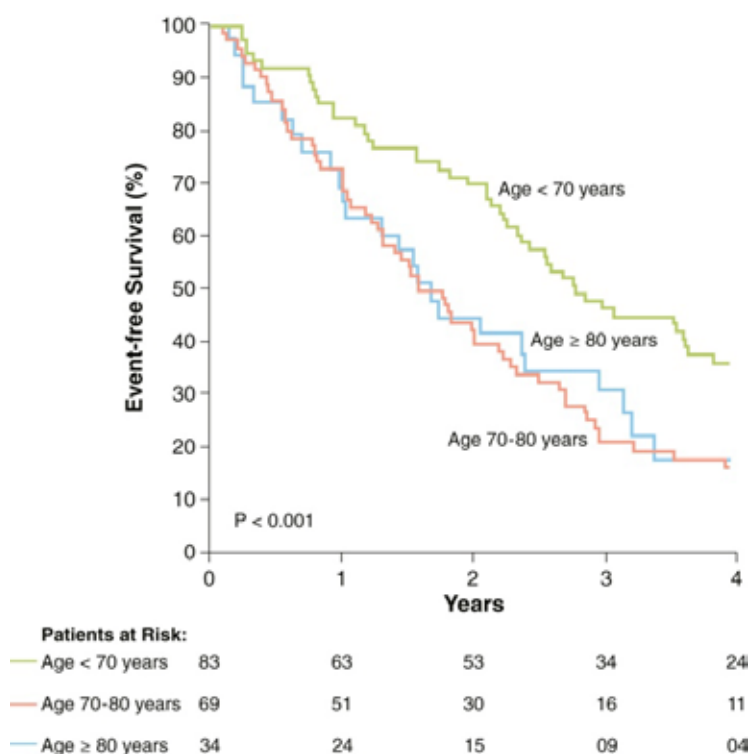
Rosenhek et al. van publicar un estudi en el que valoraven 128 pacients consecutius amb EAo severa asimptomàtica i van descriure com l'edat superior a 50 anys, la presència de Diabetes Mellitus i la malaltia coronària associada eren factors predictius d'esdeveniments en aquests pacients. A l'hora d'analitzar els factors clínics, en l'anàlisi multivariable únicament l'edat superior a 50 anys es va mostrar com factor predictiu de mal pronòstic(13) (Figura 1).

Figura 1: Corba de Kaplan -Meier que mostra la supervivència de 33 pacients amb edat < 50 anys comparat amb la supervivència de 93 pacients > 50 anys (Rosenhek, NEJM 200)



Un estudi més recent on es valora l'evolució de pacients amb EAo severa asimptomàtica, no ha mostrat diferències en la taxa d'esdeveniments segons el sexe, presència d'hipertensió arterial, xifres elevades de colesterol o Diabetis Mellitus però mostra una taxa superior d'esdeveniments en els pacients amb edat ≥ 70 anys(34). (figura 2). Aquests autors plantegen que en pacients amb edat avançada i estenosi aòrtica severa asimptomàtica, els símptomes lleus poden ser difícils de detectar, sobretot quan la mobilitat està afectada i, donat que la taxa d'esdeveniments és més alta en pacients amb més edat, recolzen l'opció de realitzar recanvi valvular precoç en pacients amb més edat, sempre que el risc del procediment sigui baix. En la mateixa línia, Kushiya et al han publicat recentment un estudi on mostren que l'estratègia de realitzar una cirurgia precoç beneficia sobretot als pacients més grans de 75 anys (35).

Figura 2: Corbes de Kaplan - Meier de supervivència lliure d'esdeveniments en pacients de 70-80 anys (línea vermella), pacients > 80 anys (línea blava) i pacients < 70 anys (línea verda) (2017, JACC Imaging, Zilberszac)



Malgrat tot, cap variable clínica es recull en les guies de pràctica clínica com a factor indicatiu de recanvi valvular en els pacients amb EAo severa asimptomàtica(7,8).

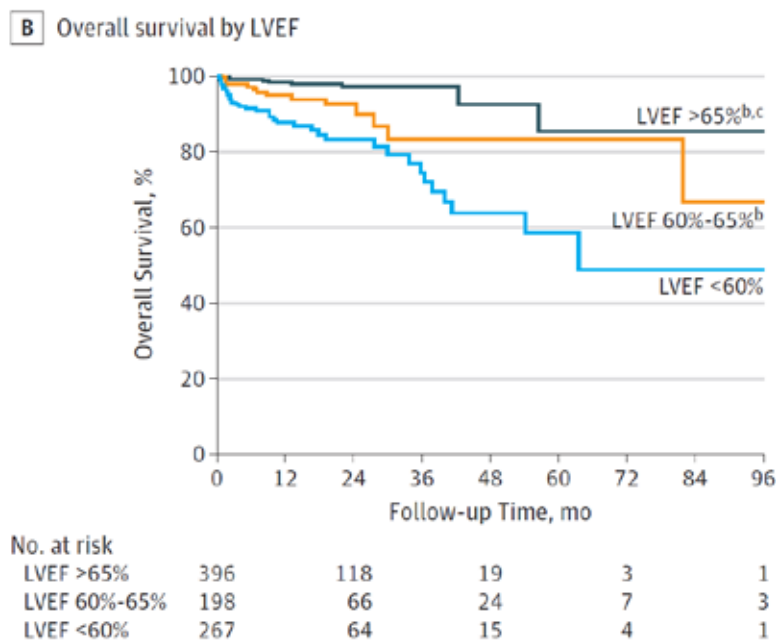
1.3.2. Dades ecocardiogràfiques

L'ecocardiografia és l'eina diagnòstica bàsica per valorar l'etiologia, severitat de l'EAO, funció ventricular i alhora proporciona dades que aporten informació del pronòstic com la funció ventricular, la velocitat màxima aòrtica, el gradient mitjà, àrea valvular i/o hipertensió pulmonar.

El punt inicial per l'avaluació de la funció sistòlica en pacients amb EAO severa és el càlcul de la Fracció d'ejecció (FE) per Ecocardiografia bidimensional pel mètode de Simpson biplanar i si és possible per tècniques de 3D. La FE del ventricle esquerre té importància en el pronòstic dels pacients amb EAO i és puntal en la pràctica clínica per tal d'indicar el recanvi valvular. La reducció de la fracció d'ejecció del ventricle esquerre detectada per ecocardiografia és una indicació I, nivell d'evidència C de les guies de pràctica clínica(7) (veure Annexes, Recomanacions de Guies clíniques). Malgrat que el risc de mortalitat perioperatòria és més gran en pacients amb EAO severa i disfunció ventricular, el pronòstic d'aquests pacients si no es realitza el recanvi valvular és molt dolent(36,37).

Actualment la FE del ventricle esquerre $< 50\%$ es considera el llindar apropiat per definir la disfunció sistòlica per indicar recanvi valvular en pacients amb EAO severa asimptomàtics. No obstant això, el registre HAVEC mostra com pacients amb FE entre el 50% i 59% presenten pitjor evolució i major evolució a insuficiència cardíaca comparat amb els pacients amb FE $> 60\%$ (supervivència als 4 anys: $68\pm 4\%$ vs $87\pm 2\%$ en aquells pacients amb FE $< 60\%$ vs FE $\geq 60\%$, respectivament ; $p < 0.05$), fins i tot després del recanvi valvular(21) (figura 3). Aquestes dades reforcen altres estudis retrospectius(38,39) i donen evidència per plantejar en els pacients amb EAO severa canviar el llindar per considerar disfunció ventricular de FE $< 50\%$ a FE $< 60\%$.

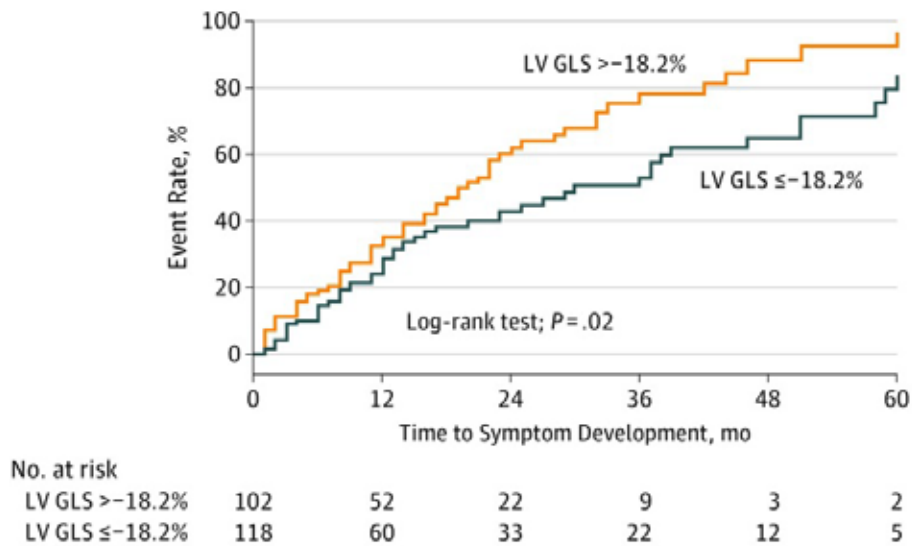
Figura 3: Corbes de Kaplan - Meier de supervivències segons la FE del ventricle esquerre (Lancellotti, Jama 2018)



L'EAo severa es caracteritza per una sobrecàrrega de pressió per al ventricle esquerre, fet que comporta el desenvolupament d'hipertrofia ventricular i compromís en la reserva del flux coronari(40) . Aquestes alteracions poden causar isquèmia subendocàrdica en absència de malaltia coronària i pot afectar progressivament la contractilitat tot i que la FE global encara estigui preservada. Amb ecocardiografia, existeixen nous mètodes de valoració de la funció ventricular que permeten determinar disfunció ventricular “latent” en fases més precoces i menys influenciades per paràmetres hemodinàmics de pre/postcarrega; d'aquests mètodes, un dels més utilitzats a l'actualitat es l'*Speckle Tracking*, essent l'*Strain longitudinal global per Speckle Tracking* un dels paràmetres més reproduïbles amb valors de normalitat establerts, i el qual s'ha demostrat que es correlaciona bé amb el grau de fibrosi miocàrdica i aporta informació del pronòstic en els pacients amb EAo severa (29,41,42). Així doncs, l'avaluació de la deformació del ventricle esquerre detecta de manera més precoç els canvis en la funció ventricular i permet una millor comprensió de la progressió a la insuficiència cardíaca en els pacients amb EAo severa.

Vollema et al. han publicat un estudi amb pacients amb EAo severa i FE > 50% en el que mostren que la disfunció miocàrdica subclínica detectada amb *Strain longitudinal* s'associa a un augment del risc de presentar símptomes i de requerir recanvi valvular aòrtic (Figura 4)(43).

Figura 4: Corbes de Kaplan - Meier que mostren les taxes de desenvolupar símptomes en funció del valor de *Strain longitudinal* del ventricle esquerre (LV GLS) fos $> -18.2\%$ (línea groga) o $\leq -18.2\%$ (línea blava).



Així doncs, diferents estudis han mostrat com els paràmetres d'*Strain longitudinal* avaluats per imatge Doppler tissular (TDI) està disminuïts de manera significativa en els pacients amb EAo severa i FE conservada, amb implicació en el pronòstic dels pacients. D'altra banda aquests paràmetres milloren després del recanvi valvular aòrtic i ho fan de manera més precoç que no pas els canvis en la massa ventricular o en la FE, el que suggereix una cert grau de dependència amb la post-càrrega(44-46).

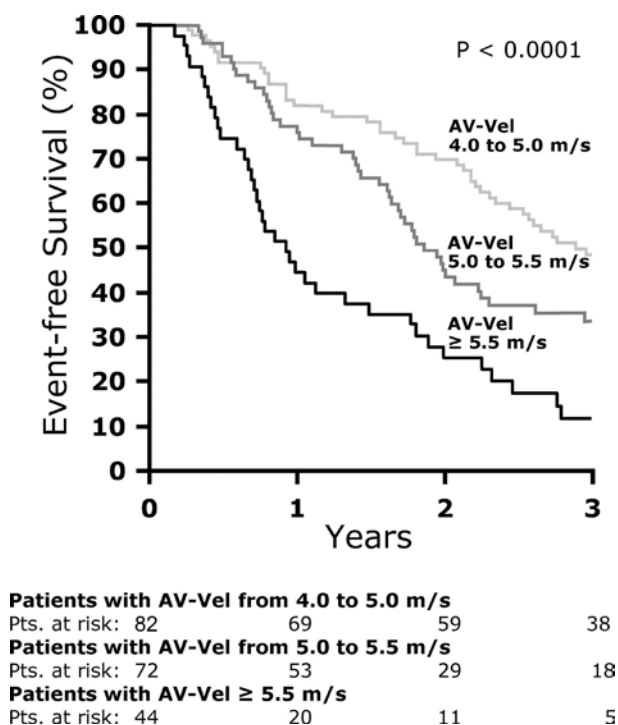
Aquestes dades donen suport a mesurar en la pràctica clínica, de manera sistemàtica l'*Strain longitudinal* en els pacients amb EAo severa asimptomàtica i FE conservada. Estudis futurs han d'establir els llindars i el paper de l'*Strain longitudinal* en la presa de decisions en aquests pacients.

La presència de calcificació aòrtica combinada amb la ràpida progressió de la severitat de l'EAo definida com un increment de la velocitat màxima aòrtica > 0.3 m/s anual, identifica pacients d'elevat risc en els quals es pot plantejar la cirurgia electiva malgrat no presentar símptomes(7,13). Aquesta indicació es basa en dades observacionals, i requereix la realització d'estudis ecocardiogràfics d'elevada qualitat per tal de poder determinar amb confiança el grau de progressió de l'EAo.

El major grau de velocitat màxima aòrtica és un factor que prediu esdeveniments en el pacients amb EAo severa asimptomàtica(14). Rosenhek et al, van mostrar en un estudi

prospectiu que aquells pacients amb una molt severa EAo tenen pitjor pronòstic, amb una elevada taxa d'esdeveniments per un ràpid deteriorament funcional(26). Així, van mostrar com els pacients amb velocitat màxima transvalvular aòrtica > 5 m/s presentaven una major taxa d'esdeveniments, que encara era més marcada en aquells pacients amb velocitat màxima transvalvular aòrtica > 5.5 m/s. Aquests pacients amb molt severa EAo (definit com $V_{\text{màx}}$ aòrtica > 5 m/s) presentaven una supervivència lliure d'esdeveniments del 44%, 25%, 11% i 4% a 1, 2, 3 i 4 anys de seguiment respectivament, comparat amb el 76%, 43%, 33% i 17% en els pacients a velocitat màxima transvalvular aòrtica entre 5 i 5.5 m/s. (figura 5). Estudis més recents recolzen l'evidència que la velocitat màxima transvalvular aòrtica > 5 m/s és un factors predictiu independent d'esdeveniments en pacients amb EAo severa asimptomàtica(21,47,48). Les guies Europees de pràctica clínica recullen com a indicació de recanvi valvular en pacients asimptomàtics la presència de velocitat màxima transvalvular aòrtica > 5.5 m/s (indicació IIa, nivell d'evidència C)(7), mentre que les guies de la Societat Americana de Cardiologia ja indiquen plantejar el recanvi en aquell pacients amb velocitat màxima > 5 m/s (Indicació IIa, nivell d'evidència B)(8) (veure Annexes, Recomanacions de Guies clíniques).

Figura 5: Corbes de Kaplan - Meier de taxa lliure d'esdeveniments segons el pic de velocitat màxima aòrtica (Rosenhek, Circulation 2010)



Una massa ventricular excessivament elevada (definida com una 10% superior a l'esperada per talla, pes, sexe) s'associa a un increment de taxa d'esdeveniments en pacients amb EAo severa asimptomàtica(28), però actualment aquesta dada ja no es recull com indicació per plantejar recanvi en les guies de pràctica clínica.

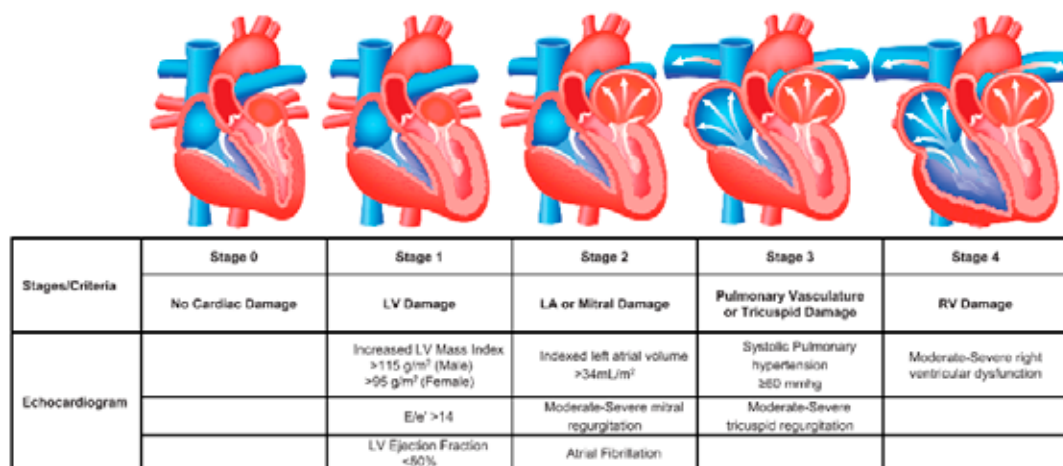
La hipertensió pulmonar sistòlica (HTPul) és freqüent en els pacients amb EAo severa i s'associa a un increment dels esdeveniments adversos i una menor supervivència als 5 anys del recanvi valvular aòrtic(30,49).

La disfunció diastòlica del ventricle esquerre és una de las primeres conseqüències de la presència de hipertròfia ventricular esquerra i de la fibrosi del miocardi que presenten els pacients amb EAo. Malgrat que la disfunció diastòlica del ventricle esquerre és un marcador molt sensible dels canvis del miocardi, és poc específic i a dia d'avui la seva alteració no es contempla com un punt a valorar a l'hora de decidir el moment d'indicar el recanvi valvular. La disfunció diastòlica està associada amb un increment de la mortalitat, empitjora amb el remodelat progressiu del miocardi associat a l'EAo i millora gradualment després del recanvi valvular(50,51). La presència de pressions endocavitàries elevades mesurat per dades ecocardiogràfiques, s'ha descrit com a factor predictiu de mortalitat en pacients amb EAo severa sotmesos a recanvi valvular(52,53).

La funció del ventricle dret s'ha descrit com un factor predictiu de mortalitat en pacients amb EAo severa. Així, Bohbot et al., han descrit com un valor de TAPSE < 17 mm en el moment del diagnòstic d'EAo és un marcador de mal pronòstic tant en els pacients en els que es va realitzar un maneig conservador com en els que es va realitzar recanvi valvular precoç (definit com dins els tres mesos després del diagnòstic)(54).

Recentment, s'ha descrit una nova classificació de pacients amb EAo severa sotmesos a recanvi valvular en funció de l'estat cardíac extra-valvular tant a nivell anatòmic com funcional, dades que s'extreuen de l'estudi ecocardiogràfic transtoràcic. En aquest estudi s'analitzen 1661 pacients amb EAo severa sotmesos a recanvi valvular quirúrgic o percutani en l'estudi PARTNER 2 i es classifiquen segons l'afectació cardíaca prèvia al recanvi valvular en: *estadi 0*, no afectació cardíaca; *estadi 1*, dany miocardiàc; *estadi 2*, dany mitral i auricular, *estadi 3*, dany vascular pulmonar o vàlvula tricuspíde i *estadi 4*, dany en el ventricle dret(55). A l'any de seguiment la mortalitat era significativament diferent segons l'estadi evolutiu de la malaltia (figura 6). Un estudi multicèntric ha validat la utilitat d'aquesta nova classificació alhora d'estratificar el risc en pacients amb EAo moderada o severa asimptomàtics i es proposa com una nova eina que pot ajudar a identificar els pacients amb EAo asimptomàtica que es puguin beneficiar d'un recanvi valvular precoç(56). Els autors suggereixen que en els pacients amb EAo severa amb un estadi ≥ 2 es podria considerar com a marcador per indicar un recanvi valvular precoç.

Figura 6: Estratificació cardíaca dels pacients amb EAo segons l'extensió del dany cardíac. (Généreux et al, european Heart Journal 2017)



1.3.3. Test d'exercici

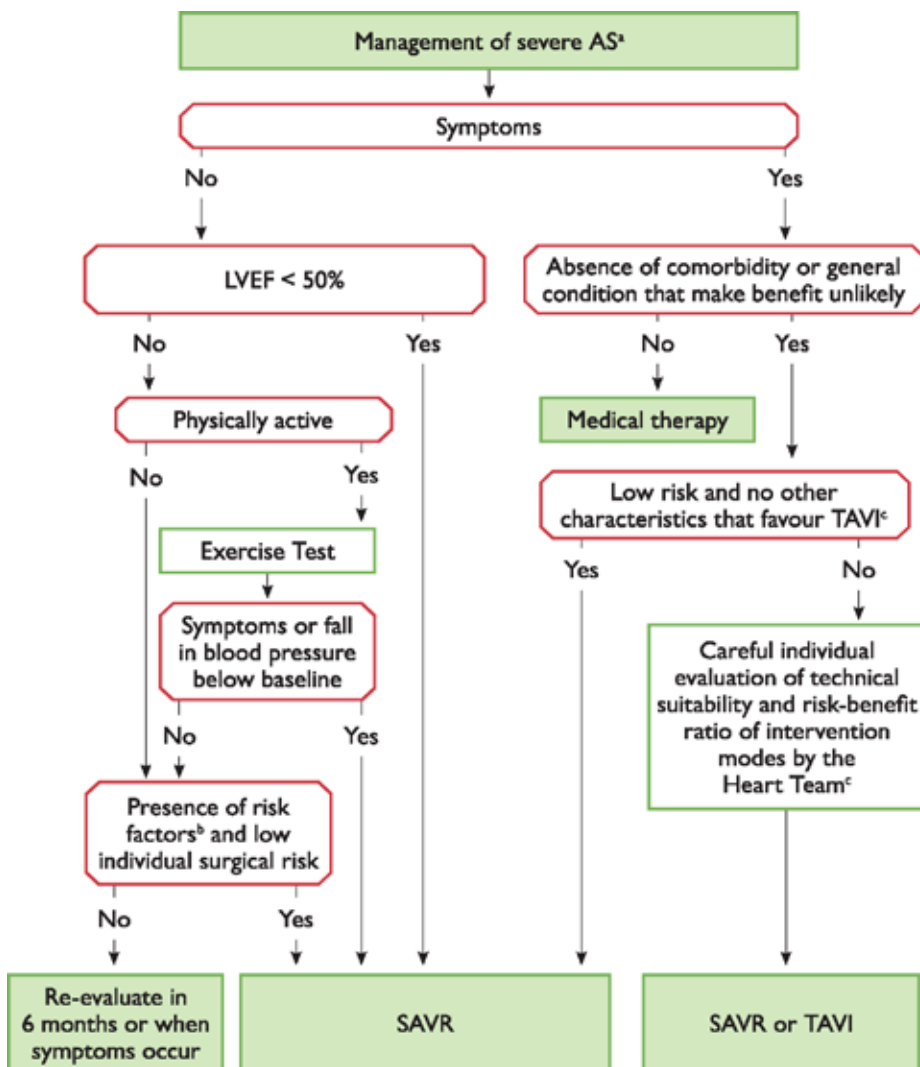
Està universalment acceptat que la presència de símptomes (angina, insuficiència cardíaca o síncope) comporta mal pronòstic en els pacients amb EAo severa, amb una disminució marcada de la supervivència (15-50% a 5 anys) i en aquests casos simptomàtics està ben establert a les guies de pràctica clínica la indicació de cirurgia de substitució valvular aòrtica (7,8). Això va ser descrit per primer cop per Braunwald i Ross l'any 1968 (57) i continua essent la base i punt de referència pel maneig dels pacients amb EAo severa, tot i haver canviat de forma significativa les dades demogràfiques dels pacients amb EAo severa, ja que ara l'etiologia més freqüent és la degenerativa i no la reumàtica. Així doncs, avui en dia es tracta en gran majoria de pacients octogenaris i fins i tot nonagenaris amb comorbiditat associada en els que la discriminació de símptomes atribuïble a l'EAo encara pot ser més difícil.

Molts pacients refereixen estar asimptomàtics en la seva activitat diària sovint per un procés inconscient adaptatiu que fa limitar la intensitat de l'exercici realitzat per tal d'evitar l'aparició de símptomes. A la pràctica clínica aproximadament el 50% dels pacients amb EAo severa refereixen estar asimptomàtics en el moment del diagnòstic(14,58,59). El test d'exercici s'ha demostrat com una eina útil per desemmascarar símptomes en molts pacients, és una tècnica segura quan es realitza en pacients estables(60-62) i es recomana realitzar-la en la valoració dels pacients amb EAo severa asimptomàtica(7) (Figura 7). Malgrat això, no es descriu en les guies de pràctica clínica cada quan repetir-la durant el seguiment dels pacients amb EAo severa asimptomàtica.

L'ecocardiografia d'estrès físic es pot realitzar en cinta rodant mitjançant protocol de Bruce o Bruce modificat o mitjançant exercici físic amb bicicleta, que si es combina amb ecocardiografia s'acostuma a realitzar en decúbit supí.

Les contraindicacions per realitzar el test d'exercici són: (1) indicació establerta de SVAo, (2) hipertensió arterial no controlada, (3) arrítmies simptomàtiques o amb repercussió hemodinàmica i (4) incapacitat per realitzar el test d'exercici per limitacions ortopèdiques o discapacitats globals. Aproximadament, el 15% dels pacients amb EAo severa asimptomàtica no són capaços de realitzar correctament la prova d'esforç(63).

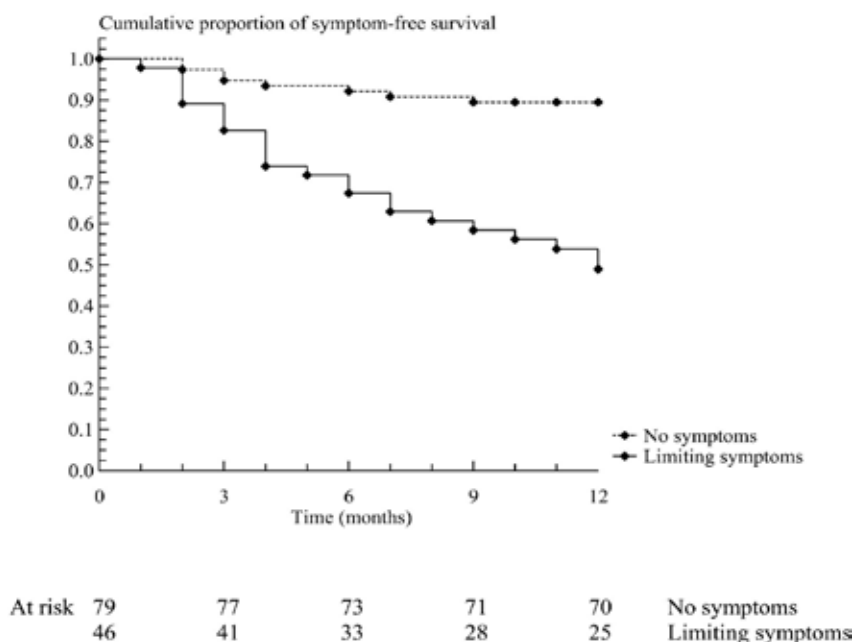
Figura 7: Algoritme de la Societat Europea de Cardiologia pel maneig dels pacients amb EAo severa.



La metodologia de realització del test d'exercici així com la interpretació del mateix varia molt segons l'estudi analitzat(64). Els criteris per considerar un estudi positiu inclouen(62): (1) símptomes atribuïbles a l'EAO durant el test d'exercici, (2) caiguda o insuficient increment de la TA durant l'esforç, (3) arítmies ventriculars i (4) descens del segment ST a l'electrocardiograma. Malgrat això, la majoria d'experts no consideren que les alteracions de l'electrocardiograma de forma aïllada siguin suficients per considerar com a positiu el test d'exercici ja que la presència d'hipertrofia ventricular associada, resta especificitat a l'hora d'interpretar l'electrocardiograma. Per aquest motiu actualment no s'inclou com a criteri de recanvi valvular en el pacients amb EAO severa.

Les guies de la Societat Europea de Cardiologia (ESC)(7) recomanen la cirurgia en pacients que presenten clínica atribuïble a l'EAO durant el test d'exercici (Classe I, nivell d'evidència C) o en pacients amb una resposta anòmala de la pressió arterial amb descens de la mateixa durant l'esforç (Classe IIa, nivell d'evidència C). Aquestes recomanacions es basen en estudis observacionals que demostren que la presència de clínica en el test d'exercici és un bon predictiu de mort sobtada o aparició de clínica durant el seguiment(65,66) (Figura 8) (veure Annexes, Recomanacions de Guies clíniques).

Figura 8: Corbes de supervivència de Kaplan - Meier per valorar la supervivència lliure de símptomes als 12 mesos de seguiment en relació a la presència de símptomes en la prova d'esforç ($p < 0.0001$) (Das, European Heart Journal 2005)



La incidència d'un test d'exercici positiu varia segons els estudis entre el 15% i el 65%(64). Malgrat la variabilitat dels estudis, una metanàlisi publicada(60) l'any 2009 demostra que el test d'exercici té un bon valor predictiu negatiu en l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars (79%), mentre que el valor predictiu positiu és més modest (66%).

El test d'exercici complementat amb la pràctica d'ecocardiografia prèvia i durant o en el post-esforç (Ecocardiografia d'estrès físic) permet completar la valoració dels pacients amb EAo severa asimptomàtica(27,67,68) . L'ETT es pot fer al finalitzar l'exercici en la cinta rodant o durant l'exercici si aquest realitza en bicicleta en decubitus supí. Un increment del gradient mitjà transvalvular aòrtic superior a 18 o 20 mmHg durant l'esforç i la manca d'increment del volum batec o de la fracció d'ejecció durant l'exercici, s'han descrit com factors predictius d'esdeveniments en pacients amb EAo severa(67-69). La presència d'hipertensió pulmonar severa (HTPul) durant l'esforç (definida com PAPulmonar sistòlica superior a 60 mmHg) s'ha associat a més esdeveniments cardiovasculars als dos anys de seguiments(70). Mentre que la HTPul severa s'ha mostrat com un fort factor predictiu de pitjor pronòstic en els pacients amb EAo severa sotmesos a recanvi valvular aòrtic i sovint està associada a la presència de símptomes, la HTPul durant l'exercici representa una etapa anterior de la malaltia, que podria comportar indicar el recanvi valvular abans que s'instauri una HTPul crònica.

El deteriorament de l'*strain global longitudinal* en pacients amb EAo severa asimptomàtica, reflecteix disfunció dels cardiomiòcits secundària al remodelatge concèntric i a la fibrosi miocàrdica(71,72). Recentment, s'ha descrit que la magnitud dels canvis de l'*strain* induïts per l'esforç, és un predictiu de reserva contràctil reduïda però no s'ha demostrat implicació en la presència d'esdeveniments durant el seguiment i per tant cal estudis que confirmin aquesta hipòtesi(73).

Una limitació inherent a la prova d'esforç és que la presència de símptomes durant l'esforç no són específics de l'EAo i poden ser secundaris a malaltia coronària o processos no cardíacs, com malaltia pulmonar obstructiva crònica. Complementar la prova d'esforç amb imatge ecocardiogràfica pot ajudar a discernir la causa de la simptomatologia.

En resum, aproximadament la meitat dels pacients amb EAo severa no presenten símptomes en el moment del diagnòstic. La pràctica de la prova d'esforç és útil per identificar els pacients que realment estan asimptomàtics i per tant la seva pràctica està ben establerta en el maneig d'aquests pacients. Completar el test d'exercici amb l'ecocardiografia permet valorar paràmetres fisiològics que incrementen el valor i la informació que s'extrau de la pràctica de la prova d'esforç en pacients amb EAo severa asimptomàtica. Tot i això, calen més estudis per tal de mostrar la utilitat i el valor predictiu de la pràctica d'ecocardiografia durant la prova d'esforç i la utilitat de repetir l'estudi durant el seguiment dels pacients.

1.3.4. CardioRMN

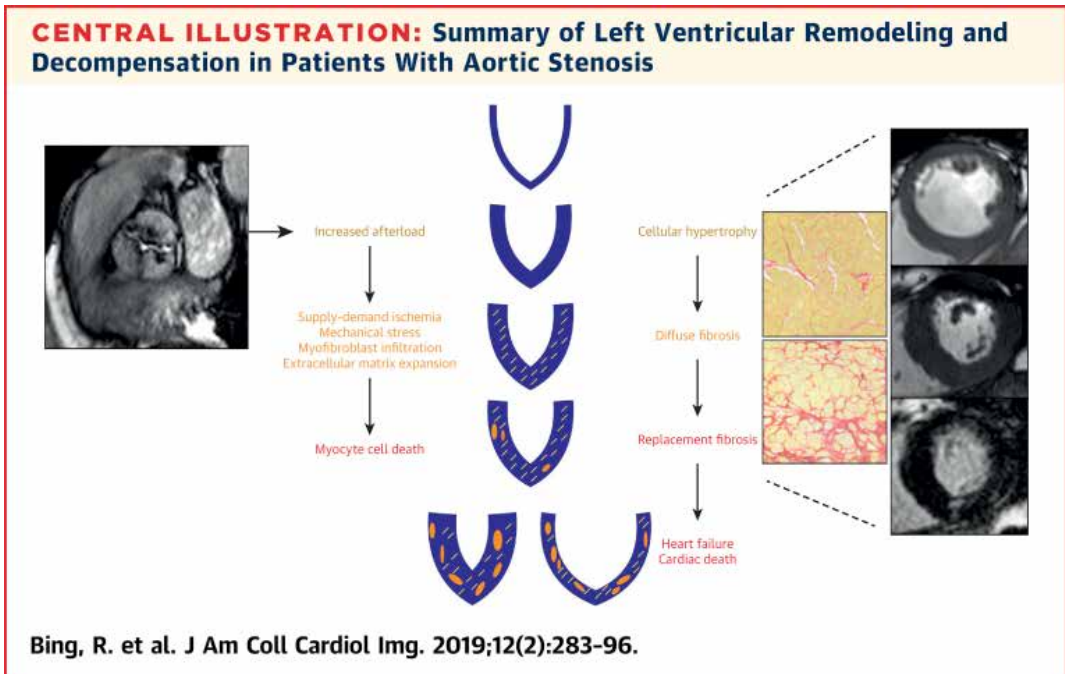
El paper de la CardioRMN en la cardiologia ha incrementat en els últims anys. La CardioRMN ofereix l'avantatge de combinar diferents paràmetres i així realitzar una avaluació anatòmica, funcional i una caracterització detallada dels teixits tous. De fet, la capacitat de la cardioRMN per identificar, quantificar i discriminar entre malalties del miocardi és superior a altres tècniques d'imatge. Això té importància en els pacients amb EAo ja que permet conèixer l'estat de salut del miocardi i alhora valorar la funció ventricular.

Estudis histològics han suggerit que la fibrosi del miocardi i la mort cel·lular són dos factors importants en el procés de descompensació dels pacients amb EAo severa asimptomàtica(74,75). La fibrosi miocàrdica es pot detectar mitjançant l'ús de RMN i aquest paràmetre s'ha descrit com un marcador precoç i objectiu de descompensació en pacients amb EAo severa asimptomàtica i és a dia d'avui, l'ús més valorat de la CardioRMN en els pacients amb EAo.

En els pacients amb EAo , la reducció progressiva de l'obertura valvular provoca una sobrecàrrega de pressió del ventricle esquerre que desencadena una resposta d'hipertrofia ventricular que manté l'estrès de paret i alhora manté la funció ventricular durant anys. Amb el temps, aquest procés es descompensa, fet que comporta insuficiència cardíaca. Aquesta evolució és complexa però està estretament relacionada amb l'aparició de fibrosi, lesió de miòcits, mort cel·lular i remodelatge de la matriu extracel·lular amb degradació de la seva estructura. Per tant, la presència de fibrosi miocàrdica té conseqüències funcionals i és clau en el procés que condueix a la descompensació del ventricle esquerre.

S'han descrit dos patrons diferents de fibrosi miocàrdica. Inicialment apareix una fibrosi intersticial reactiva amb una major activitat de miofibroblast i deposició de col·lagen que es coneix com *fibrosi difusa* . Aquesta fibrosi difusa és reversible i s'ha demostrat que pot retrocedir després del recanvi valvular(75) . La *fibrosi difusa* es pot detectar i quantificar amb RMN mitjançant tècniques de *T1 Mapping* i és potencialment reversible. En canvi, la *substitució per fibrosi (replacement fibrosis)* apareix més tardanament i es un procés irreversible(76). La *substitució per fibrosi* s'identifica mitjançant l'ús de Gadolini en fase tardana en la RMN(77).(Figura 12).

Figura 9: Esquema que mostra la resposta del ventricle esquerra a la presència d'EAo. Es descriu la transició des de la hipertròfia ventricular a la presència de fibrosi, insuficiència cardíaca i mort cardiovascular (Bing, JACC Imaging 2019).



Diferents estudis histològics han demostrat una associació entre la presència de fibrosi miocàrdica en el moment del recanvi valvular i pitjor recuperació de la funció ventricular, així com pitjor pronòstic dels pacients a llarg termini(74,78–80). La captació de Gadolini en fase tardana és la tècnica més estudiada en pacients amb EAo severa com a detector de fibrosi i múltiples estudis mostren l'associació de presència de realç tardà amb major grau d'hipertròfia ventricular, de disfunció diastòlica i sistòlica i amb una reducció de la capacitat d'esforç(76,81) . A més a més, és un factor independent predictiu d'esdeveniments i de mal pronòstic en pacients amb EAo severa asimptomàtica(33,79,81–83). La importància de la detecció de realç tardà en pacients amb EAo severa asimptomàtica com a factor independent de mal pronòstic, s'ha demostrat que persisteix fins i tot després de realitzar el recanvi valvular(33).

Tot i que ja es disposaven de múltiples estudis en aquesta línia d'investigació, falten estudis amb aleatorització que acabin d'aclarir el paper de la RMN en el maneig dels pacients amb EAo severa asimptomàtica. Actualment, s'està realitzant un estudi multicèntric, amb aleatorització dels pacients i controlat, que vol comparar el resultat d'un recanvi valvular precoç versus una actitud "waiting watchful" en base a dades de la presència de realç tardà a la RMN(84)

Malgrat la presència de realç tardà sigui un marcador ja ben establert de presència de substitució per fibrosi, aquesta tècnica no és útil per detectar la fibrosi difusa intersticial. Les noves tècniques de *T1 Mapping* permeten la detecció d'aquesta fibrosi reversible i poden proporcionar l'avaluació del compartiment extracel·lular(85). Actualment és un focus d'estudi en pacients amb EAo severa asimptomàtica(86).

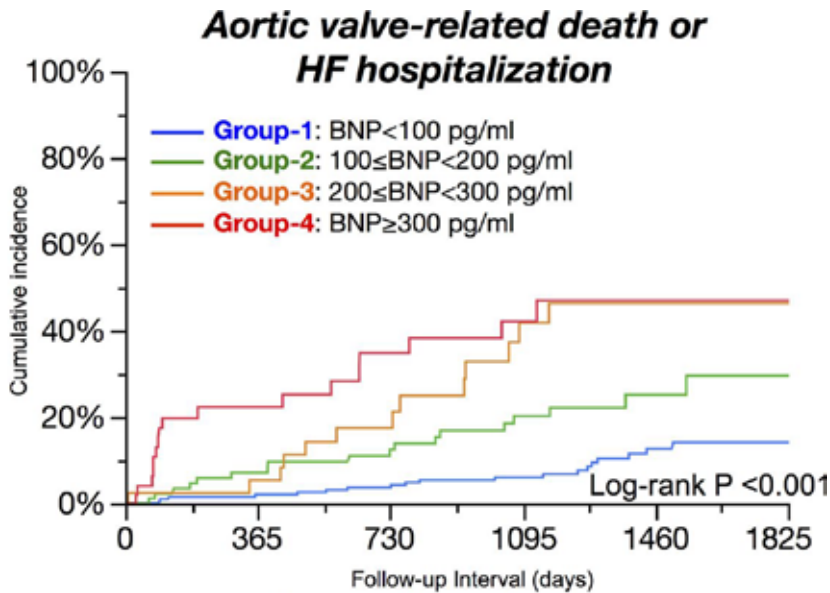
1.3.5. Biomarcadors

En els últims anys, els biomarcadors sanguinis han estat focus d'estudi pel seu potencial paper en la estratificació del pronòstic i en l'ajuda en la presa de decisions clíniques del pacients amb EAo severa asimptomàtica (87,88) .

Els biomarcadors més estudiats en pacients amb EAo són els pèptids natriurètics que reflecteixen l'estirament dels miòcits(89). D'altra banda el nivell de troponines que s'associa a injúria dels miòcits, hipertròfia del ventricle esquerre i fibrosi miocàrdica han estat menys estudiats en l'avaluació dels pacients amb EAo com indicador de l'aparició d'esdeveniments cardíacs adversos(90).

Diversos estudis demostren que els pèptid natriurètics estan fortament relacionats amb l'augment de la mortalitat en pacients amb EAo simptomàtics abans del recanvi valvular(31,89,91) i que l'increment dels valors de BNP en el temps pot anticipar l'aparició d'esdeveniments en pacients amb EAo severa asimptomàtica(92). Tanmateix, els punts de tall precisos per predir un augment de risc d'esdeveniments adversos no estan ben definits i, per tant, l'ús de pèptids natriurètics per a l'estratificació del risc dels pacients amb EAo severa no està completament establert en la pràctica clínica. Un estudi recent de Nakatsuma et al(93) estudia el valor del BNP en pacients amb EAo severa asimptomàtica amb bona funció ventricular i mostra que els pacients amb nivell més elevats de BNP presenten més risc d'esdeveniments. Així mateix, descriuen com els pacients asimptomàtics amb valors de BNP inferiors a 100 pg/ml tenen una baixa taxa d'esdeveniments, el que podria indicar seguretat en realitzar una estratègia "*watchful waiting*" (Figura 9).

Figura 10: Corbes de Kaplan - Meier que correlacionen el nivell de BNP amb l'aparició de l'esdeveniment (recanvi valvular, mort o hospitalització per insuficiència cardíaca) (Nakatsuma, Heart 2018)



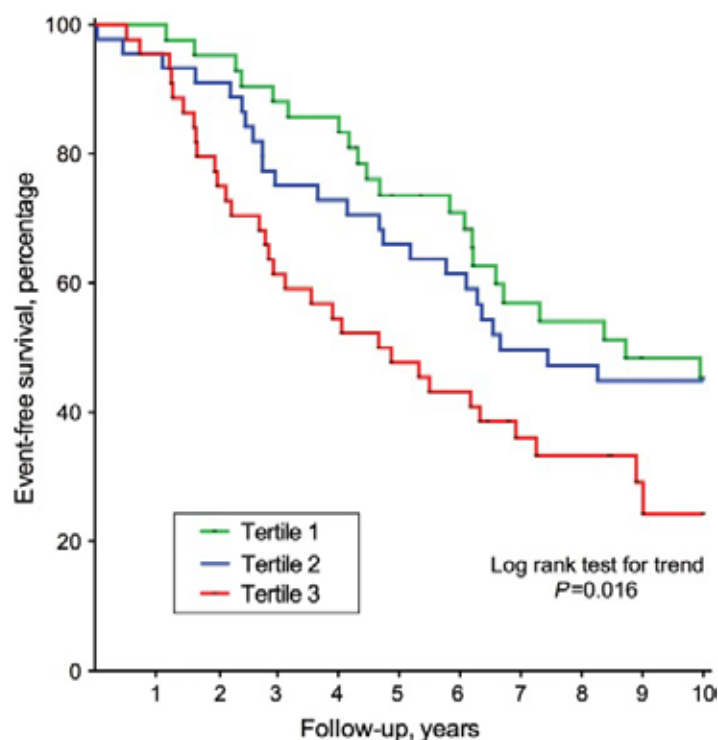
L'ST2, un marcador d'inflamació i remodelatge de la matriu extracel·lular també ha estat estudiat en pacients amb EAo severa(94). L'ST2 és un membre de la família dels receptors de la interleucina-1, i la seva forma de circulació soluble funciona com a receptor esquer, limitant els efectes beneficiosos de la IL-33(95) . Les cèl·lules endotelials vasculars són la font predominant de ST2 , i diversos estudis mostren que l'ST2 s'expressa a les vàlvules aòrtiques de pacients amb estenosi aòrtica(96,97) . Els nivells de ST2 sèric es descriu com un marcador pronòstic independent en diverses malalties cardíques , incloent EAo(94,95,98).

També en la literatura científica s'ha descrit l'elevació de nivell de Troponina T i de Troponina I en pacients amb EAo(90,91,99) . Els mecanismes fisiopatològics per a l'alliberament de Troponina en pacients amb EAo són probablement multifactorials i poden incloure episodis isquèmics transitoris, isquèmia clínicament silent, oclusions de petits vasos, processos inflamatoris, apoptosi de cardiomiòcits i augment de la tensió miocàrdica per una sobrecàrrega de pressió crònica(14,100). El paper de les Troponines cardíques com a marcador de mort de miòcits i fibrosi miocàrdica en pacients amb EAo ha estat validat recentment en un estudi de pacient sotmesos a recanvi valvular aòrtic(81).

Chin et al , han descrit que les concentracions de Troponina ultrasensible I mostren una associació independent tant amb l'augment de massa del VE com a la presència de fibrosi miocàrdica en la ressonància magnètica i aquest increment s'associa a mal pronòstic.

Durant el seguiment, van trobar que els pacients amb el tercil més elevat de xifres de Troponina ultrasensible I (≥ 10.7 ng/L) presentaven un increment de la necessitat de recanvi valvular o mort cardiovascular i aquesta associació era superior a la que presentaven altres factors predictius tradicionals(90) (figura 10).

Figura 11: Corba de supervivència a 10 anys de l'objectiu primari (recanvi valvular o mort cardiovascular) segons els nivells de Troponina I. Els pacients amb nivells més elevats presentaven xifres més elevades d'esdeveniments (Chin, European Hear Journal 2014)

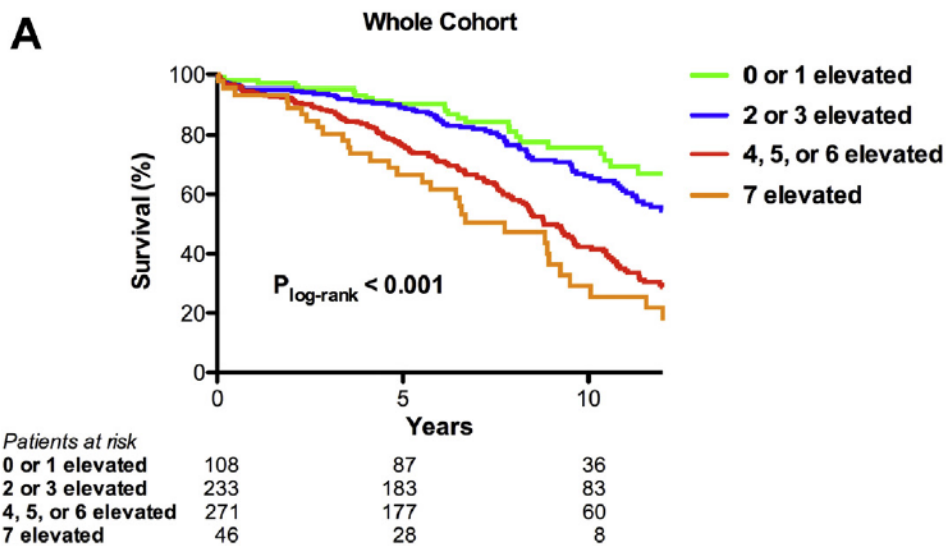


Els estudis realitzats fins ara, confirmen que la identificació de nivells elevats de Troponines en pacient amb EAo és valuosa per millorar la comprensió de la fisiopatologia dels pacients amb EAo severa. Malgrat aquests estudis, a dia d'avui, l'ús dels nivells de Troponines encara no té implicacions clíniques a la vida real.

Així mateix, encara queda per definir el paper de l'ús de múltiples biomarcadors que reflecteixen diferents vies patobiològiques en l'estratificació de risc dels pacients amb EAo severa asimptomàtica. Recentment s'ha mostrat que la combinació dels valors de BNP i de Troponina T ultrasensible, millora l'estratificació del pronòstic dels pacients amb EAo severa de baix flux – baix gradient(91).

En la mateixa línia d'estudiar el valor de l'ús de diferents biomarcadors en pacients amb EAo, Lindman et al han publicat un estudi en el que es valoren 665 pacients tractats quirúrgicament(101) en els que s'estudia el valor de la concentració de 7 diferents tipus de biomarcadors abans de la cirurgia (Hs-TnT, human epididymis protein, cancer antigen 125, growth differentiation factor 15, Nt-ProBNP, high-sensitivity Creactive protein i ST-2). L'estudi mostra una relació sòlida entre el nombre de biomarcadors elevats i la mortalitat i risc de rehospitalització dels pacients amb EAo severa sotmesos a recanvi valvular aòrtica. El autors proposen que el panell de diferents biomarcadors pot resultar útil en el control evolutiu dels pacients amb EAo severa asimptomàtica ja que poden proporcionar informació útil per tal de decidir el millor moment per indicar el recanvi valvular aòrtic en aquests pacients (Figura 11).

Figura 12: Mortalitat després de la cirurgia de recanvi valvular aòrtic. Relació amb el nombre de biomarcadors elevats en pacients amb EAo severa (Lindman, JACC Interv 2018)



L'ús dels biomarcadors té un gran potencial en el maneig del pacients amb EAo asimptomàtics, així com l'evolució i la progressió dels nivells dels diferents biomarcadors en el temps(102). Estudis futurs hauran de reforçar aquestes troballes i determinar els valors dels diferents biomarcadors, l'impacte clínic i el temps transcorregut entre l'elevació dels biomarcadors i la progressió de l'EAo per determinar el millor moment per indicar el recanvi valvular abans que apareguin canvis irreversibles del ventricle esquerre i així constituir un enfocament més biològic en el maneig de pacients amb EAo severa asimptomàtica(103,104).

1.4. Generalitats de la tècnica analítica Proteòmica

La proteòmica basada en espectrometria de masses és una tècnica analítica d'identificació i quantificació de proteïnes que, gràcies als avenços de les últimes dècades, es troba actualment en disposició de resoldre problemes en el camp del diagnòstic clínic i la recerca aplicada. Així mateix, avui en dia s'estan posant les bases per a la consolidació d'aquestes aplicacions i perquè la proteòmica tingui un impacte real en la medicina personalitzada del futur.

L'estratègia basada en espectrometria de masses més utilitzada per a la identificació dels components proteics que conformen mostres biològiques ha estat la *proteòmica de cribratge*. En aquesta estratègia analítica, les mescles de proteïnes es digereixen a pèptids mitjançant una proteasa específica. A continuació, els pèptids se separen mitjançant cromatografia en fase líquida, es converteixen a ions en fase gasosa, i s'analitzen mitjançant un espectròmetre de masses(105). Per poder identificar els pèptids presents en una mostra, els espectres de fragmentació obtinguts es comparen amb espectres de fragmentació teòrica generats a partir d'una base de dades, i la identificació de les proteïnes s'aconsegueix assignant les seqüències peptídiques a les seves proteïnes corresponents. Aquesta tècnica té la capacitat d'identificar milers de proteïnes, no requereix cap coneixement previ sobre la composició de la mostra i per tant, proporciona una àmplia visió sobre la complexitat i la composició de la mostra estudiada.

En moltes ocasions la comprensió de la malaltia humana es basa en les principals característiques clíniques i els mecanismes moleculars comuns, mentre es desconeixen els mecanismes moleculars específics que causen l'heterogeneïtat en el desenvolupament individual d'una certa malaltia o en la resposta al seu tractament. Un exemple d'aquesta variabilitat en el desenvolupament i la resposta entre individus és el xoc cardiogènic, recentment abordat pel nostre departament de cardiologia. En aquest cas, es va establir que els marcadors moleculars es poden utilitzar per determinar l'evolució a curt termini de la malaltia, i millorar així les estratègies de tractament que permetin millorar el pronòstic del pacient(106). Aquestes estratègies de medicina personalitzada es desenvolupen mitjançant l'aplicació de la investigació bàsica en el tractament clínic per tal d'elucidar els mecanismes moleculars subjacents a respostes heterogènies, identificar nous biomarcadors per al diagnòstic, prognosi i estratificació de pacients, i avaluar l'impacte de la variabilitat genètica individual en la funcionalitat del proteoma.

1.5. Unitats clíniques de malaltia Valvular

La història natural del pacients amb EAo severa es caracteritza per una fase asimptomàtica en la que progressivament s'incrementa el grau d'obstrucció valvular. Des de la clàssica publicació de Ross i Braunwald l'any 1968 es coneix que un cop apareixen els símptomes el pronòstic és dolent si no es realitza el recanvi valvular aòrtic(57).

El maneig dels pacients amb EAo severa asimptomàtica és complex i requereix d'expertesa per tal d'indicar el recanvi valvular en el moment més oportú. El paper de les Unitats de malaltia valvular o consultes monogràfiques de pacients amb valvulopaties severes cada cop està més reconegut (107,108) (108).

La majoria de pacients amb EAo severa asimptomàtica poden seguir una estratègia d'observar i detectar factors predictius d'esdeveniments , el que es coneix com "*watchful waiting strategy*" i així indicar el recanvi valvular quan s'inicia la clínica o en pacients seleccionats indicar la cirurgia electiva en fase asimptomàtica després d'una estratificació de risc /benefici.

Optimitzar el moment de la realització del recanvi valvular s'ha demostrat eficaç no tan sols en la millora clínica del pacients post-cirurgia sinó també en una millora de la supervivència (13,109). En aquesta línia, en els últims anys s'ha reduït el nombre de pacients sotmesos a recanvi valvular aòrtic en classe funcional segons NYHA III o IV . Una anàlisi realitzada amb dades de la Societat de Cirurgia Cardíaca dels Estats Units mostra que el percentatge de pacients remesos a cirurgia en classe funcional NYHA III- IV va passar del 46% i 19% l'any 1997 a ser del 38% i 10% respectivament l'any 2006(110).

La informació i educació dels pacients per tal que reconeixin la simptomatologia millora amb les Unitats de malalties valvulars, tal i com es va demostrar en l'estudi de Zilberszac(107), on es va aconseguir reduir el temps de consulta des de l'aparició dels símptomes així com la severitat dels símptomes en el moment de la consulta.

La integració de la clínica, l'estratificació del risc quirúrgic, l'anàlisi de l'ecocardiografia i altres tècniques d'imatge, la valoració dels biomarcadors i l'evolució dels mateixos en el temps, així com la realització i correcte interpretació de l'ecocardiografia d'esforç físic, són punts bàsics que s'han d'incloure en un programa de maneig de pacients amb estenosi aòrtica severa asimptomàtica per tal de realitzar una indicació de recanvi valvular en el moment més oportú pel pacient i també establir la indicació de la millor tècnica i abordatge per dur a terme el recanvi valvular.

El pacients amb EAo severa asimptomàtica en seguiment en centres amb unitats especialitzades en malalties valvulars tenen bon pronòstic, amb un baix risc de mort sobtada durant el seguiment (21).

1.6. Recomanacions de recanvi valvular de les Guies de pràctica clínica

A l'hora de plantejar el recanvi valvular aòrtic en pacients amb EAo severa (i qualsevol altre valvulopatia), les Guies remarquen la importància de confirmar la severitat de la valvulopatia, l'estat simptomàtic del pacient, la qualitat i l'expectativa de vida, la relació risc/benefici, el desig del pacient i l'experiència del centre tractant.

En els Annexes d'aquesta tesi, s'especifiquen els nivells d'evidència en que es basen les recomanacions de les Guies de pràctica clínica de la Societat Europea de Cardiologia.

En base als estudis comentats, les Guies Europees de Cardiologia distingeixen les indicació de recanvi valvular aòrtic en pacients amb EAo severa segons el seu estat simptomàtic o asimptomàtic (7).

En els pacients simptomàtics s'especifica el grau d'indicació de recanvi segons el tipus d'EAo. Així, s'especifica únicament com indicació classe I, nivell d'evidència B, el recanvi en els pacients amb EAo severa d'elevat gradient (gradient mitjà ≥ 40 mmHg o pic de velocitat ≥ 4.0 m/s) i com indicació I, nivell d'evidència C, en pacients amb EAo severa amb baix flux i baix gradient i disfunció ventricular amb evidència de reserva contràctil, mentre que en els pacients sense reserva contràctil, el grau d'indicació és classe IIa, nivell d'evidència C. Finalment en els pacients amb EAo severa de baix flux, baix gradient (< 40 mmHg) amb fracció d'ejecció conservada, es pot considerar el recanvi (indicació IIa, nivell d'evidència C) sempre i quan es realitzi una detallada valoració de la severitat, recolzat per dades clíniques (síntomes típics, edat > 70 anys) i dades d'imatge (hipertròfia ventricular, reducció de l'*strain*, gradient mitjà > 30 mmHg, diàmetre del tracte de sortida confirmat per ecocardiografia transesofàgica o ressonància magnètica i *score* de Calci mesurat per tomografia axial computeritzada elevat).

Davant del canvi que han suposat les tècniques percutànies que permeten realitzar l'implant de pròtesi valvular aòrtica en pacients d'edat avançada i comorbiditat, aquestes últimes guies de pràctica clínica remarquen la futilitat de realitzar recanvi en aquells pacients a qui no es millorarà la qualitat de vida o la supervivència (indicació classe III, nivell d'evidència C) (Taula 3).

Taula 3: Indicacions segons les Guies Europees de cardiologia de recanvi valvular en pacients amb EAo simptomàtica.

Estenosi aòrtica simptomàtica	Classe	Nivell
La intervenció està indicada en pacients simptomàtics amb EAo severa d'elevat gradient (gradient mitjà ≥ 40 mmHg o pic de velocitat màxima ≥ 4 m/s)	I	B
La intervenció està indicada en pacients simptomàtics amb EAo severa de baix flux i baix gradient (< 40 mmHg) amb reducció de la fracció d'ejecció i evidència de reserva contràctil, excloent la pseudoestenosi aòrtica	I	C
La intervenció pot considerar - se en pacients simptomàtics amb EAo severa de baix flux i baix gradient (< 40 mmHg) amb fracció d'ejecció conservada si s'ha realitzat una valoració sistemàtica que confirmi la severitat.	Ila	C
La intervenció pot considerar- se en pacients simptomàtics amb EAo severa de baix flux i baix gradient (< 40 mmHg) amb reducció de la fracció d'ejecció sense reserva contràctil si la TAC mostra un score de calci que confirma l'EAo severa.	Ila	C
La intervenció no s'ha de realitzar si el pacient presenta importants comorbiditats que limitin la qualitat de vida o la supervivència del pacient	III	C

D'altra banda, les Guies especifiquen la indicació de recanvi valvular aòrtic en pacients asimptomàtics en base a la presència de factors predictius d'esdeveniments (Taula 4). Així, queda establert com indicació classe I, nivell d'evidència C, la indicació de recanvi en el pacients amb disfunció ventricular (definida com FE $< 50\%$) o aparició de símptomes atribuïbles a l'EAo en la prova d'esforç, mentre que la presència de resposta anòmala de la tensió arterial durant la mateixa, és indicació IIa, nivell d'evidència C.

En pacients asimptomàtics amb bona funció ventricular i sense alteracions en la prova d'esforç i baix risc quirúrgic és recomanació classe IIa, nivell d'evidència C, considerar el recanvi valvular en els següents casos:

- Molt severa EAo , definida per Velocitat màxima > 5.5 m/s
- Severa calcificació valvular i increment de la Velocitat màxima ≥ 0.3 m/s/any
- Nivell marcadament elevats de BNP (nivells superiors a tres vegades el que correspon per edat i sexe), confirmat per repetides mesures i sense altres causes que ho puguin provocar

- Severa hipertensió pulmonar (definida con Pressió arterial pulmonar sistòlica en repòs > 60 mmHg, confirmat per mètodes invasius sense altres causes que ho pugui provocar)

Cal destacar que aquest últim punt no es descrivia en les guies prèvies de l'any 2012(111), mentre que si que es valorava la presència d'hipertròfia ventricular excessiva i l'increment del gradient mitjà > 20 mmHg en la prova d'esforç.

Les guies de pràctica clínica de la Societat Americana de Cardiologia(8), difereixen en matisos respecte a les Europees, però cal destacar que defineixen com a molt severa estenosi aòrtica Velocitat màxima > 5.0 m/s (en lloc de 5.5 m/s , en les guies Europees) i no inclou la valoració dels biomarcadors ni de la presència de hipertensió pulmonar en pacients asimptomàtic.

Taula 4: Indicacions segons les Guies Europees de recanvi valvular en pacients amb EAo simptomàtica.

Estenosi aòrtica severa asimptomàtica	Classe	Nivell
El recanvi valvular està indicat en pacients asimptomàtics amb EAo severa i disfunció ventricular esquerra (FE < 50%) sense altres causes que la justifiquin	I	C
El recanvi valvular està indicat en pacients asimptomàtic amb EAo severa i test d'exercici positiu per aparició de símptomes clarament relacionats amb l'EAo	I	C
La intervenció pot considerar- se en pacients asimptomàtics amb EAo severa i resposta anòmla de la pressió arterial en el test d'exercici amb descens de la pressió.	Ila	C
La intervenció pot considerar- se en pacients asimptomàtics amb bona funció ventricular sense les alteracions descrites en el test d'exercici , si tenen un baix risc quirúrgic i algun dels següents criteris: EAo molt severa definida com Vmax > 5.5 m/s Severa calcificació valvular i un increment de la Vmax ≥ 0.3m/segons/any. Marcada elevació dels nivell de BNP (> triple que correspon per edat i sexe) confirmat per repetides mesures sense altres explicacions HTPulmonar severa (pressió arterial sistòlica en repòs > 60 mmHg confirmat per mesures invasives) sense altre explicació	Ila	C

Les guies de pràctica clínica de la Societat Americana de Cardiologia(8), difereixen en matisos respecte a les Europees, però cal destacar que defineixen com a molt severa estenosi aòrtica Velocitat màxima > 5.0 m/s (en lloc de 5.5 m/s , en les guies Europees) i no inclou la valoració dels biomarcadors ni de la presència de hipertensió pulmonar en pacients asimptomàtic.

Tant les guies Europees com Americanes inclouen la indicació de recanvi valvular aòrtic en els pacients amb EAo severa sotmesos a una altre cirurgia cardíaca.

En totes les guies de pràctica clínica, s'indica que cal una valoració per un equip complet, definit com "*Heart Team*", per tal de decidir el tipus de recanvi valvular a realitzar (cirurgia o procediments percutanis) valorant variables clíniques, anatòmiques, requeriment d'altres procediments cardíacs, així com l'experiència del centre. En aquesta línia es remarca la utilitat de consultes monogràfiques i/o equips especialitzats en malaltia valvular ("*Heart Valve centres*") en els que hi participin els diferents especialistes de cardiologia i cirurgia cardíaca.

En línies generals, cal valorar l'opció de tècniques de recanvi valvular percutani (TAVI) en pacients amb elevat risc quirúrgic (Score de la Societat de cirurgia Toràcica (STS) o EuroScore II > 4% o EuroScore logistic I > 10%) o presència d'altres factors com l'edat, fragilitat, aorta en porcellana o seqüeles de radioteràpia. Així la TAVI és l'opció principal en pacients amb més edat sempre que la possibilitat d'accés femoral sigui possible. En els pacients de baix risc quirúrgic, la cirurgia segueix sent la primera opció i en pacients de risc intermedi, cal una valoració individualitzada per l'equip de Heart Team. Probablement en base als últims estudis publicats en la literatura, la indicació de procediments percutanis anirà en increment en pacients de risc intermedi i fins i tot baix risc(112,113).

2. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI

La justificació per realitzar aquesta tesi doctoral, ve donada pel fet que el maneig dels pacients amb EAo severa asimptomàtica, en particular la decisió entre realitzar una cirurgia precoç versus l'estratègia d'observar i detectar factors predictius d'esdeveniments (coneguda com "*watchful waiting strategy*") continua essent punt de debat (15,16) i no està definitivament establert.

Estudis observacionals(16,59) han suggerit que l'estratègia de realitzar cirurgia precoç pot comportar una millora en el pronòstic dels pacients amb EAo severa asimptomàtica. Recentment Campo et al han publicat un estudi on comparen la diferent evolució de pacients amb EAo severa asimptomàtica segons s'estableixi una estratègia de recanvi valvular precoç o l'estratègia "*watchful waiting*" i mostren millor supervivència a dos anys de seguiment en els pacients amb estratègia de cirurgia precoç (92.5% versus 83.9%) (114) . Així mateix, Kang et al. han publicat un estudi aleatoritzat on s'inclouen pacients seleccionat relativament joves amb poca comorbiditat i amb EAo molt severa asimptomàtica (Velocitat màxima aòrtica ≥ 4.5 m/s, àrea valvular ≤ 0.75 cm² o gradient mitjà ≥ 50 mmHg). Els pacients es van randomitzar a cirurgia precoç vs actitud conservadora amb millors resultats en mortalitat en el grup sotmesos a cirurgia precoç(115). Actualment, s'estan realitzant altres estudis aleatoritzats per determinar la seguretat i l'eficàcia d'una estratègia de recanvi valvular precoç en pacients amb EAo severa asimptomàtica (116).

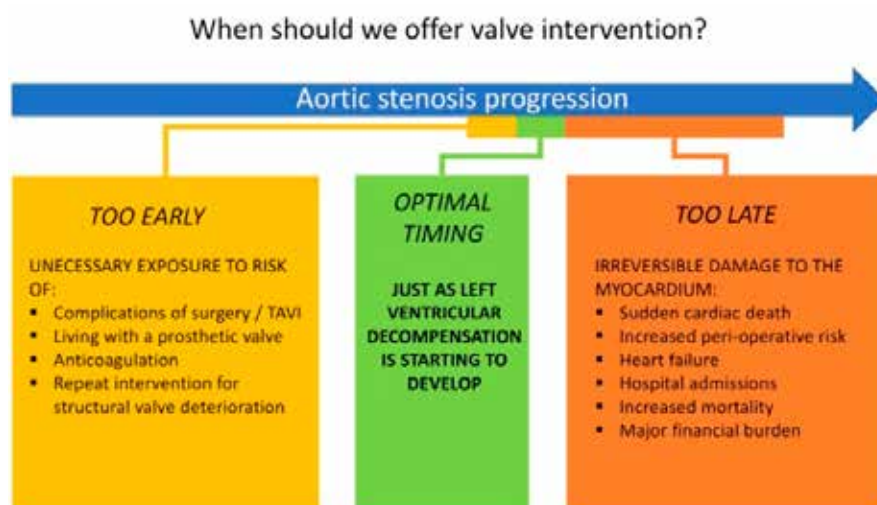
Aquesta estratègia de realitzar recanvi valvular precoç, es reforça amb la constant millora de les tècniques quirúrgiques, de les pròtesis valvulars aòrtiques i els constants avenços en la TAVI, així com en el baix risc quirúrgic tant pel que fa referència a mortalitat com a morbiditat en centres referents en tractament de malaltia valvular (107,117).

Malgrat això, les actuals guies de pràctica clínica es declinen per l'opció "*watchful waiting strategy*" i indicar el recanvi valvular un cop apareguin símptomes, disfunció ventricular o després d'una estratificació de risc/benefici valorant la presència de diversos factors predictius d'esdeveniments. Això és així en part perquè fins recentement, l'evidència que recolza la cirurgia precoç derivava d'estudis petits, heterogenis, retrospectius, uni-cèntrics, amb l'exclusió de pacients de risc o de més edat i on sovint s'inclou la necessitat de recanvi valvular com objectiu de l'estudi (13,14,26,118).

La decisió de realitzar recanvi valvular és particularment difícil en aquells pacients amb més edat i/o comorbiditat, en els que sovint no està clar que el benefici de la intervenció superi el risc. A més, en la pràctica clínica real, molts pacients amb EAo severa asimptomàtica no accepten l'opció de recanvi valvular aòrtic precoç mentre estan asimptomàtics i sense limitació en la seva qualitat de vida(119).

Idealment, la intervenció s'ha de realitzar just quan el ventricle esquerre inicia un cert grau de disfunció però abans que aparegui un dany irreversible. Cal valorar si els riscos a curt i llarg termini de la intervenció compensen els riscos de no intervenir(120) (Figura 13).

Figura 13: Optimització del moment en realitzar el recanvi valvular aòrtic en pacients amb EAo severa (Everett, Heart 2018).



A dia d'avui, la cirurgia continua sent la tècnica d'elecció per realitzar el recanvi valvular amb unes taxes de mortalitat quirúrgiques baixes (1-3%). Cal valorar el risc de complicacions perioperatòries com necessitat d'implant de marcapàs, ictus cerebral, declivi cognitiu post-cirurgia(121,122). El risc individual de complicacions s'estima amb la calculadora de riscos EuroScore II i amb SST(123). Un dels arguments a favor de la cirurgia precoç, és el menor risc quirúrgic dels pacients més joves, asimptomàtics amb bona funció ventricular i amb menys comorbiditat. En els últims 10 anys, els avenços de les tècniques mínimament invasives d'implant de pròtesi percutànies (TAVI), han canviat el maneig de molts pacients amb EAo. Els estudis actuals mostren no inferioritat de les tècniques percutànies respecte a les quirúrgiques(11,12,117). En els últims estudis les taxes de complicacions vasculars majors han reduït significativament del 10 al menys del 5%, així com la taxa d'ictus i de requeriment d'implant d'un marcapàs.

D'altra banda, realitzar un implant de pròtesi, introdueix en el pacient uns riscos inherents a pròtesi: risc d'endocarditis protèsica 1-3% durant el primer any i posteriorment risc < 0.5%v per any), esdeveniments embòlics i/o risc d'hemorràgies associats a l'anticoagulació(124,125). La degeneració de les pròtesi biològiques normalment s'inicia als 10 anys de la implantació però el risc és major en pacients més joves (126).

Els risc de mort sobtada en pacients amb EAo severa asimptomàtics, s'estima menor al 1%, mentre que un cop apareixen símptomes, els riscos de complicacions i de mort sobtada

s'incrementa de manera significativa (14,16,59). Així mateix, el risc quirúrgic és significativament més gran en pacients amb disfunció ventricular.

Per tant, la integració de la clínica, l'estratificació del risc quirúrgic, l'anàlisi de l'ecocardiografia i altres tècniques d'imatge, la valoració dels biomarcadors i l'evolució dels mateixos en el temps així com la realització i correcte interpretació de l'ecocardiografia d'esforç físic són punts bàsics en el maneig de pacients amb EAo severa asimptomàtica per tal de realitzar una indicació de recanvi valvular en el moment més oportú per al pacient així com escollir la millor tècnica i abordatge per tal de dur a terme el recanvi valvular (120,127).

Aquesta tesi doctoral es justifica per la necessitat de conèixer les característiques i l'evolució d'aquests pacients en el nostre mitjà, analitzar els resultats de realitzar una abordatge protocol·litzat d'aquests pacients i també analitzar els diferents factors predictius d'esdeveniments en pacients amb EAo severa asimptomàtica amb l'objectiu d'obtenir informació útil i objectiva del valor de cadascun d'aquests factors i de la utilitat d'integrar-los tots en un mateix pacient.

3. HIPÒTESI

El maneig dels pacients amb EAo severa asimptomàtica en una Unitat especialitzada en malaltia valvular, permetrà un millor maneig clínic d'aquests pacients per tal de seleccionar el moment òptim per indicar el recanvi valvular aòrtic.

La combinació de diferents marcadors predictius d'esdeveniments (marcadors clínics, bioquímics, ecocardiogràfics i la presència de fibrosi en la RM) pot ajudar a perfilar millor quin és aquest moment òptim.

4. OBJECTIUS

4.1. Objectiu principal

- Posar en marxa i avaluar els resultats d'implementar un protocol d'estudi, maneig i seguiment estandaritzat dels pacients amb EAo severa asimptomàtica atesos en una Consulta específica de Malaltia Valvular.

4.2. Objectius secundaris

1. Conèixer les característiques clíniques, la prevalença, l'evolució i el pronòstic dels pacients amb EAo severa asimptomàtica atesos a una consulta monogràfica de malaltia valvular de l'hospital Germans Trias i Pujol i estudiar el valor de la combinació de diferents factors predictius d'esdeveniments en el maneig d'aquests pacients amb EAo severa asimptomàtica.
2. Analitzar el paper de la realització d'ecocardiografia d'esforç en pacients amb EAo severa asimptomàtica i establir la utilitat de realitzar ecocardiografia d'estrès de manera seriada durant el seguiment dels pacients.
3. Conèixer l'aportació de diferents biomarcadors cardiovasculars en la estratificació del pronòstic dels pacients amb EAo severa asimptomàtica així com l'evolució dels diferents biomarcadors en el temps.
4. Iniciar un estudi per tal de conèixer el valor pronòstic del proteoma en els pacients amb Estenosi aòrtica severa asimptomàtica

5. MATERIAL I MÈTODES

5.1. Tipus d'estudi

Estudi prospectiu, observacional.

Aquest projecte s'engloba dins un estudi prospectiu, multicèntric premiat amb una Beca d'investigació de la Societat Catalana de Cardiologia l'any 2014.

5.2. Període d'estudi

Estudi iniciat el juny del 2014 i finalitzat l'agost del 2019.

5.3. Disseny i població a estudi

Els pacients amb diagnòstic d'EAo severa asimptomàtica i bona funció ventricular valorats a consultes de l'Hospital Esperit Sant de Santa Coloma de Gramenet, l'Hospital Municipal de Badalona, l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona i als ambulatoris de l'àrea de l'hospital Germans Trias i Pujol (CAE Dr. Robert i CAE Dr. Barraquer) es deriven a una consulta monogràfica de Malalties valvulars de l'Hospital Germans Trias i Pujol.

En la consulta monogràfica es realitza un primera valoració clínica inicial i un estudi ecocardiogràfic transtoràcic.

Es realitza per part del metge responsable una explicació de la malaltia, controls i seguiment a realitzar i se sol·licita la participació del pacient en l'estudi *Valoració dels diferents factors predictius d'esdeveniments en pacients amb Estenosi aòrtica severa asimptomàtica*.

Els pacients signen consentiment informat per la realització de l'estudi.

Durant el seguiment les decisions clíniques, modificacions del tractament i indicació de cirurgia de recanvi valvular aòrtic es realitzen en base a decisió del cardiòleg segons la pràctica habitual i les guies de pràctica clínica.

5.4. Criteris d'inclusió

Pacients majors de 18 anys amb EAo severa asimptomàtics per a dispnea, angina o síncope amb funció ventricular conservada (definida com FE >50%) i criteris en l'ecocardiografia transtoràcica d'Estenosi aòrtica severa d'elevat flux i elevat gradient definida per: gradient mitjà transvalvular ≥ 40 mmHg, velocitat màxima del jet transvalvular ≥ 4 metres/segon i/o area valvular < 1 cm² o àrea indexada per superfície corporal ≤ 0.6 cm²/m².

Signatura de consentiment informat.

L'estudi es realitza d'acord al compliment dels estàndards ètics de la Declaració de Hel-sinki de l'any 1975, revisada l'any 1983(128). L'estudi ha estat aprovat pel comitè ètic de l'hospital Germans Trias i Pujol.

5.5. Criteris d'exclusió

- Pacients afectes de cardiopatia isquèmica que hagi requerit ingrés hospitalari en els últims tres mesos.
- Pacients que després de la valoració clínica inicial es consideren simptomàtics.
- Pacients que en la valoració ecocardiogràfica inicial s'observa disfunció ventricular definida com FE igual o inferior al 50%.
- Pacients que en la valoració ecocardiogràfica inicial s'observa insuficiència valvular aòrtica més que moderada.
- Pacients que en la valoració ecocardiogràfica inicial s'observa insuficiència valvular mitral més que moderada.
- Malaltia congènita associada (a excepció de vàlvula aòrtica bicúspide).
- Pacients que en la valoració ecocardiogràfica inicial s'observa EAo molt severa crítica definida per una Velocitat màxima aòrtica ≥ 5.5 m/segon.
- Pacients que en la valoració ecocardiogràfica inicial no compleixen criteris d'estenosi aòrtica severa d'elevat flux i elevat gradient.
- Antecedent de cirurgia valvular cardíaca.
- Embaràs.
- Impossibilitat de signar el consentiment informat.
- Comorbiditat associada amb pronòstic vital inferior a un any.

5.6. Protocol de l'estudi

5.6.1. Protocol de la valoració inicial:

Història clínica i exploració física

Es realitza història clínica detallada (antecedents familiars i personals, hàbits tòxics, factors de risc cardiovascular, patologia no cardiològica).

Es realitza valoració de classe funcional (CF) per dispnea. Anamnesi dirigida a descartar antecedent de síncope, angina i/o clínica d'insuficiència cardíaca. Aquells pacients que després de realitzar una anamnesi dirigida refereixin clínica atribuïble a la valvulopatia aòrtica, són exclosos de l'estudi.

Educació sanitària

Es realitza una explicació de la malaltia, de les exploracions i controls a realitzar i es dona una relació detallada dels símptomes d'alarma per tal de consultar a urgències. Es facilita als pacients un telèfon per contactar amb el cardiòleg responsable que valorarà la clínica del pacient i en cas de necessitat visita al pacient en les següents 48 hores de la consulta telefònica.

Electrocardiograma (ECG)

Es realitza pel personal d'infermeria del servei de Cardiologia de l'Hospital germans Trias i Pujol un ECG de 12 derivacions.

Ecocardiografia transtoràcica (ETT)

Es realitza un ETT amb un aparell d'Ecocardiografia Philips IE33. L'estudi el realitza un cardiòleg especialitzat en imatge cardíaca de l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona.

Es realitza valoració de la severitat de l'EAO, mesures i funció ventricular segons les Guies de pràctica clínica(17,129).

El tracte de sortida del ventricle esquerre es mesura en el pla paraesternal longitudinal, amb zoom sobre la vàlvula aòrtica. La integral velocitat temps en el tracte de sortida del ventricle esquerre s'obté en el pla apical 5 càmeres amb Doppler pulsat. El flux transvalvular aòrtic s'obté de manera sistemàtica amb Doppler continu en els plans apical cinc càmeres, tres càmeres i en el pla paraesternal dret. El pla que identifiqui la velocitat més elevada serà el que s'utilitzarà per determinar el pic de velocitat transvalvular aòrtica

(Vmax). De forma sistemàtica s'obtenen registres de tres batecs consecutius en pacients en ritme sinusal i cinc batecs consecutius en pacients amb fibril·lació auricular.

Tant pel Doppler pulsat com pel Doppler continu, s'optimitza l'alineació per tal que sigui paral·lela al flux. Els gradients es calculen utilitzant l'equació simplificada de Bernoulli i l'àrea valvular aòrtica (AVA) es calcula utilitzant l'equació de continuïtat(17). Les dimensions del ventricle esquerre s'obtenen en el pla paraesternal longitudinal en imatge 2 dimensions, guiat pel Mode -M ecocardiogràfic. La fracció d'ejecció (FE) del ventricle esquerre es calcula mitjançant el mètode biplanar de Simpson. El càlcul de l'*Strain global longitudinal* es mesura segons les recomanacions actuals. S'obté mesura de l'aurícula esquerra en mode -M en el pla paraesternal longitudinal i s'obté l'àrea indexada per superfície corporal de l'aurícula esquerra mesurada en telesístole del ventricle esquerre, utilitzant el mètode de Simpson biplanar. La pressió sistòlica del ventricle dret s'obté utilitzant el pic de velocitat de regurgitació tricuspídea. La pressió arterial sistòlica pulmonar (PAPul) es calcula mitjançant la suma de la pressió sistòlica del ventricle dret més l'estimació de la pressió de l'aurícula dreta(129,130).

Ecocardiografia d'esforç

Es realitza el test d'esforç amb cinta rodant segons Protocol de Bruce o protocol modificat a criteri del cardiòleg responsable de realitzar la prova d'esforç, d'acord amb les guies de pràctica clínica(62).

El test d'exercici es considera anòmal davant l'aparició de símptomes definits com presència de (1) angina, (2) síncope o presíncope, (3) dispnea o capacitat funcional limitada (definit com 5 METS en pacients < 70 anys o 4 METS en pacients > 70 anys; (4) resposta anòmala de la pressió arterial definida com descens de la pressió arterial sistòlica > 20 mmHg; (5) canvis ECG amb l'esforç suggestius d'isquèmia amb descens del segment ST > 2 mm o (6) presència de 3 batecs consecutius ventriculars o taquicàrdia ventricular durant l'esforç o durant la fase de recuperació.

Es realitza valoració ecocardiogràfica prèviament a l'esforç i en el post-esforç immediat. En ambdós estudis s'analitza la FE del ventricle esquerre, la velocitat màxima transvalvular aòrtica, el gradient màxim i gradient mitjà transvalvular i la pressió arterial pulmonar sistòlica. Es defineix com increment significatiu del gradient mitjà transvalvular aòrtic si la diferència entre el gradient mitjà basal i el post-esforç immediat és ≥ 20 mmHg(67,68).

Ressonància magnètica nuclear cardíaca.

L'estudi de ressonància magnètica cardíaca es realitza en un equip d'última generació de 1.5 Tesla (Intera dSTREAM 1.5T; Philips, Best, Holanda). L'estudi de cine es realitza usant

seqüències segmentades de precessió lliure (SSFP) en orientació d'eix curt cobrint des de la base cardíaca fins a l'apex i en les tres orientacions llargues del ventricle esquerre. També s'obtenen seqüències de cine ortogonals a l'obertura de la vàlvula aòrtica, per a estimació de l'àrea valvular sistòlica. Es realitzen seqüències de contrast de fase ortogonals sobre l'extrem distal de l'obertura valvular aòrtica, amb codificació de velocitat a través del pla i amb velocitat de codificació (VENC) ajustada al flux per evitar fenomen d'"aliasing", per a estimació del pic de velocitat sistòlica. Les seqüències de realç tardà s'adquireixen amb seqüències gradient-eco d'inversió-recuperació (TR 600-800ms segons la freqüència cardíaca, TE 3.24ms, flip angle 25, matriu de 256 i una resolució espacial de 1.3x1.3x8mm), coincidint amb les orientacions dels cines, uns 10 a 20min després de l'administració venosa de contrast derivat de gadolini (Gd-DTPA 0.10mmol/kg; Gadovist, Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Alemanya) per a descartar la presència de contrast miocàrdic en fase tardana(131). El temps d'inversió d'aquestes seqüències s'optimitza individualment per assolir una correcta anulació del miocardi normal. Totes les imatges obtingudes són post-procesades "off-line" amb un software específic (Intellispace Portal, v.7.0; Philips, Best, Holanda).

Biomarcadors

Es realitza analítica amb hemograma i bioquímica bàsica amb valoració de funció renal, nivells de colesterol total i de fraccions de colesterol. De la mateixa analítica s'obté una mostra per estudi de marcadors de danys miocàrdic: Troponina T ultrasensible (hs-TnT), *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-ProBNP), i *interleukin-1 receptor-like 1* (ST2).

Les mostres sanguínies s'obtenen mitjançant punció venosa perifèrica entre les 9 i les 12 hores del matí. Després de realitzar centrifugació, el sèrum es guarda amb registre del número d'història del pacient en un congelador a - 80°C.

Els nivells de NT-ProBNP es determinen utilitzant mètode d'immunoelctrohemiliminiscència (*Elecsys®; roche Diagnostics, Rotkreuz ZG, Switserlan*). La mesura de nivells de hs-TnT es realitza utilitzant electromiluniscència immunoassaig amb mètode Modular analytics E 170 (*Roche diagnostics*). El nivells en serum de ST2 es mesuren utilitzant high-sensitivity sandwich monoclonal immunoassay (*Presage® ST2 assay; Critical Diagnostics, San diego, CA*).

Proteonòmica

Per realitzar l'anàlisi proteonòmic, la mostra de plasma (5uL) de cada pacient s'ha precipitat mitjançant l'adició d'acetona freda (30 uL, -20°C) abans de ser digerides amb les proteases LyC i Tripsina (DTT 120nmol, IAM 240nmol, LysC 1:10, Trypsina 1:10 enzim:proteïna). Les mescles peptídiques resultants s'analitzen per cromatografia líquida

acoblada a espectrometria de masses (EASY-nLC 1000, LTQ-Orbitrap Fusion Lumos mass spectrometer, Thermo Fisher Scientific).

Per la primera part del projecte (comparació de mostres basals) seguim una estratègia de proteòmica de cribratge, on l'objectiu és quantificar les proteïnes detectades en les mostres sense cap hipòtesi prèvia. En aquest cas, l'espectròmetre de masses s'opera en mode DDA (Data-Dependent-Acquisition) i els espectres adquirits s'interpreten automàticament utilitzant la base de dades humana de SwissProt (www.uniprot.org) amb el software Proteome Discoverer v2.0 i el cercador Mascot v2.5. Els pèptids identificats amb un FDR (false discovery rate) major a 5% es descarten. De la comparació entre grups (esdeveniment abans o després de 12 mesos) aquelles proteïnes amb un p-valor menor al 0.05 es consideren com a prioritàries per estudiar en la segona aproximació proteòmica de mostres de pacients seriades.

Per la segona part del projecte (comparació de mostres seriades) seguim una estratègia de proteòmica dirigida en la que es monitoritzen en totes les mostres les proteïnes de interès. En aquest cas, l'espectròmetre de masses s'opera en mode DIA (Data-Independent-Acquisition). El valor quantitatiu de cada pèptid s'extreu a partir de les àrees sota la corba cromatogràfica dels fragments peptídics amb el software Skyline v 19.1. L'anàlisi estadístic de quantificació relativa es realitza amb el paquet de R MSstats. La progressió d'abundància de cada proteïna al llarg del temps s'estima amb una funció polinomial (*spline*) utilitzant els valors normalitzats d'abundància de cada pèptid en cada pacient.

5.6.2. Protocol de seguiment

El seguiment es realitza cada 6 mesos. A criteri del cardiòleg responsable els controls es poden més freqüentment.

Es realitza anamnesi i exploració física, educació sanitària, ECG, Ecocardiografia transtoràcica (ETT), analítica amb marcadors bioquímics (Igual mètode que a la valoració inicial).

Es realitza Ecocardiografia d'esforç físic anualment o més freqüentment si el cardiòleg ho creu necessari.

5.7. Indicació de recanvi valvular

La indicació de recanvi valvular la indicarà el cardiòleg seguint les indicacions de pràctica clínica (7,8).

Previ a la pràctica de recanvi valvular es realitzarà revisió odontològica del pacient.

En cas que el pacient rebutgi ser sotmès a recanvi valvular aòrtic o en el cas que el cardiòleg decideix que el pacient no és tributari de recanvi valvular malgrat tenir indicació (per comorbiditat associada o malaltia que limiti l'esperança de vida), es seguirà realitzant el protocol de seguiment del pacient cada 3 o 6 mesos segons decisió del cardiòleg i s'iniciarà el tractament farmacològic oportú segons la clínica del pacient.

En cas que el pacient accepti el recanvi valvular aòrtic es completarà la valoració amb la pràctica d'una coronariografia diagnòstica i aortograma, proves funcionals respiratòries, radiografia de tòrax i segons criteri mèdic es completarà l'estudi amb una Tomografia axial computeritzada per valorar l'aorta ascendent.

Els cas es presentarà en sessió mèdica – quirúrgica del Servei de Cardiologia i cirurgia Cardíaca de l'Hospital Germans Trias i Pujol on es decidirà segons les característiques del pacient, risc quirúrgic i requeriment de revascularització associada, la tècnica per realitzar el recanvi valvular aòrtic (cirurgia o tècnica percutània). Així mateix es decidirà el tipus de pròtesi a implantar i la necessitat de realitzar altres tècniques quirúrgiques associades.

El recanvi valvular aòrtic es realitzarà a l'Hospital Germans Trias i Pujol pel servei de cirurgia cardíaca o de cardiologia segons la tècnica a realitzar.

Un cop dut a terme el recanvi valvular, es realitzarà una primera visita clínica al mes de l'alta hospitalària i posteriorment seguirà seguiment clínic a la consulta monogràfica de Valvulopaties, on es decidirà el tractament i controls segons criteri del cardiòleg responsable.

En cada visita es recordarà la necessitat de mantenir una higiene dental i es recordaran les pautes de profilaxi d'endocarditis infecciosa.

5.8. Recollida de dades

La recollida de dades es realitza de forma prospectiva després de cada valoració clínica mitjançant un formulari específic de recollida de dades.

» Formulari de filiació pacient

- Nom i cognoms
- Número d'història clínica
- Data de naixement
- Sexe: (1) Home, (2) Dona
- Antecedent personals: (1) Tabaquisme , (2) Ex-Tabaquisme, (3) Diabetis Mellitus, (4) HTA, (5) Cardiopatia isquèmica.

» Formulari de recollida de dades de la visita inicial

- Data de visita inicial
- ECG: (1) Sinusal, (2), Fibril·lació auricular, (3) Ritme de marcapàs
- Pes i Talla
- Pressió arterial sistòlica
- Classe funcional
- Dades de l'ecocardiografia transtoràcica
- Dades de l'ecocardiografia d'estrès físic
- Dades RMN cardíaca
- Dades analítiques

» Formulari de recollida de dades de la visites seguiment

- Data visita seguiment
- ECG: (1) Sinusal, (2), Fibril·lació auricular, (3) Ritme de marcapàs
- Pes i Talla
- Pressió arterial sistòlica
- Classe funcional
- Dades de l'ecocardiografia transtoràcica (igual que en valoració inicial)
- Dades de l'ecocardiografia d'estrès físic (si s'ha realitzat) (igual que en valoració inicial)
- Dades analítiques (igual que en valoració inicial)

» Formulari de recollida de dades d'esdeveniment

- Data de l'aparició de clínica associada a l'EAo severa
- Tipus de clínica: (1) insuficiència cardíaca, (2) angor, (3) síncope
- Data d'ingrés per clínica associada a l'EAo severa
- Nombre d'ingressos
- Causa de l'ingrés per clínica associada a l'EAo severa: (1) insuficiència cardíaca, (2) Síncope, (3) angor, (4) Infart agut de miocardi
- Coronariografia: Data de realització
- Coronariografia: Numero de vasos afectats: (1) Tronc comú, (2) Descendent anterior, (3) Circunflexa, (4) Coronària dreta
- Data d'indicació de recanvi valvular

- Motiu principal pel qual es realitza la indicació: (1) Clínica, (2) resultat Ecocardiografia d'esforç, (3) progressió de severitat de l'estenosi aòrtica, (4) reducció de la FE, (5) elevació de biomarcadors
- Motiu pel qual no es realitza el recanvi valvular: (1) Decisió del pacient, (2) decisió metge responsable, (3) èxitus en llista d'espera
- Data de recanvi valvular
- Tècnica realitzada: (1) pròtesi mecànica, (2) pròtesi biològica, (3) TAVI
- Cirurgia associada: (1) Revascularització coronària, (2) recanvi aorta ascendent, (3) cirurgia mitral, (4) cirurgia tricuspídea, (5) Altres
- Data de la mort
- Causa de mort: (1) Mort sobtada, (2) Insuficiència cardíaca, (3) Infart agut de miocardi, (4) no cardiològic, (5) Desconegut, (6) Peri-cirurgia cardíaca
- Data de l'últim seguiment realitzat
- Data de l'últim dia lliure d'esdeveniment

6. ANÀLISI ESTADÍSTICA

Les variables categòriques s'expressen com a nombre absolut i percentatge. Les variables contínues s'expressen com a mitjana i desviació estàndard (SD) o mediana i percentils 25-75 (Q1-Q3), segons la seva distribució (normal o no normal). La distribució normal es va avaluar utilitzant parcel·les Q-Q normals (*Q-Q plots*). Per a l'objectiu número 3, hem realitzat anàlisis de regressió de Cox univariables, incloent l'objectiu primari com a variable dependent, i diverses variables clíniques, d'imatge i biomarcadors com a variables independents. També hem realitzat una anàlisi multivariable utilitzant el mètode per passos enrere, amb l'objectiu principal com a variable dependent i aquelles covariables amb un valor de $p < 0,10$ en les anàlisis univariables, a més a més de variables considerades clínicament rellevants com l'edat, el sexe i el gradient mitjà com a variables independents.

A partir de l'anàlisi de regressió de Cox per a l'objectiu principal, hem creat models predictius X - Beta. Es va construir un model predictiu de referència en que incloïa l'edat i el sexe, el gradient aòrtic mitjà (considerat clínicament rellevant) i les variables que mostraven significació estadística en les anàlisis univariables (és a dir, la presència de regurgitació aòrtica de ≥ 2 , volum indexat de l'aurícula esquerra, disfunció diastòlica de ≥ 2 , NT-proBNP i deformació del *strain longitudinal*). Després vàrem obtenir l'àrea sota la corba (AUC) ROC (característica operativa del receptor) per a aquest model predictiu. A continuació, el biomarcador que mostrà significació estadística en l'anàlisi multivariable (hs-TnT) es va afegir al model de manera dicotòmica, utilitzant el millor punt de tall definit a partir de l'anàlisi de les AUC ROC i es va calcular un nou AUC per a aquest model predictiu. A continuació, es van comparar les AUC mitjançant prova del c_2 . El calibratge del model es va avaluar mitjançant la prova Hosmer-Lemeshow. La reclassificació (una mesura de la millora de la predicció del risc) es va avaluar mitjançant l'índex continu de millora neta de reclassificació (NRI). Finalment, es van traçar corbes de supervivència lliure d'esdeveniments segons els nivells circulants hs-TnT per sobre o per sota dels 10 ng / L (tall derivat de l'AUC ROC). Les anàlisis estadístiques es van realitzar amb SPSS 15 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) i STATA V.13.0 (College Station, Texas, EUA). Es va considerar significatiu un valor $p < 0,05$ (bilateral).

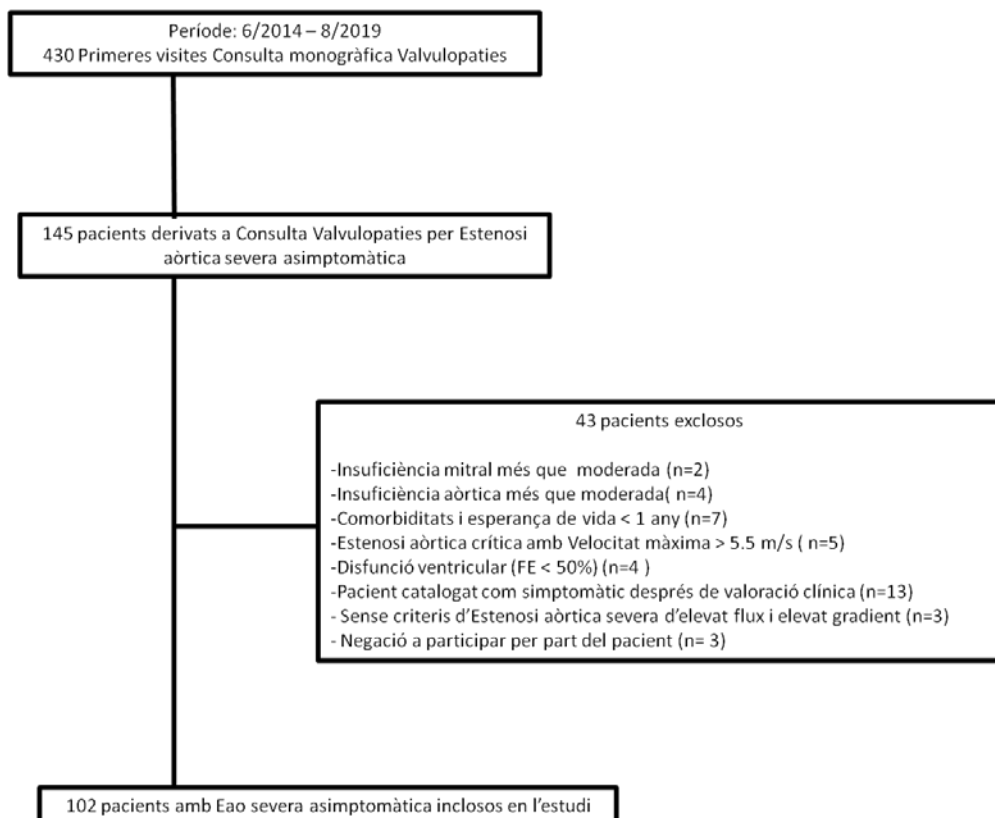
7. RESULTATS

7.1. Població a estudi

Des de juny del 2014 fins agost del 2019 s'han realitzat 430 primeres visites a la Consulta Monogràfica de Malaltia Valvular de l'hospital Germans Trias i Pujol de Badalona. D'aquestes primeres visites, en 145 pacients (33%), el motiu de derivació va ser el diagnòstic d'Estenosi aòrtica severa asimptomàtica.

Després d'una primera valoració clínica i la realització d'un estudi ecocardiogràfic transtoràcic (ETT), 43 pacients van ser exclosos, quedant així 102 pacients inclosos en la població a estudi. La figura 14 mostra en un diagrama de flux dels pacients inclosos en l'estudi, en el que s'especifiquen els motius d'exclusió dels pacients.

Figura 14: Diagrama del flux dels pacients inclosos en l'estudi



Les característiques clíniques dels 102 pacients inclosos es mostren en la Taula 5. El 38.2% pacients són dones amb una edat mitjana global de 74.1 ± 9.4 anys. L'etiologia principal de l'estenosi aòrtica és la degenerativa (74 pacients; 72.5%) mentre que en 27 pacients (26.5%) l'etiologia és vàlvula bicúspide i únicament una pacient (0.98%) presenta valvulopatia aòrtica reumàtica aïllada sense afectació valvular mitral.

Les dades de l'ecocardiografia basal mostren una FE mitjana de $67.9 \pm 6.0\%$, pic de velocitat màxima aòrtica de 4.3 ± 0.3 m/s i àrea valvular aòrtica estimada per l'equació de continuïtat de 0.77 ± 0.12 cm².

Tots els pacients tenen criteri d'estenosi aòrtica severa d'elevat flux i elevat gradient. Si analitzem els pacients segons la velocitat màxima aòrtica en l'estudi ecocardiogràfic observem que en 85 pacients (83.3%) presenten una velocitat màxima aòrtica entre 4 i 4.5 m/s, 11 pacients (10.8%) entre 4.5 i 5 m/s i 6 pacients (5.9%) presentaven una velocitat entre 5 i 5.5 m/s. Els pacients amb velocitat màxima aòrtica > 5.5 m/s van ser exclosos de l'estudi.

Taula 5: Dades basals dels pacients amb EAo severa asimptomàtica

Dades demogràfiques	n (%)	n
Dona	39 (38.2)	102
Edat , anys	74.1±9.4	102
Tabaquisme	11 (10.8)	102
Hipertensió arterial	85 (83.3)	102
Diabetis Mellitus	36 (35.3)	102
Dislipèmia	78 (76.5)	102
Malaltia coronària	4 (3.9)	102
Infart miocardi previ	2 (2.0)	102
Ritme sinusal	87 (85.3)	102
Fibril·lació auricular	12 (11.8)	102
Ritme de Marcapàs	2 (2)	102
Dades Ecocardiogràfiques	n=102	
Vàlvula aòrtica bicúspide	27 (26.5%)	102
Vàlvula aòrtica degenerativa	74 (72.5%)	102
Vàlvula aòrtica reumàtica	1 (0.98%)	102
Pic velocitat aòrtica, m/s	4.3 ± 0.3	102
Gradient màxim aòrtic, mmHg	74.5 ± 11.1	102
Gradient mitjà aòrtic, mmHg	48.2 ± 8.0	102
IVT aòrtic, cm	100.1 ± 13.4	100
IVT TSVE, cm	21.2 ± 3.1	97
Diàmetre TSVE, mm	21.4 ± 2.3	99
Àrea valvular aòrtica, cm ²	0.77 ± 0.12	99
Insuficiència aòrtica > 2+	23 (22.5)	102
FE VE %	67.9 ± 6.0	102
Diàmetre telediastòlic VE, mm	47.8 ± 5.2	102
Diàmetre telesistòlic VE, mm	30.3 ± 5.3	102
TIV , mm	14.0 ± 1.4	101
PP, mm	13.2 ± 1.3	101
Strain Global Longitudinal, %	-16.9 ± 3.2	60
Diàmetre AE , mm	44.9 ± 4.5	102
Volum indexat AE, ml/m ²	38.9 ± 10.5	98
Insuficiència mitral ≥ 2+	11 (10.8)	102
Alteració diastòlica de la relaxació	44 (43.1%)	98
Alteració diastòlica pseudonormal	2 (2%)	98
TAPSE, mm	22.8 ± 3.5	101
PA Pulmonar sistòlica, mmHg	37.3 ± 6.6	45
Analítica	n=102	
Hemoglobina, g/dl	13.5 ± 1.4	102
Colesterol total, mg/dl	192 ± 40	101
Colesterol HDL, mg/dl	53 ± 18.2	99
Colesterol LDL, mdl	114 ± 37.3	99
Creatinina, mg/dl	0.9 ± 0.2	102
NT-proBNP, ng/L	294.0 (148-661)	102
ST2, ng/mL	26.2 (20.3 - 34.5)	102
hs-TnT, ng/L	13.3 (8.5 - 19.0)	94
Cardio-RMN	n= 79	
Presència de realç tardà	41 (51.8%)	79
T1 Mapping	31.6	25

Les dades s'expressen com mitjana ± DE o mediana (IQR)

7.2. Seguiment i esdeveniments

S'ha realitzat seguiment del 100% dels pacients, amb un seguiment mitjà de 31.1 ± 17.9 mesos (màxim de 61.6 mesos). Definim l'aparició d'esdeveniment principal la combinació d'aparició de clínica relacionada amb l'EAO, ingrés per causa cardíaca, indicació de recanvi valvular aòrtic o mort cardiovascular.

Durant el seguiment realitzat, 74 pacients (72.5%) van presentar l'esdeveniment principal. D'aquests 74 pacients, el 54% han presentat l'esdeveniment durant el primer any de seguiment i el 86.5% durant els dos primers anys.

La figura 15 mostra les corbes de supervivència lliure d'esdeveniment, on podem observar que és del 56.5% a l'any, del 23.8% als dos anys, del 11.3% als tres anys, dels 6.5% als 4 anys i del 1.3% als cinc anys de seguiment.

Un total de 54 pacients (52.9%) van presentar clínica associada a l'estenosi aòrtica. En la població estudiada la insuficiència cardíaca va ser la clínica presentada amb més freqüència; va aparèixer en 42 pacients (41.2%). En 10 pacients (9.8%) la clínica va ser angina, en 2 pacients (2%) infart agut de miocardi i 6 pacients (5.9%) van presentar síncope. La Figura 16 mostra la clínica presentada al llarg del seguiment. Onze pacients (10.8%) van requerir ingrés hospitalari per causa cardiovascular.

Figura 15: Corba de supervivència lliure d'esdeveniment

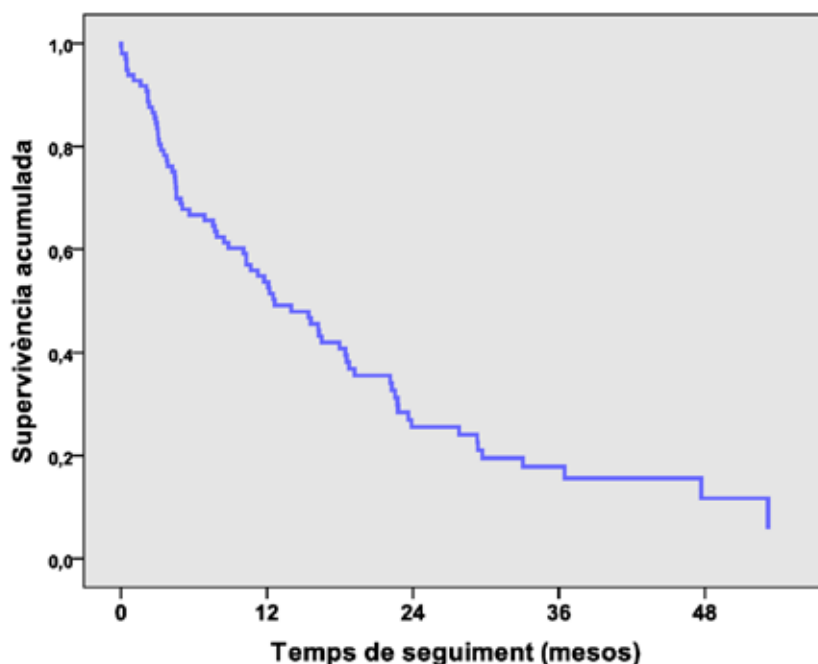
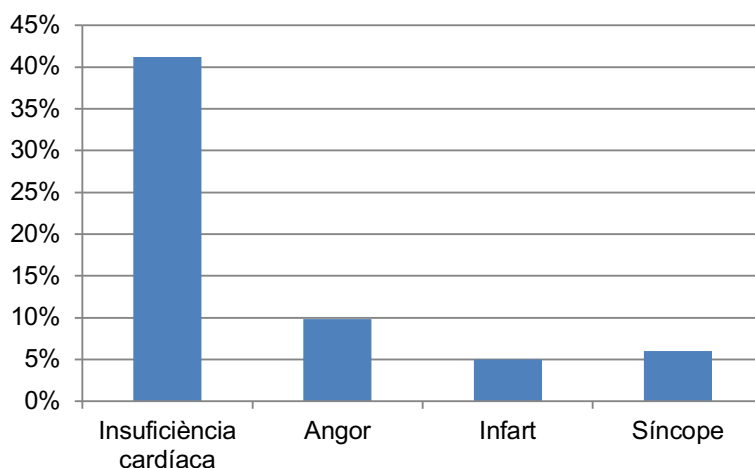
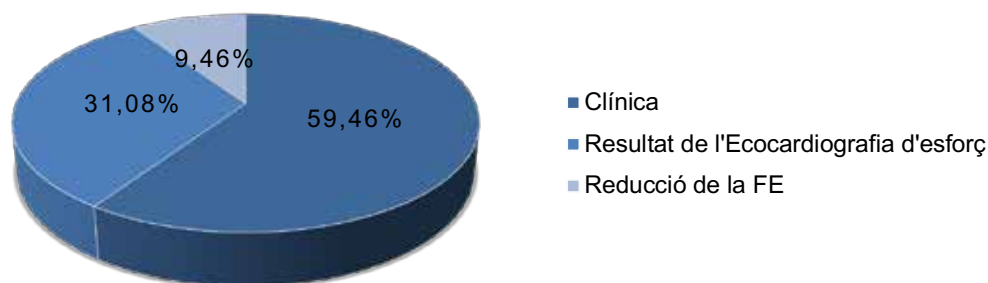


Figura 16: Clínica presentada pels pacients amb EAo severa al llarg del seguiment.



La indicació de recanvi valvular es va establir per part del cardiòleg responsable de la consulta seguint les guies de pràctica clínica després de realitzar una valoració global. La indicació de recanvi valvular s'ha realitzat en un total de 74 pacients (72.5%) al llarg del seguiment. (Figura 17) La indicació de recanvi valvular és una decisió que engloba múltiples variables i que es realitza de forma individualitzada. Tot i que és una decisió que sovint inclou més d'un motiu, si analitzem quina ha estat en la nostre sèrie de pacients la causa principal d'indicació de recanvi valvular, observem que ha estat l'aparició de clínica en 44 pacients (59.46% de les indicacions de recanvi). El resultat obtingut al realitzar l'Ecocardiografia d'esforç ha estat el segon motiu per indicar la cirurgia (23 pacients, 31.08% de les indicacions de recanvi), la reducció de la fracció d'ejecció ha estat el tercer motiu (7 pacients, 9.46%). La progressió de severitat de l'estenosi aòrtica i l'elevació de biomarcadors han format part dels punts valorat per indicar el recanvi valvular, però no han estat en cap cas el motiu principal.

Figura 17: Motius d'indicació de recanvi valvular aòrtic en els pacients amb EAo severa



En 64 pacients (62.7%) s'ha realitzat recanvi valvular . En 56 pacients (54.9%) s'ha realitzat quirúrgicament, sent les pròtesis biològiques les més utilitzades (en 46 pacients, 45.1%). Les pròtesis mecàniques s'han implantat en 10 pacients (9.8%). S'ha realitzat recanvi percutani en 8 pacients (7.8%). La cirurgia de recanvi valvular s'ha associat a altres tècniques quirúrgiques; en 10 pacients (15.6%) s'ha realitzat cirurgia revascularització coronària, 2 pacients (3.1%) han requerit cirurgia aorta ascendent, i en 1 pacient (1.6%) es va realitzar tancament quirúrgic de l'orelleta esquerra. La mortalitat quirúrgica ha estat inferior al risc esperat (mortalitat del 1.7% vs Euroscore del 2.6%) i no s'ha enregistrat cap cas de mort peri-implant de pròtesi percutània.

Al llarg de tot el seguiment analitzat (seguiment previ al recanvi i posterior al mateix) s'ha observat una mortalitat total de 6 pacients (5.9%), sent en dos casos (2.04%) de causa cardiovascular: 1 pacient va presentar insuficiència respiratòria greu a les 48 hores de la cirurgia de recanvi valvular i l'altre cas es tracta d'una pacient de 87 anys que havia rebutjat la possibilitat ser sotmesa a recanvi valvular percutani i al llarg del seguiment va presentar diversos ingressos per insuficiència cardíaca, sent aquesta la causa de la mort. Quatre pacients van morir de causa no cardiovascular i les causes en aquests casos van ser: 1 pacient per neoplàsia de pròstata, 1 per neoplàsia de pàncrees, 1 per pneumònia extrahospitalària, 1 per demència. Dels pacients amb mort no cardiovascular , únicament el pacient que va morir per una pneumònia havia estat sotmès a recanvi valvular aòrtic per pròtesi biològica 2 anys abans de l'èxitus; la resta estaven asimptomàtics des del punt de vista cardiològic, sense criteris de recanvi valvular aòrtic en el moment de la mort.

Després del recanvi valvular s'ha continuat realitzant seguiment clínic i ecocardiogràfic amb una mitjana de seguiment posterior al recanvi valvular 20.2 ± 15.8 mesos. Durant aquest seguiment no s'ha observat cap cas d'endocarditis ni de degeneració de pròtesi aòrtica.

7.3. Anàlisi de subgrups

Si analitzem el total de la població de 102 pacients inclosos, observem que la supervivència lliure d'esdeveniment ha estat significativament pitjor en els homes ($p < 0.001$) (Figura 18) i en aquells pacients que presentaven un grau d'insuficiència aòrtica (IAo) més que lleugera definida com grau IAo ≥ 2 ($p < 0.001$) (Figura 19). Tot i que s'ha observat una tendència de millor pronòstic en els pacients més joves i en aquells que presenten una vàlvula aòrtica bicúspide, aquestes diferències no han estat estadísticament significatives.

Figura 18: Corbes de supervivència lliure d'esdeveniments en funció del sexe ($p < 0.001$) (dona, línia taronja; home, línia blava).

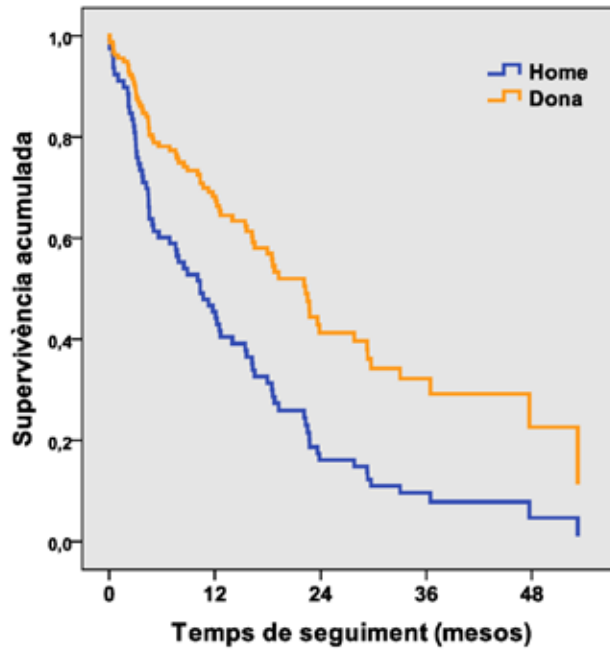
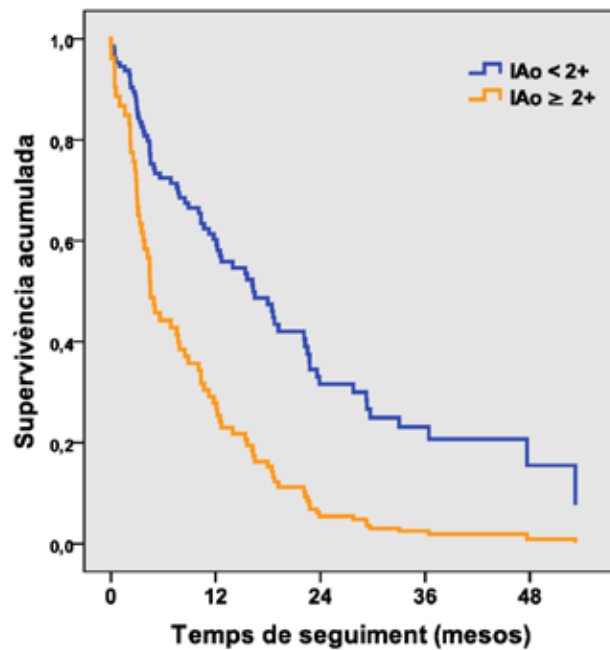
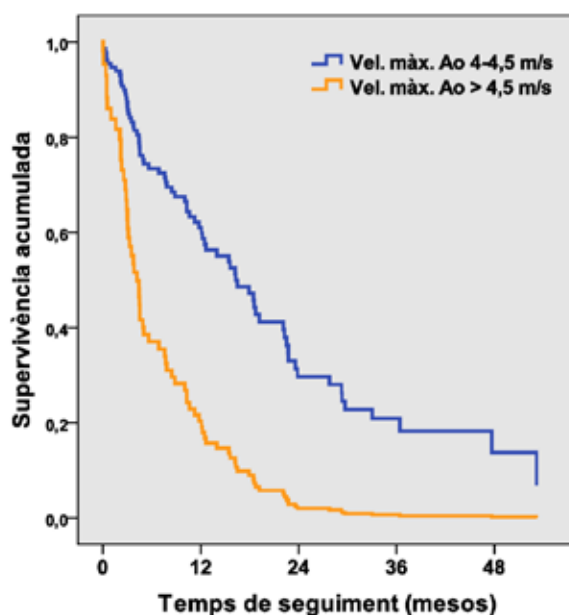


Figura 19: Corbes de supervivència lliure d'esdeveniment en funció del grau d'insuficiència aòrtica associada ($p < 0.001$) (Insuficiència aòrtica grau ≥ 2 , línia taronja. Insuficiència aòrtica grau < 2 , línia blava).



Com ja s'ha especificat, tots els pacients compleixen criteris d'EAO severa d'elevat flux i elevat gradient amb Velocitat màxima aòrtica > 4 m/s i recordem que s'exclouen de l'estudi els pacients amb velocitat màxima aòrtica > 5.5 m/s. Així doncs, tots els pacients analitzats tenen en l'estudi ecocardiogràfic basal una velocitat màxima aòrtica entre 4 i 5.5 m/s. Dins d'aquests pacients, hem observat diferències estadísticament significatives en les corbes de supervivència lliure d'esdeveniments en funció de presentar una velocitat màxima aòrtica en l'ecocardiografia basal entre 4-4.5 m/s i velocitat > 4.5 m/s. (Figura 20). La taula 6 resumeix els resultats obtinguts al realitzar la regressió de Cox univariable del total dels 102 pacients inclosos.

Figura 20: Corbes de supervivència lliure d'esdeveniments segons la velocitat màxima aòrtica (Vel. màx. Ao) (Vel. màx. Ao 4 - 4.5 m/s, línia blava. Vel. màx. Ao > 4.5 m/s, línia taronja).



Taula 6: Anàlisi univariable. Anàlisi de regressió de Cox per la presència de l'esdeveniment.

Variable	HR	95% CI	p
Dona	0.48	0.29-0.80	< 0.001
Edat < 70 anys	1.07	0.60-1.9	0.80
Edat < 80 anys	1.20	0.65-2.2	0.55
Bicúspide	0.69	0.40-1.18	0.17
Insuficiència aòrtica ≥ 2	2.52	1.50-4.25	< 0.001
Fracció d'ejecció > 60%	0.65	0.28-1.50	0.65
Velocitat màxima aòrtica >4.5 m/s	3.22	1.75-5.93	< 0.001

HR, hazard ratio; CI, Interval de confiança;

7.4. L'Ecocardiografia d'esforç físic en pacients amb Estenosi aòrtica severa asimptomàtica

Està ben descrit que la pràctica de la prova d'esforç és útil per identificar el pacients que realment estan asimptomàtics i per tant, la seva pràctica està ben establerta en el maneig d'aquests pacients. A més, completar el test d'exercici amb l'ecocardiografia permet valorar paràmetres fisiològics que incrementen el valor i la informació que s'extrau de la pràctica de la prova d'esforç en pacients amb EAo severa asimptomàtica. Tot i això, no s'indica en les guies de pràctica clínica la utilitat de repetir l'ecocardiografia d'esforç físic al llarg del seguiment

Hem analitzat la utilitat de l'ecocardiografia d'esforç físic en la nostra població i el rendiment de repetir-la al llarg del seguiment. Hem realitzat un total de 118 proves d'esforç físic amb valoració ecocardiogràfica (Ecocardiografia d'estrès físic). L'esforç físic s'ha realitzat sobre cinta rodant segons Protocol de Bruce o protocol modificat a criteri del cardiòleg responsable de realitzar la prova d'esforç d'acord amb les guies de pràctica clínica(62). L'ecocardiografia d'esforç es va poder realitzar en tots els casos sense cap complicació.

Així, dels 102 pacients amb EAo severa asimptomàtica inclosos en l'estudi, després de la valoració clínica, ecocardiogràfica i l'obtenció de biomarcadors sanguinis es va realitzar un primer estudi d'ecocardiografia d'estrès físic en 85 pacients (83.3% del pacients valorats). La taula 7 mostra les característiques d'aquests pacients.

Taula 7: Dades dels pacients amb EAo severa asimptomàtica als qui es va realitzar l'Ecocardiografia d'esforç físic (n=85).

Dades demogràfiques	n (%)
Dona	32 (37.6)
Edat, anys	74.1 ± 9.4
Tabaquisme	9 (10.6)
Hipertensió arterial	70 (82.3)
Diabetes Mellitus	30 (35.3)
Dislipèmia	65 (76.4)
Dades Ecocardiogràfiques	
Vàlvula aòrtica bicúspide	22 (25.9)
Pic velocitat aòrtica, m/s	4.3 ± 0.3
Gradient màxim aòrtic, mmHg	74.5 ± 11.1
Gradient mitjà aòrtic, mmHg	47 ± 8
Àrea valvular aòrtica, cm ²	0.77 ± 0.12
FE VE %	67.9 ± 0.12
Analítica	
NT-proBNP, mitjana (IQR), ng/L	294.0 (148-661)

Les dades es presenten amb número (%) i valor mig ±1 DS o mediana i percentils de 25-75 (Q1-Q3). FE VE, fracció d'ejecció del ventricle esquerre; VE, ventricle esquerra AE, NTproBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide

El resultat del primer estudi d'ecocardiografia d'esforç físic realitzat després de la valoració clínica i ecocardiogràfica inicial, va ser útil per indicar recanvi valvular aòrtic en 23 dels 85 pacients als qui es va realitzar la prova (27%). Aquest va ser clínicament positiu en 9 pacients (10.6% dels estudis realitzats). La clínica presentada va ser dispnea en 8 pacients (9.4%) i angina en 2 pacients (2.4%). Cap cas va presentar clínica de síncope. El primer estudi d'ecocardiografia d'esforç físic realitzat, es va considerar positiu per presentar resposta anòmala de la pressió arterial en 16 pacients (18.8% dels estudis realitzats). En 17 pacients (20%) es van observar canvis ECG amb l'esforç suggestius d'isquèmia amb descens del segment ST > 2 mm. En cap cas es van registrar episodis de taquicàrdia ventricular durant l'esforç o durant la fase de recuperació. L'estudi ecocardiogràfic va mostrar increment del gradient mitjà a l'esforç > 20 mmHg en 31 pacients (36.9%), disfunció ventricular a l'esforç en 2 pacients (2.4%) i es va observar trastorn segmentari a l'esforç en 8 pacients (9.5%). La Taula 8 mostra les característiques del primer estudi ecocardiografia d'esforç físic

Taula 8: Dades del primer estudi d'ecocardiografia d'esforç físic realitzat als pacients amb EAO severa asimptomàtica.

Variable	N (%)	N =85
Síntomes Eco- d'esforç (%)	9 (10.6%)	(n=85)
Resposta anòmala de TA, %	16 (18.8%)	(n=85)
TA sistòlica basal, mmHg	125 ± 19	(n=85)
TA sistòlica màxima, mmHg	147 ± 26	(n=85)
Durada de l'esforç, minuts	5.3 ± 1.6	(n=85)
METS	6.0 ± 1.6	(n= 84)
Doble producte	21294 ± 4923	(n=85)
FC màxima (batecs per minut)	139 ± 20	(n=85)
FCMT, %	88 ± 10	(n=85)
Canvis ECG, %	17 (20%)	(n=85)
Gradient mitja basal, mmHg	47 ± 8	(n=85)
Gradient mitjà esforç, mmHg	65 ± 11	(n=84)
Augment gradient mitjà >20 mmHg (%)	31 (36.9%)	(n=84)
PAPul basal, mmHg	36 ± 8	(n=17)
PAPul esforç, mmHg	48 ± 17	(n=8)
FE Simpson basal (%)	67 ± 6	(n=85)
FE Simpson esforç (%)	72 ± 6	(n=84)
Disfunció VE esforç, %	2 (2.4%)	(n=84)
Trastorn segmentari, %	8 (9.5%)	(n=84)

Les dades es presenten amb número (%) i valor mitjà ± 1 DS.

TA, tensió arterial; FCMT, freqüència cardíaca màxima tolerada; FC, freqüència cardíaca; ECG, electrocardiografia, PAPul, pressió arterial pulmonar sistòlica, FE, fracció d'ejecció, VE, ventricle esquerre

De les alteracions observades durant l'ecocardiografia d'esforç físic, únicament, les que es van considerar com a motiu per indicar el recanvi valvular van ser l'aparició de símptomes i la resposta anòmala de la pressió arterial. La resta d'informació obtinguda va ajudar a prendre la decisió però en cap cas va ser el motiu principal.

El segon estudi d'ecocardiografia d'estrès successius s'han realitzat entre els 12 i 18 mesos després del previ. Al llarg de seguiment, s'ha realitzat un segon estudi d'ecocardiografia d'esforç en 27 pacients (als 15.5 ± 8.3 mesos del primer), un tercer en 5 pacients (als 16.3 ± 6.6 mesos del segon) i únicament en un pacient s'ha realitzat un quart i un cinquè estudi. S'ha pogut realitzar els estudis en tots els pacients sense cap complicació.

El segon estudi d'ecocardiografia d'esforç es va realitzar en 27 pacients i va ser clínicament positiu en 6 pacients (22.2% dels estudis realitzats). La clínica presentada va ser dispnea en 3 pacients (11.1%) i angina en 4 pacients (14.8%). Es va observar resposta anòmala de la pressió arterial en 4 pacients (14.8% dels estudis realitzats). En 9 pacients (33,3%) es van observar canvis ECG amb l'esforç suggestius d'isquèmia amb descens del segment ST > 2 mm. En cap cas es van registrar episodis de taquicàrdia ventricular durant l'esforç o durant la fase de recuperació. L'estudi ecocardiogràfic va mostrar increment del gradient mitjà a l'esforç > 20 mmHg en 15 pacients (55,5%), cap pacient va presentar disfunció ventricular i es va observar trastorn segmentari a l'esforç en 2 pacients (7,4%). La Taula 9 mostra les característiques del segon estudi d'ecocardiografia d'esforç físic. El tercer estudi realitzat, va ser clínicament positiu el 40% dels pacients però en cap cas es va observar resposta anòmala de la pressió arterial.

Taula 9 : Dades del segons estudi d'ecocardiografia d'estrès físic realitzat als pacients amb EAO severa asimptomàtica

Variable	N (%)	N =27
Síntomes Eco- d'esforç (%)	6 (22.2%)	(n=27)
Resposta anòmla de TA, %	4 (14.8%)	(n=27)
TA sistòlica basal, mmHg	113 ± 18	(n=27)
TA sistòlica màxima, mmHg	142 ± 30	(n=27)
Durada de l'esforç, minuts	5.3 ± 1.2	(n=27)
METS	7.7 ± 2	(n=27)
Doble producte	2145 ± 4599	(n=27)
FC màxima (batecs per minut)	146 ± 12	(n=27)
FCMT, %	90 ± 8	(n=27)
Canvis ECG, %	9 (33.3%)	(n=27)
Gradient mitja basal, mmHg	53 ± 11	(n=27)
Gradient mitjà esforç, mmHg	73 ± 13	(n=27)
Augment gradient mitjà >20 mmHg (%)	15 (55.6%)	(n=27)
PAPul basal, mmHg	33.7 ± 5	(n=4)
PAPul esforç, mmHg	38 ± 8	(n=4)
FE Simpson basal (%)	68 ± 6	(n=27)
FE Simpson esforç (%)	72 ± 7	(n=27)
Disfunció VE esforç, %	0 (0%)	(n=27)
Trastorn segmentari, %	2 (7.4%)	(n=27)

Les dades es presenten amb número (%) i valor mitjà ± 1 DS.

TA, tensió arterial; FCMT, freqüència cardíaca màxima tolerada; FC, freqüència cardíaca; ECG, electrocardiografia, PAPul, pressió arterial pulmonar sistòlica, FE, fracció d'ejecció, VE, ventricle esquerre

Repetir l'ecocardiografia d'estrès físic al llarg del seguiment ha seguit sent d'utilitat ja que si el primer estudi va ser útil per indicar el recanvi en el 27% dels casos, el segon estudi ho va ser en el 33.3% i el tercer en el 40% del pacients.

Al comparar el resultat del primer estudi d'esforç amb els següents, hem observat que el percentatge d'estudi positius per resposta anòmla de la pressió arterial és major en el primer estudi realitzat ($p=0.038$) mentre que en canvi, el percentatge d'estudis positius per clínica s'incrementa en els estudis realitzat al llarg del seguiment ($p<0.05$).

En la nostre sèrie, podem concloure que la realització de test esforç físic es pot realitzar en un elevat percentatge de pacients amb Estenosi aòrtica severa asimptomàtica i que és una eina segura. Complimentar la realització del test d'exercici amb la pràctica d'un estudi ecocardiogràfic previ i en el post-esforç immediat és útil doncs incrementa la informació obtinguda. Tant en l'ecocardiografia d'esforç basal com la realitzada durant el seguiment, les dades obtingudes són útils en la pràctica clínica i comporten un canvi en el maneig del pacient i ajuden a establir la indicació de recanvi valvular en 27% dels casos a qui es realitza un primer estudi, en el 33.3% dels pacients a qui es realitza una segona ecocardiografia d'esforç físic i en el 40% dels pacients a qui es realitza un tercer estudi.

7.5. Paper dels biomarcadors com a predictiu d'esdeveniment a un any de seguiment en pacients amb estenosi aòrtica severa asimptomàtica

Hem realitzat una anàlisi prospectiva dels primers 58 pacients que van ser remesos a la Consulta monogràfica de Valvulopaties per EAo severa asimptomàtica. Vint i dos pacients van ser exclosos després d'una primera valoració clínica i ecocardiogràfica tal i com s'ha especificat en el protocol de l'estudi. Un total de 58 pacients (43.1% homes, edat mitja de 74.8 ± 8.4 anys) van ser inclosos i valorats segons el protocol d'estudi mitjançant estudi ecocardiogràfic transtoràcic, biomarcadors sanguinis (NT-ProBNP, hs-TNT i ST2) , ecocardiografia d'estrès físic i CardioRMN.

Les característiques basals dels pacients es descriuen en la Taula 10.

Taula 10: Característiques basals demogràfiques, clíniques, ecocardiogràfiques, ecocardiografia d'esforç físic i CardioRMN dels pacients amb EAo severa asimptomàtica en funció de patir o no esdeveniments.

	Tots els pacients	Sense esdeveniments	Amb esdeveniments	Valor P
Dades demogràfiques				
Dona	25 (43.1)	17 (54.8)	8 (29.6)	0.053
Edat, anys	74.8 ± 8.4	73.4 ± 9.4	76.4 ± 7.2	0.183
Hipertensió	51 (87.9)	25 (80.7)	26 (96.3)	0.108
Diabetes Mellitus	20 (34.5)	10 (32.3)	10 (37.0)	0.702
Dislipèmia	47 (81)	25 (80.7)	22 (81.5)	0.935
Malaltia coronària	4 (6.9)	2 (6.5)	2 (1.9)	1.000
Infart de miocardi	2 (3.4)	1 (3.2)	1 (3.7)	1.000
Fibril·lació auricular	9 (15.5)	3 (9.7)	6 (22.2)	0.279
Ecocardiografia				
Vàlvula aòrtica bicúspide	15 (25.9)	10 (32.3)	5 (18.5)	0.233
Diàmetre Aorta ascendent, mm	37.8 ± 4.2	37.7 ± 3.9	38.1 ± 4.7	0.723
Velocitat màxima aòrtica, m/s	4.3 ± 0.3	4.2 ± 0.2	4.3 ± 0.4	0.206
Gradient màxim aòrtic, mmHg	75.2 ± 11.4	73.3 ± 8.9	77.3 ± 13.5	0.187
Gradient mitjà aòrtic mediana, (IQR), mmHg	47 (43-52)	46 (43-51)	49 (42-53)	0.382
Àrea valvular aòrtica, cm ²	0.76 ± 0.12	0.78 ± 0.13	0.75 ± 0.12	0.279
Insuficiència aòrtica ≥2	16 (27.6)	3 (9.7)	13 (48.2)	0.001
FE VE, %	67.7 ± 6.0	69.3 ± 5.5	65.9 ± 6.2	0.034
Diàmetre telediastòlic VE, mm	47.6 ± 5.12	46.3 ± 5.6	49.0 ± 4.2	0.041
Diàmetre telesistòlic VE, mm	29.9 ± 5.7	28.3 ± 5.4	31.9 ± 5.7	0.017
TIV, mm	14.3 ± 1.2	14.1 ± 1.3	14.6 ± 1.1	0.154
Strain Global Longitudinal, %	-16.8 ± 3.4	-17.9 ± 3.3	-15.6 ± 3.2	0.012
Diàmetre AE, mm	45.1 ± 4.4	43.8 ± 3.1	46.6 ± 5.2	0.013
Volum indexat AE, ml/m ²	39.1 ± 10.1	36.4 ± 6.5	42.1 ± 12.5	0.036
Insuficiència mitral ≥ 2+	8 (13.8)	1 (3.2)	7 (25.9)	0.020
TAPSE, mm	23.0 ± 3.4	22.5 ± 3.8	23.7 ± 2.9	0.210
PAPulmonar, mmHg	36.6 ± 7.3	34.4 ± 5.3	38.6 ± 8.4	0.152
Ecocardiografia d'esforç físic				
Síntomes per l'exercici	2 (4.2)	0	2 (10.5)	0.152
Resposta anòmla de la TA	8 (16.7)	0	8 (42.1)	<0.001
Depressió segment ST >2 mm	9 (15.5)	3 (9.7)	6 (22.2)	0.279

Increment del gradient mitjà aòrtic >20mmHg	16 (27.6)	8 (25.8)	8 (29.6)	0.745
CardioRMN				
Presència de realç tarda	17 (29.3)	6 (19.4)	11 (40.7)	0.074
Paràmetres analítics				
Hemoglobina, g/dl	13.3 ± 1.3	13.8 ± 1.3	13.2 ± 1.4	0.567
Colesterol total, mg/dl	186.6 ± 37.6	194.7 ± 33.0	177.6 ± 40.8	0.085
Creatinina, mg/dl	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.9 ± 0.2	0.187
NT-proBNP, mediana (IQR), ng/L	318 (143-911)	212 (114-453)	1209 (261-1470)	<0.001
ST2, mediana (IQR), ng/mL	26.3 (20.4-30.3)	26.1 (20.2-29.9)	27.8 (22.2-34.4)	0.279
hs-TnT, mediana (IQR), ng/L	12.9 (8.6 - 20.5)	8.6 (6.2-17.1)	16.3 (11.5-24.2)	<0.001

Les dades es presenten amb número (%) i valor mitjà ±1 DS, tret que s'indiqui el contrari.

FE VE, fracció d'ejecció del VE; VE, ventricle esquerre; AE, Aurícula esquerre; TIV, tabic interventricular; PAPulmonar, pressió arterial sistòlica pulmonar; CardioRMN, Ressonància magnètica nuclear cardíaca; NTproBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; ST2, Interleukin-1 receptor-like 1; hs-TnT Troponina T ultrasensible.

Vam definir com objectiu primari l'aparició d'esdeveniment (definit com a mort cardiovascular, aparició de clínica relacionada amb l'EAO, ingrés per causa cardíaca o indicació de recanvi valvular aòrtic) a un any de seguiment.

Durant el primer any de seguiment, el 46.6% dels pacients van presentar l'objectiu principal de l'estudi. Un total de 17 pacients (29.3%) van presentar símptomes relacionats amb l'EAO (22.4% insuficiència cardíaca, 1.7% angina, 1.7% infart agut de miocardi i 5.2% síncope) i dos pacients (3.4%) van requerir ingrés hospitalari de causa cardíaca (un pacient per insuficiència cardíaca i l'altre per angina). Es va establir indicació de recanvi valvular aòrtic en 27 pacients. El motiu per establir la indicació de recanvi valvular va ser aparició de clínica (17 pacients), resultat positiu en la prova d'ecocardiografia d'estrès físic (9 pacients) i reducció de la funció ventricular (1 pacient). D'aquests pacients, 19 van ser sotmesos a recanvi valvular quirúrgic (1 pròtesi mecànica i 18 per pròtesi biològica), 2 pacients a recanvi valvular percutani i 6 van rebutjar la intervenció. En quatre pacients es va realitzar cirurgia de revascularització coronària concomitant. No es va registrar cap mort durant el període peri-operatori ni durant el primer any de seguiment analitzat.

L'objectiu principal de l'estudi va mostrar una relació estadísticament significativa amb la presència d'insuficiència aòrtica més que lleugera (definida com grau d'insuficiència ≥2) ($p<0.001$), volum indexat de l'aurícula esquerra ($p=0.001$), nivells de NT-ProBNP ($p<0.001$), nivells de Troponina T ultrasensible (hs-TnT) ($p<0.001$), presència de disfunció diastòlica ≥ 2 ($p=0.03$) i amb *strain* longitudinal ($p=0.008$). No vam trobar relació estadísticament significativa amb el valor de gradient mitjà ($p=0.07$), àrea valvular aòrtica ($p=0.20$), increment del gradient mitjà > 20 mmHg en l'ecocardiografia d'esforç físic ($p=0.77$), pic

de velocitat màxima aòrtica ($p=0.09$), valor de ST2 ($p=0.29$) ni presència de realç tardà a la cardioRMN ($p=0.10$).

En l'anàlisi multivariable, l'objectiu principal de l'estudi únicament va mostrar relació estadísticament significativa amb la presència d'insuficiència aòrtica més que lleugera ($p=0.01$) i amb el valor de Troponina T ultrasensible (hs-Tnt) ($p=0.007$). La taula 11 mostra els resultat de l'anàlisi univariable i multivariable.

Taula 11: Anàlisi inivariant i multivariant. Anàlisi de regressió de Cox per la presència de l'objectiu principal a un any de seguiment.

	Anàlisi Univariant			Anàlisi multivariant		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Edat	1.04	0.99-1.09	0.15	--	---	--
Sexe dona	0.51	0.22-17	0.11	--	---	--
Insuficiència aòrtica ≥ 2	4.02	1.88-8.58	< 0.001	3.09	1.32-7.27	0.01
Vi AE, ml/m2	1.07	1.03-1.11	0.001	--	---	--
ST2	1.19	0.86-1.65	0.29			
hs-TnT*	1.98	1.37-2.86	<0.001	1.76	1.17-2.66	0.007
NT-proBNP*	2.24	1.48-3.39	<0.001	--	----	--
Gradient mitjà aòrtic	1.05	1.00-1.10	0.07	--	---	--
Àrea valvular aòrtica, cm ²	0.13	0.01-2.89	0.20			
Velocitat màxima aòrtica, m/s	2.71	0.8-8.6	0.09			
Increment del gradient mitjà >20 mmHg a l'exercici	1.13	0.50-2.59	0.77			
TIV, mm	1.26	0.90-1.75	0.18			
Presència de realç tarda	3.58	0.79-16.3	0.10			
Disfunció diastòlica ≥ 2	3.00	1.12-8.08	0.03	--	---	--
Strain Global longitudinal	1.18	1.05-1.34	0.008	--	---	--

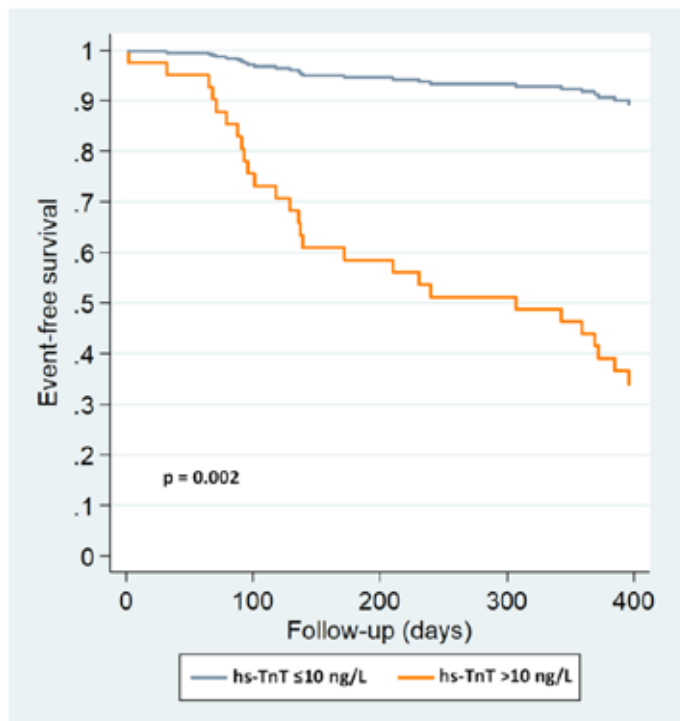
* Transformat a escala logarítmica natural i HR està relacionat amb el risc associat a cada increment de desviació standard

HR, hazard ratio; CI, Interval de confiança; ViAE, volum indexat auricular esquerre; ST2, Interleukin-1 receptor-like 1; hs-TnT, high sensitivity troponin T; NT-ProBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; TIV, tabic interventricular.

L'anàlisi de l'AUC ROC mostrà que el millor valor de tall dels nivell de hs-TnT fou de 10 ng/L. La figura 21 mostra les corbes de supervivència lliure d'esdeveniment definit com

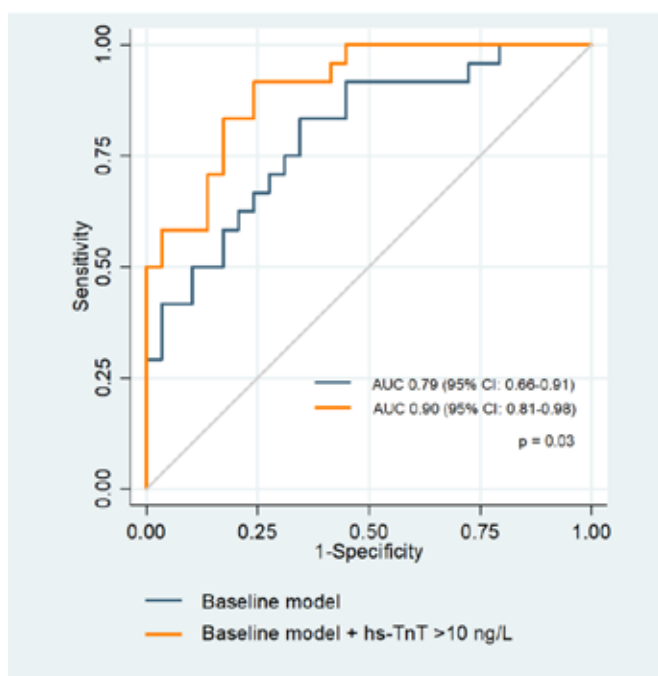
l'objectiu principal en funció dels nivells de hs-TnT superiors o inferior a 10 ng/L. En els pacients amb nivells de hs-TnT > 10 ng/L, el risc de presentar esdeveniment durant el primer any de seguiment fou 10 vegades superior que en els pacients amb nivells de hs-TnT \leq 10 ng/L [HR 9.62 (2.27-40.8); $p=0.002$].

Figura 21: Corbes de supervivència lliura d'esdeveniment en relació al nivell de hs-TnT ; Nivells hs-TnT > 10 ng/L, línia groga; nivells de hs-TnT \leq 10 ng/L, línia blava;



Un model basal predictiu d'esdeveniment que inclou edat, sexe, grau d'insuficiència aòrtica més que lleugera, volum indexat de l'aurícula esquerra, disfunció diastòlica \geq 2, gradient mitjà transvalvular aòrtic, valor de NT-ProBNP i *strain* longitudinal mostra una àrea sota la corba de 0.79 (0.66 - 0.91). A l'afegir el valor de hs-TnT en aquest model basal, l'àrea sota la corba passa a ser de 0.90 (0.81-0.98) ($p= 0.03$) (figura 22). Aquest model mostra un bon calibratge (Test de Hosmer-Lemeshow, $p = 0.89$) i una excel·lent reclassificació amb un NRI continu de 1.28 (0.46 -1.78). A més, el 43% dels pacients van ser correctament reclassificats a l'afegir el valor de hs-TnT al model basal.

Figura 22: Àrea sota la corba dels models predictius



La valoració realitzada té diverses limitacions, com que únicament es valoren els valors basals de biomarcadors i la mida limitada de pacients inclosos. És possible que algunes variables que mostren relació estadísticament significativa únicament en l'anàlisi univari-able (com per exemple el gradient mitjà transvalvular aòrtic o la presència de realç tardà a la cardioRMN) puguin mostrar més significació amb una cohort amb un major nombre de pacients.

Podem concloure amb aquesta valoració prospectiva de pacients amb EAo severa asimp-tomàtica, que els valors de NT-ProBNP i de ST2 no afegeixen un valor sobreafegit a la valoració clínica i d'imatge en presència de hs-TnT. La presència d'insuficiència aòrtica més que lleugera i els valors de hs-TnT van ser els únics predictius independents de presentar esdeveniments (definit com aparició de clínica, requeriment d'ingrés hospitalari de causa cardiològica, indicació de recanvi valvular o mort de causa cardiovascular) a l'any de seguiment. Cal remarcar, que els nivells de hs-TnT > 10 ng/L es va associar a un risc 10 vegades superior de presentar esdeveniment i que a l'afegir aquesta mesura a un model clínic es millora de forma significativa la capacitat predictiva d'aparició d'esdeveniment a un any de seguiment.

7.6. Valor afegit de la repetició de la determinació de biomarcadors en pacients amb estenosi aòrtica asimptomàtica

Després de demostrar un significat valor predictiu d'esdeveniments dels nivells en sèrum de Troponina T d'alta sensibilitat (Hs-TnT) i amb la finalitat de conèixer si més enllà dels nivells dels biomarcadors en l'anàlisi inicial la repetició de les determinacions analítiques poden ser d'utilitat, hem analitzat l'evolució dels biomarcadors entre l'anàlisi inicial i el valor als 6 mesos, per tal de valorar si l'increment dels mateixos en el temps pot anticipar encara més l'aparició d'esdeveniments en els pacients EAo severa asimptomàtica. En la valoració inicial i als 6 mesos del seguiment, s'ha realitzat una valoració clínica i ecocardiogràfica i la determinació de NT-ProBNP i Hs-TnT. Hem valorat 79 pacients amb EAo severa asimptomàtica que tenien tant la determinació dels biomarcadors basal com als 6 mesos i havien complert un any de seguiment.

Hem definit dos grups de pacients: el Grup A (54 pacients) on s'inclouen els pacients sense esdeveniment a l'any de seguiment i el Grup B (25 pacients) on s'inclouen els pacients amb esdeveniment a l'any de seguiment. Vàrem definir aparició d'esdeveniment com la presència de mort cardiovascular, aparició de clínica relacionada amb l'EAo, ingrés per causa cardíaca o indicació de recanvi valvular aòrtic.

La taula 12 mostra les característiques de la població

Taula 12: Característiques clíniques, ecocardiogràfiques i biomarcadors dels pacients amb EAO severa asimptomàtica en funció de patir o no esdeveniment a l'any de seguiment.

	Tots els pacients (n=79)	Sense esdeveniments (n=54)	Amb esdeveniments (n=25)	Valor P
Dades demogràfiques				
Dona	33 (41.8)	25 (46.3)	8 (32.0)	0.23
Edat, anys	74.3 ± 9.0	74.3 ± 9.7	76.1 ± 7.4	0.24
Hipertensió	68 (86.1)	44 (81.5)	24 (96)	0.08
Diabetes Mellitus	24 (30.4)	16 (29.6)	8 (32)	0.83
Dislipèmia	61 (77.2)	41 (75.9)	20 (80)	0.60
Ecocardiografia				
Vàlvula aòrtica bicúspide	23 (29.1)	17 (32.1)	6 (24.0)	0.50
Velocitat màxima aòrtica, m/s	4.2 ± 0.28	4.2 ± 0.23	4.3 ± 0.37	0.12
Gradient mitjà aòrtic, mmHg	48.2 ± 7.6	47.1 ± 6.0	50.5 ± 10.0	0.08
Àrea valvular aòrtica, cm ²	0.78 ± 0.11	0.78 ± 0.12	0.76 ± 0.11	0.43
FE VE, %	68.0 ± 5.6	69.1 ± 5.3	65.5 ± 5.8	0.007
Volum indexat AE, ml/m ²	40.3 ± 13.0	37.9 ± 10.8	45.4 ± 15.8	0.003
Insuficiència aòrtica ≥2	15 (16.7)	5 (9.3)	10 (40.0)	0.003
Paràmetres analítics				
NT-proBNP basal, ng/L*	294 (139-656)	228 (119-460)	580 (263-1475)	<0.001
NT-proBNP, 6 mesos, ng/L*	350 (174-875)	283 (154-607)	1134 (308-1845)	<0.001
Delta NT-proBNP, %	23 (-8.6-55.0)	20.3 (-10.3-66.3)	33.3 (-2.8-52.9)	0.66
hs-TnT, basal, ng/L*	13.0 (8.6-18.0)	10.6 (6.7-16.5)	18.8 (12.3-25.3)	<0.001
hs-TnT, 6 mesos, ng/L*	14.1 (8.9 - 23.2)	12.2 (7.6-16.8)	26.6 (14.5-29.8)	<0.001
Delta hs-TnT, %	4.9 (-6.0-30.3)	0.9 (-6.7-25.6)	232 (-1.8-44.7)	0.098

Les dades es presenten amb número (%) i valor mitjà ± 1 DS, tret que s'indiqui el contrari. *Mediana (Q1-Q3). FE VE, fracció d'ejecció del VE; VE, ventricle esquerre; AE, Aurícula esquerre; NTproBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; hs-TnT Troponina T ultrasensible.

Al llarg del primer any de seguiment, 16 pacients van presentar símptomes (tots van presentar insuficiència cardíaca, un pacient angina i dos pacients van presentar síncope). Un pacient va requerir ingrés hospitalari. El recanvi valvular aòrtic es va indicar en 9 pacients pel resultat de l'ecocardiografia d'esforç físic, en 2 pacients per reducció de la fracció d'ejecció en l'estudi ecocardiogràfic de control i en la resta de pacients per la presència de clínica). En cap cas la indicació de recanvi valvular va ser per elevació de biomarcadors. El clínic responsable dels pacients i de la decisió terapèutica desconeixia el resultat dels valors de h-TnT però no dels valors de NT-ProBNP.

L'anàlisi univariable amb regressió logística binominal mostra com diferents dades ecocardiogràfiques, els nivells basals dels dos biomarcadors estudiats i l'increment de més d'un 20% del valor de HsTnT als 6 mesos s'associen a pitjor pronòstic, amb major risc d'esdeveniment a un any de seguiment. Hem realitzat també una anàlisi multivariable amb regressió logística binominal (per passos enrere condicional) per tal d'identificar aquells predictors independents de risc d'esdeveniment a l'any de seguiment, incloent edat i sexe, aquells amb un valor de $p < 0.01$ en l'anàlisi univariable i la velocitat màxima aòrtica basal per considerar-la clínicament rellevant en el maneig de l'EAO severa. Hem observat que aquest increment en el valor de Hs-TnT $> 20\%$ sobre el valor basal als 6 mesos de seguiment, és independent d'altres factors de pes en el pronòstic dels pacients amb EAO severa asimptomàtica, tal com s'aprecia en l'anàlisi multivariable. Observem que l'increment $> 20\%$ del valor de Hs-TnT multiplica per 8 el risc d'esdeveniment a l'any de seguiment (Taula 13) (OR, 8.23; 95% IC, 1.74-39.1; $p=0.008$). La presència d'insuficiència aòrtica $\geq 2+$ ($p=0.03$) i el valor basal de Hs-TnT ($p=0.002$) també es mostren com factors independents predictius d'esdeveniments.

Taula 13: Anàlisi univariable i multivariable. Anàlisi de regressió logística binomial per a la presència de l'objectiu principal a un any de seguiment.

	Anàlisi univariable			Anàlisi multivariable		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
Edat, per anys	1.04	0.98-1.10	.82	--	---	--
Sexe dona	0.55	0.20-13.7	1.48	--	---	--
Delta HsTnT > 20%	3.91	1.29-11.9	.02	8.23	1.74-39.1	.008
Delta NT-proBNP > 30%	2.34	0.89-6.17	.08	--	---	--
Delta FE Simpson*	0.97	0.92-1.02	.20			
Delta Velocitat màxima aòrtica*	1.06	0.96-1.16	.59			
Volum indexat AE (ml/m ²)	1.07	1.02-1.13	.01	--	---	--
Insuficiència aòrtica ≥ 2	5.33	1.66-17.1	.005	5.73	1.24-26.6	.03
Hs-TnT basal, ng/L#	3.37	1.72-6.59	< .001	4.68	1.79-12.3	.002
NT-proBNP basal, ng/L#	3.19	1.69-6.01	< .001	--	---	--
FE Simpson basal, per unitat	0.88	0.80-0.97	.01	--	---	--
Velocitat màxima aòrtica basal, per m/s	3.47	0.69-17.5	.13	--	---	--

*Percentatge de canvi.

Transformats de forma logarítmica i per 1 desviació estàndard.

OR, Odds ratio; CI, Interval de confiança; AE, aurícula esquerra; hs-TnT, high sensitivity troponin T; NT-ProBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide

En una anàlisi de sensibilitat incloent només els pacients amb esdeveniment clínic (regressió logística binomial multivariable per passos enrere condicional, incloent edat, sexe i els valors de biomarcadors, tant basals com als 6 mesos), l'increment de Hs-TnT >20% persisteix com a factor amb significació estadística associat a la presència d'esdeveniments, (OR, 5.31 [IC 95% 1.27-22.2], P = .02).

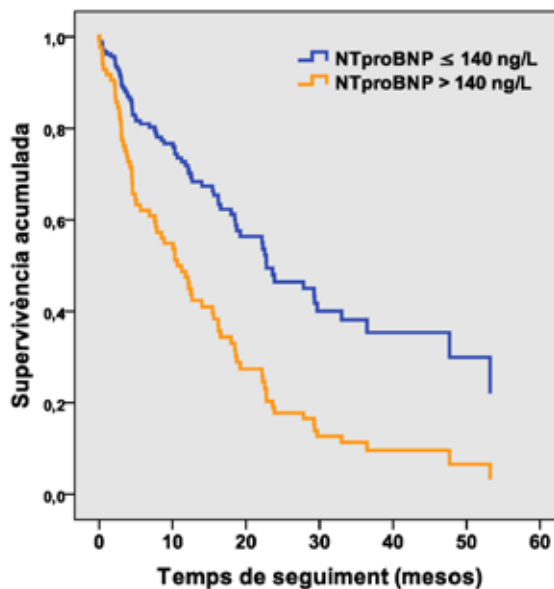
Podem concloure que en la nostre sèrie de pacients amb EAO severa asimptomàtica no només el valor inicial de Hs-TnT comporta un major risc d'esdeveniment a l'any de seguiment, sinó que un increment >20% del valor de Hs-TnT als 6 mesos, multiplica per 8 el risc d'esdeveniment a l'any de seguiment independentment del valor obtingut en l'anàlisi inicial. Per tant, recomanem la determinació dels valors de Hs-TnT amb intervals de 6 mesos ja que pot millorar el maneig clínic dels pacients amb EAO severa asimptomàtica.

7.7. Valor predictiu de combinació de dades ecocardiogràfiques amb biomarcadors en pacients amb EAo severa asimptomàtica

Després de demostrar la utilitat del valor inicial de Hs-TnT i de l'evolució dels nivells de Hs-TnT durant el seguiment, hem analitzat que aporten els valors inicials de diferents biomarcadors (NT-ProBNP, Hs-Troponina T i ST2) i la combinació dels mateixos amb dades ecocardiogràfiques en el total de la població dels 102 pacients amb EAo severa asimptomàtica.

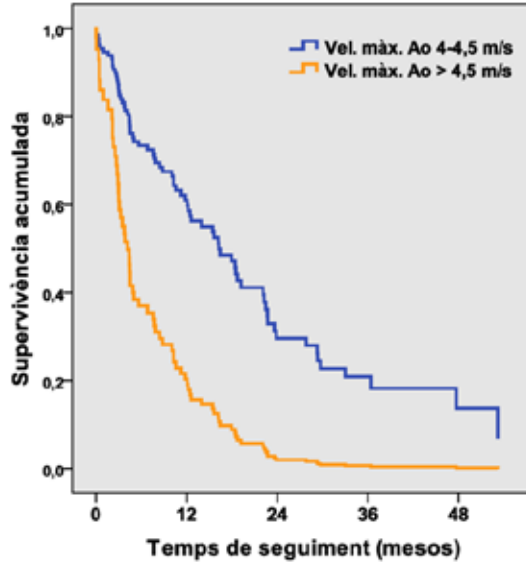
Hem observat diferències estadísticament significatives en les corbes de supervivència lliures d'esdeveniments en els pacients segons el nivell de NT-ProBNP en l'anàlisi basal fos o no superior a 140 ng/L (Figura 23) i segons els nivell de Hs-Troponina fos superior o no a 10 ng/L ($p < 0.001$). Hi ha un tendència estadísticament no significativa ($p = 0.66$) a presentar millor pronòstic en els pacients amb nivell de ST2 inferiors a 35 ng/ml.

Figura 23: Corbes de supervivència en funció dels valors de NT-ProBNP > 140 ng/ml ($p < 0.007$).



A l'analitzar l'evolució dels pacients segons presentin o no una Velocitat màxima aòrtica > 4.5 m/s, observem diferències estadísticament significatives ($p < 0.001$) amb pitjor pronòstic dels pacients amb major velocitat aòrtica (Figura 24).

Figura 24: Corbes de supervivències en funció de Velocitat màxima aòrtica sigui entre 4-4.5 m/s o sigui > 4.5 m/s ($p < 0.001$).



Combinant els valors de biomarcadors amb la presència de velocitat màxima aòrtica a l'estudi d'ecardiografia basal, es discrimina diferents corbes de supervivència lliure d'esdeveniments. Així doncs, hem observat que els pacients que presenten en la valoració inicial una velocitat màxima transvalvular aòrtica > 4.5 m/s o nivells de NT-ProBNP > 140 ng/l tenen el doble de risc d'esdeveniment que els que no presenten cap de les variables [HR 1.9 (1.03-3.5)] i els pacients que tenen els dos criteris el seu risc es quintuplica [HR 5.5 (2.6-12.2)]. D'altra banda si analitzem el risc que comporta presentar en la valoració inicial del pacient una velocitat màxima transvalvular aòrtica > 4.5 m/s o nivells de Hs.TnT > 10 ng/ml tenen el doble de risc d'esdeveniment que els que no presenten cap de les variables [HR 2 (1.1-3.3)] i els que mostren els dos criteris el seu risc gairebé també es quintuplica [HR 4.7 (2.3-9.8)] (Figures 25, 26).

Figura 25: Corbes de supervivència lliure d'esdeveniment segons la presència de velocitat màxima aòrtica > 4.5 m/s i de NT-ProBNP > 140 ng/ml. La línia blava mostra la corba dels pacients que no mostren cap dels criteris, la taronja la corba dels que presenten un criteri i la verda la dels pacients que mostren els dos criteris.

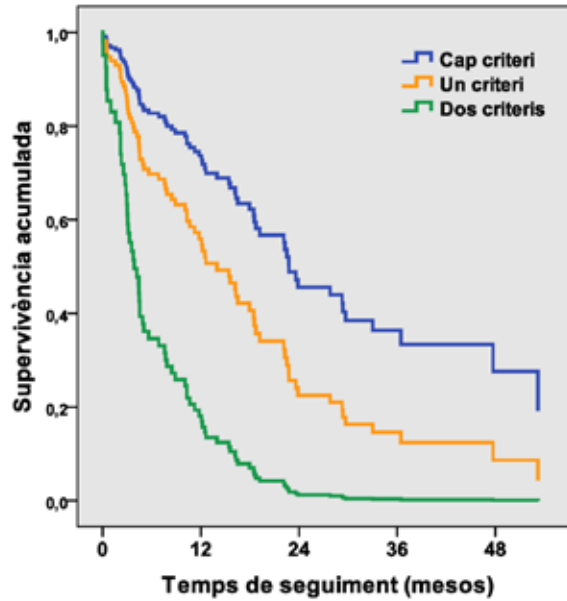
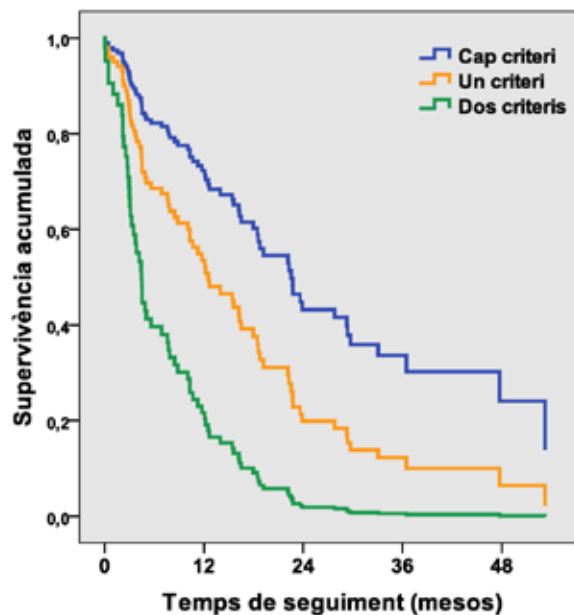


Figura 26: Corbes de supervivències lliure d'esdeveniment segons la presència de velocitat màxima aòrtica > 4.5 m/s i de Hs-TnT > 10 ng/ml. La línia blava mostra la corba dels pacients que no mostren cap dels criteris, la taronja la corba dels que presenten un criteri i la verda la dels pacients que mostren els dos criteris.



Així, podem concloure, que en el global dels 102 pacients inclosos, hem observat diferències estadísticament significatives en les corbes de supervivència lliures d'esdeveniments en els pacients segons el nivell de NT-ProBNP sigui o no superior a 140 ng/L i segons el nivell de hS-TNT sigui superior o no a 10 ng/L. Aquest poder predictiu millora si combinem els valors de biomarcadors amb la coexistència de una velocitat màxima aòrtica > 4.5 m/s. Aquestes troballes són concordants amb altres estudis publicats recentment per Nakatsuma et al(93) en el que es descriu com el pacients amb EAo severa asimptomàtics amb valors de BNP inferiors a 100 pg/ml tenen una baixa taxa d'esdeveniments i suggereixen que en aquests es podria indicar amb seguretat realitzar una estratègia “*watchul waiting*”.

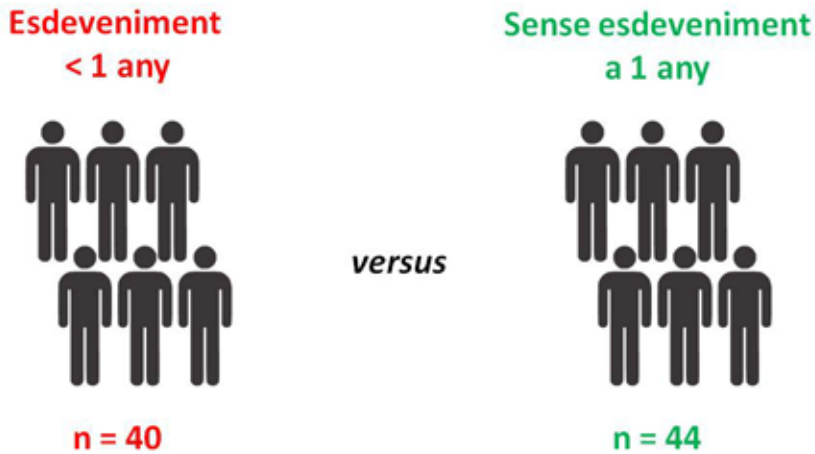
7.8. Proteòmica

Hem iniciat un estudi proteòmic dels pacients amb EAo severa asimptomàtica alhora que s'ha realitzat una valoració clínica, ecocardiogràfica complementada amb la pràctica de Cardio-RMN i d'ecocardiografia d'esforç físic sempre que ha estat possible i amb obtenció d'analítiques seriades amb anàlisi de biomarcadors. S'han obtingut analítiques cada 6 mesos de forma seriada fins a la mort o cirurgia del pacient.

L'objectiu és iniciar un estudi que ens permeti en el futur, després d'una anàlisi estadística exhaustiva, identificar aquelles proteïnes que per la seva dinàmica temporal ens pugin ajudar a pronosticar esdeveniments ja sigui perquè un augment o bé una disminució dels seus nivells siguin un indicatiu de un canvi substancial en l'estat del pacient abans que succeeix abans un esdeveniment clínic. Per tant, aquesta proteïna o signatura de proteïnes servrien com a biomarcadors, que junt amb les altres variables clíniques existents, ajudarien als clínics en la seva presa de decisions, és a dir, si cal intervenir o no un pacient.

Per tal d'iniciar aquest estudi proteòmic, hem fet un primer projecte en el que s'han inclòs 84 pacients, 40 pacients amb esdeveniment a l'any de seguiment i 44 pacients sense esdeveniment a l'any de seguiment (Figura 27). Hem analitzat les proteïnes de les mostres basals per determinar si l'expressió de les mateixes en la mostra basal és diferent en aquells pacients que presenten esdeveniment a l'any de seguiment i els que no.

Figura 27: Mostres basals analitzades . Dos grups en funció que presentin o no esdeveniment a l'any de seguiment.



Les mostres de plasma seleccionades s'han analitzat utilitzant l'estratègia de proteòmica de cribratge en un espectròmetre de masses de última generació (Orbitrap Fusion Lumos, Thermo Scientific). Això ha permès identificar en el conjunt de les mostres analitzades unes 1000 proteïnes.

De la comparació entre grups (esdeveniment abans o després de 12 mesos) aquelles proteïnes amb un p-valor menor al 0.05 es consideren com a prioritàries per estudiar en la segona aproximació proteòmica de mostres de pacients seriades. Així, hem seleccionat les 25 proteïnes que han mostrat diferències significatives entre els dos grups. La taula 14 mostra les 25 proteïnes analitzades.

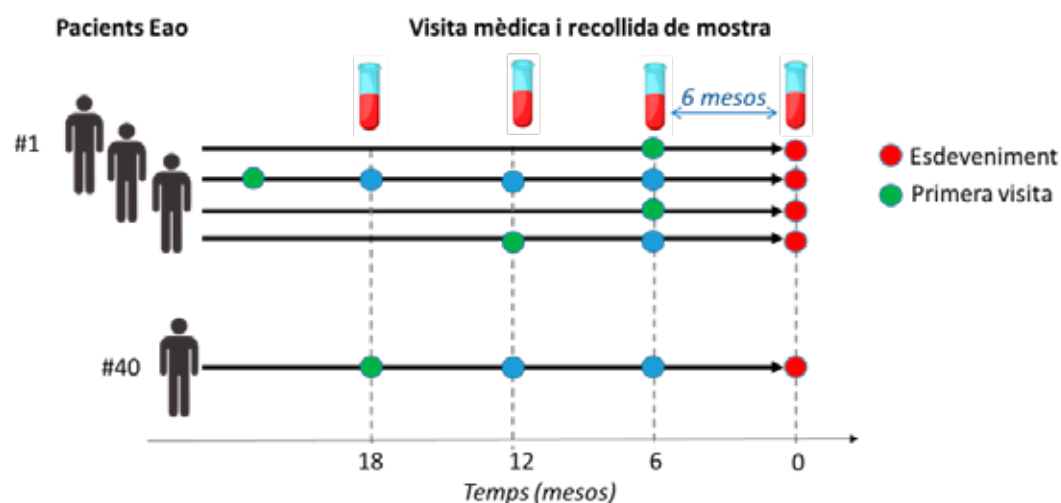
Taula 14: Nom de les 25 proteïnes que han mostrat diferències significatives entre el grup amb esdeveniment a l'any de seguiment i el grup sense esdeveniment a l'any de seguiment.

Nomenclatura	Nom de la proteïna	Nom del gen
APOC1_HUMAN	Apolipoprotein C-I (Apo-CI) (ApoC-I) (Apolipoprotein C1) [Cleaved into: Truncated apolipoprotein C-I]	APOC1
LV319_HUMAN	Immunoglobulin lambda variable 3-19 (Ig lambda chain V-III region SH)	IGLV3-19
CO8B_HUMAN	Complement component C8 beta chain (Complement component 8 subunit beta)	C8B
LV327_HUMAN	Immunoglobulin lambda variable 3-27 (Ig lambda chain V-IV region Kern)	IGLV3-27
ITIH3_HUMAN	Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H3 (ITI heavy chain H3) (ITI-HC3) (Inter-alpha-inhibitor heavy chain 3) (Serum-derived hyaluronan-associated protein) (SHAP)	ITIH3
KV401_HUMAN	Immunoglobulin kappa variable 4-1 (Ig kappa chain V-IV region B17) (Ig kappa chain V-IV region JI) (Ig kappa chain V-IV region Len) (Ig kappa chain V-IV region STH)	IGKV4-1
PROP_HUMAN	Properdin (Complement factor P)	CFP PFC
HRG_HUMAN	Histidine-rich glycoprotein (Histidine-proline-rich glycoprotein) (HPRG)	HRG
C163A_HUMAN	Scavenger receptor cysteine-rich type 1 protein M130 (Hemoglobin scavenger receptor) (CD antigen CD163) [Cleaved into: Soluble CD163 (sCD163)]	CD163 M130
HV108_HUMAN	Immunoglobulin heavy variable 1-8	IGHV1-8
KLKB1_HUMAN	Plasma kallikrein (EC 3.4.21.34) (Fletcher factor) (Kininogenin) (Plasma prekallikrein) (PKK) [Cleaved into: Plasma kallikrein heavy chain; Plasma kallikrein light chain]	KLKB1 KLK3
FINC_HUMAN	Fibronectin (FN) (Cold-insoluble globulin) (CIG) [Cleaved into: Anastellin; Ugl-Y1; Ugl-Y2; Ugl-Y3]	FN1 FN
VWF_HUMAN	von Willebrand factor (vWF) [Cleaved into: von Willebrand antigen 2 (von Willebrand antigen II)]	VWF F8VWF
APOB_HUMAN	Apolipoprotein B-100 (Apo B-100) [Cleaved into: Apolipoprotein B-48 (Apo B-48)]	APOB
PLMN_HUMAN	Plasminogen (EC 3.4.21.7) [Cleaved into: Plasmin heavy chain A; Activation peptide; Angiostatin; Plasmin heavy chain A, short form; Plasmin light chain B]	PLG
HGFL_HUMAN	Hepatocyte growth factor-like protein (Macrophage stimulatory protein) (Macrophage-stimulating protein) (MSP) [Cleaved into: Hepatocyte growth factor-like protein alpha chain; Hepatocyte growth factor-like protein beta chain]	MST1 D3F15S2 DNF15S2 HGFL
ECM1_HUMAN	Extracellular matrix protein 1 (Secretory component p85)	ECM1
F13B_HUMAN	Coagulation factor XIII B chain (Fibrin-stabilizing factor B subunit) (Protein-glutamine gamma-glutamyltransferase B chain) (Transglutaminase B chain)	F13B
PROS_HUMAN	Vitamin K-dependent protein S	PROS1 PROS
S10A9_HUMAN	Protein S100-A9 (Calgranulin-B) (Calprotectin L1H subunit) (Leukocyte L1 complex heavy chain) (Migration inhibitory factor-related protein 14) (MRP-14) (p14) (S100 calcium-binding protein A9)	S100A9 CAGB CFAG MRP14
APOE_HUMAN	Apolipoprotein E (Apo-E)	APOE
VCAM1_HUMAN	Vascular cell adhesion protein 1 (V-CAM 1) (VCAM-1) (INCAM-100) (CD antigen CD106)	VCAM1

CFAH_HUMAN	Complement factor H (H factor 1)	CFH HF HF1 HF2
QSOX1_HUMAN	Sulfhydryl oxidase 1 (hQSOX) (EC 1.8.3.2) (Quiescin Q6)	QSOX1 QSCN6 UNQ2520/ PRO6013
TSP1_HUMAN	Thrombospondin-1 (Glycoprotein G)	THBS1 TSP TSP1
K1C10_HUMAN	Keratin, type I cytoskeletal 10 (Cytokeratin-10) (CK-10) (Keratin-10) (K10)	KRT10 KPP
FCGBP_HUMAN	IgGfc-binding protein (Fcgamma-binding protein antigen) (FcgammaBP)	FCGBP
A1AG1_HUMAN	Alpha-1-acid glycoprotein 1 (AGP 1) (Orosomuroid-1) (OMD 1)	ORM1 AGP1
HGFA_HUMAN	Hepatocyte growth factor activator (HGF activator) (HGFA) (EC 3.4.21.-) [Cleaved into: Hepatocyte growth factor activator short chain; Hepatocyte growth factor activator long chain]	HGFAC
IL1AP_HUMAN	Interleukin-1 receptor accessory protein (IL-1 receptor accessory protein) (IL-1RAcP) (EC 3.2.2.6) (Interleukin-1 receptor 3) (IL-1R-3) (IL-1R3)	IL1RAP C3orf13 IL1R3
A2GL_HUMAN	Leucine-rich alpha-2-glycoprotein (LRG)	LRG1 LRG
CFAD_HUMAN	Complement factor D (EC 3.4.21.46) (Adipsin) (C3 convertase activator) (Properdin factor D)	CFD DF PFD
ALBU_HUMAN	Serum albumin	ALB GIG20 GIG42 PRO0903 PRO1708 PRO2044 PRO2619 PRO2675 UNQ696/ PRO1341
CO7_HUMAN	Complement component C7	C7
VASN_HUMAN	Vasorin (Protein slit-like 2)	VASN SLITL2 UNQ314/ PRO357/ PRO1282
THRB_HUMAN	Prothrombin (EC 3.4.21.5) (Coagulation factor II) [Cleaved into: Activation peptide fragment 1; Activation peptide fragment 2; Thrombin light chain; Thrombin heavy chain]	F2
CBPB2_HUMAN	Carboxypeptidase B2 (EC 3.4.17.20) (Carboxypeptidase U) (CPU) (Plasma carboxypeptidase B) (pCPB) (Thrombin-activable fibrinolysis inhibitor) (TAFI)	CPB2
F13A_HUMAN	Coagulation factor XIII A chain (Coagulation factor XIIIa) (EC 2.3.2.13) (Protein-glutamine gamma-glutamyltransferase A chain) (Transglutaminase A chain)	F13A1 F13A
APOA_HUMAN	Apolipoprotein(a) (Apo(a)) (Lp(a)) (EC 3.4.21.-)	LPA
HV102_HUMAN	Immunoglobulin heavy variable 1-2 (Ig heavy chain V-I region ND) (Ig heavy chain V-I region V35)	IGHV1-2
RARR2_HUMAN	Retinoic acid receptor responder protein 2 (Chemerin) (RAR-responsive protein TIG2) (Tazarotene-induced gene 2 protein)	RARRS2 TIG2

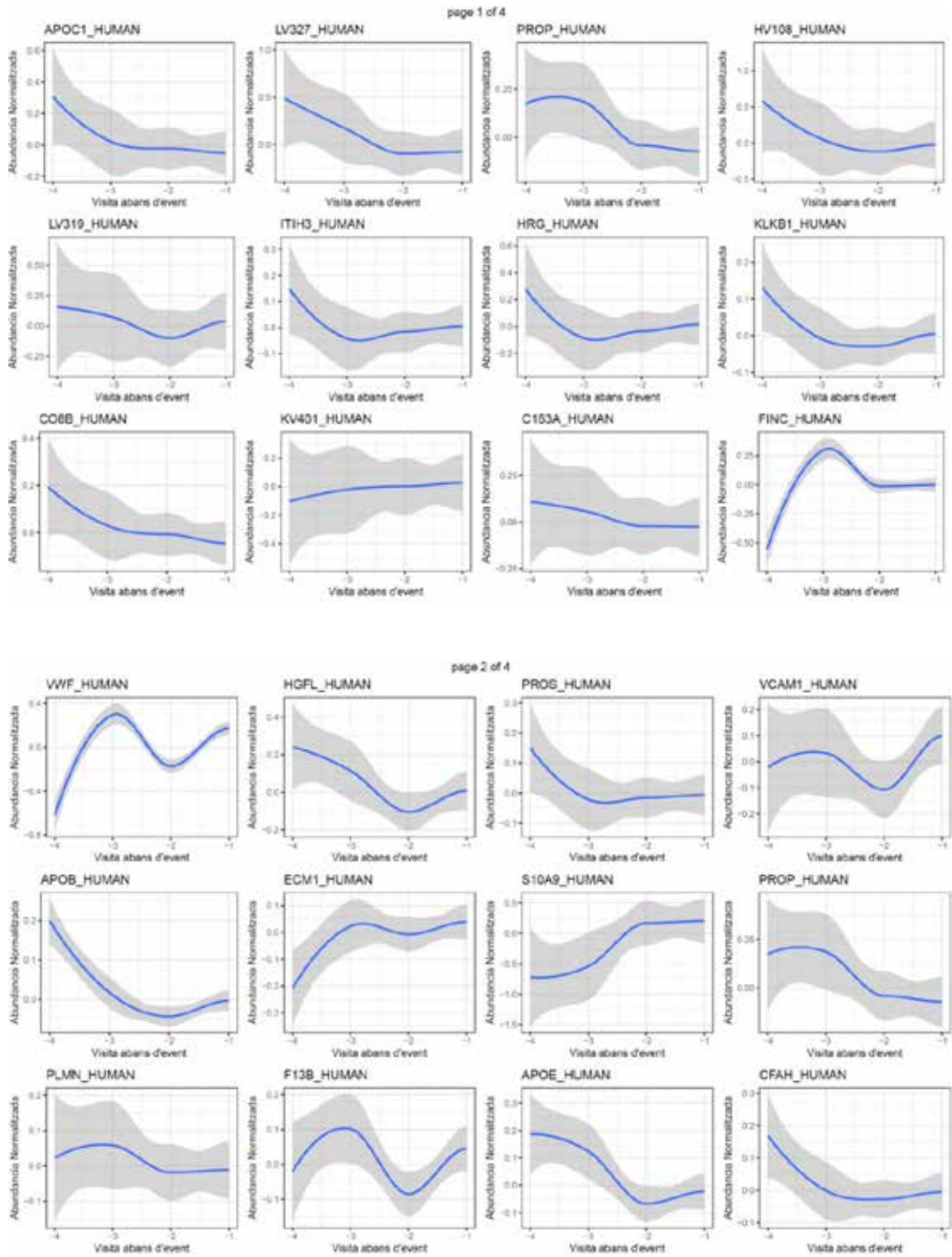
Hem iniciat un segon subestudi per tal de valorar l'evolució de les 25 proteïnes seleccionades al llarg del temps en els pacients que han presentat esdeveniment i tenen una última mostra quan ja presenten clínica. En aquest segons subestudi, hem valorat 40 pacients el que representa 108 mostres. El nombre de mostres analitzades varia segons el temps en el que el pacients ha presentat l'esdeveniment. Així, 8 pacients tenen 4 determinacions, 10 en tenen 3 i 23 pacients tenen 2, amb el que s'han inclòs 108 mostres (Figura 28).

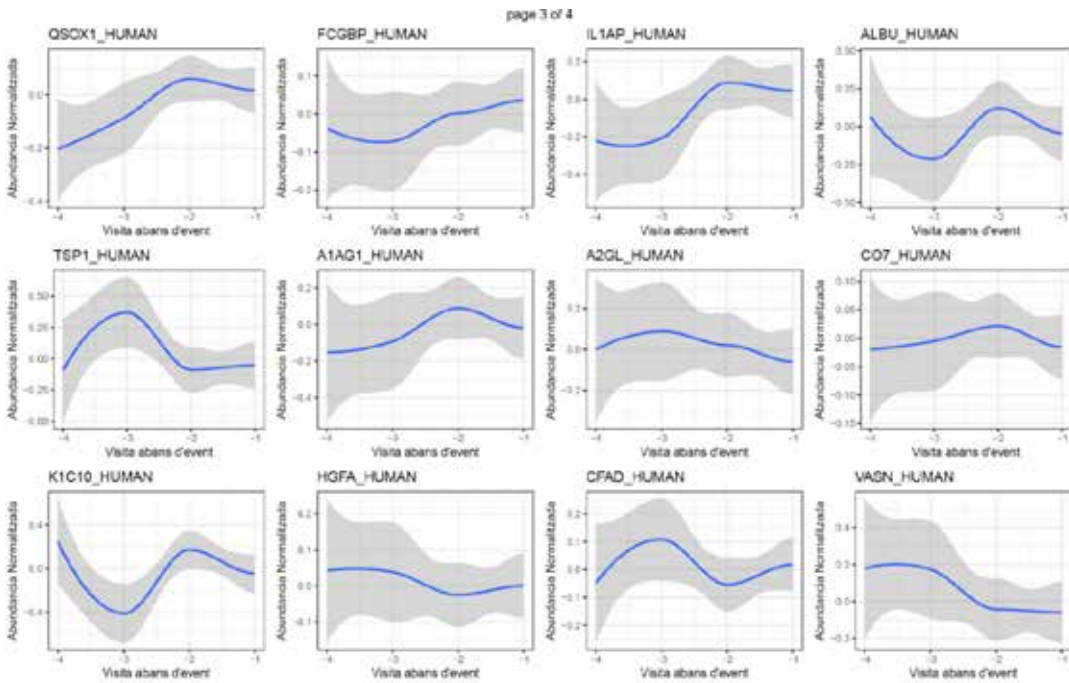
Figura 28: Esquema explicatiu del disseny experimental.



Per tant disposem per a cada pacient i cada mostra seriada un valor quantitatiu per totes les proteïnes identificades. Així doncs per cada pacient tenim dinàmiques de variació de l'abundància de proteïna al llarg del temps. La figura 29 mostra l'evolució de les 25 proteïnes al llarg del temps (18 mesos abans de l'esdeveniment, 12 mesos abans, 6 mesos abans i mostra a l'esdeveniment).

Figura 29: Evolució en el temps de les 25 proteïnes al llarg del temps fins a l'esdeveniment. Mostra obtinguda 18 mesos abans de l'esdeveniment: -4; mostra obtinguda 12 mesos abans: -3; mostra obtinguda 6 mesos: -2; mostra obtinguda amb esdeveniment: -1.



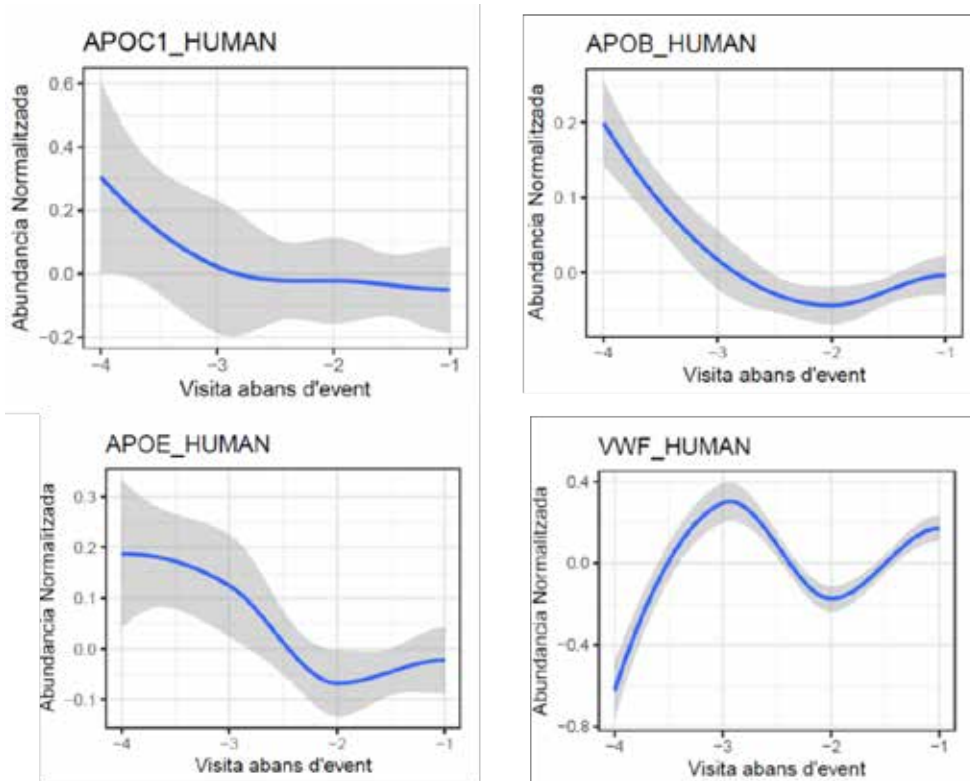


Podem observar com l'evolució de les Apoproteïnes i del Factor de Von Willebrand mostren conductes interessants que són el punt inicial per prosseguir l'estudi.

Així l'Apoproteïna C (APOC 1 Human), Apoproteïna B (APOB Human), i Apoproteïna E (APOE Human), mostren un descens progressiu dels nivells a mesura que ens apropem a l'esdeveniment. D'altra banda el factor de Von Willebrand mostra un ascens a mesura que ens apropem a l'esdeveniment. Altres proteïnes (com per exemple FCGBP) tot i tenir una dinàmica ascendent, han estat excloses per presentar una dispersió dels valors significativa.

La figura 30 mostra l'evolució en el temps de les 4 proteïnes (3 Apoproteïnes i factor de Von Willebrand) que hem seleccionat i que ens marquen els fonaments per seguir l'estudi amb l'objectiu que en el futur ens siguin d'utilitat per pronosticar esdeveniments en aquests pacients.

Figura 30: Evolució en el temps de les 4 proteïnes (3 Apoproteïmes i factor de Von Willebrand) fins a l'esdeveniment. 18 mesos abans de l'esdeveniment: -4; 12 mesos: -3; 6 mesos: -2; mostra obtinguda amb esdeveniment: -1.



8. DISCUSSIÓ

8.1. Maneig clínic dels pacients amb EAo severa asimptomàtica en una consulta especialitzada en Malaltia Valvular

L'EAo és la valvulopatia més comuna i la que requereix amb més freqüència substitució valvular en els països desenvolupats. Actualment el recanvi valvular aòrtic és l'únic tractament efectiu per aquesta malaltia. La integració de la clínica, l'educació sanitària, l'estratificació del risc quirúrgic, l'anàlisi de l'ecocardiografia i altres tècniques d'imatge, la valoració dels biomarcadors i l'evolució dels mateixos en el temps, així com la realització i correcte interpretació de l'ecocardiografia d'esforç físic són punts bàsics que s'han d'incloure en una programa de maneig de pacients amb estenosi aòrtica severa asimptomàtica per tal de realitzar una indicació de recanvi valvular en el moment més oportú pel pacient, així com establir la indicació de la millor tècnica i abordatge per tal de portar a terme el recanvi valvular(120,127).

La complexitat i la importància en el pronòstic que té el correcte maneig d'aquests pacients, fan evidents la utilitat que el seguiment i les decisions es realitzin en centres en unitats especialitzades en malalties valvulars (21).

En aquesta tesi doctoral s'ha realitzat un estudi prospectiu dels pacients amb EAo severa asimptomàtica atesos en una consulta monogràfica de pacients valvular de l'Hospital germans Trias i Pujol. El resultat exposats mostren que l'EAo severa asimptomàtica representa el 33% de les primeres visites realitzades en aquesta consulta especialitzada. Amb una valoració personalitzada en cada pacient tenint en compte les seves característiques clíniques i una valoració integral dels diferents factors predictius d'esdeveniments, hem obtingut uns bons resultats en quant a mortalitat ja que, tot i ser una població amb elevat percentatge d'esdeveniments clínics i de recanvi valvular, únicament 6 pacients (5.9%) han mort, sent en dos casos (2.04%) de causa cardiovascular (1 pacient va presentar insuficiència respiratòria greu a les 48 hores de la cirurgia de recanvi valvular i un cas per insuficiència cardíaca en una pacient que havia rebutjat la possibilitat de ser sotmesa a un recanvi valvular). El seguiment mitjà realitzat ha estat de 31.1 ± 17.9 mesos i s'ha realitzat en el 100% dels pacients i s'ha seguit realitzant inclús després del recanvi valvular aòrtic en els casos que aquest s'ha realitzat). D'altra banda, l'educació sanitària que s'ha realitzat des de la consulta als pacient per tal que reconeixin els símptomes d'alarma i puguin consultar de forma precoç ha comportat una baixa taxa d'ingrés per causa cardíaca (10% dels pacients). A més, cal tenir present que la majoria de pacients que van ingressar van ser en pacients en els que s'havia rebutjat el recanvi ja sigui per part del pacient o del metge responsable.

La taxa d'ingressos del 10% és baixa, sobretot en comparació amb l'elevada taxa d'indicació de recanvi valvular (72.5% dels pacients) i de recanvi valvular realitzat (62.7%), més tenint en compte que la principal causa per indicar el recanvi ha estat l'aparició de símptomes (52.9%), el que reflecteix una ràpida consulta per part del pacient ja que des de la consulta es facilita un telèfon des del qual el pacient es pot posar en contacte amb el metge responsable i així ser visitat en les següents 48 hores. Aquestes dades són concordants amb altres estudis que mostren que els pacients amb EAo severa asimptomàtica en seguiment en centres amb unitats especialitzades en malalties valvulars tenen bon pronòstic amb un baix risc de mort sobtada durant el seguiment(21) i estudis com el publicat per Zilberszac(107) on amb Unitats de malalties valvulars es va aconseguir reduir el temps de consulta des de l'aparició dels símptomes així com la severitat dels símptomes en el moment de la consulta.

Dins el programa d'atenció integral que es realitza a la consulta, un dels punts en els que treballem és en l'educació sanitària no només prèvia al recanvi valvular sinó també posterior al mateix. Amb aquesta idea, els pacients són sotmesos a una revisió odontològica prèvia al recanvi valvular i s'insisteix en les revisions odontològiques anuals posteriors i en la profilaxis d'endocarditis infecciosa un cop són portadors de pròtesi biològica. Amb les mateixes limitacions que les exposades prèviament, cal destacar que amb una mitjana de seguiment post - recanvi valvular de 20.2 ± 15.8 mesos, no s'ha presentat cap cas d'endocarditis sobre pròtesi valvular cardíaca. Amb la mida estudiada i el seguiment realitzat no podem demostrar la utilitat d'aquestes mesures educatives, però els resultats satisfactoris ens fan seguir treballant en aquesta línia.

8.2. Cirurgia precoç versus estratègia de “*watchful waiting strategy*”.

El maneig dels pacients amb EAo severa asimptomàtica, en particular la decisió entre realitzar una cirurgia precoç versus l'estratègia d'observar i detectar factors predictius d'esdeveniments (coneguda com “*watchful waiting strategy*”) és una decisió complexa que engloba una valoració global del pacient i continua essent un tema no resolt(15,16). Idealment, la intervenció s'ha de realitzar just quan el ventricle esquerre inicia un cert grau de disfunció però abans que aparegui un dany irreversible. En els últims anys, els bons resultats de la cirurgia cardíaca així com els significatius avenços de les tècniques percutànies han fet que ens plantejem el recanvi valvular aòrtic en fases més precoces de la malaltia, quan el pacient encara està asimptomàtic. L'opció de realitzar una cirurgia precoç en els pacients amb EAo severa, ve recolzada per estudis recents com el de Campo et al en el que mostren millor supervivència a dos anys de seguiment en els pacients amb estratègia de cirurgia precoç vs els pacients sotmesos a l'estratègia “*watchful waiting*” (92.5% versus 83.9%)(114). En la mateixa línia, Kang et al., mostren millors resultats de l'estratègia de cirurgia precoç en pacients amb velocitat màxima aòrtica ≥ 4.5 m/s, àrea valvular ≤ 0.75 cm² o gradient mitjà ≥ 50 mmHg(115).

Malgrat això, cal seguir valorant si els riscos a curt i llarg termini de la intervenció compensen els riscos de no intervenir(120). Realitzar un implant de pròtesi, introdueix en el pacient uns riscos inherents a pròtesi (risc d'endocarditis sobre pròtesi, esdeveniments embòligens i/o risc d'hemorràgies associades al tractament anticoagulant)(124,125), així com el risc de degeneració de les pròtesi biològiques, risc que és major en pacients més joves(126).

A dia d'avui, en les guies de pràctica clínica(7,8), la cirurgia de recanvi valvular no està indicada en tots els pacients amb EAo asimptomàtica, sinó en aquells que presenten factors marcadors de mal pronòstic. Les dades de la nostre població, reflecteixen com hem seguit una estratègia de “*watchful waiting*” seguint les guies de pràctica clínica però alhora indicant la cirurgia en pacients asimptomàtics després de detectar factors predictius de mal pronòstic en el 47.1% dels casos sotmesos a recanvi valvular, el que indica que hem implantat una estratègia de cirurgia bastant precoç en aquells pacients asimptomàtics amb baix risc quirúrgic.

Per tant, malgrat som conscients del que estan comportant les millores tant en cirurgia com en tècniques percutànies en quant a més indicacions de cirurgia precoç, seguim valorant els riscos que comporten els procediments, les possibles complicacions que té pel pacient al ser portador d'una pròtesi valvular i la importància de seguir optimitzant en cada pacient de manera individualitzada el moment de la realització del recanvi valvular. Aquesta optimització, s'ha demostrat eficaç no tan sols en la millora clínica del pacients post-cirurgia sinó també amb una millora de la supervivència (13,109). Tot i la limitació dels nostres resultats per la mida de la mostra, creiem que hem realitzat aquesta feina d'optimització de manera rigorosa, el que ha comportat que cap pacient ha presentat mort sobtada ni tampoc haguem observat cap cas de mortalitat de causa cardíaca abans que s'indiqués el recanvi valvular i que la mortalitat peri-cirurgia hagi estat inferior al risc esperat (mortalitat del 1.7% vs Euroscore del 2.6%).

Per tant podem afirmar que amb un protocol de seguiment des d'una consulta específica en malaltia valvular i amb educació sanitària, l'estratègia que realitzem és adient a dia d'avui adient pels pacients amb EAo severa asimptomàtica.

8.3. L'ecocardiografia transtoràcica és l'eina principal en la valoració dels pacients amb EAo.

L'ecocardiografia és l'eina diagnòstica bàsica per valorar l'etiologia, la severitat de l'estenosi aòrtica i la funció ventricular i alhora proporciona dades que proporcionen informació del pronòstic, com funció ventricular, velocitat màxima aòrtica, gradient mitjà, àrea valvular i/o hipertensió pulmonar. Per aquests motius, la correcta realització de l'estudi ecocardiogràfic és el punt de partida per posteriorment fer una correcta interpretació

de les dades obtingudes. En la nostra població, tots els estudis ecocardiogràfics s'han realitzat segon les Guies de pràctica clínica(17,129) pel metge responsable de la consulta de malaltia valvular. Aquest punt es reflecteix en el elevat percentatge d'estudis en els que s'ha pogut obtenir totes les dades necessàries per realitzar un diagnòstic fiable i concordant d'Estenosi aòrtica severa d'elevat flux i elevat gradient, així com altres dades que aporten informacions potser menys robustes però que ajuden a interpretar correctament l'estudi ecocardiogràfic i el dany que provoca l'EAo severa en el ventricle, com pot ser la funció diastòlica, el volum indexat de l'aurícula esquerra, l'estimació de la pressió arterial pulmonar, el TAPSE i el càlcul del *Strain* longitudinal.

La importància de realitzar un complet estudi ecocardiogràfic queda demostrada després que, recentment, s'ha descrit una nova classificació de pacients amb EAo severa sotmesos a recanvi valvular en funció del dany cardíac extra-valvular tant a nivell anatòmic com funcional. En aquest estudi s'analitzen 1661 pacients amb EAo severa sotmesos a recanvi valvular quirúrgic o percutani en l'estudi PARTNER 2 i es classifiquen segons l'afectació cardíaca prèvia al recanvi valvular en: *estadi 0*, no afectació cardíaca; *estadi 1*, dany miocardiàc; *estadi 2*, dany mitral i auricular, *estadi 3*, dany a vascular pulmonar o vàlvula tricúspide i *estadi 4*, dany en el ventricle dret(55). A l'any de seguiment la mortalitat era significativament diferent segons l'estadi evolutiu de la malaltia. Un estudi multicèntric ha validat la utilitat d'aquesta nova classificació alhora d'estratificar el risc en pacients amb EAo moderada o severa asimptomàtics i es proposa com una nova eina que pot ajudar a identificar els pacients amb EAo asimptomàtica que es puguin beneficiar d'un recanvi valvular precoç(56). Totes les dades per tal d'establir aquesta nova classificació s'extreuen de l'estudi ecocardiogràfic transtoràcic, eina no invasiva, de baix cost i que es pot repetir al llarg del seguiment però que cal que sigui un estudi rigorós, metòdic i estandaritzat per tal de poder interpretar correctament les troballes i poder compara-les amb estudis realitzats durant el seguiments.

Múltiples dades ecocardiogràfiques s'han descrit com a factors predictius de mal pronòstic en pacients amb EAo severa asimptomàtica. Així doncs, el major grau de velocitat màxima aòrtica es un factor que prediu d'esdeveniments en el pacients amb estenosi aòrtica severa asimptomàtica(14). Rosenhek et al(26), van descriure com els pacients amb velocitat màxima transvalvular aòrtica > 5 m/s presentaven una major taxa d'esdeveniments que encara era més marcada en aquells pacients amb velocitat màxima transvalvular aòrtica > 5.5 m/s. Estudis més recents, recolzen l'evidència que la velocitat màxima transvalvular aòrtica > 5 m/s és un factors predictiu independent d'esdeveniments en pacients amb EAo severa asimptomàtica(21,47,48). En la nostra població estudiada, tots els pacients, compleixen criteris d'EAo severa d'elevat flux i elevat gradient amb Velocitat màxima aòrtica > 4 m/s i recordem que s'exclouen de l'estudi els pacients amb velocitat màxima aòrtica > 5.5 m/s per considerar que ja presenten indicació quirúrgica, seguint les indicacions de les Guies Europees de Cardiologia. Així doncs, tots els pacients analitzats

tenen en l'estudi ecocardiogràfic basal una velocitat màxima aòrtica entre 4 i 5.5 m/s. Dins d'aquests pacients, hem observat diferències estadísticament significatives en les corbes de supervivència lliure d'esdeveniments en funció de presentar una velocitat màxima aòrtica en l'ecocardiografia basal entre 4-4.5 m/s i velocitat > 4.5 m/s. Les diferències no han estat estadísticament significatives en aquells pacients amb velocitat màxima > 5 m/s, probablement pel baix nombre de pacients amb aquestes característiques.

L'evolució en el seguiment a presentar velocitat màxima aòrtica > 5.5 m/s i la ràpida progressió de la velocitat màxima en els estudis ecocardiogràfics realitzats en el seguiment han estat el útils per indicar el recanvi valvular però no ha estat en cap cas la causa principal per indicar-la.

La realització d'estudis ecocardiogràfics seriatos ens ha permès observar l'aparició de disfunció ventricular, definida com FE inferior al 50% i ser aquest el motiu per indicar el recanvi valvular aòrtic en el 9.5% casos.

En la nostra població, aquells pacients que presentaven un grau d'insuficiència aòrtica (IAo) més que lleugera (grau IAo \geq 2) han presentat una major taxa d'esdeveniments ($p < 0.003$). Hem observat una tendència de millor pronòstic dels pacients amb FE superior al 60% en la valoració inicial i en aquells que presenten una vàlvula aòrtica bicúspide, però aquestes diferències no han estat estadísticament significatives. Aquesta tendència, és concordant amb altres estudis on s'ha observat millor pronòstic dels pacients amb EAo severa i FE > 60%, en comparació amb el pacients amb FE entre el 50% i 59% i donen evidència per plantejar canviar el llindar per considerar disfunció ventricular de FE < 50% a FE < 60%(21,38,39).

Així doncs, l'ecocardiografia transtoràcica, eina bàsica pel diagnòstic i seguiments dels pacients amb EAo severa asimptomàtica, ens ha estat de gran utilitat per realitzar un maneig correcte i personalitzat dels nostres pacients.

8.4. L'ecocardiografia d'esforç físic com a eina útil per millorar el maneig dels pacients amb EAo severa asimptomàtic

El test d'exercici s'ha demostrat com una eina útil en desemmascarar símptomes en molts pacients i és una tècnica segura quan es realitza amb pacients estables(60-62), motiu pel que es recomana realitzar-la en la valoració dels pacients amb EAo severa asimptomàtica(7). Els estudis de la literatura mostren que aproximadament, el 15% dels pacients amb EAo severa asimptomàtica no són capaços de realitzar correctament la prova d'esforç(63), en la nostre sèrie dels 102 pacients valorats es va considerar que es podia realitzar l'Estudi d'esforç físic en 85 pacients (83.3% del pacients valorats) i en tots ells es va poder dur a terme sense complicacions(132). Una correcta selecció i una expertesa per part de la

cardiòloga responsable de realitzar-la ens ha permès realitzar la prova d'esforç en tots els pacients prèviament seleccionats i en tots ells es va poder completar l'estudi amb una valoració ecocardiogràfica prèviament i posterior a l'esforç físic.

La incidència d'un test d'exercici positiu varia segons els estudis entre el 15 i el 65%(64). En la nostra sèrie el resultat del primer estudi d'ecocardiografia d'estrès físic realitzat va ser positiu per clínica i/o resposta anòmala de la TA en 9 pacients (10.6%) i en 16 pacients (18.8%) respectivament.

Un increment del gradient mitjà transvalvular aòrtic superior a 18 o 20 mmHg durant l'esforç s'ha descrit com factors predictiu d'esdeveniments en pacients amb EAo severa(67,68) i aquest punt va ser inclòs en la valoració dels pacients amb EAo severa asimptomàtica en les guies de la Societat Europea de Cardiologia de l'any 2012(111), mentre que no s'inclou com un punt específic a valorar en les publicades posteriorment, l'any 2017(7). Malgrat això, dins la pràctica de la realització de l'ecocardiografia d'esforç físic en els nostres pacients amb EAo severa asimptomàtica, seguim incloent aquesta valoració per considerar que afegeix informació del grau de severitat de l'EAo i de rigidesa de les sigmoidees aòrtiques. En el primer estudi d'ecocardiografia d'esforç practicat als pacients hem observat un increment del gradient mitjà a l'esforç > 20 mmHg en el 36.9% dels pacients mentre que aquest percentatge ha estat del 55.5% dels pacients a qui s'ha practicat un segon estudi. Creiem que aquest major percentatge pot ser un reflex de l'evolució de la malaltia en el temps el que comporta una major calcificació i rigidesa de les sigmoidees.

D'altra banda, al comparar el resultat del primer estudi d'esforç amb els següents, hem observat que el percentatge d'estudis positius per resposta anòmala de la pressió arterial és major en el primer estudi realitzat ($p = 0.038$), fet que pot reflectir que aquesta anomalia és un marcador més precoç que no pas l'aparició de clínica durant l'esforç. Això podria explicar que en la nostra experiència, el percentatge d'estudis positius per clínica s'incrementa en els estudis realitzat al llarg del seguiment ($p < 0.05$) quan la malaltia ja està més evolucionada.

D'altra banda, si bé està descrit que els pacients amb EAo severa asimptomàtica es beneficien d'un control clínic i ecocardiogràfic cada 6 mesos, encara queda per definir la utilitat i periodicitat en el que s'ha de realitzar un nou estudi d'esforç durant el seguiment. En la nostra població repetir l'ecocardiografia d'estrès físic al llarg del seguiment ha seguit sent d'utilitat ja que si el primer estudi va ser útil per indicar el recanvi en el 27% dels casos, el segon estudi ho va ser en el 33.3% i el tercer en el 40% del pacients. Creiem que caldria realitzar més estudis per tal que la comunitat científica especifiqui i ratifiqui la utilitat de repetir aquesta exploració en els pacients al llarg del seu seguiment. Després d'analitzar les nostres dades fins el moment actual, ens reafirmem en seguir realitzant aquesta ex-

ploració amb una periodicitat al voltant de l'any, doncs fer-ho segueix comportant canvis significatius en el maneig dels pacients.

Sota la nostra experiència, la pràctica de l'ecocardiografia d'estrès físic en els pacients amb EAo severa és una prova de baix cost, segura, que ajuda a discernir símptomes en pacients en els que l'interrogatori és limitat o en aquells que conscient o inconscientment minimitzen la limitació funcional secundària a l'EAo severa. D'altra banda, complimentar la realització del test d'exercici aporta dades fines, que integrades en la valoració global del pacients ajuden al millor maneig d'aquests pacients.

8.5. Utilitat biomarcadors cardíacs sanguinis en el maneig dels pacients amb EAo severa asimptomàtica

La utilitat dels biomarcadors sanguinis en el maneig dels pacients amb EAo severa asimptomàtica actualment és un focus d'estudi (87,88).

Diversos estudis demostren que els pèptids natriurètics estan fortament relacionats amb l'augment de la mortalitat en aquests pacients (31,89,91) i que l'increment dels valors de BNP en el temps pot anticipar l'aparició esdeveniments (92). Queda per definir els valors de talls precisos per predir un augment de risc d'esdeveniments(133,134).

En la nostra població, vam realitzar una anàlisi dels primers 58 pacients inclosos en el nostre centre i hem descrit la utilitat del valor de hs-TnT com a factor predictiu independent de presentar esdeveniments a l'any de seguiment(135). Cal remarcar, que els nivells de hs-TnT > 10 ng/L es van associar a un risc 10 vegades superior de presentar esdeveniment i que a l'afegir aquesta mesura a un model clínic es millorà de forma significativa la capacitat predictiva d'aparició d'esdeveniment a un any de seguiment. Aquestes dades són concordants amb l'estudi de Chin et al on es descriu que els pacients amb el tercil més elevat de xifres de Troponina ultrasensible I (≥ 10.7 ng/L) presentaven un increment de la necessitat de recanvi valvular o mort cardiovascular i aquesta associació era superior a la que presentaven altres factors predictius tradicionals(90).

Amb la finalitat de conèixer si més enllà dels nivells dels biomarcadors en l'anàlisi inicial la repetició de les determinacions analítiques poden ser d'utilitat, hem analitzat l'evolució dels biomarcadors entre l'anàlisi inicial i el valor als 6 mesos per tal de valorar si l'increment dels mateixos en el temps pot anticipar encara més l'aparició esdeveniments en els pacients EAo severa asimptomàtica. L'anàlisi univariable mostra com l'increment de més d'un 20% del valor de HsTnT als 6 mesos s'associa a pitjor pronòstic, amb major risc d'esdeveniment a un any de seguiment. A més, hem observat que aquest increment en el valor de Hs-TnT > 20% sobre el valor basal als 6 mesos de seguiment, és independent d'altres factors de pes en el pronòstic dels pacients amb EAo severa asimptomàtica (OR,

8.23; 95% IC, 1.74-39.1; $p=0.008$), La presència d'insuficiència aòrtica $\geq 2+$ ($p=0.03$) i el valor basal de Hs-TnT ($p=0.002$) també es mostren com factors independents predictius d'esdeveniments.

Així, en la nostre sèrie de pacients amb EAo severa asimptomàtica no només el valor inicial de Hs-TnT comporta un major risc d'esdeveniment a l'any de seguiment(135) sinó que un increment $>20\%$ del valor de Hs-TnT als 6 mesos, multiplica per 8 el risc d'esdeveniment a l'any de seguiment independentment del valor obtingut en l'anàlisi inicial.

En el global dels 102 pacients inclosos, hem observat diferències estadísticament significatives en les corbes de supervivència lliures d'esdeveniments en els pacients segons el nivell de NT-ProBNP sigui o no superior a 140 ng/L i segons els nivell de hS-TnT sigui superior o no a 10 ng/L . Aquest poder predictiu millora si combinem els valors de biomarcadors amb la coexistència d'una velocitat màxima aòrtica > 4.5 m/s. Els pacients que presenten en la valoració inicial una velocitat màxima transvalvular aòrtica > 4.5 m/s i nivells elevats d'algun biomarcadors (NT-ProBNP > 140 ng/l o de Hs.TnT > 10 ng/ml) el risc d'esdeveniment es quintuplica.

Les nostres troballes van en la línia dels estudis que han mostrat que l'ús dels biomarcadors té un gran potencial en el maneig del pacients amb EAo asimptomàtics, així com estudis que mostren que l'evolució i la progressió dels nivell dels diferents biomarcadors en el temps pot anticipar l'aparició esdeveniments en pacients amb EAo severa asimptomàtica(92,102). Es de destacar en el nostre estudi que el valor predictiu de l'augment en els valor de la Hs-TnT s'ha mostrat molt superior al de l'augment dels valors d'NTproBNP, tal com ja vàrem observar amb els nivells sèrics inicials. A més a més, la significativa associació de l'increment $>20\%$ en els nivells de Hs-TnT amb el risc d'esdeveniments ha mostrat ser independent a altres variables amb important valor predictiu en els pacients amb EAo severa asimptomàtica com els canvis en la velocitat màxima aòrtica, els canvis en la fracció d'ejecció, els valors basals d'NTproBNP i els canvis en els nivells d'NTproBNP, fins i tot ajustant el model de regressió pels valors inicials de Hs-TnT de totes aquestes variables.

Troballes similars, han estat publicades recentment per Nakatsuma et al(93). En el seu estudi descriuen com el pacients amb EAo severa asimptomàtics amb valors de BNP inferiors a 100 pg/ml tenen una baixa taxa d'esdeveniments i suggereixen que en aquests es podria indicar amb seguretat realitzar una estratègia "*watchful waiting*". Recentment s'ha mostrat que la combinació dels valors de BNP i de Troponina T ultrasensible , millora l'estratificació del pronòstic dels pacients amb EAo severa de baix flux – baix gradient(91). D'altra banda, Lindman(101) et al han estudiat la utilitat de l'ús de diferents biomarcadors en pacients amb EAo . En aquest estudi mostren una relació sòlida entre el nombre de biomarcadors elevats i la mortalitat i risc de rehospitalització dels pacients amb EAo severa sotmesos a recanvi valvular aòrtica.

L'experiència en la nostra sèrie ens reafirma en l'opció de valorar els biomarcadors i la repetició dels mateixos en els pacients amb EAo severa asimptomàtica ja que el seu valor ens ha estat d'utilitat per millorar el maneig d'aquests pacients .

Estudis futurs hauran de reforçar aquestes troballes i determinar els valors dels diferents biomarcadors, l'impacte clínic i el temps transcorregut entre l'elevació dels biomarcadors i la progressió de l'EAo per determinar el millor moment per indicar el recanvi valvular abans que apareguin canvis irreversibles del ventricle esquerre i així constituir un enfocament més biològic en el maneig de pacients amb EAo severa asimptomàtica(103,104).

8.6. Anàlisi proteòmic en pacients amb Estenosi aòrtica severa asimptomàtica

La proteòmica basada en espectrometria de masses és una tècnica analítica d'identificació i quantificació de proteïnes que, gràcies als avenços de les últimes dècades, es troba actualment en disposició de resoldre problemes en el camp del diagnòstic clínic i la recerca aplicada.

La comprensió de la malaltia humana sovint pot ajudar a els mecanismes moleculars específics que causen la heterogeneïtat en el desenvolupament individual d'una certa malaltia o en la resposta al seu tractament. Dins el servei de Cardiologia del nostre centre ja s'ha realitzat una aproximació a l'estudi del xoc cardiogènic mitjançant aquesta tècnica el que ha premés descriure com els marcadors moleculars es poden utilitzar per determinar l'evolució a curt termini dels pacients amb xoc cardiogènic(106).

Hem iniciat un estudi proteòmic dels pacients amb EAo severa asimptomàtica on d'un banda hem descrit 25 proteïnes que s'expressen significativament diferent en grup de pacients amb esdeveniment a l'any comparat amb un grup de pacients sense esdeveniment a l'any de seguiment. En base a aquestes primeres troballes hem analitzat la dinàmica de diferents proteïnes al llarg del seguiment dels pacients amb EAo severa asimptomàtica i hem observat com algunes d'elles presenten unes cinètiques ascendents al llarg del temps i altres descendents. Així l'Apoproteïna C (APOC 1 Human) , Apoproteïna B (APOB Human) i l'Apoproteïna E (APOE Human), mostren un descens progressiu dels nivells a mesura que ens apropem a l'esdeveniment. D'altra banda el factor de Von Willebrand mostra un ascens a mesura que ens apropem a l'esdeveniment.

Aquestes troballes ens marquen els fonaments per seguir l'estudi amb l'objectiu que en el futur que ens siguin d'utilitat per pronosticar esdeveniments en aquests pacients.

9. LIMITACIONS

Aquest treball és un estudi prospectiu que tot i ser multicèntric en la font d'on provenen els pacients, el desenvolupament s'ha fet des d'un únic centre. Degut al disseny de l'estudi existeixen unes limitacions inherents al mateix. Primer, al ser estrictes en els criteris d'inclusió i excloure tots els pacients amb EAo severa i símptomes i aquells que no complien uns criteris ecocardiogràfics determinats, la mida de la mostra és relativament petita. Malgrat això, el seguiment s'ha realitzat de forma completa i reglada a tots els pacients i aquest s'ha seguit fins i tot després d'haver realitzat el recanvi valvular. Així mateix, podria ser que la nostra mostra no fos representativa d'altres poblacions en diferents contextos socials i econòmics.

D'altra banda la realització de la valoració clínica i ecocardiogràfica ha estat realitzada per una única persona. Tot i ser decisions basades en l'experiència acumulada prèvia, haver comentat tots els casos en sessió conjunta del servei de cardiologia i cirurgia cardíaca previ al recanvi valvular i malgrat fer una medicina basada en l'evidència i en les guies de pràctica clínica, no es pot assegurar que les decisions clíniques siguin extrapolables a altres centres amb diferent volum de pacients i diferents equips quirúrgics i d'intervencionisme.

Per últim, dins la valoració multi-imatge del pacient amb EAo severa, si bé hem realitzat estudis de CardioRMN i estudis amb noves tècniques ecocardiogràfiques com pot ser l'*strain*, les troballes no han estat valorades a l'hora de prendre decisions clíniques per considerar que a dia d'avui el resultat de les mateixes no s'inclouen en les guies de pràctica clínica. D'altra banda, els pacients no han estat valorats per tècnica de TAC i càlcul de *Score- Calci* per manca de disponibilitat en el centre.

Aquestes limitacions tradueixen els punts dèbils d'aquest treball, però també són part dels punts forts, al ser una sèrie molt homogènia de pacients amb EAo severa asimptomàtica tractats en la pràctica diària d'un hospital Universitari de l'àrea metropolitana d'una gran ciutat com Barcelona. Creiem que aquest rigor en els criteris d'inclusió i en el protocol d'estudi, permet l'extrapolació i aplicació als grans hospitals de les regions metropolitanes de les grans ciutats espanyoles i probablement també europees.

10. CONCLUSIONS

Un cop revisats els resultats obtinguts, hem respost de forma satisfactòria als diferents objectius que ens plantejàvem:

1. El maneig dels pacients amb EAo severa asimptomàtica en una Unitat especialitzada en malaltia valvular en el que s'inclou una valoració clínica, educació sanitària, estratificació del risc quirúrgic, anàlisi de l'ecocardiografia i altres tècniques d'imatge, valoració dels biomarcadors i l'evolució dels mateixos en el temps així com la realització i correcta interpretació de l'ecocardiografia d'esforç físic de manera protocol·litzada, han permès aplicar les guies de pràctica clínica, individualitzades en funció de les característiques clíniques de cada pacient, i obtenir uns bons resultats tant en mortalitat cardiovascular com en ingressos per descompensacions.
2. En la nostra sèrie, hem pogut observar com dades clíniques (sexe, edat), ecocardiogràfiques (presència de vàlvula bicúspide, velocitat màxima aòrtica, grau d'insuficiència aòrtica i funció ventricular), nivells i evolució de biomarcadors i la combinació de les diferents dades ens permeten identificar pacients de més elevat risc de presentar esdeveniment.
3. Un tècnica segura i econòmica com és la pràctica d'un test d'exercici físic, complimentat amb una valoració ecocardiogràfica prèvia i posterior a l'esforç físic, ha estat de gran utilitat en la presa de decisions dels pacients amb EAo severa asimptomàtica i, en la nostra experiència, és una prova que ajuda en el maneig dels pacients, no tan sols si es realitza en la valoració inicial d'aquests pacients, sinó també quan es repeteix l'estudi al llarg del seguiment.
4. Un enfocament biològic amb l'ús de biomarcadors cardíacs ens permet detectar pacients de risc de descompensació el que ajuda a un millor maneig dels pacients amb EAo severa asimptomàtica. En la nostra sèrie de pacients amb EAo severa asimptomàtica no només el valor inicial de Hs-TnT comporta un major risc d'esdeveniment a l'any de seguiment(135) sinó que un increment >20% del valor de Hs-TnT als 6 mesos, multiplica per 8 el risc d'esdeveniment a l'any de seguiment, independentment del valor obtingut en l'anàlítica inicial.
5. Hem iniciat un estudi del proteoma que ens ha permès descriure diferències en l'expressió de proteïnes en dos grups de pacients segons hagin presentat esdeveniment o no a l'any de seguiment i descriure la dinàmica temporal de diferents proteïnes, fet que ens obre un camp d'investigació que ens pot ajudar en el futur a pronosticar esdeveniments en els pacients amb EAo severa asimptomàtica.

11. LÍNIES DE FUTUR

L'experiència obtinguda després de més de cinc anys de valoració i seguiment de pacients amb EAo severa asimptomàtica i les dades obtingudes fins el moment, ens anima a seguir treballant de forma protocol·litzada i alhora ens planteja nous reptes i objectius a estudi:

- Treballar en el valor pronòstic de noves dades ecocardiogràfiques com l'*Strain* i valorar l'evolució del mateix com a factors predictiu d'esdeveniments en els pacients amb EAo severa asimptomàtica.
- Seguir analitzant els biomarcadors i la seva evolució, com a eina per aconseguir un enfocament biològic de la malaltia.
- Analitzar les dades que ens puguin aportar les Cario-RMN realitzades fins el moment, amb especial èmfasi en la valoració del T1 Mapping com a factor predictiu precoç de mal pronòstic.
- Aprofundir i ampliar el coneixement del proteoma com a nou paradigma de la medicina personalitzada, per tal d'identificar aquelles proteïnes que per la seva dinàmica temporal ens poden ajudar a pronosticar esdeveniments en els pacients amb EAo severa asimptomàtica.

12. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update. *Circulation* [Internet]. 2014 Jan 21;129(3). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.cir.0000441139.02102.80>
2. Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med* [Internet]. 2017 Mar;130(3):253–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27810479>
3. Otto CM, Prendergast B. Aortic-Valve Stenosis – From Patients at Risk to Severe Valve Obstruction. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Aug 21;371(8):744–56. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1313875>
4. Pawade TA, Newby DE, Dweck MR. Calcification in Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2015 Aug;66(5):561–77. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109715027266>
5. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012 Nov;60(19):1854–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109712041502>
6. Pibarot P, Dumesnil JG. Improving Assessment of Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012 Jul;60(3):169–80. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109712015185>
7. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* [Internet]. 2017 Sep 21;38(36):2739–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>
8. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2017 Jun 20;135(25):e1159 LP–e1195. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/135/25/e1159.abstract>
9. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Sep 25;359(13):1343–56. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0804602>

10. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Jun 9;364(23):2187–98. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1103510>
11. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-Year Outcomes after Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 May 3;366(18):1686–95. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1200384>
12. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 May 2;380(18):1695–705. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1814052>
13. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of Outcome in Severe, Asymptomatic Aortic Stenosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 Aug 31;343(9):611–7. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200008313430903>
14. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, et al. Outcome of 622 Adults With Asymptomatic, Hemodynamically Significant Aortic Stenosis During Prolonged Follow-Up. *Circulation* [Internet]. 2005 Jun 21;111(24):3290 LP – 3295. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/111/24/3290.abstract>
15. Généreux P, Stone GW, O’Gara PT, Marquis-Gravel G, Redfors B, Giustino G, et al. Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2016 May 17 [cited 2018 May 10];67(19):2263–88. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109716010287?via%3Dihub>
16. Kang D-H, Park S-J, Rim JH, Yun S-C, Kim D-H, Song J-M, et al. Early Surgery Versus Conventional Treatment in Asymptomatic Very Severe Aortic Stenosis. *Circulation* [Internet]. 2010 Apr 6;121(13):1502–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.909903>
17. Baumgartner Helmut (chair), Hung Judy (co-chair), Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Hear*

- J - Cardiovasc Imaging [Internet]. 2017 Mar 1;18(3):254–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jew335>
18. Levy F, Fayad N, Jeu A, Choquet D, Szymanski C, Malaquin D, et al. The value of cardiopulmonary exercise testing in individuals with apparently asymptomatic severe aortic stenosis: A pilot study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107(10).
 19. Levy F, Laurent M, Monin JL, Maillet JM, Pasquet A, Le Tourneau T, et al. Aortic Valve Replacement for Low-Flow/Low-Gradient Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2008 Apr;51(15):1466–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109708003550>
 20. 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* [Internet]. 2007 Jun 5;115(22):2856–64. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668681>
 21. Lancellotti P, Magne J, Dulgheru R, Clavel MA, Donal E, Vannan MA, et al. Outcomes of Patients with Asymptomatic Aortic Stenosis Followed Up in Heart Valve Clinics. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2018 Nov 1;3(11):1060–8. Available from: <http://cardiology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamacardio.2018.3152>
 22. Cueff C, Serfaty J-M, Cimadevilla C, Laissy J-P, Himbert D, Tubach F, et al. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart* [Internet]. 2011 May 1;97(9):721–6. Available from: <http://heart.bmj.com/cgi/doi/10.1136/hrt.2010.198853>
 23. Clavel M-A, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Araoz PA, et al. The Complex Nature of Discordant Severe Calcified Aortic Valve Disease Grading. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 Dec;62(24):2329–38. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073510971305153X>
 24. Clavel M-A, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal SR, et al. Impact of Aortic Valve Calcification, as Measured by MDCT, on Survival in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014 Sep;64(12):1202–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109714045392>
 25. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. *J*

- Thorac Cardiovasc Surg [Internet]. 2014 Jul;148(1):e1–132. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022522314005352>
26. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, et al. Natural History of Very Severe Aortic Stenosis. *Circulation* [Internet]. 2010 Jan 5;121(1):151 LP – 156. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/121/1/151.abstract>
 27. Maréchaux S, Hachicha Z, Bellouin A, Dumesnil JG, Meimoun P, Pasquet A, et al. Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J* [Internet]. 2010 Jun;31(11):1390–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308041>
 28. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, Tarantini L, Cramariuc D, Gerds E, et al. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart* [Internet]. 2011 Feb 15;97(4):301–7. Available from: <http://heart.bmj.com/cgi/doi/10.1136/hrt.2010.192997>
 29. Dahl JS, Videbæk L, Poulsen MK, Rudbæk TR, Pellikka PA, Møller JE. Global Strain in Severe Aortic Valve Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2012 Sep;5(5):613–20. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.112.973834>
 30. Zlotnick DM, Ouellette ML, Malenka DJ, DeSimone JP, Leavitt BJ, Helm RE, et al. Effect of Preoperative Pulmonary Hypertension on Outcomes in Patients With Severe Aortic Stenosis Following Surgical Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol* [Internet]. 2013 Nov;112(10):1635–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914913015440>
 31. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, et al. Natriuretic Peptides Predict Symptom-Free Survival and Postoperative Outcome in Severe Aortic Stenosis. *Circulation* [Internet]. 2004 May 18;109(19):2302–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000126825.50903.18>
 32. Shen M, Tastet L, Bergler-Klein J, Pibarot P, Clavel M-A. Blood, tissue and imaging biomarkers in calcific aortic valve stenosis. *Curr Opin Cardiol* [Internet]. 2017;1. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00001573-900000000-99224>
 33. Musa TA, Treibel TA, Vassiliou VS, Captur G, Singh A, Chin C, et al. Myocardial Scar and Mortality in Severe Aortic Stenosis. *Circulation* [Internet]. 2018 Oct 30;138(18):1935–47. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032839>

34. Zilberszac R, Gabriel H, Schemper M, Laufer G, Maurer G, Rosenhek R. Asymptomatic Severe Aortic Stenosis in the Elderly. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2017 Jan;10(1):43–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936878X16305265>
35. Kushiyama A, Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, et al. Age-Related Differences in the Effects of Initial Aortic Valve Replacement vs. Conservative Strategy on Long-Term Outcomes in Asymptomatic Patients With Severe Aortic Stenosis. *Circ J* [Internet]. 2020 Jan 24;84(2):252–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31875594>
36. Connolly HM, Oh JK, Orszulak TA, Osborn SL, Roger VL, Hodge DO, et al. Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis With Severe Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* [Internet]. 1997 May 20;95(10):2395–400. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.95.10.2395>
37. Tribouilloy C, Lévy F, Rusinaru D, Guéret P, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, et al. Outcome After Aortic Valve Replacement for Low-Flow/Low-Gradient Aortic Stenosis Without Contractile Reserve on Dobutamine Stress Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2009 May;53(20):1865–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109709007049>
38. Dahl JS, Eleid MF, Michelena HI, Scott CG, Suri RM, Schaff HV, et al. Effect of Left Ventricular Ejection Fraction on Postoperative Outcome in Patients With Severe Aortic Stenosis Undergoing Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2015 Apr;8(4). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.114.002917>
39. Capoulade R, Clavel M-A, Le Ven F, Dahou A, Thébault C, Tastet L, et al. Impact of left ventricular remodelling patterns on outcomes in patients with aortic stenosis. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2017 Dec 1;18(12):1378–87. Available from: <https://academic.oup.com/ehjcardioimaging/article/18/12/1378/2863990>
40. Rajappan K, Rimoldi OE, Dutka DP, Ariff B, Pennell DJ, Sheridan DJ, et al. Mechanisms of Coronary Microcirculatory Dysfunction in Patients With Aortic Stenosis and Angiographically Normal Coronary Arteries. *Circulation* [Internet]. 2002 Jan 29;105(4):470–6. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/hc0402.102931>
41. Ng ACT, Prihadi EA, Antoni ML, Bertini M, Ewe SH, Ajmone Marsan N, et al. Left ventricular global longitudinal strain is predictive of all-cause mortality independent

- of aortic stenosis severity and ejection fraction. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2018 Aug 1;19(8):859–67. Available from: <https://academic.oup.com/ehjcardio/article/19/8/859/4055928>
42. Magne J, Cosyns B, Popescu BA, Carstensen HG, Dahl J, Desai MY, et al. Distribution and Prognostic Significance of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Asymptomatic Significant Aortic Stenosis: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2019;12(1):84–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30621997>
 43. Vollema EM, Sugimoto T, Shen M, Tastet L, Ng ACT, Abou R, et al. Association of Left Ventricular Global Longitudinal Strain With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: Natural Course and Prognostic Value. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2018;3(9):839–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30140889>
 44. Iwahashi N, Nakatani S, Kanzaki H, Hasegawa T, Abe H, Kitakaze M. Acute improvement in myocardial function assessed by myocardial strain and strain rate after aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2006 Oct;19(10):1238–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17000362>
 45. Poulsen SH, Søgaard P, Nielsen-Kudsk JE, Egeblad H. Recovery of left ventricular systolic longitudinal strain after valve replacement in aortic stenosis and relation to natriuretic peptides. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2007 Jul;20(7):877–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617315>
 46. Lozano Granero VC, Fernández Santos S, Fernández-Golfín C, Plaza Martín M, de la Hera Galarza JM, Faletra FF, et al. Immediate improvement of left ventricular mechanics following transcatheter aortic valve replacement. *Cardiol J* [Internet]. 2018;25(4):487–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29924376>
 47. Zilberszac R, Gabriel H, Schemper M, Laufer G, Maurer G, Rosenhek R. Asymptomatic Severe Aortic Stenosis in the Elderly. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2018 May 10];10(1):43–50. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936878X16305265?via%3Dihub>
 48. Bohbot Y, Rusinaru D, Delpierre Q, Marechaux S, Tribouilloy C. Risk Stratification of Severe Aortic Stenosis With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction Using Peak Aortic Jet Velocity. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2017 Oct 1;10(10). Available from: <http://circimaging.ahajournals.org/content/10/10/e006760.abstract>

49. Levy F, Bohbot Y, Sanhadji K, Rusinaru D, Ringle A, Delpierre Q, et al. Impact of pulmonary hypertension on long-term outcome in patients with severe aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2018;19(5):553–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29106494>
50. Gjertsson P, Caidahl K, Bech-Hanssen O. Left ventricular diastolic dysfunction late after aortic valve replacement in patients with aortic stenosis. *Am J Cardiol* [Internet]. 2005 Sep 1;96(5):722–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16125503>
51. Aalaei-Andabili SH, Bavry AA. Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Transcatheter Aortic Valve Replacement Outcomes: A Review. *Cardiol Ther* [Internet]. 2019 Jun;8(1):21–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30847743>
52. Thaden JJ, Balakrishnan M, Sanchez J, Adigun R, Nkomo VT, Eleid M, et al. Left ventricular filling pressure and survival following aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Heart* [Internet]. 2020 Feb 17; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32066613>
53. Flynn AW. The enthralling complexity of aortic stenosis. *Heart* [Internet]. 2020 Mar 6; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32144187>
54. Bohbot Y, Guignant P, Rusinaru D, Kubala M, Maréchaux S, Tribouilloy C. Impact of Right Ventricular Systolic Dysfunction on Outcome in Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2020 Jan;13(1):e009802. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31959010>
55. Généreux P, Pibarot P, Redfors B, Mack MJ, Makkar RR, Jaber WA, et al. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J* [Internet]. 2017 Dec 1;38(45):3351–8. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/38/45/3351/4002776>
56. Tastet L, Tribouilloy C, Maréchaux S, Vollema EM, Delgado V, Salaun E, et al. Staging Cardiac Damage in Patients With Asymptomatic Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2019 Jul;74(4):550–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109719353653>
57. ROSS J, BRAUNWALD E. Aortic Stenosis. *Circulation* [Internet]. 1968 Jul;38(1s5). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.38.1S5.V-61>

58. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1990 Apr;15(5):1012–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2312954>
59. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, et al. Initial Surgical Versus Conservative Strategies in Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2015 Dec 29 [cited 2018 May 10];66(25):2827–38. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109715067893?via%3Dihub>
60. Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-Analysis of Prognostic Value of Stress Testing in Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *Am J Cardiol* [Internet]. 2009 Oct 1;104(7):972–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.05.044>
61. Dhoble A, Sarano ME, Kopecky SL, Thomas RJ, Hayes CL, Allison TG. Safety of Symptom-limited Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Aortic Stenosis. *Am J Med* [Internet]. 2012 Jul;125(7):704–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934312000812>
62. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG. American Society of Echocardiography Recommendations for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2007 Sep 1;20(9):1021–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2007.07.003>
63. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective Study of Asymptomatic Valvular Aortic Stenosis. *Circulation* [Internet]. 1997 May 6;95(9):2262–70. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.95.9.2262>
64. Redfors B, Pibarot P, Gillam LD, Burkhoff D, Bax JJ, Lindman BR, et al. Stress Testing in Asymptomatic Aortic Stenosis. *Circulation* [Internet]. 2017 May 16;135(20):1956 LP – 1976. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/135/20/1956.abstract>
65. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J* [Internet]. 2005 Jul 1;26(13):1309–13. Available from: <http://academic.oup.com/eurheartj/article/26/13/1309/2888020/Exercise-testing-to-stratify-risk-in-aortic>

66. Amato MCM. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart* [Internet]. 2001 Oct 1;86(4):381–6. Available from: <http://heart.bmj.com/cgi/doi/10.1136/heart.86.4.381>
67. 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* [Internet]. 2005 Aug 30;112(9 Suppl):I377-82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16159850>
68. Ennezat P V, Maréchaux S, lung B, Chauvel C, LeJemtel TH, Pibarot P. Exercise testing and exercise stress echocardiography in asymptomatic aortic valve stenosis. *Heart* [Internet]. 2009 Jun 1;95(11):877 LP – 884. Available from: <http://heart.bmj.com/content/95/11/877.abstract>
69. Maréchaux S, Ennezat P-V, LeJemtel TH, Polge A-S, Groote P de, Asseman P, et al. Left Ventricular Response to Exercise in Aortic Stenosis: An Exercise Echocardiographic Study. *Echocardiography* [Internet]. 2007 Oct;24(9):955–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1540-8175.2007.00501.x>
70. Lancellotti P, Magne J, Donal E, O'Connor K, Dulgheru R, Rosca M, et al. Determinants and Prognostic Significance of Exercise Pulmonary Hypertension in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *Circulation* [Internet]. 2012 Aug 14;126(7):851–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.088427>
71. Yingchoncharoen T, Gibby C, Rodriguez LL, Grimm RA, Marwick TH. Association of Myocardial Deformation With Outcome in Asymptomatic Aortic Stenosis With Normal Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2012 Nov;5(6):719–25. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.112.977348>
72. Zito C, Salvia J, Cusmà-Piccione M, Antonini-Canterin F, Lentini S, Oreto G, et al. Prognostic Significance of Valvuloarterial Impedance and Left Ventricular Longitudinal Function in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis Involving Three-Cuspid Valves. *Am J Cardiol* [Internet]. 2011 Nov;108(10):1463–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914911022776>
73. Donal E, Thebault C, O'Connor K, Veillard D, Rosca M, Pierard L, et al. Impact of aortic stenosis on longitudinal myocardial deformation during exercise. *Eur J Echocardiogr* [Internet]. 2011 Mar 1;12(3):235–41. Available from: <https://academic.oup.com/ehjcmaging/article-lookup/doi/10.1093/ejehocardi/jeq187>

74. Hein S, Arnon E, Kostin S, Schönburg M, Elsässer A, Polyakova V, et al. Progression From Compensated Hypertrophy to Failure in the Pressure-Overloaded Human Heart. *Circulation* [Internet]. 2003 Feb 25;107(7):984–91. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000051865.66123.B7>
75. Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad ES, Schneider J, Mall G, Turina M. Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, and late after aortic valve replacement. *Circulation* [Internet]. 1989 Apr;79(4):744–55. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.79.4.744>
76. Treibel TA, Kozor R, Schofield R, Benedetti G, Fontana M, Bhuva AN, et al. Reverse Myocardial Remodeling Following Valve Replacement in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018 Feb;71(8):860–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109717420377>
77. Bing R, Cavalcante JL, Everett RJ, Clavel M-A, Newby DE, Dweck MR. Imaging and Impact of Myocardial Fibrosis in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2019 Feb;12(2):283–96. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936878X18311136>
78. Weidemann F, Herrmann S, Störk S, Niemann M, Frantz S, Lange V, et al. Impact of Myocardial Fibrosis in Patients With Symptomatic Severe Aortic Stenosis. *Circulation* [Internet]. 2009 Aug 18;120(7):577–84. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.847772>
79. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO, et al. Prognostic Significance of Myocardial Fibrosis Quantification by Histopathology and Magnetic Resonance Imaging in Patients With Severe Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010 Jul 20 [cited 2018 May 10];56(4):278–87. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109710018255?via%3Dihub>
80. Herrmann S, Störk S, Niemann M, Lange V, Strotmann JM, Frantz S, et al. Low-Gradient Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011 Jul;58(4):402–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073510971101566X>
81. Chin CWL, Everett RJ, Kwiecinski J, Vesey AT, Yeung E, Esson G, et al. Myocardial Fibrosis and Cardiac Decompensation in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(11).
82. Chen H, Zeng J, Liu D, Yang Q. Prognostic value of late gadolinium enhancement on CMR in patients with severe aortic valve disease: a systematic review and meta-

- analysis. *Clin Radiol* [Internet]. 2018 Nov;73(11):983.e7-983.e14. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009926018303659>
83. Balciunaite G, Skorniakov V, Rimkus A, Zaremba T, Palionis D, Valeviciene N, et al. Prevalence and prognostic value of late gadolinium enhancement on CMR in aortic stenosis: meta-analysis. *Eur Radiol* [Internet]. 2020 Jan;30(1):640–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31407030>
 84. Bing R, Everett RJ, Tuck C, Semple S, Lewis S, Harkess R, et al. Rationale and design of the randomized, controlled Early Valve Replacement Guided by Biomarkers of Left Ventricular Decompensation in Asymptomatic Patients with Severe Aortic Stenosis (EVOLVED) trial. *Am Heart J* [Internet]. 2019 Jun;212:91–100. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002870319300547>
 85. Puntmann VO, Peker E, Chandrashekar Y, Nagel E. T1 Mapping in Characterizing Myocardial Disease: A Comprehensive Review. *Circ Res* [Internet]. 2016;119(2):277–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27390332>
 86. Lee H, Park J-B, Yoon YE, Park E-A, Kim H-K, Lee W, et al. Noncontrast Myocardial T1 Mapping by Cardiac Magnetic Resonance Predicts Outcome in Patients With Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2018;11(7):974–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29153562>
 87. Dweck MR, Everett RJ. Multibiomarker Strategies in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2017 Oct 5 [cited 2018 May 10]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936878X17307180>
 88. Gardezi SKM, Coffey S, Prendergast BD, Myerson SG. Serum biomarkers in valvular heart disease. *Heart* [Internet]. 2018 Feb 1;104(4):349 LP – 358. Available from: <http://heart.bmj.com/content/104/4/349.abstract>
 89. Steadman CD, Ray S, Ng LL, McCann GP. Natriuretic Peptides in Common Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010 May 11 [cited 2018 May 10];55(19):2034–48. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109710008995?via%3Dihub>
 90. Chin CWL, Shah AS V, McAllister DA, Joanna Cowell S, Alam S, Langrish JP, et al. High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcomes in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J* [Internet]. 2014 Sep 7;35(34):2312–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu189>

91. Dahou A, Clavel M-A, Capoulade R, O'Connor K, Ribeiro HB, Côté N, et al. B-Type Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Cardiac Troponin for Risk Stratification in Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis: A Substudy of the TOPAS Study. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2017 Oct 5 [cited 2018 May 10]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936878X17307179?via%3Dihub>
92. Henri C, Dulgheru R, Magne J, Caballero L, Laaraibi S, Davin L, et al. Impact of Serial B-Type Natriuretic Peptide Changes for Predicting Outcome in Asymptomatic Patients With Aortic Stenosis. *Can J Cardiol* [Internet]. 2016 Feb;32(2):183–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0828282X15004432>
93. Nakatsuma K, Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, et al. B-type natriuretic peptide in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart* [Internet]. 2018 Dec 7;heartjnl-2018-313746. Available from: <http://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2018-313746>
94. Lancellotti P, Dulgheru R, Magne J, Henri C, Servais L, Bouznad N, et al. Elevated Plasma Soluble ST2 Is Associated with Heart Failure Symptoms and Outcome in Aortic Stenosis. Aikawa E, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Sep 21 [cited 2018 May 10];10(9):e0138940. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0138940>
95. Bayés-Genís A, Núñez J, Lupón J. Soluble ST2 for Prognosis and Monitoring in Heart Failure: The New Gold Standard? *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(19):2389–92.
96. Sawada H, Naito Y, Hirotsu S, Akahori H, Iwasaku T, Okuhara Y, et al. Expression of interleukin-33 and ST2 in nonrheumatic aortic valve stenosis. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013;168(1):529–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.12.059>
97. Matilla L, Ibarrola J, Arrieta V, Garcia-Peña A, Martínez-Martínez E, Sádaba R, et al. Soluble ST2 promotes oxidative stress and inflammation in cardiac fibroblasts: an in vitro and in vivo study in aortic stenosis. *Clin Sci* [Internet]. 2019 Jul 31;133(14):1537–48. Available from: <http://www.clinsci.org/lookup/doi/10.1042/CS20190475>
98. Røsjø H, Andreassen J, Edvardsen T, Omland T. Prognostic usefulness of circulating high-sensitivity troponin T in aortic stenosis and relation to echocardiographic indexes of cardiac function and anatomy. *Am J Cardiol* [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2018 Jun 29];108(1):88–91. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914911011465>

99. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, Lee T, Canty JM. Myocardial Ischemia. *Young*. 2001;2035-7.
100. McCarthy CP, Donnellan E, Phelan D, Griffin BP, Enriquez-Sarano M, McEvoy JW. High sensitivity troponin and valvular heart disease. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2017 Jul;27(5):326-33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1050173817300051>
101. Lindman BR, Clavel M-A, Abu-Alhayja'a R, Côté N, Dagenais F, Novak E, et al. Multi-marker Approach to Identify Patients With Higher Mortality and Rehospitalization Rate After Surgical Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2018 Nov;11(21):2172-81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936879818316492>
102. Peeters FECM, Kietselaer BLJH, Hilderink J, van der Linden N, Niens M, Crijns HJGM, et al. Biological variation of cardiac markers in patients with aortic valve stenosis. *Open Hear* [Internet]. 2019 May 8;6(1):e001040. Available from: <http://openheart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/openhrt-2019-001040>
103. Januzzi JL, Elmariah S. A Stitch in Time. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2018 Nov;11(21):2182-4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936879818318429>
104. Lindman BR, Breyley JG, Schilling JD, Vatterott AM, Zajarias A, Maniar HS, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress in patients with aortic stenosis undergoing valve replacement. *Heart* [Internet]. 2015 Sep 1;101(17):1382-8. Available from: <http://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2015-307742>
105. Steen H, Mann M. THE ABC'S (AND XYZ'S) OF PEPTIDE SEQUENCING. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004;5(September):699-711.
106. Rueda F, Borra E, Garcı C, Iborra-egesa O, Revuelta-lo E, Harjola V, et al. Protein-based cardiogenic shock patient classifier. *Eur Heart J*. 2019;40(32):2684-94.
107. Zilberszac R, Lancellotti P, Gilon D, Gabriel H, Schemper M, Maurer G, et al. Role of a heart valve clinic programme in the management of patients with aortic stenosis. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2017;18:138-44.
108. Lancellotti P, Rosenhek R, Pibarot P, Iung B, Otto CM, Tornos P, et al. ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper--heart valve clinics: organization,

- structure, and experiences. *Eur Heart J* [Internet]. 2013 Jun 1;34(21):1597–606. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehs443>
109. Kvidal P, Bergström R, Hörte LG, Ståhle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2000 Mar 1;35(3):747–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10716479>
110. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JAH, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: Changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2009 Jan;137(1):82–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022522308014098>
111. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* [Internet]. 2012 Oct 1;33(19):2451–96. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/33/19/2451/483360>
112. Kolte D, Vlahakes GJ, Palacios IF, Sakhuja R, Passeri JJ, Inglessis I, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(12):1532–40.
113. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, et al. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb 27;382(9):799–809. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1910555>
114. Campo J, Tsois A, Kruse J, Karim A, Andrei A-C, Liu M, et al. Prognosis of Severe Asymptomatic Aortic Stenosis With and Without Surgery. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2019 Jul;108(1):74–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497519302206>
115. Kang D-H, Park S-J, Lee S-A, Lee S, Kim D-H, Kim H-K, et al. Early Surgery or Conservative Care for Asymptomatic Aortic Stenosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Nov 16; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912846>
116. Banovic M, Lung B, Bartunek J, Asanin M, Beleslin B, Biocina B, et al. Rationale and design of the Aortic Valve replAcemenT versus conservative treatment in Asymptomatic severe aortic stenosis (AVATAR trial): A randomized multicenter controlled

event-driven trial. *Am Heart J* [Internet]. 2016 Apr;174:147–53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002870316000442>

117. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Apr 28;374(17):1609–20. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1514616>
118. Pai RG, Kapoor N, Bansal RC, Varadarajan P. Malignant Natural History of Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: Benefit of Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2006 Dec 1;82(6):2116–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.07.043>
119. Taniguchi T, Morimoto T, Takeji Y, Kato T, Kimura T. Contemporary issues in severe aortic stenosis: review of current and future strategies from the Contemporary Outcomes after Surgery and Medical Treatment in Patients with Severe Aortic Stenosis registry. *Heart* [Internet]. 2020 Feb 29;0:1–8. Available from: <http://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2019-315672>
120. Everett RJ, Clavel M, Pibarot P, Dweck MR, Everett RJ. Timing of intervention in aortic stenosis : a review of current and future strategies. 2018;2067–76.
121. Hwang YM, Kim J, Lee JH, Kim M, Hwang J, Kim JB, et al. Conduction disturbance after isolated surgical aortic valve replacement in degenerative aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2017 Nov;154(5):1556–1565.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022522317311820>
122. Auensen A, Hussain AI, Bendz B, Aaberge L, Falk RS, Walle-Hansen MM, et al. Morbidity outcomes after surgical aortic valve replacement. *Open Hear* [Internet]. 2017 Apr 13;4(1):e000588. Available from: <http://openheart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/openhrt-2017-000588>
123. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2012 Apr;41(4):734–44; discussion 744–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22378855>
124. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* [Internet]. 1994 Feb;89(2):635–41. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.89.2.635>

125. Glaser N, Jackson V, Holzmann MJ, Franco-Cereceda A, Sartipy U. Prosthetic Valve Endocarditis After Surgical Aortic Valve Replacement. *Circulation* [Internet]. 2017 Jul 18;136(3):329–31. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028783>
126. Johnston DR, Soltesz EG, Vakil N, Rajeswaran J, Roselli EE, Sabik JF, et al. Long-Term Durability of Bioprosthetic Aortic Valves: Implications From 12,569 Implants. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2015 Apr;99(4):1239–47. Available from: <https://linking-hub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497514020918>
127. Dulgheru R, Pibarot P, Sengupta PP, Piérard LA, Rosenhek R, Magne J, et al. Multimodality Imaging Strategies for the Assessment of Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2016 Feb;9(2). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.115.004352>
128. Frenkel DA. Legal aspects of clinical trials in Israel. *Isr J Med Sci* [Internet]. 1983 May;19(5):452–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6862852>
129. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2015 Mar 1;16(3):233–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jev014>
130. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: An expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imag. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(12):1301–10.
131. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10.
132. Ferrer-Sistach E, Lupón Rosés J, Serrano García S, Teis Soley A, Gual Capllonch F, Juncà Puig G, et al. Repeat physical stress echocardiography in asymptomatic severe aortic stenosis. *Cardiol J* [Internet]. 2020 Mar 24; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32207834>

133. Otto CM. Heartbeat: Risk stratification for asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart* [Internet]. 2019 Mar;105(5):347–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31693480>
134. Martinez-Selles M, Bayes-Genis A. Asymptomatic severe aortic stenosis: biomarkers are welcome. *Heart* [Internet]. 2019 Mar;105(5):355–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30541761>
135. Ferrer-Sistach E, Lupón J, Cediél G, Teis A, Gual F, Serrano S, et al. High-sensitivity troponin T in asymptomatic severe aortic stenosis. *Biomarkers* [Internet]. 2019 Jun;24(4):334–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30632403>

13. ANNEXES

13.1. Recomanacions de les Guies de la Societat Europea de Cardiologia

A continuació es detallen els diferents nivells d'evidència de les recomanacions publicades per la Societat Europea de Cardiologia(7).

Figura 31; Classe de recomanacions

Classes of recommendations	Definition	Suggested wording to use
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended/is indicated
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
Class IIa	<i>Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.</i>	Should be considered
Class IIb	<i>Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.</i>	May be considered
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

Figura 32: Nivell d'evidència científica.

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

13.2. Beca Societat Catalana de Cardiologia



Dra. Raquel Pla i Rovira
Dra. Elena Ferrer Sistach

14 de maig de 2014

Benvolgudes,

Hem rebut el veredict del tribunal que ha jutjat els projectes de recerca que ens vareu enviar. El vostre projecte "Valoració integral del pacient amb estenosi aòrtica severa asimptomàtica. Factors predictors d'esdeveniments"

Autors : Raquel Pla i Elena Ferrer

ha estat seleccionat i rebrà l'ajut econòmic de la Beca PHILIPS.

El lliurament del premi es farà dins del XXVI Congrés de la Societat Catalana de Cardiologia, durant l'Assemblea General que tindrà lloc el dia 30 de maig a les 12:20 hores a l'Auditori de l' Institut d'Estudis Catalans – c/ del Carme, 47 Barcelona.

Agrairiem ens confirmeu via correu electrònic a la secretari de la Societat: sccardiologia@academia.cat el nom de la persona que recollirà aquest premi.

Ben cordialment.

Josep Comin
Vicepresident de la Societat
Catalana de Cardiologia

13.3. Informe del comitè d'ètica de la investigació de l'hospital Germans Trias i Pujol



Germans Trias i Pujol
Hospital

Comitè d'Ètica de la Investigació

Ctra. De Canyet, s/n 08916 Badalona
Tel. 93-497.89.56 Fax 93-497.89.74
E-mail: ceic.germanstrias@gencat.cat



INFORME DEL COMITÈ D'ÈTICA DE LA INVESTIGACIÓ

La Dra. Pilar Giner Boya, Presidenta del Comitè d'Ètica de la Investigació de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol,

CERTIFICA

Que aquest Comitè ha avaluat la proposta de la **Dra. E. Ferrer Sistach (Servei de Cardiologia - HUGTiP)** per tal que sigui realitzat l'estudi observacional codi de protocol **EASA** titulat:

"Valoració integral del pacient amb estenosi aòrtica severa asimptomàtica. Factors predictors d'esdeveniments." (Versió: Juliol 2014)

Full d'Informació al Pacient i Consentiment Informat (Versió: no consta)

i considera que:

Es compleixen els requisits necessaris d'adequació del protocol en relació amb els objectius de l'estudi i estan justificats els riscos i molèsties previsibles per al subjecte.

El procediment per obtenir el consentiment informat i el pla de reclutament de subjectes previst són adequats.

La capacitat de l'investigador i els mitjans disponibles són adequats per portar a terme l'estudi.

I que aquest Comitè accepta que l'esmentat estudi sigui realitzat al Hospital Universitari Germans Trias i Pujol per la Dra. E. Ferrer Sistach del Servei de Cardiologia com a investigadora principal.

Signat a Badalona a 26 de setembre de 2014.

Dra. Pilar Giner Boya

Comitè d'Ètica de la Investigació

13.4. Conformitat de la direcció del Centre



Germans Trias i Pujol
Hospital

Direcció centre
Ctra. De Canyet, s/n
08916 Badalona



Institut Català
de Neurociències

CONFORMITAT DE LA DIRECCIÓ DEL CENTRE

El Dr. Jordi Ara del Rey, Director de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, i vista l'autorització del Comitè Ètic d'Investigació Clínica.

CERTIFICA

Que coneix la proposta realitzada per la Dra. E. Ferrer Sistach (Servei de Cardiologia - HUGTIP), per tal que sigui realitzat al nostre Centre l'estudi titulat: "Valoració integral del pacient amb estenosi aòrtica severa asimptomàtica. Factors predictors d'esdeveniments.", codi de protocol: EASA, versió: Juliol 2014, i que serà realitzat per la Dra. E. Ferrer Sistach del Servei de Cardiologia com a investigadora principal.

Que està d'acord amb la seva viabilitat des del punt de vista econòmic.

Que accepta la realització d'aquest al Centre.

Signat a Badalona a 9 d'octubre de 2014

Dr. Jordi Ara del Rey



13.5. Publicacions

13.5.1. High-Sensitivity Troponin T in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis (Biomarkers 2019)

BIOMARKERS
<https://doi.org/10.1080/1354750X.2019.1567818>



ORIGINAL ARTICLE



High-sensitivity troponin T in asymptomatic severe aortic stenosis

Elena Ferrer-Sistach^{a,b#}, Josep Lupón^{a,b}, Germán Cediél^{a,b#}, Albert Teis^{a,b}, Francisco Gual^{a,b}, Sílvia Serrano^{a,b}, Nuria Vallejo^{a,b}, Gladys Junca^{a,b}, Jorge López-Ayerbe^{a,b} and Antoni Bayés-Genís^{a,b#}

^aHeart Institute, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain; ^bDepartment of Medicine, CIBERCV, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain

ABSTRACT

Background: In asymptomatic severe aortic stenosis (ASAS), treatment decisions are made on an individual basis, and case management presents a clinical conundrum.

Methods: We prospectively phenotyped consecutive patients with ASAS using echocardiography, exercise echocardiography, cardiac MRI and biomarkers (NT-proBNP, high-sensitivity troponin T (hs-TnT) and ST2) ($n=58$). The primary endpoint was a composite of cardiovascular death, new-onset symptoms, cardiac hospitalization, guideline-driven indication for valve replacement and cardiovascular death at 12 months.

Results: During the first year, 46.6% patients met primary endpoint. In multivariable analysis, aortic regurgitation ≥ 2 ($p=0.01$) and hs-TnT ($p=0.007$) were the only independent predictors of the primary endpoint. The best cutoff value was identified as hs-TnT >10 ng/L, which was associated with a ~ 10 -fold greater risk of the primary endpoint (HR, 9.62; 95% CI, 2.27–40.8; $p=0.002$). A baseline predictive model including age, sex and variables showing $p < 0.10$ in univariable analyses showed an area under the curve (AUC) of 0.79(0.66–0.91). Incorporation of hs-TnT into this model increased the AUC to 0.90(0.81–0.98) ($p=0.03$). Patient reclassification with the model including hs-TnT yielded an NRI of 1.28(0.46–1.78), corresponding to 43% adequately reclassified patients.

Conclusions: In patients with ASAS, hs-TnT >10 ng/L was associated with high risk of events within 12 months. Including hs-TnT in routine ASAS management markedly improved prediction metrics.

ARTICLE HISTORY

Received 10 October 2018
 Revised 13 December 2018
 Accepted 16 December 2018

KEYWORDS

Cardiovascular disease;
 troponin; aortic stenosis;
 high-sensitivity troponin T

Introduction

Calcified aortic stenosis (AS) is the most common form of valvular disease in the developed world, having a 3% prevalence among individuals of 75–85 years of age, and a 4% prevalence among those older than 85 (Nkomo *et al.* 2006, Carabello 2013). Among patients with severe AS, surgical or transcatheter aortic valve replacement (TAVR) remains the only intervention that effectively reduces morbidity and mortality. Current American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology guidelines recommend AVR with a class I indication in patients with symptomatic severe AS (Baumgartner *et al.* 2017, Nishimura *et al.* 2017). In asymptomatic patients with severe AS (ASAS), indications for surgery have been expanded to include those with a left ventricular ejection fraction (LVEF) of $<50\%$, a positive exercise stress test, decreased blood pressure upon stress testing, or critical AS. However, the management of patients with ASAS who are not covered by these recommendations still presents a clinical conundrum (Rosenhek *et al.* 2002, Pai *et al.* 2006). In this situation, a close surveillance ('watchful waiting') strategy is usually

adopted, and decisions are made on an individual basis, ideally by valve heart disease experts (Lancellotti *et al.* 2014). Inevitably, some patients with ASAS and normal LVEF are more vulnerable to future adverse events than others. Thus, it is of particular importance to identify potential biomarkers that might be helpful in risk stratification of these patients.

Circulating biomarkers have been investigated for their potential to refine risk stratification and clinical decision-making in AS (Dweck and Everett 2017, Gardezi *et al.* 2018). The biomarkers most commonly studied in AS are natriuretic peptides, which reflect myocyte stretch (Steadman *et al.* 2010). Troponin – which may be associated with low-level myocyte injury, left ventricular (LV) hypertrophy and myocardial fibrosis – has been reported in relation to AS assessment and severity, and as a prognosticator of adverse cardiac events in AS (Chin *et al.* 2014). ST2 (interleukin-1 receptor-like 1), a surrogate of inflammation and extracellular matrix remodeling, has also been examined in small studies of patients with severe AS (Lancellotti *et al.* 2015). Although these three biomarkers have been investigated in AS, we do not yet have sufficient knowledge regarding the value of

CONTACT Antoni Bayés-Genís abayesgenis@gmail.com Heart Institute, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera de Canyet s/n, Badalona 08916, Spain

Supplemental data for this article can be accessed [here](#).

[#]Elena Ferrer-Sistach, Germán Cediél and Antoni Bayés-Genís are authors responsible for statistical design and analysis. elenaferrersistach@gmail.com (E. Ferrer-Sistach); gcediel@yahoo.com (G. Cediél); abayesgenis@gmail.com (A. Bayés-Genís)

© 2019 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

multiple biomarkers reflective of different pathobiological pathways in isolated ASAS.

In the present study, we aimed to assess a multi-biomarker panel, in conjunction with state-of-the-art imaging, to identify high-risk patients with ASAS.

Clinical significance

- We examined the value of three circulating biomarkers – which reflect different pathobiological pathways in AS to refine risk prediction in asymptomatic severe AS.
- We investigated NT-proBNP, ST2, and hs-TnT to ascertain their relevance for predicting symptom onset, cardiovascular events, and need of surgical or transcatheter. AVR following current recommendations.
- Multivariable analysis revealed that hs-TnT was the only biomarker that retained independent predictive value.

Patients and methods

Study population

Patients of ≥ 18 years of age with severe ASAS were evaluated at a valvular heart disease outpatient clinic between June 2014 and March 2018. Briefly, patients were referred to the clinic by the cardiology or internal medicine departments and, to a lesser extent, by other hospitals. The primary referral criterion was severe AS diagnosed by examination and echocardiography. The current study included patients with high-gradient ASAS, defined by a peak transvalvular velocity (V_m) of >4 m/s, mean transvalvular pressure gradient (APm) of >40 mmHg and aortic valve area (AVA) of <1 cm² or AVA normalized to body surface area (BSA) of ≤ 0.6 cm²/m². Exclusion criteria were as follows: (1) more than moderate mitral regurgitation; (2) prosthetic valves, congenital heart disease (except of the bicuspid aortic valves), supra- and subvalvular AS, or moderate dynamic LV outflow tract obstruction (basal peak gradient of ≥ 30 mmHg); (3) declining to sign informed consent to participate; (4) comorbidities and life expectancy of <1 year at the time of initial assessment; (5) critical AS with V_m of >5.5 m/s; (6) LVEF $< 50\%$; (7) not meeting the criteria for high-gradient AS after echocardiographic reevaluation or (8) being deemed symptomatic after a meticulous clinical evaluation. Blood samples were obtained by venipuncture at the first visit between 9:00am and 12:00pm during routine outpatient visits. After centrifugation, serum samples were stored at -80°C . All participants provided written informed consent, and this study was approved by the local ethics committee. All study procedures were performed in accordance with the ethical standards outlined in the Declaration of Helsinki of 1975, as revised in 1983.

Follow-up and outcomes

All patients attended follow-up visits at regular predefined intervals, and additional visits when required. The regular

visitation schedule included biannual visits with clinical and echocardiographic reevaluation. Patients were contacted by telephone if they did not attend a regular visit. Efforts were made to obtain information regarding the development of cardiac symptoms. Patients who underwent surgery made a post-operative follow-up visit within 15 days after discharge to assess the surgical outcome, followed by visits every 6 months afterwards, depending on the individual surgical and clinical outcomes.

The primary endpoint was defined as a composite of new-onset symptoms, need for cardiac hospitalization, indication for valve replacement (AVR or TAVR) based on standard guidelines-driven patient care, and cardiovascular death.

Echocardiography

All patients underwent a comprehensive Doppler-echocardiographic assessment using commercially available ultrasound systems, performed by an experienced echocardiographer. The LV outflow tract was measured in a parasternal long-axis view, with a zoom on the aortic valve. The LV outflow tract velocity time integral was recorded in an apical 5-chamber view. Aortic flow was systematically recorded using continuous-wave Doppler in the apical 5-chamber, right parasternal, suprasternal and epigastric views. The view identifying the highest velocities was used to determine the peak transvalvular velocity (V_{max}). We systematically averaged three consecutive measurements from patients in sinus rhythm, and five consecutive measurements from patients in atrial fibrillation.

For both pulsed- and continuous-wave Doppler, the alignment was optimized to be parallel with the flow. Pressure gradients were calculated using the simplified Bernoulli equation, and AVA was calculated using the continuity equation (Baumgartner *et al.* 2017). LV dimensions were assessed from parasternal long-axis views in 2-dimensional guided M-mode, using the leading edge methodology at end diastole and end systole. LVEF was calculated using the Simpson biplane method. LV mass was estimated using an equation based on the normalization of linear measurements to BSA. Global longitudinal strain was measured following recommendations. Left atrium volume indexed (LAVi) was measured at LV end systole (using the Simpson biplane method) and normalized to BSA. Right ventricular (RV) systolic pressure was obtained using the peak tricuspid regurgitation systolic pressure gradient, and the PASP was calculated as the sum of RV systolic pressure plus the estimated right atrial pressure (Lang *et al.* 2015, Galderisi *et al.* 2017).

Exercise echocardiography

Patients underwent exercise testing during the first visit in accordance with guidelines (Pellikka *et al.* 2007). An exercise test was considered abnormal in the presence of (1) angina, syncope or presyncope; (2) dyspnea or maximal exhaustion to functional capacity (five METs in patients aged <70 years, or four METs in patients aged >70 years); (3) decrease in systolic blood pressure of >20 mm Hg; (4) ST-segment

depression of >2 mm; or (5) more than three consecutive ventricular premature beats or ventricular tachycardia during exercise or recovery. Echocardiography was performed before and immediately after exercise. In both recordings, we analyzed Vmax, aortic mean gradient, LVEF and systolic pulmonary artery pressure.

Cardiac magnetic resonance imaging

All imaging were performed in a state-of-the-art 1.5T clinical imaging system (Intera dSTREAM 1.5T; Philips, Best, the Netherlands). Segmented k-space steady-state free-precession sequences were used for cine imaging in parallel short-axis and three long-axis views of the left ventricle. Delayed enhancement images were acquired with a segmented gradient-echo inversion-recovery sequence [RT (600–800) ms depending on heart rate; ET 3.24 ms; flip angle 25; matrix 256; spatial resolution $1.3 \times 1.3 \times 8$ mm] at matching cine-image slice locations 10–20 min after intravenous gadolinium-DTPA administration (0.10 mmol/kg; Gadovist, Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Germany) to rule out the presence of contrast (Simonetti *et al.* 2001). We optimized the inversion time to null the normal myocardium and adjusted views according to the patient's heart rate. All images were reviewed and analyzed off-line with a specialized post-processing software (Intellispace Portal, v.7.0; Philips, Best, The Netherlands) (Kramer *et al.* 2008).

Biomarker assays

N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NTproBNP) levels were determined using an immunoelectrochemiluminescence method (Elecsys[®]; Roche Diagnostics, Rotkreuz ZG, Switzerland), which had inter-run coefficients of variation (CVs) of 0.9–5.5%. We measured high sensitivity troponin T (hs-TnT) levels using an electrochemiluminescence immunoassay with the Modular Analytics E 170 (Roche Diagnostics). The hs-TnT assay had an analytical range of 3–10,000 ng/L, and the CV was 9% at the 99th percentile value of 13 ng/L. Soluble suppression of tumorigenicity 2 (ST2) levels in plasma samples were measured using a high-sensitivity sandwich monoclonal immunoassay (Presage[®] ST2 assay; Critical Diagnostics, San Diego, CA), which had a within-run coefficient of $<2.5\%$ and a total CV of 4%.

Statistical analysis

Categorical variables were expressed as number and percentage. Continuous variables were expressed as mean and standard deviation (SD) or median and 25–75 percentiles, according to including their distribution (normal or non-normal). Normal distribution was assessed using normal Q–Q plots. We performed univariable Cox regression analyses, including the primary endpoint at 1 year \pm 30 days as the dependent variable, and several clinical, imaging, and biomarker variables as the independent variables. We also performed multivariable analysis using the backward stepwise method, with the dependent variable set as the primary

endpoint at 1 year \pm 30 days, and the covariates being the variables having a p value of <0.10 in univariable analyses, including age and sex.

From the Cox regression analysis for the primary endpoint, we created predictive models $X^*\text{Beta}$. We constructed a baseline predictive model by including age and sex, the mean aortic gradient (considered clinically relevant) and the variables showing statistical significance in the univariable analyses (i.e. presence of aortic regurgitation of ≥ 2 , left atrium indexed volume, diastolic dysfunction of ≥ 2 , NT-proBNP and longitudinal strain). We then obtained the area under the curve (AUC) for this predictive model. Next, the biomarker showing statistical significance in multivariable analysis (hs-TnT) was added into the model in a dichotomous manner, using the best cutoff point from Receiver operating characteristic (ROC) analysis, and a new AUC was calculated for this predictive model. Then the AUC were compared by χ^2 test. Model calibration was assessed using the Hosmer–Lemeshow test. Reclassification (a measure of risk prediction improvement) was assessed by continuous net reclassification improvement (NRI). Finally, we plotted event-free survival curves according to circulating hs-TnT levels above or below 10 ng/L (cutoff derived from ROC). Statistical analyses were performed using SPSS 15 (SPSS Inc., Chicago, IL) and STATA V.13.0 (College Station, TX). A two-sided p value of <0.05 was considered significant.

Results

We evaluated 80 patients with severe ASAS, and excluded 22 of these patients after clinical and echocardiographic assessment, as previously described (a flowchart of the study is depicted in Supplemental Figure 1). A total of 58 patients fulfilled the inclusion and exclusion criteria (43.1% males; mean age, 74.8 ± 8.4 years), all of whom completed one year of follow-up. Table 1 presents the patients' baseline characteristics.

During follow-up, 46.6% of patients met the primary endpoint. Seventeen patients (29.3%) developed new-onset symptoms (22.4% heart failure, 1.7% angina, 1.7% myocardial infarction and 5.2% syncope) and two patients (3.4%) required hospitalization. Surgery was indicated in 27 patients, with the causes being symptom development (17 patients), positive exercise test results (9 patients) and decline in LVEF (1 patients). Of these patients, 19 underwent surgical AVR (1 mechanical and 18 biological prostheses), 2 underwent TAVR, and 6 refused intervention. Four patients underwent concomitant coronary bypass surgery. No patient died during the perioperative period or during the 1-year follow-up.

Table 2 shows the results of univariable regression analysis. The primary endpoint was significantly associated with aortic regurgitation of ≥ 2 (defined as more than mild) ($p < 0.001$), LAVi ($p = 0.001$), NT-ProBNP ($p < 0.001$), high sensitivity troponin T (hs-TnT) ($p < 0.001$), diastolic dysfunction of ≥ 2 ($p = 0.03$) and longitudinal strain ($p = 0.008$). Remarkably, the primary endpoint was not significantly associated with aortic mean gradient ($p = 0.07$), AVA ($p = 0.20$), increase of the mean gradient by >20 mmHg during exercise

Table 1. Baseline demographic, clinical, and echocardiographic characteristics of the study patients with asymptomatic severe aortic stenosis.

	All patients	Without events	With events	p value
Demographics				
Female	25 (43.1)	17 (54.8)	8 (29.6)	0.053
Age, years	74.8 ± 8.4	73.4 ± 9.4	76.4 ± 7.2	0.183
Hypertension	51 (87.9)	25 (80.7)	26 (96.3)	0.108
Diabetes Mellitus	20 (34.5)	10 (32.3)	10 (37.0)	0.702
Hypercholesterolemia	47 (81)	25 (80.7)	22 (81.5)	0.935
Coronary artery disease	4 (6.9)	2 (6.5)	2 (1.9)	1.000
Miocardial infarction	2 (3.4)	1 (3.2)	1 (3.7)	1.000
Atrial fibrillation	9 (15.5)	3 (9.7)	6 (22.2)	0.279
Echocardiography				
Bicuspid aortic valve	15 (25.9)	10 (32.3)	5 (18.5)	0.233
Ascendant Aorta, diameter, mm	37.8 ± 4.2	37.7 ± 3.9	38.1 ± 4.7	0.723
Peak aortic jet velocity, m/s	4.3 ± 0.3	4.2 ± 0.2	4.3 ± 0.4	0.206
Maximal aortic gradient, mmHg	75.2 ± 11.4	73.3 ± 8.9	77.3 ± 13.5	0.187
Mean Aortic gradient, median (IQR), mmHg	47 (43–52)	46 (43–51)	49 (42–53)	0.382
Aortic valve area, cm ²	0.76 ± 0.12	0.78 ± 0.13	0.75 ± 0.12	0.279
Aortic regurgitation >2	16 (27.6)	3 (9.7)	13 (48.2)	0.001
LVEF, %	67.7 ± 6.0	69.3 ± 5.5	65.9 ± 6.2	0.034
LV end-diastolic diameter, mm	47.6 ± 5.12	46.3 ± 5.6	49.0 ± 4.2	0.041
LV end-systolic diameter, mm	29.9 ± 5.7	28.3 ± 5.4	31.9 ± 5.7	0.017
IVS thickness, mm	14.3 ± 1.2	14.1 ± 1.3	14.6 ± 1.1	0.154
Global Longitudinal Strain, %	−16.8 ± 3.4	−17.9 ± 3.3	−15.6 ± 3.2	0.012
LA diameter, mm	45.1 ± 4.4	43.8 ± 3.1	46.6 ± 5.2	0.013
LA volume index, ml/m ²	39.1 ± 10.1	36.4 ± 6.5	42.1 ± 12.5	0.036
Mitral regurgitation ≥2+	8 (13.8)	1 (3.2)	7 (25.9)	0.020
TAPSE, mm	23.0 ± 3.4	22.5 ± 3.8	23.7 ± 2.9	0.210
sPAP, mmHg	36.6 ± 7.3	34.4 ± 5.3	38.6 ± 8.4	0.152
Exercise ecocardiography				
Exercise-induced symptoms	2 (4.2)	0	2 (10.5)	0.152
Abnormal blood pressure response	8 (16.7)	0	8 (42.1)	<0.001
ST-segment depression >2 mm	9 (15.5)	3 (9.7)	6 (22.2)	0.279
Increase mean gradient >20mmHg	16 (27.6)	8 (25.8)	8 (29.6)	0.745
CMR				
Late gadolinium enhancement	17 (29.3)	6 (19.4)	11 (40.7)	0.074
Blood tests				
Hemoglobin, g/dl	13.3 ± 1.3	13.8 ± 1.3	13.2 ± 1.4	0.567
Total cholesterol, mg/dl	186.6 ± 37.6	194.7 ± 33.0	177.6 ± 40.8	0.085
Creatinine, mg/dl	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.9 ± 0.2	0.187
NT-proBNP, median (IQR), ng/L	318 (143–911)	212 (114–453)	1209 (261–1470)	<0.001
ST2, median (IQR), ng/mL	26.3 (20.4–30.3)	26.1 (20.2–29.9)	27.8 (22.2–34.4)	0.279
hs-TnT, median (IQR), ng/L	12.9 (8.6–20.5)	8.6 (6.2–17.1)	16.3 (11.5–24.2)	<0.001

Data are presented as number (%) and mean ± 1 SD unless otherwise indicated.

LVEF: left ventricular ejection fraction; LV: left ventricular; LA: left atrium; IVS: interventricular septum; sPAP: systolic pulmonary artery pressure; CMR: cardiac magnetic resonance; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; ST2: Interleukin-1 receptor-like 1; hs-TnT: high sensitivity troponin T.

Table 2. Univariable and multivariable analysis.

	Univariable regression			Multivariable regression		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Age	1.04	0.99–1.09	0.15			
Female sex	0.51	0.22–1.17	0.11			
Aortic regurgitation ≥2	4.02	1.88–8.58	<0.001	3.09	1.32–7.27	0.01
LAVi, ml/m ²	1.07	1.03–1.11	0.001			
ST2	1.19	0.86–1.65	0.29			
hs-TnT*	1.98	1.37–2.86	<0.001	1.76	1.17–2.66	0.007
NT-proBNP*	2.24	1.48–3.39	<0.001			
Mean aortic gradient	1.05	1.00–1.10	0.07			
Aortic valve area, cm ²	0.13	0.01–2.89	0.20			
Peak aortic jet velocity, m/s	2.71	0.8–8.6	0.09			
Mean gradient increase >20 mmHg in exercise test	1.13	0.50–2.59	0.77			
IVS thickness, mm	1.26	0.90–1.75	0.18			
LGE	3.58	0.79–16.3	0.10			
Diastolic dysfunction ≥2	3.00	1.12–8.08	0.03			
Global longitudinal strain	1.18	1.05–1.34	0.008			

Cox regression analysis for the 1-year composite endpoint.

HR: hazard ratio; CI: confidence interval; LAVi: left atrium volume index; ST2: Interleukin-1 receptor-like 1; hs-TnT: high sensitivity troponin T; NT-ProBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; IVS: interventricular septum; LGE: late gadolinium enhancement.

*Transformed on a natural logarithmic scale and HR relates to the hazard associated per 1 standard deviation increase.

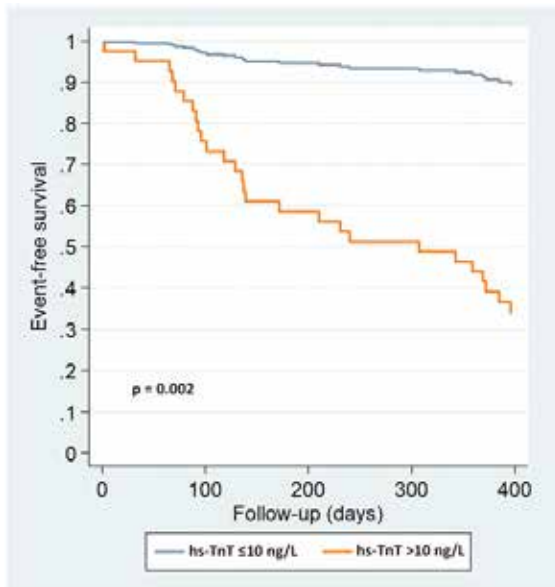


Figure 1. Event-free survival curves relative to hs-TnT concentration.

testing ($p=0.77$), peak aortic jet velocity ($p=0.09$), ST2 ($p=0.29$) or Late Gadolinium Enhancement (LGE) ($p=0.10$).

In multivariable analysis, the primary endpoint only remained significantly independently associated with aortic regurgitation of ≥ 2 ($p=0.01$) and hs-TnT ($p=0.007$) (Table 2). ROC analysis revealed that the best cutoff value for hs-TnT was 10 ng/L. Figure 1 shows event-free survival curves for the primary endpoint relative to hs-TnT above or below 10 ng/L. In patients with hs-TnT > 10 ng/L, the risk of the primary outcome was ~ 10 -fold higher than in patients with hs-TnT ≤ 10 [HR, 9.62 (2.27–40.8); $p=0.002$].

In the baseline predictive model (that included age, sex, aortic regurgitation of ≥ 2 , LAVi, diastolic dysfunction of ≥ 2 , mean aortic gradient, NT-proBNP and longitudinal strain) the AUC was 0.79 (0.66–0.91). Adding hs-TnT into this baseline model increased the AUC to 0.90 (0.81–0.98) ($p=0.03$) (Figure 2). This model showed good calibration (Hosmer–Lemeshow test of $p=0.89$) and excellent reclassification with a continuous NRI of 1.28 (0.46–1.78). Indeed, 43% of patients were adequately reclassified patients with the addition of hs-TnT to the baseline model.

Discussion

The uncertainty regarding whether and how to treat ASAS is one of the most important clinical conundrums in cardiovascular medicine. Use of the currently available clinical acumen and imaging techniques has not yet reached a consensus regarding optimal treatment of these patients. AS is a complex disease that affects the valve, and involves a number of other pathogenic processes, including LV hypertrophy and fibrosis, endothelial dysfunction, low-grade inflammation and others (Azevedo *et al.* 2010). Thus, there are many opportunities for the use of multiple biomarkers for risk stratification

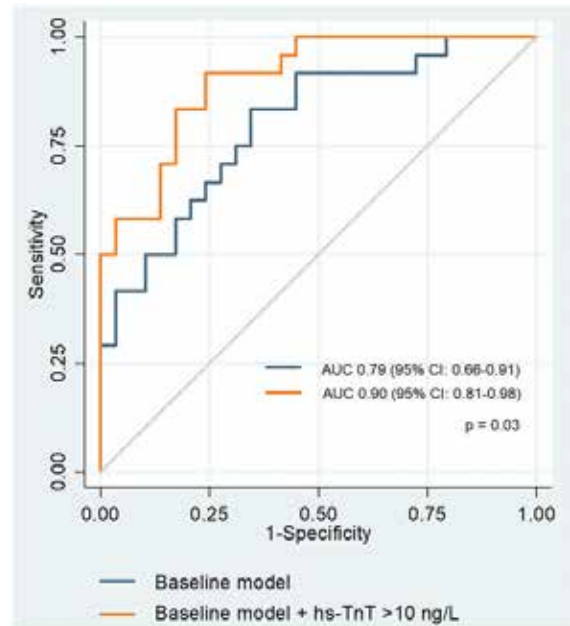


Figure 2. Area under the curve (AUC) of predictive models.

of ASAS and normal LVEF. In the present study, we examined the value of three circulating biomarkers – which reflect different pathological pathways in AS, and are all approved by the FDA for clinical use in other settings – to refine risk prediction in ASAS. Specifically, we investigated NT-proBNP, ST2 and hs-TnT to ascertain their relevance for predicting symptom onset, cardiovascular events, and need of AVR/TAVR following current recommendations (Shen *et al.* 2017). Remarkably, multivariable analysis revealed that hs-TnT was the only biomarker that retained independent predictive value. We further identified 10 ng/L as the best cutoff value for hs-TnT.

Multiple prior studies demonstrate that natriuretic peptides are strongly related to increased mortality in patients with symptomatic AS before AVR (Steadman *et al.* 2010, Dahou *et al.* 2017). However, the precise cutoff values for predicting increased risk of adverse events are not well defined, and thus the use of natriuretic peptides for risk stratification of patients with AS is not fully established in clinical practice. ST2 is a member of the interleukin-1 receptor family, and its soluble circulating form (which was measured in the present study) functions as a decoy receptor, limiting the beneficial effects of IL-33 (Bayés-Genís *et al.* 2017). Vascular endothelial cells are the predominant source of ST2. ST2 is reportedly expressed in the aortic valves of patients with AS (Sawada *et al.* 2013), and serum ST2 is an independent prognostic marker in a variety of cardiac conditions, including AS (Røsjo *et al.* 2011, Lancellotti *et al.* 2015, Baumgartner 2017, Bayés-Genís *et al.* 2017). Notably, these two biomarkers show predictive value in AS when measured alone, but in the present work, we showed that lost their significance in ASAS in the presence of hs-TnT.

A substantial body of literature documents elevation of both troponin T and troponin I in the AS population (Feng *et al.* 2001, Chin *et al.* 2017, Dahou *et al.* 2017). The pathophysiologic mechanisms for troponin release in patients with AS are likely multifactorial, and may include transient/clinically silent ischemic episodes, small vessel occlusions, inflammatory processes, cardiomyocyte apoptosis and increased myocardial strain due to long-term high-pressure overload (Pellikka *et al.* 2005, Honda *et al.* 2012, Zilberszac *et al.* 2013). Chin *et al.* reported that hs-TnI concentrations were independently associated with increased LV mass index and myocardial fibrosis on cardiovascular magnetic resonance imaging, and were associated with adverse prognosis. During follow-up, they found that the highest tertile of hs-TnI (≥ 10.7 ng/L) was associated with increased AVR or cardiovascular death in AS, over and above traditional predictors of adverse outcomes (Chin *et al.* 2014). Their data obtained by analyzing hs-TnI in a cohort with significant but not severe AS (Vm 3.7 ± 0.9 m/s and AVA 1.0 ± 0.4 cm²) are in agreement with our data obtained by analyzing hs-TnT in a cohort with more advanced ASAS (Vm 4.29 ± 4.1 m/s and AVA 0.76 ± 0.12 cm²). In our study, hs-TnT outperformed imaging and functional predictors, including LAVi, mean aortic gradient, AVA, increased mean gradient of >20 mmHg in exercise testing, IVS thickness, LGE and longitudinal strain. The two studies, using two different high-sensitivity troponins, even identified the same cutoff value of 10 ng/L as an indicator of high risk. Indeed, our data indicated that hs-TnT levels of >10 ng/L conferred a 10-fold higher risk of new-onset symptoms, need for cardiac hospitalization, or indication of valve replacement. This supports the notion that patients with AS suffer ongoing myocardial injury, even in the absence of symptoms. The role of cardiac troponins as a marker of myocyte death and myocardial fibrosis in AS was recently validated in a study of patients who had undergone surgical AVR (Chin *et al.* 2017).

While the identification of hs-TnT in symptomatic AS patients is valuable for improving our understanding of AS pathobiology, it has no clinical implications. Our present hs-TnT data in patients with ASAS are clinically relevant, with the potential to improve patient risk stratification and guide early AVR. It is encouraging that the predictive model with the addition of hs-TnT showed markedly increased performance, with an AUC increase from 0.79 to 0.90 and increased reclassification ability to 43% of patients.

Another interesting finding from the current study was the identification of aortic regurgitation as an independent predictor in a comprehensive multivariable model. Greater-than-mild aortic regurgitation results from volume overload in a myocardium that is already stressed by pressure overload. Previous reports have shown that a combination of mixed moderate aortic valve disease may confer worsen prognosis of severe AS (Honda *et al.* 2012, Zilberszac *et al.* 2013).

Patients with severe AS may remain asymptomatic for several years (Pellikka *et al.* 2005). However, progressive aortic valve narrowing limits the ability of the LV to compensate for obstruction, eventually causing symptoms. At this time,

unless AVR/TAVR is performed, the patient will likely experience a rapid clinical decline and markedly increased mortality risk. Accordingly, current guidelines (Baumgartner *et al.* 2017, Nishimura *et al.* 2017) recommend a watchful waiting strategy for severe ASAS, and a referral for AVR/TAVR at the onset of symptoms. However, this strategy presents several challenges regarding appropriate symptom identification, risk of rapid deterioration before AVR/TAVR (including sudden death), higher operative risk and worse clinical outcome if irreversible myocardial damage has occurred. Moreover, given the associated morbi-mortality and costs associated with AVR/TAVR, the decision to replace the aortic valve in asymptomatic patients requires careful assessment. A recent meta-analysis revealed a trend towards reduced overall mortality when performing early AVR in patients with asymptomatic severe AS, compared to the use of a symptom-driven AVR approach; however, there was no significant difference in cardiac mortality or sudden death (Lim *et al.* 2017). The present data seem to support an individual approach focused on individual risk stratification with incorporation of biomarkers.

Our present study had several limitations. First, biomarkers were only examined at baseline. However, our approach is used by all other investigators evaluating biomarkers in valvular disease. Second, our study was modestly sized, as are other studies exploring ASAS. It is possible that some variables that showed a trend towards significance in univariable analysis (i.e. mean aortic gradient or LGE) may reach significance in a larger cohort. Third, myocyte death and myocardial fibrosis are the key mediators that drive the transition from compensatory left ventricular hypertrophy to cardiac decompensation in AS. Although our data regarding hs-TnT in ASAS are convincing, we do not have an internal validation or external validation cohort; for that reason, further studies are needed to validate the role of high-sensitivity troponin assays for guiding early AVR, before such a biomarker decision tool can be implemented.

Conclusions

In the present prospective comprehensive study of patients with ASAS, we demonstrated that NT-proBNP and ST2 did not provide significant additional value over and above clinical acumen and state-of-the-art imaging. Aortic regurgitation and hs-TnT were the only independent predictors of events, including new-onset symptoms, need for cardiac hospitalization and indication of valve replacement. Remarkably, a hs-TnT measurement of >10 ng/L was associated with a ~ 10 -fold greater risk of events, and the addition of this measurement to a clinical predictive model significantly improved performance metrics. The next logical step is to conduct a randomized trial in the setting of ASAS to test the predictive value of hs-TnT.

Disclosure statement

None of the authors have any disclosures relevant to the content of the manuscript.

Funding

AB-G was supported by grants from the Ministerio de Educación y Ciencia. [SAF2014-59892], Fundació La MARATÓ de TV3 [201502, 201516], CIBER Cardiovascular [CB16/11/00403 and CB16/11/00420], and AdvanceCat 2014-2020. Beca d'investigació de la Societat Catalana de Cardiologia [2014].

References

- Azevedo, C.F., et al., 2010. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 56 (4), 278–287.
- Baumgartner, H., et al., 2017. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European heart Journal - Cardiovascular imaging*, 18 (3), 254–275.
- Baumgartner, H., et al., 2017. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal*, 38 (36), 2739–2791.
- Bayés-Genís, A., Núñez, J., and Lupón, J., 2017. Soluble ST2 for prognosis and monitoring in heart failure: the new gold standard? *Journal of the American college of cardiology*, 70 (19), 2389–2392.
- Carabello, B.A., 2013. Introduction to aortic stenosis. *Circulation research*, 113 (2), 179–185.
- Chin, C.W.L., et al., 2014. High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcomes in patients with aortic stenosis. *European heart journal*, 35 (34), 2312–2321.
- Chin, C.W.L., et al., 2017. Myocardial fibrosis and cardiac decompensation in aortic stenosis. *JACC cardiovasc imaging*, 10 (11), 1320–1333.
- Dahou, A., et al., 2017. B-type natriuretic peptide and high-sensitivity cardiac troponin for risk stratification in low-flow, low-gradient aortic stenosis: a substudy of the TOPAS study. *JACC cardiovasc imaging*, 11, 939–947.
- Dweck, M.R., and Everett, R.J., 2017. Multibiomarker strategies in aortic stenosis. *JACC cardiovasc imaging*, 11, 948–950.
- Feng, J., et al., 2001. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation*, 103 (16), 2035–2037.
- Galderisi, M., et al., 2017. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: An expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart Journal - cardiovascular imaging*, 18 (12), 1301–1310.
- Gardezi, S.K.M., et al., 2018. Serum biomarkers in valvular heart disease. *Heart (british cardiac society)*, 104 (4), 349–358.
- Honda, S., et al., 2012. Impact of aortic regurgitation on the prognosis of severe aortic stenosis. *Heart (british cardiac society)*, 98 (21), 1591–1594.
- Kramer, C.M., et al., 2008. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, 10, 35.
- Lancellotti, P., et al., 2015. Elevated plasma soluble ST2 is associated with heart failure symptoms and outcome in aortic stenosis. *PLoS one*, 10 (9), e0138940.
- Lancellotti, P., Rosenhek, R., and Pibarot, P., 2014. Heart valve clinic: rationale and organization. *The Canadian journal of cardiology*, 30 (9), 1104–1107.
- Lang, R.M., et al., 2015. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal - cardiovascular imaging*, 16 (3), 233–271.
- Lim, W.Y., et al., 2017. Meta-analysis of the impact of intervention versus symptom-driven management in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart*, 103, 268–272.
- Nishimura, R.A., et al., 2017. AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 2017, 135. e1159–e1195.
- Nkomo, V.T., et al., 2006. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet (London, England)*, 368 (9540), 1005–1011.
- Pai, R.G., et al., 2006. Malignant natural history of asymptomatic severe aortic stenosis: benefit of aortic valve replacement. *The Annals of thoracic surgery*, 82 (6), 2116–2122.
- Pellikka, P.A., et al., 2005. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*, 111, 3290–3295.
- Pellikka, P.A., et al., 2007. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 20 (9), 1021–1041.
- Rosenhek, R., Maurer, G., and Baumgartner, H., 2002. Should early elective surgery be performed in patients with severe but asymptomatic aortic stenosis?. *Eur heart J*, 23 (18), 1417–1421.
- Røsjø, H., et al., 2011. Prognostic usefulness of circulating high-sensitivity troponin T in aortic stenosis and relation to echocardiographic indexes of cardiac function and anatomy. *The American journal of cardiology*, 108 (1), 88–91.
- Sawada, H., et al., 2013. Expression of interleukin-33 and ST2 in nonrheumatic aortic valve stenosis. *International journal of cardiology*, 168 (1), 529–531.
- Shen, M., et al., 2017. Blood, tissue and imaging biomarkers in calcific aortic valve stenosis. *Curr opin cardiol*, 33 (2), 125–133.
- Simonetti, O.P., et al., 2001. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*, 218 (1), 215–223.
- Steadman, C.D., et al., 2010. Natriuretic peptides in common valvular heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 55 (19), 2034–2048.
- Zilberszac, R., et al., 2013. Outcome of combined stenotic and regurgitant aortic valve disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 61 (14), 1489–1495.

13.5.2. Repeat Physical Stress Echocardiography in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis (Cardiology Journal 2020)

INTERVENTIONAL CARDIOLOGY



BRIEF COMMUNICATION

Cardiology Journal
2020, Vol. 27, No. 3, X–X
DOI: 10.5603/CJ.a2020.0042
Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 1897–5593

Repeat physical stress echocardiography in asymptomatic severe aortic stenosis

Elena Ferrer-Sistach, Josep Lupón, Silvia Serrano-García, Albert Teis-Soley, Francisco Gual-Capllonch, Gladys Juncà-Puig, Nuria Vallejo-Camazón, Jorge López-Ayerbe, Antoni Bayés-Genís

Heart Institute, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain;
Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain;
and CIBERCV, Instituto Carlos III, Madrid, Spain

In severe aortic stenosis (SAS), the presence of symptoms is associated with ominous prognosis with 5-year mortality of 15–50% [1], and is a well-established indication for valve replacement [2]. On the other hand, in asymptomatic SAS, case management requires clinical skills, and the timing of valve replacement is unclear. Holistic assessment of the clinical situation (including co-morbidities and frailty), risk stratification, and complementary tests are critical for managing asymptomatic SAS and determining optimal valve replacement timing.

In clinical practice, at the time of SAS diagnosis, approximately 50% of patients report being asymptomatic in their day-to-day life [1]. However, this may be due to an unconscious adaptive process causing them to limit the intensity of their physical activity. Thus, it can be difficult to determine whether a patient truly lacks symptoms, especially in elderly patients. Stress testing is useful for exposing symptoms, and is a safe technique for use in stable patients [3]; clinical practice guidelines recommend the use of stress testing when assessing asymptomatic SAS patients [2]. Valve replacement is indicated in patients who exhibit clinical signs during stress testing, or lower blood pressure during physical activity. However, it remains unclear whether it is of value to repeat a stress test to uncover symptoms in asymptomatic SAS.

The incidence of a positive stress test in SAS ranges from 15% to 65% [3]. Despite this variability, stress testing exhibits good negative predictive value for cardiovascular events [4]. Performing echocardiographic assessment before and after

the stress test (physical stress echocardiography [PE]) provides additional physiological parameters that can help establish the cause of symptoms [5].

From June 2014 to August 2019, the value of PE and repeat PE during follow-up in 85 asymptomatic SAS patients who were prospectively enrolled in a specialized valve clinic (Table 1) was investigated. Baseline PE was the key indicator for aortic valve replacement in 23 (27%) patients: 8 (9.4%) had dyspnea, 2 (2.4%) angina, and 16 (18.8%) abnormal blood pressure response. Furthermore, 17 (20%) exhibited electric changes suggestive of ischemia, PE revealed a median gradient increase of > 20 mmHg during stress in 31 (36.9%) patients, ventricular dysfunction in 2 (2.4%) patients, and segmental disorders in 8 (9.5%) patients. Of the alterations observed during PE, those which were the reason to indicate valve replacement were only symptoms and abnormal blood pressure response. The rest of the information obtained helped to make the decision but it was not the main reason.

A second PE was performed in 27 patients (median time 16 months after the first PE), and a third PE was completed in 5 patients (median time 16 months after the second PE). The second PE was the key indication for aortic valve replacement in 9 (33.3%) patients; it was clinically positive by symptoms in 6 (22.2%) patients: 3 (12%) patients had dyspnea, and 4 (14.8%) angina and abnormal blood pressure response was found in 4 (14.8%) patients. Electric changes occurred in 9 (33.3%) patients, and a median gradient increase of > 20 mmHg

Address for correspondence: Antoni Bayes-Genis, MD, PhD, FESC, Head, Heart Institute. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera de Canyet s/n 08916, Badalona (Barcelona), Spain, e-mail: abayesgenis@gmail.com

Received: 28.01.2020

Accepted: 19.02.2020

Table 1. Data of asymptomatic severe aortic stenosis patients undergoing physical stress echocardiography.

Demographic data	
Women	32 (37.6)
Age [years]	74.1 ± 9.4
Smokers	9 (10.6)
High blood pressure	70 (82.3)
Diabetes mellitus	30 (35.3)
Dyslipidemia	65 (76.4)
Echocardiographic data	
Bicuspid aortic valve	22 (25.9)
Peak aortic velocity [m/s]	4.3 ± 0.3
Maximum aortic gradient [mmHg]	74.5 ± 11.1
Mean aortic gradient [mmHg]	47 ± 8
Aortic valve area [cm ²]	0.77 ± 0.12
LVEF [%]	67.9 ± 0.12
Blood count	
NT-proBNP [ng/L]	294.0 (148–661)

Data presented as number (%), mean ± standard deviation, or median and percentiles of 25–75 (Q1–Q3). LVEF — left ventricular ejection fraction; NT-proBNP — N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

in 15 (55.5%) patients. Finally the third PE was the key indicator for aortic valve replacement in 2 (40%) patients, because it was clinically positive by symptoms.

Present findings indicated that repeating PE during follow-up was useful for asymptomatic SAS management. Indeed, the key indication for valve replacement increased from 27% of cases

at baseline PE to 33% in the second PE, and 40% in the third PE. This pilot study in patients with asymptomatic SAS demonstrated that PE at both the first visit and during follow-up was useful in indicating valve replacement. Further studies in larger cohorts are needed to confirm these findings, and to establish the optimal time-frames for serial PE in such patients.

Funding: Elena Ferrer-Sistach was supported by grants from Societat Catalana de Cardiologia.

Conflict of interest: None declared

References

1. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005; 111(24): 3290–3295, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.104.495903](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.495903), indexed in Pubmed: 15956131.
2. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017; 38(36): 2739–2791, doi: [10.1093/eurheartj/ehx391](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391), indexed in Pubmed: 28886619.
3. Redfors B, Pibarot P, Gillam LD, et al. Stress testing in asymptomatic aortic stenosis. *Circulation*. 2017; 135(20): 1956–1976, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025457](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025457), indexed in Pubmed: 28507251.
4. Rafique AM, Biner S, Ray I, et al. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2009; 104(7): 972–977, doi: [10.1016/j.amjcard.2009.05.044](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.05.044), indexed in Pubmed: 19766766.
5. Ennezat PV, Maréchaux S, Iung B, et al. Exercise testing and exercise stress echocardiography in asymptomatic aortic valve stenosis. *Heart*. 2009; 95(11): 877–884, doi: [10.1136/hrt.2008.150011](https://doi.org/10.1136/hrt.2008.150011), indexed in Pubmed: 18812409.

13.5.3. Highly sensitive troponin T dynamics and prognosis in asymptomatic severe aortic stenosis (Revista Española de Cardiología 2020)

G Model
REC 101299 1–2

ARTICLE IN PRESS

Rev Esp Cardiol. 2020;xx(x):xxx-xxx

Scientific letter

Highly sensitive troponin T dynamics and prognosis in asymptomatic severe aortic stenosis

Dinámica de troponina T de alta sensibilidad y pronóstico en pacientes con estenosis aórtica grave asintomática

To the Editor,

Single measurements of cardiac biomarkers have shown predictive value in asymptomatic severe aortic stenosis (SAS). Our group has previously shown that a baseline level of highly sensitive troponin T (hsTnT) was associated with a 10-fold greater risk of events, and that incorporation of hsTnT into a model that included age, sex, aortic regurgitation $\geq 2+$, left atrial volume index, diastolic dysfunction of ≥ 2 , mean aortic gradient, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and longitudinal strain significantly increased discrimination and adequately reclassified 43% of patients¹; nevertheless, dynamic changes of these biomarkers over time and their association with outcomes remain unknown.

To determine whether increases in biomarkers over time might improve event risk prediction in asymptomatic SAS, we examined the values of repeat N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and hsTnT measurements at baseline and 6 months.

We prospectively studied 79 consecutive patients who were admitted to a heart valve clinic with asymptomatic SAS from January 2014 to June 2018. Two patient groups were established, based on whether they experienced events ($n = 25$) or no events ($n = 54$) within 1 year. Events were defined as the presence of cardiovascular death, SAS-related clinical symptoms, hospital admission due to cardiac causes, or an indication for aortic valve replacement.

The mean age was 74 ± 9 years; 30% had diabetes, 77% had dyslipidemia, 3 had clinically known ischemic heart disease, and only 1 had a history of myocardial infarction. However, on coronary

angiography, 16 of the 45 patients examined had significant coronary stenosis (10 in 1 vessel, 4 in 3 vessels, 2 in 3 vessels, and 2 left main disease). Patients with severe aortic regurgitation were excluded. In 17% of patients, the mean \pm standard deviation echocardiography values were as follows: maximum aortic velocity, 4.2 ± 0.28 ; aortic gradient, 48.2 ± 7.6 mmHg; aortic valve area, 0.78 ± 0.11 cm²; left ventricular ejection fraction, $68 \pm 5.6\%$; left atrial indexed volume, 40.3 ± 13.0 mL/m²; and aortic regurgitation ≥ 2 , present in 17% of patients. The median (Q1-Q3) baseline and 6-month NT-proBNP levels were 294 [139-656] and 350 [174-875] ng/L, respectively. The median (Q1-Q3) baseline and 6-month hsTnT levels were 13.0 [8.6-18.0] and 14.1 [8.9-23.2] ng/L, respectively.

The events occurring during the first year of follow-up were as follows: 16 patients developed symptoms (all had heart failure, 1 had angina and 2 had syncope, of whom 1 required hospital admission). Aortic replacement was indicated in 9 patients due to the results of the echocardiographic stress test, in 2 due to a drop in left ventricular ejection fraction, and based on symptoms in the remaining patients. Indications were never based on biomarker data. The clinician responsible for patient management and therapeutic decision-making was blinded to hsTnT values but not to NT-proBNP values.

On univariate analysis, several baseline echocardiographic data, baseline levels of both biomarkers and a $> 20\%$ change in hsTnT dynamics at 6 months (Δ hsTnT $> 20\%$) were significantly associated with the presence of events (Table 1). We performed a multivariable binomial logistic regression analysis (backward stepwise conditional) to identify predictors for the risk of events at 1 year, including age, sex and variables with a value < 0.10 in the univariate analyses, and baseline maximum aortic velocity, considered clinically relevant for the addressed valvular disease. We found that a Δ hsTnT $> 20\%$ from baseline to 6 months was an independent predictor of 1-year events (OR, 8.23; 95%CI, 1.74-39.1; $P = .008$), together with aortic regurgitation $\geq 2+$ ($P = .03$) and baseline hsTnT ($P = .002$) (table 1). In a sensitivity analysis,

Table 1

Univariable and multivariable (conditional backward stepwise) binomial logistic regression analysis for the risk of events at 1 year

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
Age, y	1.04	0.98-1.10	.82	-	-	-
Female sex	0.55	0.20-13.7	1.48	-	-	-
Delta in HsTnT $> 20\%$	3.91	1.29-11.9	.02	8.23	1.74-39.1	.008
Delta in NT-proBNP $> 30\%$	2.34	0.89-6.17	.08	-	-	-
Delta in LVEF ^a	0.97	0.92-1.02	.20	-	-	-
Delta in maximum aortic velocity ^a	1.06	0.96-1.16	.59	-	-	-
LA indexed volume (mL/m ²)	1.07	1.02-1.13	.01	-	-	-
$\geq 2+$ aortic regurgitation	5.33	1.66-17.1	.005	5.73	1.24-26.6	.03
Baseline HsTnT ^b	3.37	1.72-6.59	$< .001$	4.68	1.79-12.3	.002
Baseline NT-proBNP ^b	3.19	1.69-6.01	$< .001$	-	-	-
Baseline Simpson LVEF, per unit	0.88	0.80-0.97	.01	-	-	-
Baseline maximum aortic velocity (m/s)	3.47	0.69-17.5	.13	-	-	-

95%CI, 95% confidence interval; HsTnT, highly sensitive troponin T; LA, left atrium; LVEF, left ventricular ejection fraction; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; OR, odds ratio.

^a Percentage of change.

^b Log-transformed and per 1 standard deviation.

<https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.05.002>

1885-5857/© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Please cite this article in press as: Ferrer-Sistach E, et al. Highly sensitive troponin T dynamics and prognosis in asymptomatic severe aortic stenosis. Rev Esp Cardiol. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.05.002>

G Model
REC 101299 1-2

ARTICLE IN PRESS

2

Scientific letter / Rev Esp Cardiol. 2020;xx(x):xxx-xxx

70 only patients with clinical events were assessed and, in a
71 multivariable binomial logistic regression analysis (backward
72 stepwise conditional) including age, sex, and biomarker data
73 (both baseline and dynamic changes) a Δ hsTnT > 20% remained
74 significantly associated with such events (HR, 5.31; 95%CI, 1.27-
75 22.2; $P = .02$). Thus, we recommend that measuring the hsTnT
76 biomarker at predefined intervals of 6 months could improve
77 asymptomatic SAS prediction and decision-making.

78 These findings are consistent with previous reports demon-
79 strating that the progression of biomarker levels over time might
80 anticipate events in patients with symptomatic SAS. Henry et al.²
81 found that natriuretic peptide dynamics were valuable in this
82 clinical setting, but did not measure other biomarkers. The present
83 study highlights the value of a myocyte injury biomarker, namely
84 hsTnT, and the limited value of a myocyte stress biomarker,
85 namely NT-proBNP. Indeed, the significant association between
86 Δ hsTnT > 20% from baseline to 6 months and the occurrence of
87 events was independent of classic variables with important
88 predictive value in patients with asymptomatic SAS³ (ie, the
89 maximum aortic velocity, ejection fraction, and NT-proBNP
90 changes), even after adjustment of the regression model with
91 the baseline values of all these variables.

92 Further studies are needed to validate our finding that hsTnT
93 dynamics could be used to indicate valve replacement before the
94 occurrence of irreversible left ventricular changes. This biological
95 approach is likely to be the next frontier in managing patients with
96 severe SAS.^{4,5}

97 FUNDING

98 The study (EF-S) was supported by a competitive grant from
99 Societat Catalana Cardiologia.

CONFLICTS OF INTEREST

A. Bayés-Genís has received lecture honoraria from Roche
Diagnostics. The rest of the authors declare no conflicts of interest.

Elena Ferrer-Sistach,^a Josep Lupón,^{a,b,c} Germán Cediél,^a
Elena Revuelta-López,^{a,c} and Antoni Bayés-Genís^{a,b,c,*}

^aInstitut del Cor, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona,
Spain

^bDepartament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona,
Barcelona, Spain

^cInstituto de Salud Carlos III, CIBERCV, Madrid, Spain

* Corresponding author:

E-mail address: abayesgenis@gmail.com (A. Bayés-Genís).

REFERENCES

1. Ferrer-Sistach E, Lupón J, Cediél G, et al. High-sensitivity troponin T in asymptomatic severe aortic stenosis. *Biomarkers*. 2019;24:334-340.
2. Henri C, Dulgheru R, Magne J, et al. Impact of Serial B-Type Natriuretic Peptide Changes for Predicting Outcome in Asymptomatic Patients With Aortic Stenosis. *Can J Cardiol*. 2016;32:183-189.
3. Gamaza Chulián S, Díaz Retamino E, Carmona García R, et al. Valor pronóstico del área valvular aórtica indexada en la estenosis valvular aórtica. *Rev Esp Cardiol*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2019.11.007>.
4. Januzzi JL, Elmariah S. A Stitch in Time. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:2182-2184.
5. Lindman BR, Breyley JG, Schilling JD, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress in patients con aortic stenosis undergoing valve replacement. *Heart*. 2015;101:1382-1388.

13.6. Comunicacions a congressos

13.6.1. Factores predictores de eventos en pacientes con estenosis valvular aórtica grave asintomática. Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares 2017

Rev Esp Cardiol. 2017;70(Supl 1):553



Revista Española de Cardiología



<http://www.revespcardiol.org>

4019-7 - FACTORES PREDICTORES DE EVENTOS EN PACIENTES CON ESTENOSIS VALVULAR AÓRTICA GRAVE ASINTOMÁTICA

Elena Ferrer Sistach, Josep Lupón Rosés, Albert Téis Soley, Silvia Serrano García, Francisco Gual Capllonch, Jorge López Ayerbe, Nuria Vallejo Camazón y Antoni Bayes-Genis del Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona).

Resumen

Introducción y objetivos: La valoración global de los pacientes con estenosis aórtica grave asintomática (EASA) permite detectar pacientes en riesgo de presentar eventos y así indicar cirugía de recambio valvular aórtico en el momento más oportuno. El objetivo del estudio fue conocer los factores predictores de eventos en pacientes EASA atendidos en una consulta monográfica de valvulopatías.

Métodos: Estudio prospectivo (junio 2014-2017). Se practicó una valoración inicial de cada paciente: clínica, ecocardiografía transtorácica (ETT), cardioRMN, analítica con biomarcadores [NT-ProBNP, ST2, troponina T ultrasensible (TnT)] y ecocardiografía de estrés físico (EE). Cada 6 meses, nueva revalorización clínica, ETT y biomarcadores. La indicación de cirugía se estableció según las guías práctica clínica. Se realizó análisis de evento global (muerte cardiovascular, clínica, indicación de cirugía).

Resultados: Se estudió una población de 61 pacientes, 41% mujeres, edad $74,4 \pm 8,4$ años, 18% bicúspide. Se realizó un seguimiento: 62 ± 35 semanas. Se detectaron eventos en 52,5% pacientes. El análisis univariado mostró como factores asociados a evento: velocidad máxima aórtica (VM_{MaxAo}) RR 7,8 [1,0-59,6] ($p < 0,048$), Gradiente medio (GM): RR 1,08 [1,0-1,18] ($p < 0,048$), Insuficiencia aórtica (IAO) ≥ 2 : RR 8,44 [2,1-33,7] ($p < 0,003$), hipotensión en EE: RR 10,0 [1,1-86,5] ($p < 0,035$), proBNP: RR 2,44 [1,26-4,7] ($p < 0,008$) y TnT: RR 3,26 [1,58-6,71] ($p < 0,001$). La edad [RR 1,06 [0,9-1,13] ($p < 0,09$)], el diámetro aurícula izquierda [RR 1,3 [0,98-1,29] ($p < 0,083$)] y el ST2 [RR 1,84 [0,94-3,6] ($p < 0,075$)] mostraron una tendencia estadísticamente no significativa a la aparición de eventos. En el análisis multivariado los factores que incrementan riesgo de evento son: TnT: RR 3,16 [1,37-7,26] ($p < 0,007$) y la presencia de una grado de IAO ≥ 2 : RR 16,6 [1,8-154,7] ($p < 0,014$).

Conclusiones: En nuestra población de pacientes con estenosis valvular aórtica grave asintomática definimos el grado de insuficiencia aórtica ≥ 2 y los valores de troponina T ultrasensible como 2 nuevos factores predictores de eventos en dichos pacientes.

13.6.2. Seguridad y utilidad de la Ecocardiografía de esfuerzo en pacientes afectados de estenosis aórtica grave asintomática. Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares 2017

Rev Esp Cardiol. 2017;70(Supl 1):87



Revista Española de Cardiología



<http://www.revespcardiol.org>

5003-7 - SEGURIDAD Y UTILIDAD DE LA ECOCARDIOGRAFÍA DE ESFUERZO EN PACIENTES AFECTOS DE ESTENOSIS AÓRTICA GRAVE ASINTOMÁTICA

Enric Cascos García, Elena Ferrer Sistach, Albert Teis Soley, Silvia Serrano García, Nuria Vallejo Camazón, Jorge López Ayerbe, Josep Lupón Rosés y Antoni Bayes-Genis del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona).

Resumen

Introducción y objetivos: Las guías de práctica clínica incluyen la ecocardiografía de esfuerzo (EE) en la evaluación del paciente con estenosis aórtica grave asintomática (EAoSA) por el valor pronóstico que tiene el resultado de la EE. El objetivo es el análisis de seguridad, utilidad y resultado de la EE realizada en pacientes con EAoSA en un hospital terciario.

Métodos: Análisis retrospectivo de los paciente con EAoSA valorados con EE (2012-febrero 2017). Análisis de correlación del resultado de la EE y la aparición de eventos: clínica, ingreso cardiovascular (CV), muerte CV e indicación de cirugía.

Resultados: Población: 65 paciente con EAoSA (edad $71,7 \pm 9,3$ años, mujeres 43,1%, HTA 80%, diabetes 32,2%, dislipemia 76,9%, tabaquismo 7,7%, cardiopatía isquémica 7,7% y válvula bicúspide 25,2%). Seguimiento 105 ± 94 semanas. Se realizó EE en el 100% sin ninguna complicación. Los motivos de un resultado positivo en una EE fueron: clínica 3,1%, respuesta anómala de la TA 27,7%, cambios ECG 20% e incremento > 20 mmHg del gradiente medio aórtico (GM) 20%. Los factores asociados a eventos en el análisis univariante son: doble producto bajo ($p < 0,007$), incremento > 20 mmHg GM ($p < 0,035$) y respuesta anómala de la TA ($p < 0,013$). Los únicos factores significativos en el análisis multivariante son: incremento > 20 mmHg GM (RR 01:06 (1,0-1,12)) y respuesta anómala TA (RR 06:58 (1,2-34,2)).

Conclusiones: La EE es una técnica segura, fácil, accesible y útil en el manejo de los pacientes con EAoSA, siendo la respuesta anómala de la TA y el incremento del gradiente medio aórtico > 20 mmHg las variables que incrementan el riesgo de presentar eventos en el seguimiento.

13.6.3. Papel de la ecocardiografía de esfuerzo en el tratamiento de pacientes con estenosis aórtica grave sintomática. Congreso de Las Enfermedades Cardiovasculares 2019

Rev Esp Cardiol. 2019;72(Supl 1):251



Revista Española de Cardiología



<http://www.revespcardiol.org>

7006-6 - PAPEL DE LA ECOCARDIOGRAFÍA DE ESFUERZO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ESTENOSIS AÓRTICA GRAVE ASINTOMÁTICA

Elena Ferrer Sistach, Josep Lupón Rosés, Silvia Serrano García, Albert Téis Soley, Francisco Gual Capllonch, Nuria Vallejo Camazon, Gladys Juncà Puig, Julia Araño Llach, Germán Eduardo Cediel Calderón, Jordi López Ayerbe y Antonio Bayés Genís, del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona).

Resumen

Introducción y objetivos: Las guías de práctica clínica aconseja realizar test de esfuerzo en pacientes con estenosis aórtica grave asintomática (EASA) y indicar sustitución valvular aórtico (SVA) según el resultado del estudio. A pesar de dichas recomendaciones, en nuestro entorno el uso de dicha exploración está poco extendido sobretodo el test de esfuerzo complementado con ecocardiografía.

Métodos: Analizar que ha aportado la realización de ecocardiografía de esfuerzo (EE) en la valoración inicial de pacientes con EASA controlados en una consulta monográfica de valvulopatía y describir que aporta la nueva realización de EE durante el seguimiento.

Resultados: Se han valorado 96 pacientes EASA (junio de 2014-abril de 2019). El 37,5% (n = 36) mujeres, edad media $74,5 \pm 9,2$ años, 85,4% (n = 82) HTA, 76% (n = 73) dislipemia, 35,4% (n = 34) diabetes mellitus. En la valoración inicial se realizó EE en 80 pacientes (83,3%). Los valores de ecocardiografía (ETT) en el estudio basal fueron: Velocidad máxima $4,3 \pm 0,3$ m/s, Gradiente máximo $74,5 \pm 11,4$ mmHg gradiente medio 46 mmHg (Q1-Q3 43-52), área valvular $0,77 \pm 0,12$ cm², FE $67,9 \pm 5,9\%$. Los valores de NT-proBNP basal fueron 294 pg/ml (Q1-Q3 141-731). No hubo ninguna complicación ni en EE basal ni en los realizados durante el seguimiento. Realizamos EE en tapiz rodante (protocolo de Bruce o Bruce modificado). Se realizó EE basal en 83 pacientes (86,4%). El resultado de la EE basal fue determinante para indicar SVA en el 27,7%. EE basal resultó positivo para síntomas en 8,4%, positivo por respuesta anómala de la tensión arterial (TA) 24%, se observó incremento de gradiente medio transaórtico > 20 mmHg en 10,8% y se observaron cambios eléctricos en 10,8%. Durante el seguimiento se realizaron 27 EE, el resultado fue útil para indicar SVAo en el 29,6%. El EE seguimiento resultó positivo para síntomas en 14,8%, positivo por respuesta anómala de la tensión arterial (TA) 25,9%, se observó incremento de gradiente medio transaórtico > 20 mmHg en 11% y cambios eléctricos en 14,8%.

Conclusiones: La realización de EE en la valoración de pacientes con EASA es una técnica segura. La realización de EE comporta cambios en la actitud clínica tanto cuando se realiza en la valoración inicial como si se repite durante el seguimiento. En nuestra serie la respuesta anómala de la TA es la alteración más frecuentemente observada en EE en pacientes EASA.

1579-2242 © 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados

13.7. Taules de recollides de dades

A continuació mostren les taules de recollida de dades

Taula 15: Dades de l'ecocardiografia transtoràcica (en la valoració basal i en els seguiments).

Variable	Unitats	Descripció
NHC		
1erCognom		
2nCognom		
Nom		
Data Naixement		
Data de l'exploració		
Edat	Anys	Edat
Pes	Kg	Pes
Talla	cm	Talla
DTDVE	mm	Diàmetre telediastòlic del ventricle esquerre
DTSVE	mm	Diàmetre telesistòlic del ventricle esquerre
TIV	mm	Tabic interventricular
PP	mm	Paret posterior
Massa	gr	Massa ventricle esquerre
VTDVE	ml	Volum telediastòlic ventricle esquerre
VTSVE	ml	Volum telesistòlica ventricle esquerre
FE Simpson	%	Fracció d'ejecció ventricle esquerre
Dilatació ventricle dret		Si/No
TAPSE	mm	Desplaçament sistòlic del pla de l'anell tricuspídi
Grau IT	0-4	Grau insuficiència tricuspídea
PAPs	mmHg	Pressió arterial pulmonar
PVC	mmHg	Pressió venosa central
Vàlvula aòrtica bicúspide		Si/No
Arrel aòrtica	mm	Mesura de l'arrel aòrtica
Aorta ascendent	mm	Mesura de l'aorta ascendent
Velocitat màxima aòrtic	m/s	Pic de velocitat màxima vàlvula aòrtica
Gradient màxim Ao	mmHg	Gradient màxim transvalvular aòrtic
Gradient mitjà Ao	mmHg	Gradient mitjà transvalvular aòrtic
Diàmetre TSVE	mm	Diàmetre tracte sortida del ventricle esquerre, mm
IVT TSVE	cm	Integral velocitat temps del tracte de sortida del VE
Àrea v. aòrtica	cm ²	Àrea vàlvula aòrtica
Grau insuficiència Ao	0-4	Grau d'insuficiència aòrtica: 0,1, 2,3, 4
IVT aòrtic	cm	Integral velocitat temps flux trasvalvular aòrtic, cm
Grau insuficiència Mi	0-4	Grau d'insuficiència mitral: 0,1,2,3,4
AE diàmetre	mm	Diàmetre aurícula esquerre , mm
AE volum	ml/m ²	Volum indexat de l'aurícula esquerre, ml/m ²
Funció diastòlica		Normal,alteració grau I, grau II, grau III
E/e'		Relació E/e' a nivell de l'anell mitral lateral
SLG		Strain longitudinal global

Taula 16: Dades de l'ecocardiografia d'estrès físic (en la valoració inicial i en els seguiments).

Variable	Unitats	Descripció
NHC		
1erCognom		
2nCognom		
Nom		
Data Naixement		
Data de l'exploració		
Edat	Anys	Edat
Pes	Kg	Pes
Talla	cm	Talla
BSA		BSA segons fórmula de Mosteller
Síntomes Eco- d'esforç	Si/no	Síntomes Eco- d'esforç
Tipus de clínica		Tipus de clínica: dispnea, angor, síncope
TA basal	mmHg	TA basal
TA màxima	mmHg	TA màxima
Durada de l'esforç	Minuts	Durada de l'esforç
METS		METS
Resposta TA		Resposta TA: normal, pobre ascent, descens
Doble producte		Doble producte
FC màxima		Freqüència cardíaca màxima
FCMT	%	Freqüència cardíaca màxima tolerada
Canvis ECG	Si/No	Canvis ECG
Gradient mitjà basal	mmHg	Gradient mitjà basal
Gradient mitjà esforç	mmHg	Gradient mitjà esforç
Augment > 20 mmHg	Si/No	Augment > 20 mmHg
PAP basal	mmHg	Pressió arterial pulmonar basal
PAP esforç	mmHg	Pressió arterial pulmonar a l'esforç
Disfunció VE esforç	Si/No	Disfunció VE esforç
Trastorn segmentari	Si/No	Trastorn segmentari
FE esforç	%	Fracció d'ejecció a l'esforç
Motiu no fer Eco Esforç		Motiu no fer Eco Esforç

Taula 17: Dades analítiques (en la valoració inicial i en els seguiments).

Variable	Unitats	Descripció
NHC		
1erCognom		
2nCognom		
Nom		
Data Naixement		
Data de l'exploració		
Hemoglobina	g/dl	
Hematòcrit	%	
Creatinina	mg/dl	
Colesterol total	mg/dl	
Colesterol HDL	mg/dl	
Colesterol LDL	mg/dl	
NT-ProBNP	pg/dl	
ST2	ng/dl	
Hs-TnT	ng/dl	

Taula 18: Dades de la Resonància magnètica nuclear cardíaca.

Variable	Unitats	Descripció
NHC		
1erCognom		
2nCognom		
Nom		
Data Naixement		
Data de l'exploració		
Edat	Anys	Edat
Pes	Kg	Pes
Talla	cm	Talla
BMI		Índex de Massa Corporal
AVA	cm ²	Planimetria Àrea valvular aòrtica
iAVA	cm ² /BSA	Planimetria indexada Àrea Valvular aòrtica
Peak_Vel_Ao	m/sec	Pic de velocitat sistòlica Valvular aòrtica
Peak_Vel_TSVE	m/sec	Pic de velocitat sistòlica al tracte de sortida ventricular esquerra
Ratio_Peak_Vel_Ao_TSVE		Ratio pics velocitat sistòliques Ao / TSVE
Mean_Vel_Ao	m/sec	Velocitat mitja valvular aòrtica
Area_TSVE	cm ²	Àrea al tracte de sortida ventricular esquerra
DTDVE	mm	Diàmetre telediastòlic VE
DTSVE	mm	Diàmetre telesistòlic VE
TIV	mm	Tabic interventricular
RM_Gruixmax	mm	Gruix màxim paret ventricular
PP	mm	Paret posterior
VTDVE	ml	Volum telediastòlic VE
VTSVE	ml	Volum telesistòlic VE
iVTDVE	ml/BSA	Volum telediastòlic VE indexat
iVTSVE	ml/BSA	Volum telesistòlic VE indexat
VS_VE	ml/sec	Volum sistòlic VE
FE_VE	%	Fracció d'ejecció VE
Massa_VE	grams	Massa ventricular VE

iMassa_VE	grams/BSA	Massa ventricular VE indexada
VTDVD	ml	Volum telediastòlic VD
VTSVD	ml	Volum telesistòlic Vd
iVTDVD	ml/BSA	Volum telediastòlic VD indexat
iVTSVD	ml/BSA	Volum telesistòlic VD indexat
VS_VD	ml/sec	Volum sistòlic VD
FE_VD	%	Fracció d'ejecció VD
Ratio_TIV_DTD		Ratio tabic interventricular / Diàmetre TD VE
Ratio_Massa_VTD		Ratio Massa VE / Volum TD VE
AI_long	mm	Aurícula esquerra longitudinal en plà 4ch
AI_trans	mm	Aurícula esquerra transversal en plà 4ch
AreaAI_4ch	cm2	Àrea auricular esquerra el plà 4ch
iAreaAI_4ch	cm2/BSA	Àrea auricular esquerra indexada el plà 4ch
AD_long	mm	Aurícula dreta longitudinal en plà 4ch
AD_trans	mm	Aurícula dreta transversal en plà 4ch
Anell Ao	mm	Anell aòrtic
SinsValsalva	mm	Sins de Valsalva
UnióST	mm	Unió sinotubular
AoAsc	mm	Aorta ascendent a l'altura de l'arteria pulmonar principal
CrossaAo	mm	Crossa aòrtica
AoDesc	mm	Aorta descendent
No capta		No presenta captació de realç tardà
Endocardic		Presència de realç tardà endocàrdic
Epicàrdic		Presència de realç tardà epicàrdic
Intramiocàrdic		Presència de realç tardà intramiocàrdic
Difús		Presència de realç tardà difús
RM_Massa_GD_FWHM	grams	Grams de Gd segons fórmula de FWHM
RM_Massa_GD_Manual	grams	Grams de Gd segons fórmula manual
RM_Massa_GD_2sd	grams	Grams de Gd segons 2SD
RM_Massa_GD_5sd	grams	Grams de Gd segons 5SD
RM_Massa_GD_7sd	grams	Grams de Gd segons 7SD
RM_%LGE_FWHM	%	Percentatge de realç tardà segons fórmula FWHM

RM_%LGE_Manual	%	Percentatge de realç tardà segons fórmula manual
RM_%LGE_2sd	%	Percentatge de realç tardà 2sd
RM_%LGE_5sd	%	Percentatge de realç tardà 5sd
RM_%LGE_7sd	%	Percentatge de realç tardà 7sd
AntBasal		Segment anterobasal
SeptAntBasal		Segments septal anterior basal
InfSeptBasal		Segment inferoseptal basal
InfBasal		Segment inferobasal
InfLatBasal		Segment inferolateral basal
AntLatBasal		Segment anterolateral basal
AntMitjà		Segments anterior mitjà
SeptAntMitjà		Segment septal anterior mitjà
InfSeptMitjà		Segment inferoseptal mitjà
InfMitjà		Segment inferior mitjà
InfLatMitjà		Segment inferolateral mitjà
AntLatMitjà		Segment anterolateral mitjà
AntApical		Segment anteroapical
SeptApical		Segment septo apical
InfApical		Segment infero apical
LatApical		Segment latero apical
Apical		Segment apical
T1_Myo_Septal_Pre	ms	Temps T1 nadiu miocàrdic septal mitjà
Hto	%	Hematòcrit
ECV	%	Estimació del volum extracelular miocàrdic

14. INDEX DE FIGURES

- 21 **Figura 1:** Corba de Kaplan -Meier que mostra la supervivència de 33 pacients amb edat < 50 anys comparat amb la supervivència de 93 pacients > 50 anys (Rosenhek, NEJM 200)
- 22 **Figura 2:** Corbes de Kaplan - Meier de supervivència lliure d'esdeveniments en pacients de 70-80 anys (línea vermella), pacients > 80 anys (línea blava) i pacients < 70 anys (línea verda) (2017, JACC Imaging, Zilberszac)
- 24 **Figura 3:** Corbes de Kaplan - Meier de supervivències segons la FE del ventricle esquerre (Lancellotti, Jama 2018)
- 25 **Figura 4:** Corbes de Kaplan - Meier que mostren les taxes de desenvolupar símptomes en funció del valor de *Strain longitudinal* del ventricle esquerre (LV GLS) fos > 18.2% (línea groga) o ≤ 18.2% (línea blava).
- 26 **Figura 5:** Corbes de Kaplan - Meier de taxa lliure d'esdeveniments segons el pic de velocitat màxima aòrtica (Rosenhek, Circulation 2010)
- 28 **Figura 6:** Estratificació cardíaca dels pacients amb EAo segons l'extensió del dany cardíac. (Généreux et al, european Heart Journal 2017)
- 29 **Figura 7:** Algoritme de la Societat Europea de Cardiologia pel maneig dels pacients amb EAo severa.
- 30 **Figura 8:** Corbes de supervivència de Kaplan - Meier per valorar la supervivència lliure de símptomes als 12 mesos de seguiment en relació a la presència de símptomes en la prova d'esforç ($p < 0.0001$) (Das, European Heart Journal 2005)
- 33 **Figura 9:** Esquema que mostra la resposta del ventricle esquerra a la presència d'EAo. Es descriu la transició des de la hipertròfia ventricular a la presència de fibrosi, insuficiència cardíaca i mort cardiovascular (Bing, JACC Imaging 2019).
- 35 **Figura 10:** Corbes de Kaplan - Meier que correlacionen el nivell de BNP amb l'aparició de l'esdeveniment (recanvi valvular, mort o hospitalització per insuficiència cardíaca) (Nakatsuma, Heart 2018)

- 36 **Figura 11:** Corba de supervivència a 10 anys de l'objectiu primari (recanvi valvular o mort cardiovascular) segons els nivells de Troponina I. Els pacients amb nivells més elevats presentaven xifres més elevades d'esdeveniments (Chin, European Hear Journal 2014)
- 37 **Figura 12:** Mortalitat després de la cirurgia de recanvi valvular aòrtic. Relació amb el nombre de biomarcadors elevats en pacients amb EAo severa (Lindman, JACC Interv 2018)
- 46 **Figura 13:** Optimització del moment en realitzar el recanvi valvular aòrtic en pacients amb EAo severa (Everett, Heart 2018).
- 67 **Figura 14:** Diagrama del flux dels pacients inclosos en l'estudi
- 70 **Figura 15:** Corba de supervivència lliure d'esdeveniment
- 71 **Figura 16:** Clínica presentada pels pacients amb EAo severa al llarg del seguiment.
- 71 **Figura 17:** Motius d'indicació de recanvi valvular aòrtic en els pacients amb EAo severa
- 73 **Figura 18:** Corbes de supervivència lliure d'esdeveniments en funció del sexe ($p < 0.001$) (dona, línia taronja; home, línia blava).
- 73 **Figura 19:** Corbes de supervivència lliure d'esdeveniment en funció del grau d'insuficiència aòrtica associada ($p < 0.001$) (Insuficiència aòrtica grau ≥ 2 , línia taronja. Insuficiència aòrtica grau < 2 , línia blava).
- 74 **Figura 20:** Corbes de supervivència lliure d'esdeveniments segons la velocitat màxima aòrtica (Vel. màx. Ao) (Vel. màx. Ao 4 - 4.5 m/s, línia blava. Vel. màx. Ao > 4.5 m/s, línia taronja).
- 83 **Figura 21:** Corbes de supervivència lliura d'esdeveniment en relació al nivell de hs-TnT ; Nivells hs-TnT > 10 ng/L, línia groga; nivells de hs-TnT ≤ 10 ng/L, línia blava;
- 84 **Figura 22:** Àrea sota la corba dels models predictius
- 89 **Figura 23:** Corbes de supervivència en funció dels valors de NT-ProBNP > 140 ng/ml ($p < 0.007$).

- 90 **Figura 24:** Corbes de supervivències en funció de Velocitat màxima aòrtica sigui entre 4-4.5 m/s o sigui > 4.5 m/s ($p < 0.001$).
- 91 **Figura 25:** Corbes de supervivència lliure d'esdeveniment segons la presència de velocitat màxima aòrtica > 4.5 m/s i de NT-ProBNP > 140 ng/ml. La línia blava mostra la corba dels pacients que no mostren cap dels criteris, la taronja la corba dels que presenten un criteri i la verda la dels pacients que mostren els dos criteris.
- 91 **Figura 26:** Corbes de supervivències lliure d'esdeveniment segons la presència de velocitat màxima aòrtica > 4.5 m/s i de Hs-TnT > 10 ng/ml. La línia blava mostra la corba dels pacients que no mostren cap dels criteris, la taronja la corba dels que presenten un criteri i la verda la dels pacients que mostren els dos criteris.
- 93 **Figura 27:** Mostres basals analitzades . Dos grups en funció que presentin o no esdeveniment a l'any de seguiment.
- 96 **Figura 28:** Esquema explicatiu del disseny experimental.
- 97 **Figura 29:** Evolució en el temps de les 25 proteïnes al llarg del temps fins a l'esdeveniment. Mostra obtinguda 18 mesos abans de l'esdeveniment: -4; mostra obtinguda 12 mesos abans: -3; mostra obtinguda 6 mesos: -2; mostra obtinguda amb esdeveniment: -1.
- 99 **Figura 30:** Evolució en el temps de les 4 proteïnes (3 Apoproteïmes i factor de Von Willebrand) fins a l'esdeveniment. 18 mesos abans de l'esdeveniment: -4; 12 mesos: -3; 6 mesos: -2; mostra obtinguda amb esdeveniment: -1.
- 135 **Figura 31;** Classe de recomanacions
- 135 **Figura 32:** Nivell d'evidència científica.

15. INDEX DE TAULES

- 19 Taula 1: Paràmetres ecocardiogràfics per quantificar la severitat de l'EAo.
- 20 Taula 2: Estadis de la malaltia cardíaca valvular. Guies Americanes de Malaltia Valvular.
- 41 Taula 3: Indicacions segons les Guies Europees de cardiologia de recanvi valvular en pacients amb EAo simptomàtica.
- 42 Taula 4: Indicacions segons les Guies Europees de recanvi valvular en pacients amb EAo simptomàtica.
- 69 Taula 5: Dades basals dels pacients amb EAo severa asimptomàtica
- 74 Taula 6: Anàlisi univariable. Anàlisi de regressió de Cox per la presència de l'esdeveniment.
- 75 Taula 7: Dades dels pacients amb EAo severa asimptomàtica als qui es va realitzar l'Ecocardiografia d'esforç físic (n=85).
- 76 Taula 8: Dades del primer estudi d'ecocardiografia d'esforç físic realitzat als pacients amb EAo severa asimptomàtica.
- 78 Taula 9 : Dades del segons estudi d'ecocardiografia d'estrès físic realitzat als pacients amb EAo severa asimptomàtica
- 80 Taula 10: Característiques basals demogràfiques, clíniques, ecocardiogràfiques, ecocardiografia d'esforç físic i CardioRMN dels pacients amb EAo severa asimptomàtica en funció de patir o no esdeveniments.
- 82 Taula 11: Anàlisi invariants i multivariants. Anàlisi de regressió de Cox per la presència de l'objectiu principal a un any de seguiment.
- 86 Taula 12: Característiques clíniques, ecocardiogràfiques i biomarcadors dels pacients amb EAo severa asimptomàtica en funció de patir o no esdeveniment a l'any de seguiment.
- 88 Taula 13: Anàlisi univariable i multivariable. Anàlisi de regressió logística binomial per a la presència de l'objectiu principal a un any de seguiment.

- 94 **Taula 14:** Nom de les 25 proteïnes que han mostrat diferències significatives entre el grup amb esdeveniment a l'any de seguiment i el grup sense esdeveniment a l'any de seguiment.
- 153 **Taula 15:** Dades de l'ecocardiografia transtoràcica (en la valoració basal i en els seguiments).
- 154 **Taula 16:** Dades de l'ecocardiografia d'estrès físic (en la valoració inicial i en els seguiments).
- 155 **Taula 17:** Dades analítiques (en la valoració inicial i en els seguiments).
- 156 **Taula 18:** Dades de la Ressonància magnètica nuclear cardíaca.

