



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>

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

TESIS DOCTORAL

ESTENOSIS AÓRTICA SEVERA DE BAJO FLUJO Y BAJO GRADIENTE CON
FRACCIÓN DE EYECCIÓN NORMAL:
PREVALENCIA, CARACTERÍSTICAS, PRONÓSTICO E HISTORIA NATURAL

Tesis presentada por
LAURA GALIAN GAY
para optar al grado de Doctor

Directores:
Artur Evangelista Masip
Gisela Teixidó Turà

Tutor:
José Fernando Rodríguez Palomares

Programa de Doctorado en Medicina, Departamento de Medicina

Barcelona, abril 2020

“Tot està per fer i tot és possible”

Ara mateix – Miquel Martí i Pol

A la meva família

AGRADECIMIENTOS

Malgrat que aquesta serà la darrera pàgina que escrigui de la meva tesi, fou la primera que vaig pensar. Després de redactar més de cent pàgines dedicades a temes científics, aquesta és tan emocional com especial perquè em dona l'oportunitat de poder agrair el vostre suport sense el qual, aquesta tesi no hauria estat possible.

Vull agrair a l'Artur Evangelista que sempre hagi confiat en mi, que m'hagi ensenyat el com i el perquè de la meva vàlvula preferida, i que m'hagi ajudat a pensar una mica més enllà del que explica la teoria. Gràcies, Artur, per creure en mi i ajudar-me a assolir l'objectiu. Tenir al meu costat un gran científic i, encara més, un millor clínic ha estat una experiència enormement enriquidora. A l'exemple diari del José Rodríguez-Palomares i la Gisela Teixidó per motivar-me sempre a anar una mica més enllà de l'assistència.

Moltes gràcies a tot el servei de Cardiologia de l'Hospital Vall d'Hebron, la meva segona família, qui m'ha format i m'ha donat suport i amb qui he compartit moments personals i intel·lectuals, experiències motivadores, decebedores, tristes, alegres i formidables. Aquí es on he après i segueixo aprenent el que no està escrit en els llibres, la humanitat de la Medicina, sens dubte la seva faceta més difícil d'integrar. El meu agraïment més especial al laboratori d'Ecocardiografia, tots i cadascú de vosaltres m'heu sabut transmetre com és el treball real en equip: això ens ha fet ser companys, incansables i diria que invencibles. També a la Pilar Tornos i a la Teresa González, que em van transmetre l'amor a primera vista per les valvulopaties. I a tots els residents més grans, petits i iguals, per seguir-nos el camí de ben a prop i mai no perdre'ns de vista. A l'Augusto, per tot aquest any de fer i refer anàlisis, pel teu suport fora d'hores i la teva amistat.

No vull oblidar-me dels meus pares, que m'han ensenyat que el coneixement no és obligat, sinó lliure, i que l'èxit personal és un plaer. Gràcies per saber transmetre'm l'essència dels vostres valors sense necessitat de recordar-me'ls i de com de reconfortant és l'esforç, amb o sense recompensa. Que la vida és un passeig de positivisme que no hauria d'acabar mai. Per això he arribat fins aquí. Agrair a la meva germana, que és un tros de mi, pel seu suport incondicional i la seva força mental que m'ha injectat energia, tot i la distància.

I finalment, gràcies al Jordi, al Pau i al Martí. Sou qui realment han fet això possible. Fa tot just un any que em vaig prometre que això no ens robaria ni un dia de la nostra vida junts, i crec que quasi ho he aconseguit. Jordi, gràcies pel teu amor incondicional, per ser el millor company de viatge i per creure en mi i els meus somnis, fins i tot una mica més que jo mateixa.

LISTADO DE ABREVIATURAS

AI	Aurícula izquierda
AVA	Área valvular aórtica
BF	Bajo flujo
BF/BG	Bajo flujo y bajo gradiente
BF/EG	Bajo flujo y elevado gradiente
CRM	Cardioresonancia magnética
DE	Desviación estándar
DM	Diabetes Mellitus
DTD	Diámetro telediastólico
DTS	Diámetro telesistólico
EAO	Estenosis aórtica
EG	Elevado gradiente
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
HTA	Hipertensión arterial
HTAP	Hipertensión pulmonar
IAD	Índice adimensional
IVT	Integral velocidad-tiempo
NF	Flujo normal
NF/BG	Flujo normal y bajo gradiente
NF/EG	Flujo normal y elevado gradiente

PP	Pared posterior
RIC	Rango intercuartílico
SC	Superficie corporal
SGL	<i>Strain</i> global longitudinal
TCMD	Tomografía computarizada multidetector
TIV	Tabique interventricular
TSVI	Tracto de salida del ventrículo izquierdo
VE	Volumen eyectivo
VEi	Volumen eyectivo indexado
VI	Ventrículo izquierdo
Zva	Impedancia válvulo-arterial

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	p.1
ABREVIATURAS	p.3
ÍNDICE	p.5
RESUMEN	p.9
1. INTRODUCCIÓN	p.15
1.1. Conceptos generales y epidemiología de la estenosis aórtica	p.17
1.2. Patogénesis de la estenosis aórtica	p.17
1.3. Historia natural de la estenosis aórtica	p.20
1.4. Hemodinámica de la estenosis aórtica	p.20
1.5. Cuantificación de la estenosis aórtica mediante ecocardiografía-Doppler	p.21
1.6. Técnicas de imagen complementarias para el diagnóstico de la estenosis aórtica	p.30
1.7. Definición del grado de severidad de la estenosis aórtica	p.37
1.8. Conocimiento actual sobre estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente con fracción de eyección normal	p.39
1.9. Parámetros ecocardiográficos con relevancia pronóstica en la estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente	p.43
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	p.45
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO	p.49
3.1. Hipótesis	p.51
3.2. Objetivos	p.51
4. MATERIAL Y MÉTODOS	p.53
4.1. Población a estudio	p.55
4.2. Datos clínicos y demográficos	p.56
4.3. Ecocardiografía-Doppler transtorácica	p.57
4.4. Definición de los grupos a estudio	p.58
4.5. Metodología estadística	p.59

5. RESULTADOS	p.61
5.1. PARTE I: Prevalencia y características clínicas y ecocardiográficas de la estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente	p.63
5.1.1. Características de la población incluida	p.63
5.1.2. Prevalencia y factores clínicos de la población	p.64
5.1.3. Parámetros ecocardiográficos de la estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente en comparación con los otros tipos de estenosis aórtica severa	p.66
5.1.4. Análisis de los parámetros demográficos, clínicos y ecocardiográficos de la estenosis aórtica en relación al flujo valvular	p.68
5.2. PARTE II: Evolución y pronóstico de la estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente	p.71
5.2.1. Cirugía de remplazo valvular aórtico o TAVI en la estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente en comparación con los otros tipos de estenosis aórtica	p.71
5.2.2. Mortalidad en la estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente en comparación con los otros tipos de estenosis aórtica	p.80
5.2.3. Efecto protector de la cirugía/TAVI en los distintos grupos de estenosis aórtica bajo flujo y bajo gradiente	p.89
5.3. PARTE III: Evolución natural de los parámetros ecocardiográficos de la estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente	p.93
5.3.1. Evolución del tipo de estenosis aórtica a lo largo del seguimiento	p.93
5.3.2. Evolución de los parámetros de severidad a lo largo del seguimiento en la estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente	p.94
6. DISCUSIÓN	p.101
6.1. Prevalencia de la estenosis aórtica bajo flujo bajo gradiente en nuestro medio	p.103

6.2. Parámetros ecocardiográficos de severidad de la estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente	p.105
6.3. Calcificación valvular aórtica en los pacientes con estenosis aórtica bajo flujo y bajo gradiente	p.105
6.4. Función ventricular en la estenosis aórtica severa con bajo flujo y bajo gradiente	p.107
6.5. Indicación de tratamiento con cirugía/TAVI en los pacientes con estenosis aórtica severa de bajo flujo y bajo gradiente	p.109
6.6. Mortalidad global y de causa cardiovascular en los pacientes con estenosis aórtica severa de bajo flujo y bajo gradiente	p.111
6.7. Efecto protector de la cirugía/TAVI sobre la supervivencia en los pacientes con estenosis aórtica severa	p.112
6.8. Factores predictores de mortalidad en los pacientes con estenosis aórtica severa	p.113
6.9. Evolución natural de la estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente	p.118
6.10. Implicaciones clínicas de la estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente	p.119
7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	p.121
8. CONCLUSIONES	p.125
9. LÍNEAS FUTURAS DE TRABAJO	p.129
9.1. Estudios científicos en fase de elaboración	p.131
9.2. Estudios colaborativos en los que participa la doctoranda	p.132
10. BIBLIOGRAFÍA	p.133

RESUMEN

Introducción: La estenosis aórtica (EAo) de bajo flujo y bajo gradiente (BF/BG) con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) normal es una entidad caracterizada por presentar un volumen eyectivo indexado (VEi) disminuido que se ha asociado con un peor pronóstico que la EAo de elevado gradiente (EG); a pesar de ello, distintos estudios y recientes meta-análisis ponen en duda los resultados previos, considerando que probablemente se trate de una forma intermedia entre la EAo moderada y la severa.

Objetivo: Determinar el riesgo de mortalidad y/o necesidad de cirugía/TAVI en un seguimiento a medio-largo plazo en los pacientes con EAo severa con BF/BG y FEVI conservada en comparación con la EAo severa con flujo normal con bajo gradiente (NF/BG) y con EG.

Materiales y métodos: Estudio observacional longitudinal retrospectivo de pacientes diagnosticados entre 2008 y 2016 de EAo severa con FEVI normal de 14 hospitales terciarios. Se incluyeron pacientes con una EAo severa definida por un AVA $< 1,0 \text{ cm}^2$ en el ecocardiograma-Doppler, FEVI $\geq 50\%$ y que dispusieran de un seguimiento mínimo de 3 años. Se clasificaron los pacientes en función del ecocardiograma basal en: EG (gradiente medio $\geq 40 \text{ mmHg}$), NF/BG (VEi $> 35 \text{ ml/m}^2$ y gradiente medio $< 40 \text{ mmHg}$) y BF/BG (VEi $\leq 35 \text{ ml/m}^2$ y gradiente medio $< 40 \text{ mmHg}$). Se recogieron variables clínicas, demográficas y ecocardiográficas basales y a largo plazo. Asimismo, se estudió la evolución de los parámetros de severidad de EAo a lo largo del seguimiento (mediante 2 ecocardiogramas de cada paciente con un intervalo mínimo de 6 meses) mediante un modelo mixto de medidas repetidas.

Resultados: Se incluyeron 1391 pacientes [edad media de 74,5 (10,9) años, 53,6% mujeres] que se clasificaron como: 147 (10,5%) BF/BG, 752 (54,1%) EG y 492 (35,4%) NF/BG. El tiempo medio de seguimiento total de la serie fue de 59,0 meses (RIC 39,7 - 82,9) sin diferencias significativas entre grupos. A lo largo del seguimiento, 899 pacientes (64,6%) recibieron remplazo valvular aórtico o TAVI, 551 con EG (73,3%; mediana

tiempo: 12,3 meses, RIC 3,5-32,6), 81 pacientes con EAo BF/BG (55,1%; mediana tiempo: 28,7 meses, RIC 6,8-44,6), y 267 con NF/BG (54,3%; mediana tiempo: 29,9 meses, RIC: 14,1-49,4) objetivando que la EAo EG requirió cirugía/TAVI de forma más precoz que la EAo NF/BG ($p < 0,001$) y que la EAo BF/BG ($p < 0,001$), sin diferencias significativas entre la EAo BF/BG y la EAo NF/BG ($p = 0,358$). Durante el seguimiento se registraron 385 fallecimientos (mortalidad global del 27,7%): 46 del grupo BF/BG (31,3%; mediana de tiempo: 50,8 meses, RIC: 29,6-75,8), 205 del grupo EG (27,3%; mediana de tiempo: 56,1 meses, RIC: 33,8-83,7) y 134 del grupo NF/BG (27,2%; mediana de tiempo: 53,19 meses, RIC: 31,0-76,9) sin observarse diferencias significativas entre las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier entre los 3 grupos ($p = 0,319$). La mortalidad de causa cardiovascular tampoco mostró diferencias significativas entre grupos ($p = 0,061$). Asimismo, se observó que el beneficio de la cirugía/TAVI en términos de reducción de mortalidad global en toda la población con EAo fue importante (HR: 0,22; IC 95%: 0,18-0,28; $p < 0,001$), siendo los pacientes con EAo EG los que más se beneficiaban (HR: 0,17; IC 95%: 0,12-0,23; $p < 0,001$; 84% reducción de riesgo), seguidos de los pacientes BF/BG (HR: 0,25; IC 95%: 0,13-0,49; $p < 0,001$; 75% reducción de riesgo) y en último lugar los NF/BG (HR: 0,29; IC 95%: 0,20-0,44; $p < 0,001$; 71% reducción de riesgo). Se observó que la progresión del gradiente medio a lo largo del seguimiento fue mayor en los grupos con bajo gradiente: BF/BG y NF/BG en comparación con el grupo EG (BF/BG vs. EG: $p = 0,022$; NF/BG vs. EG: $p = 0,013$), sin haber diferencias significativas entre BF/BG y NF/BG ($p = 0,426$). A pesar de que el AVA en el grupo BF/BG presentó una disminución más lenta de su valor a lo largo del seguimiento, no se observaron diferencias significativas entre el grupo BF/BG y el grupo EG ($p = 0,452$), siendo mayor la disminución en el grupo NF/BG que en el grupo EG y BF/BG (NF/BG vs. EG: $p = 0,007$; NF/BG vs. BF/BG: $p = 0,013$). La disminución de la FEVI a lo largo del tiempo no difirió de forma significativa entre los 3 grupos (BF/BG vs. EG: $p = 0,353$; NF/BG vs. EG: $p = 0,626$, BF/BG vs. NF/BG: $p = 0,212$).

Conclusiones: La EAo BF/BG es una entidad poco frecuente que afecta al 10,5% de la población. La indicación de cirugía/TAVI en el grupo BF/BG fue menor que en el grupo EG y similar al grupo NF/BG, sin diferencias significativas en la mortalidad global y cardiovascular. Todos los pacientes con EAo significativa se beneficiaron (en términos de reducción de la mortalidad global) de la intervención sobre la válvula aórtica, siendo

este beneficio menor en los pacientes con EAo BF/BG en comparación con los pacientes EAo EG. El estudio de la evolución del AVA y el gradiente medio del grupo BF/BG mostró un patrón intermedio entre el grupo EG y NF/BG. Los hallazgos del presente estudio nos hacen concluir que la EAo BF/BG presentaría un comportamiento clínico intermedio entre los grupos EG y NF/BG. La imagen multimodalidad puede ser una herramienta útil en la confirmación de la severidad de la gravedad de la EAo y el estudio de la disfunción subclínica del VI lo que puede permitir un mejor manejo de los pacientes con EAo BF/BG diagnosticados por ecocardiografía.

ABSTRACT

Introduction: Severe paradoxical low-flow/low-gradient (LF/LG) aortic stenosis (AS) with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) is characterized by decreased indexed systolic volume (SV_i) and has been associated with worse prognosis than high gradient (HG) AS. However, different studies and recent meta-analyses question the previous results, by considering it would probably constitute an intermediate form between moderate and severe AS.

Aim: To determine the mortality risk and the need for surgery in a medium and long-term follow-up in patients with severe LF/LG AS and preserved LVEF compared to severe AS with normal flow and high (HG) and low gradient (NF/LG).

Materials and methods: A retrospective longitudinal observational study of patients diagnosed of severe AS with normal LVEF from 14 reference hospitals between 2008 and 2016. Patients with severe AS with an AVA < 1,0 cm², LVEF ≥ 50% and a minimum follow-up of 3 years were included. Patients were classified according to baseline echocardiography as: HG (mean gradient ≥ 40 mmHg), NFLG (SV_i > 35 ml/m² and mean gradient < 40 mmHg) and LF/LG (SV_i ≤ 35 ml / m² and mean gradient < 40 mmHg). Baseline and long-term clinical, demographic and echocardiographic variables were collected. Similarly, the evolution of AS severity parameters throughout the follow-up (using 2 echocardiograms of each patient with a minimum interval of 6 months) was studied using a mixed model of repeated measurement.

Results: A total of 1,391 patients [mean age of 74.5 (10.9) years, 53.6% women] were included and classified as: 147 (10.5%) LF/LG, 752 (54.0%) HG and 492 (35.4%) NF/LG. Mean follow-up was 59.0 months (IQR 39.7 - 82.9 months) with no significant differences between groups. Throughout follow-up, 899 patients (64.6%) received aortic valve replacement or TAVI, 551 with HG (73.3%; median time: 12.3 months, IQR 3.5-32.6), 81 with LF/LG AS (55.1%; median time: 28.7 months, IQR 6.8-44.6), and 267 with NF/LG (54.3%; median time: 29.9 months, IQR: 14.1-49.4), with HG AS patients requiring surgery/TAVI earlier than NF/LG (Log-Rank p < 0.001) and LF/LG AS patients (p < 0.001), without significant differences between the LF/LG and NF/LG (p = 0.358). During follow-up, 385 patients died (overall mortality 27.7%): 46 in LF/LG group

(31.3%; median time: 50.8 months, IQR: 29.6-75.8), 205 in HG group (27.3%; median time: 56.1 months, IQR: 33.8-83.7) and 134 in NF/LG group (27.2%; median time: 53.19 months, IQR: 31.0 -76.9) with no significant differences among Kaplan-Meier survival curves ($p=0.319$). Furthermore, cardiovascular mortality did not differ significantly among groups ($p=0.061$). It was observed that the benefit of surgery (in terms of overall mortality risk reduction) in the whole AS population was significant (HR: 0.22; 95% CI: 0.18-0.28; $p < 0.001$), with HG AS patients benefiting the most (HR: 0.17; 95% CI: 0.12-0.23; $p < 0.001$; 84% risk reduction) followed by LF/LG patients (HR: 0.25; 95% CI: 0.13-0.49; $p < 0.001$; 75% risk reduction) and finally NF/LG (HR: 0.29, 95% CI: 0.20-0.44; $p < 0.001$; 71% risk reduction). Progression of the mean gradient throughout follow-up was greater in low gradient groups: LF/LG and NF/LG compared to HG (LF/LG vs. HG: $p=0.022$; NF/LG vs. HG: $p=0.013$) with no significant differences between LF/LG and NF/LG ($p=0.426$). Although the AVA value in LF/LG group dropped more slowly throughout follow-up, no significant differences were observed between the LF/LG and HG groups ($p=0.452$), with this decrease being greater in the NF/LG group than in others (NF/LG vs. HG: $p = 0.007$; NF/LG vs. LF/LG: $p = 0.013$). LVEF progression did not differ significantly among groups (LF/LG vs. HG: $p = 0.353$; NF/LG vs. HG: $p = 0.626$, LF/LG vs. NF/LG: $p = 0.212$).

Conclusions: Paradoxical LF/LG AS is a rare entity that affects 10.5% of the population. The need for surgery/TAVI in the LF/LG group was lower than in the HG group and similar to NF/LG group, without significant differences in overall and cardiovascular mortality. All patients with significant AS benefited from aortic valve surgery in terms of overall mortality reduction, which was less beneficial in LF/LG AS compared to HG AS. Study of AVA and mean gradient progression revealed an intermediate pattern of LF/LG between the HG and NF/LG groups. Therefore, the findings of the present study conclude that LF/LG has an intermediate clinical profile between the HG and NF/HG groups. Multimodality imaging would be useful to confirm AS severity and study LV subclinical dysfunction, which may provide a better management of patients with LF/LG AS diagnosed by echocardiography.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Conceptos generales y epidemiología de la estenosis aórtica

La estenosis aórtica (EAo) es la enfermedad valvular más frecuente en los países desarrollados y su prevalencia aumenta con la edad. El espectro de la EAo se inicia con una lesión local endotelial a nivel de los velos aórticos que generará esclerosis y posteriormente calcificación, condicionando una disminución de su apertura valvular lentamente progresiva en la mayoría de los pacientes.(1,2) Un meta-análisis de *Coffey et al.* mostró una prevalencia de la esclerosis aórtica del 9% en pacientes de 54 años y del 42% a los 81 años, observando una ratio de progresión anual del 1,8-1,9% a EAo con repercusión clínica.(3) Otro meta-análisis reciente determinó una prevalencia estimada de EAo en la población ≥ 75 años del 12,4%, siendo la prevalencia de EAo severa del 3,4%.(4) Nuestro grupo analizó una muestra de 1068 individuos de ≥ 65 años y observó que un 45,4% de la muestra presentaba algún grado de engrosamiento o calcificación, del 73,5% en >85 años. La prevalencia de la EAo fue del 3% en la cohorte global y 7,4% en >85 años.(5)

La progresión de la EAo es variable pero se acepta que la velocidad máxima aórtica aumenta como media 0,1-0,3 m/s/año, el gradiente medio aumenta entre 3-10 mmHg/año y el AVA decrece 0,1 cm²/año.(6)

1.2. Patogénesis de la estenosis aórtica

1.2.1. Factores etiopatogénicos

Las causas etiológicas de la EAo incluyen la afectación congénita (habitualmente por válvula aórtica bicúspide o unicúspide), la degeneración con calcificación de los velos, la fusión comisural por fiebre reumática y raramente mecanismos secundarios a enfermedades sistémicas o efectos tóxicos de la radiación.

La causa más frecuente de EAo en los países desarrollados es la degenerativa. La calcificación valvular se asocia a factores clínicos como la aterosclerosis coronaria, edad avanzada, sexo masculino, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes, síndrome metabólico, y a valores elevados de lipoproteína de baja densidad del colesterol y de la lipoproteína (a).(7,8) También se ha documentado un riesgo incrementado de EAo

calcificada en los pacientes con irradiación mediastínica, insuficiencia renal, hipercolesterolemia familiar o alteración del metabolismo del calcio.(9) La calcificación valvular suele aparecer en válvulas trivalva aunque en el 60% de la población <70 años y en el 40% en la población ≥ 70 años que requieren recambio valvular aórtico por EAo severa se ha observado la presencia de una válvula aórtica bicúspide.(10) La enfermedad reumática es una causa infrecuente de EAo en los países desarrollados, pero su prevalencia es aún elevada en países en desarrollo. Llamativamente siempre que se presenta, se acompaña también de afectación reumática de la válvula mitral.

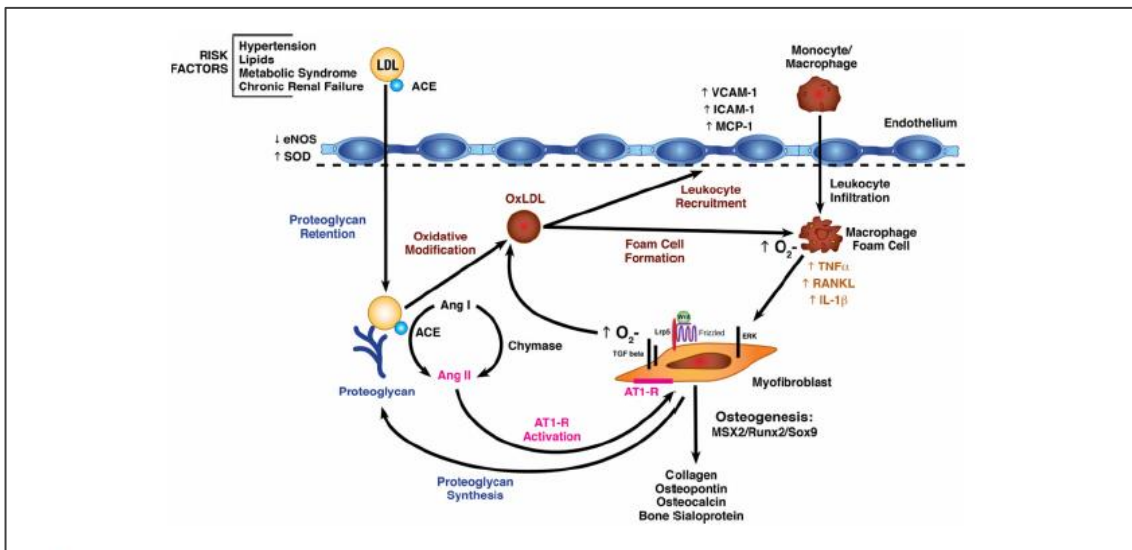
1.2.2. Factores moleculares

La válvula aórtica nativa está sometida a un conjunto de fuerzas mecánicas a lo largo de todo el ciclo cardiaco, incluyendo el estiramiento de los velos, fuerzas tangenciales de la sangre sobre los mismos, estrés de flexión y fuerzas de presión. Las fuerzas a las que se someten los velos varían espacialmente y temporalmente a lo largo del ciclo cardíaco y pueden alterarse significativamente debido a la enfermedad. Inicialmente se consideró que la EAo calcificada era una enfermedad pasiva asociada a la degeneración de los velos debida al envejecimiento. Sin embargo, múltiples estudios han demostrado que la calcificación de la válvula aórtica es un proceso complejo y dinámico que se produce como el resultado de procesos inflamatorios activos mediados por factores hemodinámicos, moleculares y genéticos.(11) La inflamación, fibrosis y calcificación distrófica, resultan en un engrosamiento de los velos, rigidez y calcificación nodular que limita la movilidad de los mismos. En la actualidad se está desarrollando un estudio multicéntrico que intenta determinar con PET-TC el proceso inflamatorio de la válvula aórtica en el proceso de progresión de la estenosis valvular.(12)

La enfermedad progresa del daño endotelial inicial secundario al estrés mecánico, a la penetración de los lípidos y acúmulo en las áreas de inflamación, seguido de fibrosis, engrosamiento de los velos y finalmente calcificación.(13–16) Los estímulos mecánicos sobre los velos aórticos generan disfunción endotelial y depósito de lipoproteínas de baja densidad oxidadas, que pueden desencadenar la infiltración de macrófagos y otras citoquinas, resultando en inflamación. Además, la estructura de tres capas de la matriz de los velos puede romperse debido a un desequilibrio en la expresión de las metaloproteinasas de la matriz, sus inhibidores, catepsinas, colágeno y elastina,

condicionando una matriz resultante más desorganizada y frágil. Con el tiempo, la expresión de proteínas relacionadas con la formación de hueso aumenta en la matriz extracelular de los velos y ello resulta en la diferenciación osteoblástica de las células intersticiales. Se supone que esta diferenciación osteogénica de las células de los velos se debe a múltiples vías de señalización que expresan RUNX2, osteoprotegerina, fosfatasa alcalina elevada, calcio sérico y niveles de fosfato, que son proteínas clave involucradas en el recambio óseo y la calcificación vascular (Figura 1).(16)

Figura 1. Vías de señalización de las lipoproteínas, estrés oxidativo y del sistema renina-angiotensina en la patogénesis de la EAo calcificada



Adaptado de *Rajamannan et al.*(16)

1.2.3. Factores genéticos

Varios estudios sugieren la presencia de un componente genético en el desarrollo de la EAo calcificada en válvulas trivalvas o bicúspides,(17,18) sin embargo, el patrón genético de la EAo calcificada aún está por dilucidar. Algunas mutaciones que alteran la función del NOTCH1, una variante genética asociada a la válvula aórtica bicúspide, podrían promover la mineralización de la válvula aórtica. Así pues, es posible que variantes genómicas que predisponen algunos individuos a desarrollar una válvula aórtica

bicúspide promuevan también la mineralización tardía, exacerbando así el riesgo de desarrollar una EAo calcificada.

1.3. Historia natural de la estenosis aórtica

La historia natural de la EAo se caracteriza por un periodo prolongado asintomático seguido de una reducción significativa del orificio valvular, culminando, frecuentemente, en una estenosis severa calcificada.

La evolución clínica de estos pacientes viene determinada por la presencia de síntomas, la severidad de la obstrucción valvular y la respuesta del ventrículo izquierdo a la sobrecarga de presión mantenida. En las fases iniciales, la poscarga aumentada que condiciona la EAo genera unos cambios adaptativos como la hipertrofia ventricular izquierda que ayuda a mantener el gasto cardiaco. Sin embargo, a medida que avanza la enfermedad y el ventrículo izquierdo no puede vencer la sobrecarga impuesta, aparecerá disfunción ventricular y desarrollo de insuficiencia cardiaca izquierda. Probablemente esta transición sea consecuencia de la fibrosis miocárdica difusa por un desbalance entre la isquemia miocárdica y la hipertrofia ventricular izquierda.

1.4. Hemodinámica de la estenosis aórtica

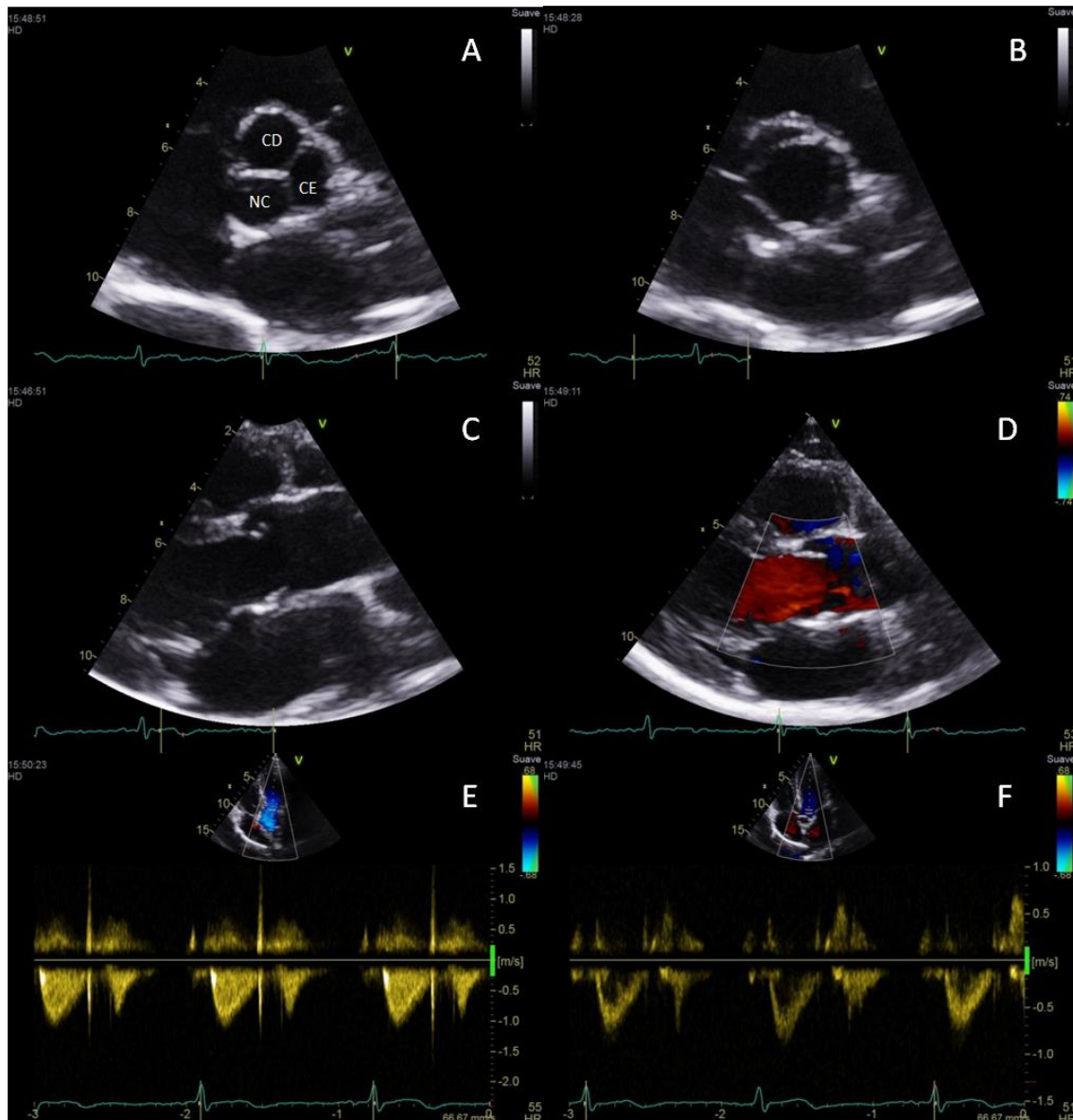
El flujo a través de la válvula aórtica es pulsátil y depende directamente de múltiples factores, entre los que se incluyen la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, la presión y distensibilidad aórtica, la movilidad de los velos y la geometría y el cronotropismo del VI. Cuando la presión ventricular supera la presión aórtica al inicio de la sístole ventricular, los velos aórticos se abren para permitir el paso del flujo a través de la válvula. El gasto cardíaco aumenta hasta la telesístole, a partir de la cual empezará a disminuir. El gradiente de presión (ΔP) y el flujo a través de la válvula varían a lo largo del ciclo cardíaco. En la EAo, esta variabilidad temporal o pulsatilidad puede jugar un papel clave en el diagnóstico de la enfermedad. El flujo a través de una válvula aórtica estenótica es similar al que se produce a través de un orificio convergente. El orificio valvular estrecho y la apertura restringida de los velos crean un embudo desde el punto de vista hemodinámico que causa la aceleración de la sangre a través de la válvula, desde

una velocidad baja (<1 m/s) en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) hasta la velocidad máxima (> 1 m/s) en la vena contracta del jet. El área formada por los bordes libres de la válvula aórtica se conoce como área de orificio geométrico de la válvula, mientras que el área del jet del flujo en la vena contracta se conoce como área de orificio efectivo. La diferencia de presión entre el TSVI y área del orificio efectivo se conoce como el gradiente de presión máxima (ΔP_{max}). La teoría de la mecánica de fluidos muestra que el área del orificio geométrico es siempre mayor o igual que el área del orificio efectivo (son iguales cuando el área del orificio geométrico y el TSVI son iguales).(19) La relación del área del orificio efectivo y el anatómico se conoce como coeficiente de contracción. El coeficiente de contracción depende de la forma tridimensional de los velos de la válvula, y es significativamente menor para las válvulas planas que para las válvulas de dos cúpulas abovedadas. Además, la vena contracta siempre se origina corriente abajo del orificio de la válvula. Así pues, el AVA anatómica y efectiva no son equivalentes desde un punto de vista fisiológico, siendo el AVA efectiva habitualmente más pequeña que el AVA anatómica por la contracción del flujo entre la estenosis anatómica y la vena contracta.

1.5. Cuantificación de la estenosis aórtica mediante ecocardiografía-Doppler

La ecocardiografía-Doppler es la técnica de elección para el diagnóstico y la evaluación de la EAo severa.(20,21) La válvula aórtica normal está formada por tres velos simétricos finos, con un área de apertura de 3-4 cm² y presenta un flujo transvalvular laminar con una velocidad máxima < 2 m/s (Figura 2). A medida que el AVA disminuye, el gradiente de presión entre el ventrículo y la aorta aumenta y así la velocidad del flujo a través de la válvula.

Figura 2. Ecocardiograma-Doppler de una válvula aórtica normal



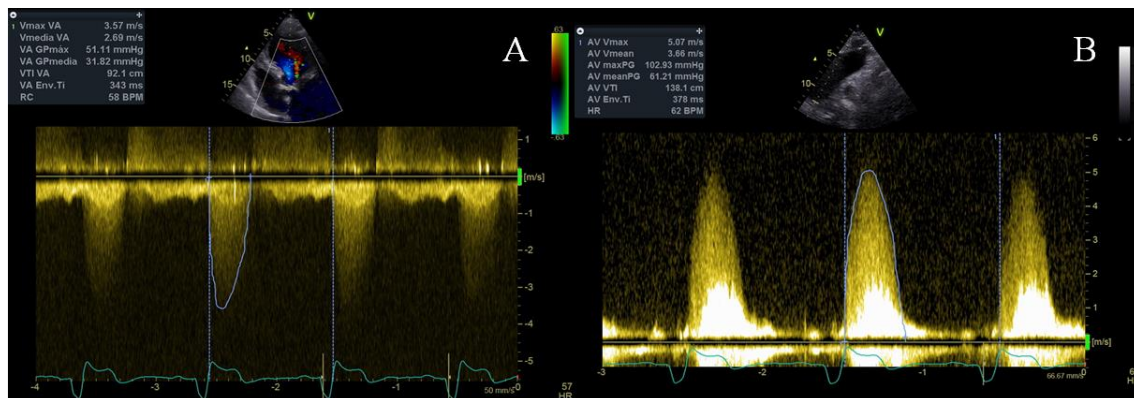
A) Válvula aórtica con 3 velos finos en diástole (*CD*, coronárico derecho; *CI*, coronárico izquierdo; *NC*, no coronárico) visualizada en un plano paraesternal transversal mediante ecocardiografía bidimensional; B) Válvula aórtica normal con máxima apertura en sístole; C) Válvula aórtica normal en plano paraesternal longitudinal con presencia de velos finos; D) Flujo transvalvular aórtico mediante Doppler color a través de una válvula normal; E) Señal Doppler laminar del flujo transvalvular aórtico en una válvula aórtica normal; F) Señal del Doppler pulsado a nivel del tracto de salida del ventrículo izquierdo en una válvula aórtica normal

Los siguientes parámetros permiten realizar el diagnóstico de EAO y cuantificar su severidad:

1.5.1. El pico de velocidad máxima

La velocidad máxima del flujo aórtico se obtiene mediante Doppler continuo en los planos apical 5 cámaras, apical 3 cámaras y paraesternal derecho. Se obtiene una curva de velocidad y el pico de velocidad máxima debe obtenerse en el margen externo del punto más alto de la señal. La vía paraesternal derecha debe explorarse de forma sistemática ya que hasta en un 50% de los casos permite obtener velocidades mayores que por vía apical, supraesternal o subcostal (Figura 3).(22)

Figura 3. Obtención de la velocidad máxima mediante Doppler continuo



A) Señal del flujo transvalvular aórtico obtenido por plano apical 5 cámaras (velocidad máxima transaórtica 3,5 m/s, gradiente medio transaórtico 32 mmHg); B) Señal del flujo transvalvular aórtico obtenido por plano paraesternal derecho en el mismo individuo con velocidades mayores (velocidad máxima transaórtica 5 m/s, gradiente medio transaórtico 61 mmHg)

1.5.2. Los gradientes de presión

Los gradientes de presión miden la diferencia de presión entre dos cavidades adyacentes y se obtienen de las velocidades aórticas mediante la ecuación de *Bernoulli* simplificada que se basa en el principio de conservación de la energía.

$$\text{Ecuación de Bernoulli: } \Delta P = 4 \times V^2$$

El cálculo de los gradientes deriva de los valores de la velocidad, por lo que el gradiente máximo, que deriva directamente de la velocidad máxima mediante la ecuación de *Bernoulli* y muestra la máxima diferencia de presión que existe entre la aorta y el ventrículo izquierdo, refleja el gradiente máximo instantáneo entre las presiones de ambas cavidades. El gradiente medio deriva de la media de los gradientes a través de la válvula aórtica durante toda la sístole y en comparación con el gradiente máximo tiene ciertas ventajas y siempre debería ser reportado. La obtención del gradiente medio se realiza trazando el borde externo de la curva de velocidad aórtica y el software de los equipos actuales proporciona el cálculo resultante de la media de todos los gradientes durante el periodo eyectivo de forma automática (Figura 4). El gradiente medio obtenido por Doppler muestra una excelente concordancia con el obtenido en hemodinámica.

$$\text{Gradiente medio (Doppler)} = 4 \sum^1 V^2 / n$$

En general y cuando el volumen eyectivo es normal, se ha observado una buena correlación entre los gradientes y la severidad de la EAO. No obstante, la mala alineación de el haz de ultrasonidos con el jet de EAO puede resultar en una infraestimación significativa de la velocidad y, por tanto, de los gradientes de presión. El grado de infraestimación es $\leq 5\%$ si el ángulo entre el haz de ultrasonidos y la válvula aórtica-aorta ascendente es inferior a 15° . Asimismo, otra de las principales limitaciones de este método es la dependencia del gasto cardiaco. Toda situación que aumente el gasto cardiaco (ejercicio, anemia, hipertiroidismo, presencia de corto-circuitos, insuficiencia aórtica significativa) aumenta la velocidad y los gradientes de presión, y por el contrario, las situaciones que implican un bajo gasto cardiaco (disfunción ventricular izquierda, sedación, hipovolemia, hipertensión arterial) los disminuyen. De hecho, la hipertensión arterial es una causa frecuente de infraestimación del gradiente transaórtico y por este motivo debería medirse de forma sistemática durante el estudio ecocardiográfico. En caso de que el paciente esté marcadamente hipertenso (tensión arterial > 150 mmHg) debería repetirse la exploración en situación de normotensión. La presencia de arritmia implica que el gradiente de presión o la integral velocidad tiempo de la curva varíe entre los diferentes latidos por lo que se recomienda realizar la media de 5-10 latidos para la cuantificación del gradiente. Asimismo, en caso de un ritmo irregular como la fibrilación

auricular o extrasistolia, debe evitarse el latido que va después de la diástole larga ya que en dicho latido el flujo está muy aumentado. Finalmente, y a pesar de que ello no tenga una clara relevancia en la práctica clínica, debe conocerse el fenómeno de recuperación de presiones. Según la teoría hidráulica, tras un cambio brusco en la geometría de un flujo, una parte de la energía del mismo se pierde al convertirse en calor. El paso de la sangre por un orificio estrecho (vena contracta) genera turbulencias, generando que una parte de la energía inicial se disipe en forma de calor y por lo tanto se pierda definitivamente tras la vena contracta. En pacientes con un diámetro de aorta ascendente inferior a 30 mm el gradiente entre la presión del TSVI y la vena contracta post-estenosis puede ser mayor que el real. Esto puede provocar una sobreestimación del gradiente valvular aórtico. En estos casos el gradiente máximo debería corregirse utilizando la ecuación:

$$\text{Fenómeno de recuperación de presiones} = 4 v^2 \times 2 \text{AVA} / \text{AA} \times (1 - \text{AVA}/\text{AA})$$

Siendo AVA el área valvular aórtica y AA el diámetro de la aorta ascendente.

Habitualmente este fenómeno puede tener una magnitud de unos 10 mmHg y no debería influir en la decisión clínica, pero sí debe considerarse en casos con aorta ascendente hipoplásica (15-30 mm).(23)

1.5.3. El área valvular aórtica

El cálculo del área valvular aórtica (AVA) ofrece una medida flujo-independiente y se basa en el principio de conservación de la masa que sostiene que el volumen eyectivo (VE) a través del TSVI pasa a través de un orificio estenótico (AVA); así pues, asumiendo que e AVA es circular el VE a nivel del orificio valvular es igual al VE a nivel del TSVI:

$$VE_{\text{TSVI}} = VE_{\text{Ao}}$$

$$A_{\text{TSVI}} \times V_{\text{TSVI}} = A_{\text{Ao}} \times V_{\text{Ao}}$$

$$\text{AVA (A}_{\text{Ao}}) = (A_{\text{TSVI}} \times V_{\text{TSVI}}) / V_{\text{Ao}}$$

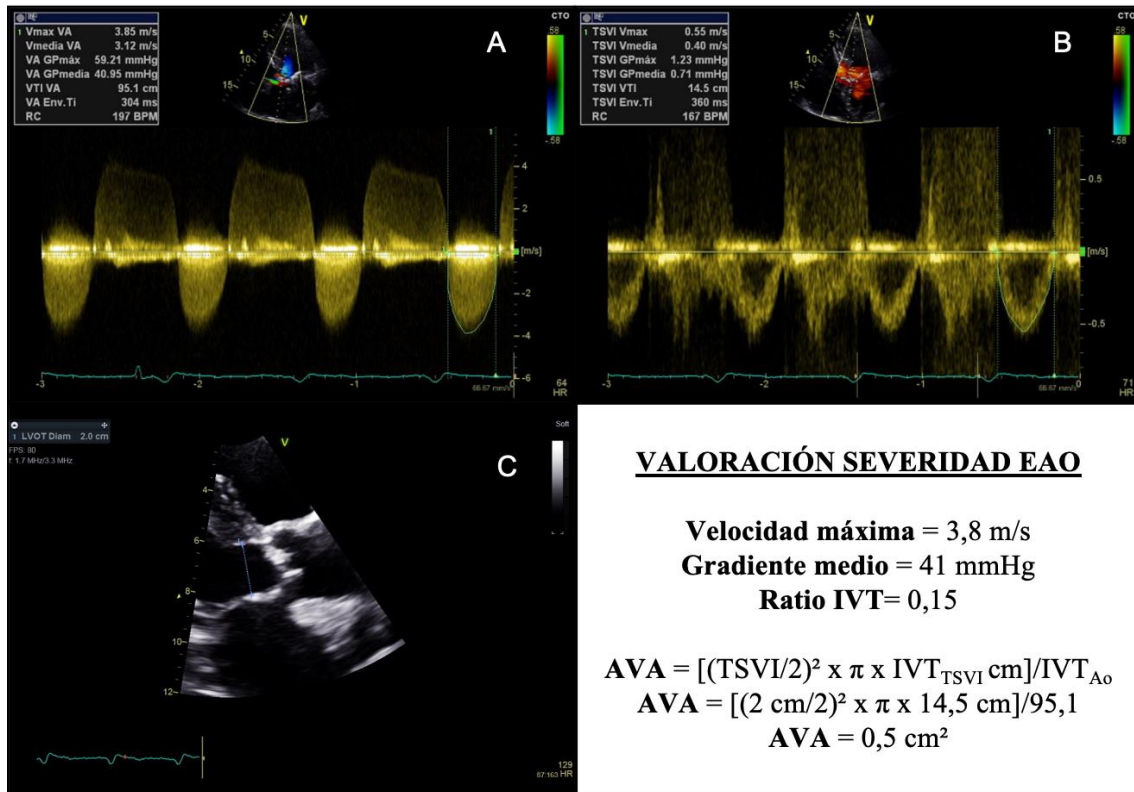
Para V_{TSVI} y V_{Ao} pueden utilizarse la velocidad máxima o con la integral velocidad tiempo (IVT) del flujo. La integral velocidad tiempo es la distancia que avanza la sangre en cada latido (expresado en cm). Así pues:

$$AVA = (A_{TSVI} \times IVT_{TSVI}) / IVT_{Ao} = [(\pi \times (\text{diámetro TSVI}/2)^2) \times IVT_{TSVI}] / IVT_{Aórtico}$$

Para el cálculo del AVA mediante la ecuación de continuidad son necesarios los siguientes parámetros:

- *Diámetro del TSVI.* Debe medirse en una visión ampliada del plano paraesternal longitudinal utilizando el zoom, a 5-10 mm del plano valvular, en mesosístole y de borde interno a borde interno del endocardio septal y el velo anterior mitral.
- *Integral velocidad tiempo (IVT) del TSVI* determinada por vía apical 5 cámaras retirando el volumen de muestra desde la válvula aórtica unos 5-10 mm hasta que no se registre la señal lineal de apertura de la válvula aórtica.
- *Velocidad del flujo aórtico o IVT* determinada con la misma señal obtenida de la curva de velocidad aórtica.

Figura 4. Cálculo de AVA mediante la ecuación de continuidad por ecocardiografía-Doppler



A) Obtención de gradiente máximo transvalvular aórtico en paciente con doble lesión aórtica; B) Integral velocidad-tiempo (IVT) a nivel del tracto de salida del ventrículo izquierdo con Doppler pulsado; C) Medición del diámetro del TSVI en un plano paraesternal largo. IVT: *integral velocidad-tiempo*

El cálculo del AVA tiene una serie de limitaciones que deben considerarse. La principal limitación es la medición del diámetro del TSVI. Esta es una fuente habitual de errores ya que la ecuación de continuidad asume que esta estructura es circular. Múltiples estudios contemporáneos realizados mediante TCMD y cardi resonancia magnética (CRM) han evidenciado que en un porcentaje significativo de los casos el TSVI tiene forma elíptica y el diámetro antero-posterior medido por ecocardiografía en el plano paraesternal longitudinal es el menor,(24–28) lo cual conlleva una infraestimación casi sistemática en el cálculo del AVA. Asimismo, múltiples estudios en la literatura han utilizado en lugar de esta medida el diámetro de anillo aórtico, aparentemente menos influenciado por la geometría del TSVI y que mantiene una morfología más circular. Sin embargo, un documento de consenso reciente sobre la valoración de EAO no proporciona una respuesta definitiva, pero subraya el hecho de que la medición del TSVI en el nivel

del anillo proporciona una mayor reproducibilidad de la medición y recomienda que el diámetro y el Doppler pulsado se obtengan en la misma localización anatómica.(29)

En presencia de un ritmo irregular o una arritmia la obtención simultánea de las señales de la IVT aórtica y del TSVI no es posible, por lo que es obligado, como en la cuantificación del gradiente en estos casos, hacer una media de al menos 5 latidos. En presencia de un gradiente dinámico intraventricular, el flujo a nivel del TSVI puede estar acelerado, presentando característicamente una mayor velocidad en telesístole, lo cual impide una correcta medición del volumen de flujo del TSVI y por lo tanto la imposibilidad de calcular el AVA.

La indexación por superficie corporal (SC) se aconseja en niños, adolescentes y adultos pequeños, cuando esta es $<1,5 \text{ m}^2$, la altura es $<135 \text{ cm}$ o el índice de masa corporal $< 22 \text{ Kg/m}^2$. Ajustar el AVA por la SC sigue siendo controvertido, en primer lugar, porque los algoritmos usados para definir el tamaño corporal no necesariamente deben mostrar el AVA real en pacientes obesos y porque el AVA no incrementa con la superficie corporal. Asimismo, esta práctica no ha mostrado aumentar la capacidad de predicción de eventos relacionados con la EAo en distintos estudios.(30–32)

1.5.4. Índice adimensional o relación de velocidades

La relación de velocidades o de IVT es un parámetro flujo-independiente que no requiere de la medición del diámetro del TSVI, una fuente de error frecuente. A pesar de no haberse validado en grandes estudios longitudinales, existe evidencia de que es un parámetro pronóstico útil cuando se utiliza de forma integrada en pacientes con función sistólica conservada.(33) El cálculo del índice adimensional se muestra a continuación:

$$\text{Relación de velocidades máximas} = V_{\text{TSVI}} / V_{\text{Aórtica}}$$

$$\text{Relación de IVT} = \text{IVT}_{\text{TSVI}} / \text{IVT}_{\text{Aórtica}}$$

En ausencia de EAo, la relación se aproximaría a 1. Una relación $<0,25$ corresponde a un 25% del AVA normal, por lo tanto, a una estenosis severa.

1.5.5. Relación tiempo de aceleración y tiempo de eyección ventricular

La morfología de la curva de flujo de la EAo varía en función de la severidad, presentado un pico sistólico máximo más tardío a mayor severidad de la estenosis, con una forma de la curva de velocidad más redondeada. Este es un parámetro poco dependiente del gasto cardiaco. Sin embargo, en un 30% de los casos no puede definirse correctamente el pico de velocidad máxima. El cálculo de la relación se muestra a continuación:

$$\text{Tac/TEVI} = \text{Tiempo de aceleración (Tac)/Tiempo de eyección ventricular (TEVI)}$$

Siendo Tac el tiempo entre el inicio de la eyección y el pico de velocidad máxima y TEVI el tiempo total de eyección ventricular. Una relación Tac/TEVI < 0,28 sugiere una EAo ligera y > 0,36 sugiere una EAo severa. La principal limitación de este parámetro es que los valores intermedios no discriminan si la EAo es ligera o severa.(34,35)

1.5.6. Impedancia válvulo-arterial

Este parámetro evalúa la poscarga a la que está sometido el ventrículo izquierdo derivada de la estenosis de la válvula aórtica y de la resistencia arterial.(36,37) Se obtiene mediante el cociente entre la presión sistólica del ventrículo izquierdo (resultante de la suma de la presión arterial sistólica y el gradiente medio valvular) y el volumen eyectivo indexado (VEi). Su importancia reside en que integra información del lecho vascular (que repercute en la evaluación de la EAo), tiene en cuenta la hipertensión arterial que es altamente prevalente en los pacientes con EAo y puede explicar la presencia de un flujo sistólico disminuido. Un valor de impedancia válvulo-arterial ≥ 5 mmHg/ml/m² sugiere una EAo severa.(36)

El cálculo de la impedancia válvulo-arterial (Zva) se realiza con la siguiente ecuación:

$$Z_{va} = (Gr Md + PAS)/VEi$$

Siendo Gr Md el gradiente medio transaórtico, PAS la presión arterial sistólica y VEi el volumen eyectivo indexado.

1.5.7. Planimetría del área valvular aórtica

La ecocardiografía bidimensional permite valorar el AVA anatómica en el plano transversal. No obstante, la calidad de imagen transtorácica suele ser insuficiente para realizar una adecuada planimetría. En este sentido la ecocardiografía transesofágica puede aportar mejor información, aunque la presencia de calcificación severa puede limitar la correcta delineación del orificio.(29,38) La ecocardiografía transesofágica tridimensional puede ser de ayuda, pero no se recomienda como técnica de primera elección para cuantificar la EAo.

1.5.8. Otros índices de severidad experimentales

Aunque existen otros índices de cuantificación de la severidad de la EAo como son el índice de pérdida de energía, la resistencia valvular aórtica y el área valvular proyectada a flujo normal, se trata de derivaciones matemáticas de valores de flujos y gradientes, restringidos a estudios experimentales. Una excepción es el índice de pérdida de energía (ELI), definido como $ELI = [EOA \times Aa / (Aa - EOA)] / BSA$, donde Aa es el área aórtica a nivel de la unión sinotubular y BSA es el área de superficie corporal. Este índice explica la recuperación de la presión en la aorta ascendente al incluir el tamaño aórtico ascendente en los cálculos y ha mostrado mejorar la predicción de eventos relacionados con la válvula aórtica(39,40) y en casos en que existen discrepancias en la evaluación de la severidad de la EAo.(41)

1.6. Técnicas de imagen complementarias para el diagnóstico de la estenosis aórtica

1.6.1. Ecocardiografía transesofágica

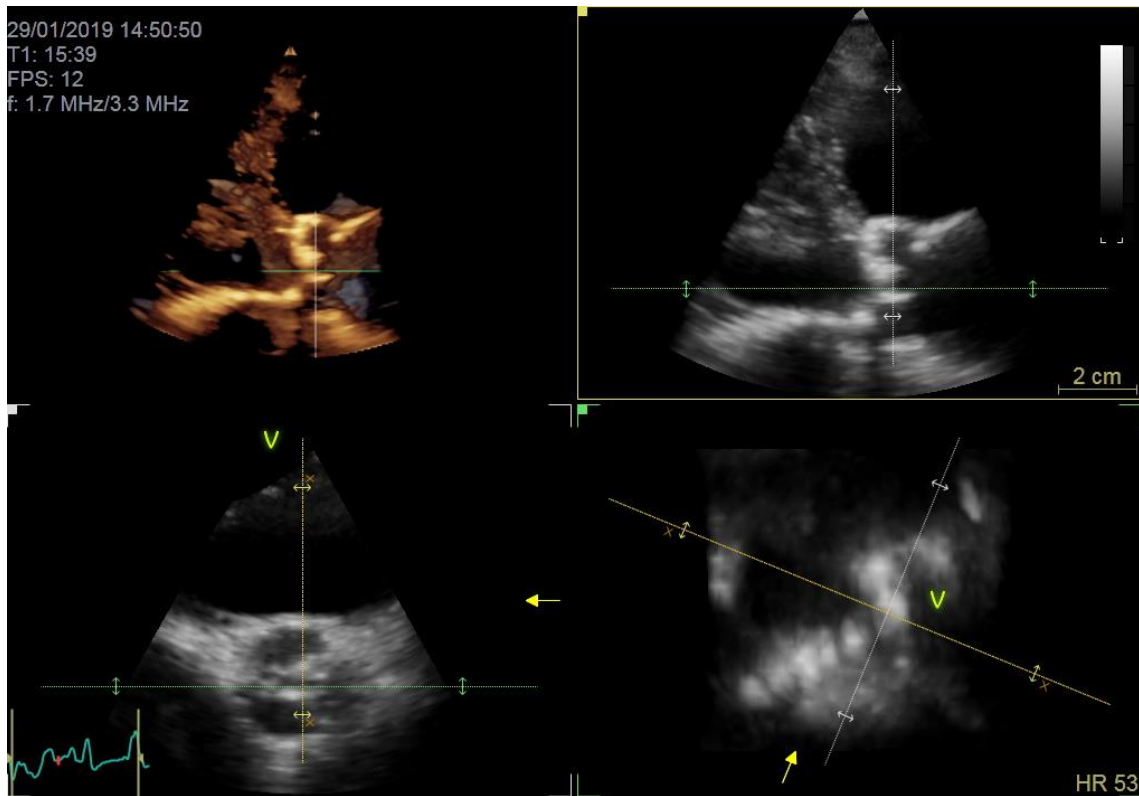
La resolución espacial más alta y la mejor calidad de imagen son las principales ventajas de la ecocardiografía transesofágica y ello la hace útil para calificar la gravedad de la EAo

en pacientes con ventana acústica transtorácica deficiente y en casos en que existe una discrepancia en el AVA obtenida mediante ecocardiografía transtorácica. Esta técnica permite medir el diámetro del TSVI y el AVA anatómica por planimetría mediante imagen bidimensional. La medición de la AVA efectiva también es posible utilizando la ecuación de continuidad siempre que se logre una buena alineación Doppler con la dirección del flujo desde la vista transgástrica. Este método está sujeto a algunas de las limitaciones comentadas previamente y que comparte con la ecocardiografía transtorácica y ha sido superada por la ecocardiografía tridimensional.

1.6.2. Ecocardiografía tridimensional

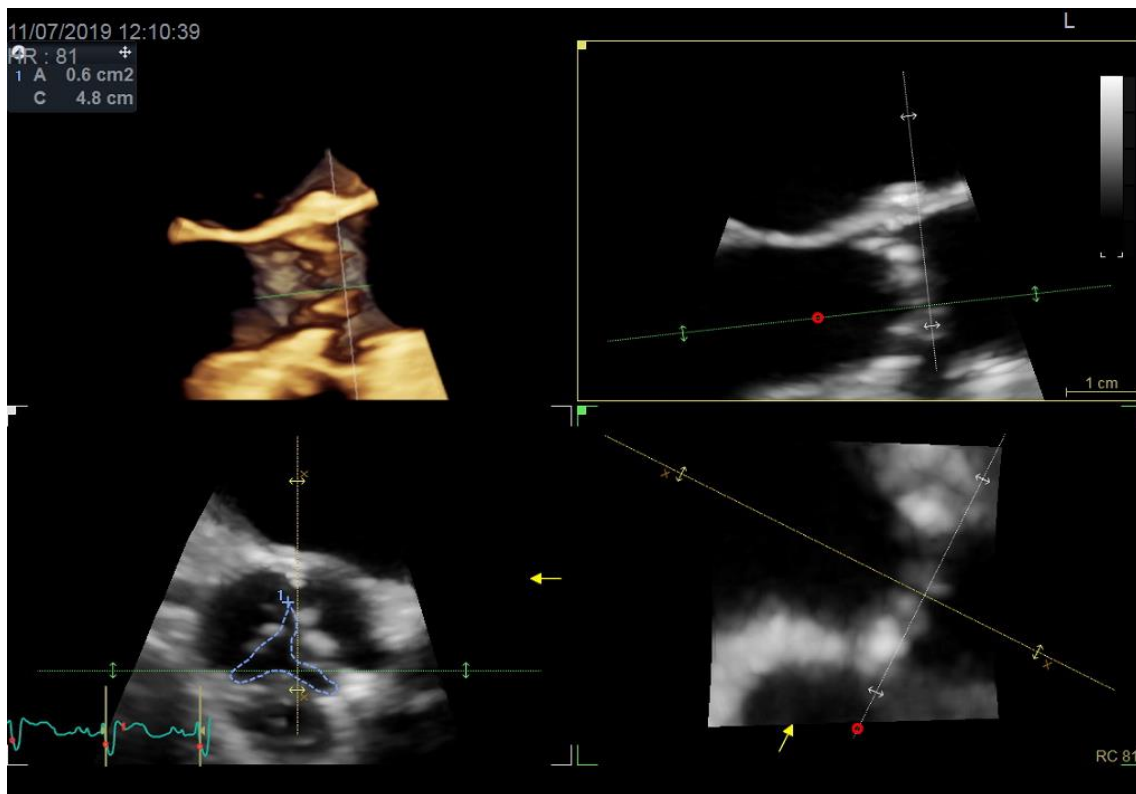
La ecocardiografía tridimensional (3D) puede ayudar a evaluar la gravedad de la EAo. La ecocardiografía transtorácica 3D tiene una resolución espacial más baja en comparación con el abordaje transesofágico 2D y su calidad es dependiente de la ventana acústica. El uso de esta técnica es más limitado, pero puede ser útil para medir el área del TSVI y el AVA por planimetría (Figura 5).

Figura 5. Valoración de la EAo mediante ecocardiografía transtorácica tridimensional



La ecocardiografía transesofágica 3D tiene una resolución espacial satisfactoria y puede ser útil para completar un estudio de ecocardiografía bidimensional no concluyente, aunque cabe destacar que la resolución latero-medial es menor que la del TCMD. Mediante ecocardiografía transesofágica 3D es posible obtener la planimetría del área valvular mediante el recorte de planos realizado a partir de un volumen tridimensional (Figura 6) u obtenerse el área del TSVI del mismo modo, aunque en válvulas severamente calcificadas y por las bases físicas de la técnica las imágenes obtenidas pueden no ser óptimas.

Figura 6. Estudio del AVA mediante ecocardiografía transesofágica tridimensional



Mediante la herramienta de reconstrucción multiplanar, a partir de un volumen tridimensional, puede valorarse el punto de mínima apertura de la válvula aórtica y trazar la planimetría de orificio anatómico

1.6.3. Test de esfuerzo y ecocardiografía de estrés

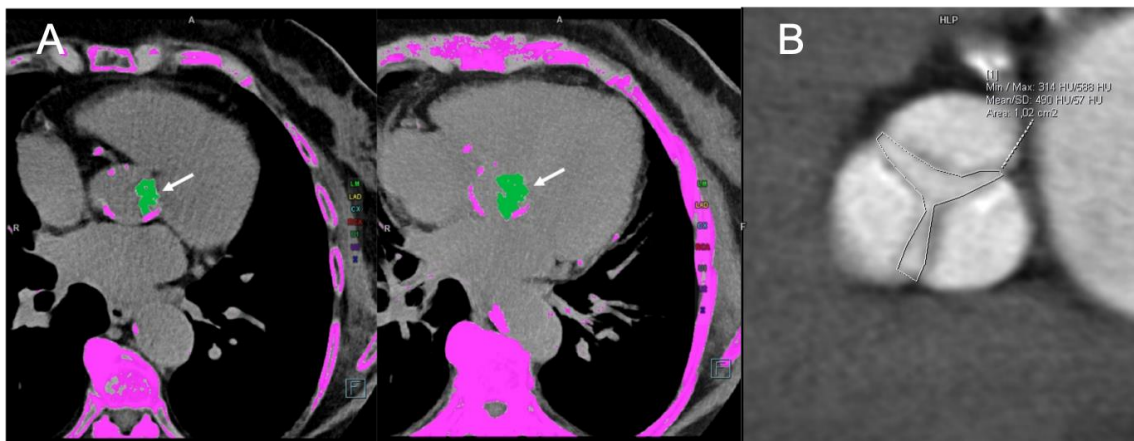
La ecocardiografía de estrés es útil para confirmar la severidad de la estenosis en pacientes con bajo flujo y bajo gradiente y fracción de eyección (FEVI) reducida y para identificar pacientes de alto riesgo en el caso de EAo asintomática grave. La ecocardiografía con dobutamina a baja dosis ($\leq 20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) se recomienda en pacientes con EAo de bajo flujo y bajo gradiente y FEVI deprimida. Se identifica una EAo severa cuando el gradiente medio es $\geq 40 \text{ mm Hg}$ y el AVA es $\leq 1 \text{ cm}^2$ en cualquier etapa. En pacientes sin reserva contráctil (ausencia de incremento de $> 20\%$ del volumen eyectivo), la severidad de la estenosis no puede determinarse ya que el aumento en el flujo no es suficiente para inducir ningún cambio en el AVA o el gradiente. En este caso deberán emplearse técnicas alternativas como la cuantificación valvular del calcio mediante TCMD.(20)

1.6.4. Tomografía computarizada multidetector

La TCMD ofrece un análisis anatómico de la válvula aórtica con una mayor resolución espacial y temporal en comparación con la ecocardiografía. El cálculo del AVA por planimetría mediante TCMD se ha correlacionado bien con el AVA por ecuación de continuidad mediante ecocardiografía transtorácica (42) y con el AVA por planimetría mediante ecocardiografía transesofágica (Figura 7B).(43) El cálculo del AVA por planimetría mediante TCMD ha demostrado que el AVA por planimetría es significativamente mayor mediante TCMD en comparación con el AVA por ecuación de continuidad.(44) También se ha demostrado que cuando se utiliza la planimetría del TSVI medida por TCMD para corregir la ecuación de continuidad los valores del AVA también son significativamente superiores en comparación con la ecuación de continuidad y en comparación con la planimetría mediante esta técnica.(45,46) La diferencia entre el AVA por ecuación de continuidad y el AVA por planimetría mediante TCMD ha demostrado ser de 0,1 cm² (47) y ello probablemente pueda ser explicado por el fenómeno de contracción del flujo. En casos con FEVI deprimida y ausencia de reserva contráctil el uso del score de calcio se recomienda para determinar el grado de severidad de la EAo.(20) Además, la TCMD proporciona la mejor evaluación de la calcificación de los velos aórticos y del anillo de entre todas las modalidades de imagen. Aunque la TCMD se utilizó inicialmente para detectar y cuantificar la calcificación en las arterias coronarias, su aplicabilidad para evaluar calcio valvular aórtico se demostró tempranamente.(48,49) En la TCMD las áreas de depósito de calcio pueden cuantificarse mediante el uso del método Agatston. Mediante esta técnica los focos de calcio se definen como áreas de ≥ 3 píxeles con atenuación > 130 unidades *Hounsfield* (Figura 7A). La métrica de interés es la puntuación de calcio que se mide multiplicando el área medida por un coeficiente de atenuación, y se expresa en Unidades Agatston (U.A.).(50) El score de calcio valvular ha demostrado una asociación estrecha con los parámetros ecocardiográficos que evalúan la severidad de la EAo y ofrece valores predictivos potentes sobre la progresión de la enfermedad.(51,52) El estudio de *Cueff et al.* mostró que una puntuación de calcio < 700 U.A. excluía la EAo severa con un alto valor predictivo negativo, mientras que una puntuación > 2000 U.A. sugería una EAo severa. Un umbral de 1651 U.A. proporcionó la mejor combinación de sensibilidad (80%) y especificidad (87%), particularmente en pacientes con FEVI deprimida.(53) *Clavel et al.*

identificaron los puntos de corte que diferenciaban la estenosis moderada de severa (2065 U.A. en hombres, 1274 U.A. en mujeres) y objetivaron que aportaban información pronóstica relevante.(54) *Pawade et al.* confirmaron unos puntos de corte similares en un estudio real a gran escala sugiriendo la integración de esta técnica en la práctica clínica habitual.(55) Cabe destacar que los puntos de corte para la cuantificación de calcio es diferente en los hombres (≥ 2000 U.A. o ≥ 480 U.A./cm²) en comparación con las mujeres (≥ 1200 U.A. o ≥ 290 U.A./cm²). Una explicación potencial para este hallazgo es que las mujeres tienen más tendencia a presentar fibrosis valvular que los hombres.(56) La fibrosis también puede contribuir a la estenosis valvular, pero a diferencia de la calcificación, no se detecta por la TCMD.

Figura 7. El uso del TCMD en el estudio de la válvula aórtica



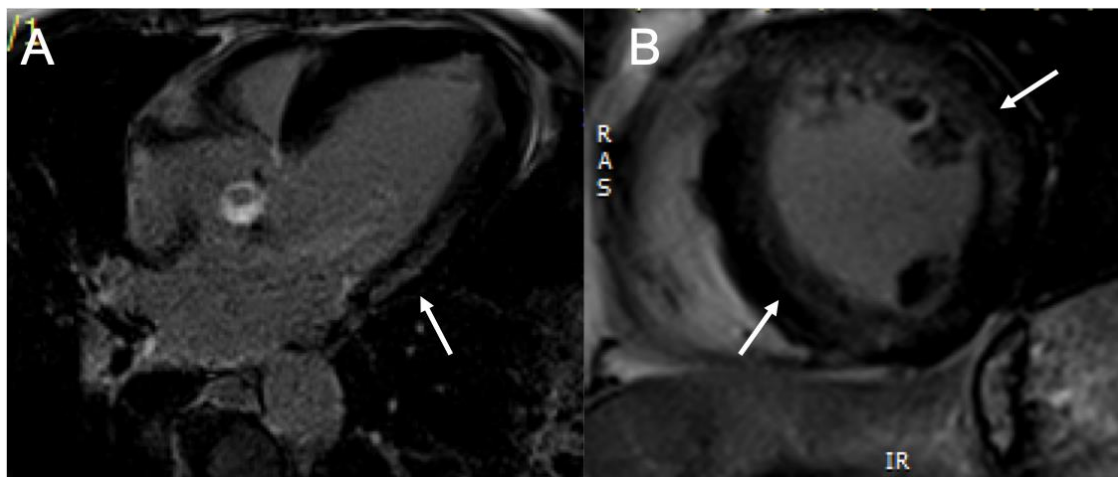
El uso del TCMD en el estudio de la válvula aórtica permite el cálculo del score de calcio en U.A. (A) y la valoración del AVA (B). Las flechas indican el calcio valvular.

1.6.5. Cardioresonancia magnética

El atractivo de la CRM reside en evitar la exposición a la radiación ionizante y en la capacidad de obtener mediciones anatómicas y hemodinámicas e información tridimensional completa de la válvula aórtica. De hecho, tanto el área valvular anatómica como el área valvular efectiva pueden medirse en este caso mediante una sola modalidad (Figura 8A). Además, la CRM no depende de la calidad de la ventana acústica para identificar con precisión los jets valvulares. Sin embargo, las desventajas inherentes de la

CRM incluyen la incapacidad de identificar con precisión la calcificación, los vacíos de señal debidos a la turbulencia del flujo en válvulas muy calcificadas, la frecuente infraestimación de las velocidades y de los gradientes en comparación con la ecocardiografía-Doppler, la resolución espacial más baja en comparación con la TC, los artefactos de imágenes debidos a los dispositivos implantados, el aumento de los tiempos de exploración y un coste mayor. A pesar de estas limitaciones, varios estudios han tratado de investigar el uso de CRM para valorar la gravedad de la EAo.(57–59) Asimismo, la CRM también tiene la capacidad de caracterizar el patrón y el volumen de la fibrosis miocárdica. El realce tardío con gadolinio proporciona una estimación del grado de fibrosis focal, que corresponde a la fibrosis de reemplazo. En la EAo, la fibrosis miocárdica es uno de los procesos principales que impulsan la descompensación del VI y la progresión de síntomas, la insuficiencia cardíaca y los eventos adversos relacionados con la válvula aórtica.(60,61) El mapeo T1 del volumen extracelular proporciona una estimación de la fibrosis difusa, que consiste, en gran parte, a la fibrosis intersticial reactiva y es más específica de las miocardiopatías por sobrecarga de presión. Algunos estudios han demostrado que la presencia de fibrosis miocárdica difusa se relaciona con la severidad de la EAo y es un predictor poderoso de eventos.(62,63)

Figura 8. El uso de la CRM en la evaluación de la severidad de la válvula aórtica



La CRM es útil en la evaluación de la severidad de la válvula aórtica para la evaluación de la repercusión de la estenosis sobre el VI mediante las secuencias de realce tardío con gadolinio. A) Presencia de realce tardío subendocárdico inferolateral (*flecha*) en paciente con EAo crítica sin enfermedad coronaria, B) Presencia de realce tardío subendocárdico inferolateral y anterior en el mismo paciente

1.6.6. Biomarcadores

Los péptidos natriuréticos son los biomarcadores más estudiados en el campo de la EAo. Se han correlacionado con la presencia de síntomas(64,65) y han demostrado predecir de forma independiente la aparición de eventos cardiovasculares mayores en esta población.(66,67) Asimismo, *Capoulade et al.* mostraron en un estudio de 211 pacientes con EAo asintomática que el valor del BNP en el pico de estrés incrementaba el valor pronóstico para predecir muerte o recambio valvular.(66)

1.7. Definición del grado de severidad de la estenosis aórtica

Las guías actuales de práctica clínica recomiendan clasificar la EAo teniendo en cuenta los parámetros de severidad mostrados en la Tabla 1.(20,29)

Tabla 1. Clasificación de la severidad de la EAo según las guías actuales de práctica clínica

	Esclerosis aórtica	EAo ligera	EAo moderada	EAo severa
Velocidad jet aórtico (m/s)	≤ 2,5	2,6 – 2,9	3,0– 4,0	> 4,0
Gradiente medio (mmHg)		< 20	20-40	> 40
AVA (cm ²)		> 1,5	1-1,5	< 1
AVA indexada (cm ² /m ²)		> 0,85	0,6 – 0,85	< 0,6
Ratio velocidades/IVT		> 0,5	0,25 – 0,5	< 0,25

AVA: área valvular aórtica; EAo: estenosis aórtica; IVT: integral velocidad-tiempo

A pesar de que el AVA se ha establecido como uno de los parámetros de referencia para determinar la severidad de la EAo, en la práctica clínica se recomienda utilizar un abordaje que integre distintos parámetros para evaluar la severidad de la misma, combinando datos del estudio Doppler, de la ecocardiografía bidimensional y de los datos clínicos, así como la presión arterial.(68)

Las guías actuales también recomiendan el uso del VE en la evaluación de severidad de la EAo. Los pacientes con un flujo sistólico bajo a través de la válvula aórtica ($VEi \leq 35$ ml/m²) pueden presentar una EAo severa solo con el AVA disminuida y sin velocidades o gradientes severamente aumentados. Se reconocen 4 tipos distintos de EAo severa según las guías actuales de práctica clínica (Figura 9):(20)

- EAo de elevado gradiente (EG) ($AVA < 1$ cm² y gradiente medio > 40 mmHg). En este caso se asume que la EAo es severa independientemente de la FEVI o el VEi.
- EAo de bajo flujo y bajo gradiente (BF/BG) con FEVI deprimida ($AVA < 1$ cm², gradiente medio < 40 mmHg, FEVI $< 50\%$ y $VEi \leq 35$ ml/m²). Se recomienda el uso de la ecocardiografía de estrés con dobutamina para distinguir entre una EAo severa real de una pseudoestenosis siempre y cuando exista reserva contráctil (aumento del $> 20\%$ del VEi).
- EAo BF/BG con FEVI normal ($AVA < 1$ cm², gradiente medio < 40 mmHg, FEVI $\geq 50\%$ y $VEi \leq 35$ ml/m²).
- EAo de flujo normal y bajo gradiente (NF/BG) ($AVA < 1$ cm², gradiente medio < 40 mmHg, FEVI $\geq 50\%$ y $VEi > 35$ ml/m²). En este escenario la mayoría de los pacientes presentan una EAo moderada según las guías de práctica clínica actuales.

Figura 9. Subclasificación de la EAo en función de las recomendaciones actuales por las guías de práctica clínica según en gradiente y el volumen eyectivo

<p style="text-align: center;">NF/BG AVA < 1 cm² GM < 40 mmHg VEi > 35 ml/m²</p>	<p style="text-align: center;">BF/BG FEVI $\geq 50\%$ AVA < 1 cm² GM < 40 mmHg VEi ≤ 35 ml/m²</p>	<p style="text-align: center;">EG AVA < 1 cm² GM > 40 mmHg</p>	<p style="text-align: center;">BF/BG FEVI $< 50\%$ AVA < 1 cm² GM < 40 mmHg VEi ≤ 35 ml/m²</p>
--	--	--	--

AVA: área valvular aórtica; BF/BG: bajo flujo bajo gradiente; EG: elevado gradiente; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GM: gradiente medio transaórtico; NF/BG: flujo normal bajo gradiente, VEi: volumen eyectivo indexado

1.8. Conocimiento actual sobre estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente con fracción de eyección normal

Un elevado porcentaje de los pacientes que son diagnosticados de una EAo severa con FEVI normal presentan datos discordantes, siendo el más común la presencia de un AVA pequeña ($<1 \text{ cm}^2$) con un gradiente disminuido ($<40 \text{ mm Hg}$) que podrían sugerir un menor grado de severidad. Este patrón de clasificación discordante, denominado EAo BF/BG cuando se acompaña de un VEi disminuido, plantea desafíos e incertidumbres sobre la gravedad real de la enfermedad y la toma de decisiones terapéuticas apropiadas. En los últimos 10 años múltiples estudios han tenido como objetivo común dilucidar la repercusión clínica real de esta enfermedad.

La prevalencia de la EAo BF/BG varía ampliamente en las distintas series publicadas (3-24%).(60,69–76) Descrita por primera vez en 2007 por *Hachicha et al.*, se mostró como una entidad frecuente (35%) en una población de pacientes con EAo y fracción de eyección normal (FEVI $\geq 50\%$). En comparación con los pacientes que tenían un flujo sistólico normal, los pacientes con VEi bajo ($\leq 35 \text{ ml/m}^2$) eran más frecuentemente mujeres, con volúmenes ventriculares menores, FEVI más baja, mayor impedancia válvulo-arterial y tenían una menor supervivencia a tres años de seguimiento (76% vs. 86%, $p=0,006$).⁽⁷⁰⁾ Los factores que se relacionaron con la mortalidad global fueron la edad, la impedancia válvulo-arterial y el manejo conservador. No se observaron diferencias en la mortalidad cardiovascular. Los autores consideraron que probablemente se trataba de un estadio más avanzado de la enfermedad, caracterizado por una disfunción miocárdica intrínseca y parámetros de poscarga más aumentados.

Jander et al. en 2011 publicaron los resultados de un sub-estudio del ensayo clínico multicéntrico SEAS (*Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*) de 1525 pacientes asintomáticos en que se analizó la progresión clínica y el impacto pronóstico de la EAo BF/BG en comparación con la EAo moderada. Tras de un seguimiento de 3,8 años no se observaron diferencias significativas en los eventos relacionados con la válvula aórtica, cardiovasculares o muerte cardiovascular y tampoco se encontraron diferencias significativas cuando se compararon los pacientes con VE disminuido y normal.⁽⁷⁷⁾ La peculiaridad de este estudio es que no incluyó únicamente pacientes con un VE disminuido y el valor umbral de la FEVI se situó en 55% a diferencia de la mayoría de los estudios que valoran el pronóstico de esta entidad. La clasificación actual

recomendada por las guías de práctica clínica en 4 grupos en función del gradiente y el VE(20) se evaluó por primera vez en el estudio de *Lancellotti et al.*, en que se valoraron de forma prospectiva 150 pacientes con EAo asintomática, FEVI normal y test de esfuerzo negativo.(71) Se valoró el pronóstico de los 4 patrones de EAo: EG y flujo normal, EG y bajo flujo, NF/BG y BF/BG. El patrón BF/BG se objetivó únicamente en el 7% de la cohorte. Tras un tiempo medio de seguimiento de 27 meses el grupo que presentó una menor probabilidad de eventos cardíacos fue el grupo NF/BG, seguido de los grupos de elevado gradiente, siendo el grupo BF/BG el que presentó un peor pronóstico. En el análisis multivariado mostraron ser factores predictores de eventos la velocidad máxima aórtica, el volumen telediastólico, el área de la aurícula izquierda y la nueva clasificación propuesta de 4 grupos. Asimismo, el bajo flujo *per se* fue un factor predictor independiente de eventos.

Otros estudios han demostrado que, independientemente de la cirugía, la EAo BF/BG tiene un peor pronóstico que la EAO moderada o la EAO severa de elevado gradiente. *Clavel et al.* mostraron que los pacientes con EAo BF/BG tenían 1,7 más probabilidades de muerte global y 2,09 más probabilidades de muerte cardiovascular que los pacientes con EAo moderada o severa de elevado gradiente.(78) De hecho, en este estudio, la cirugía de remplazo valvular aórtico se asoció con una mayor supervivencia tanto en el grupo de EAo de elevado gradiente como la EAo BF/BG. Las principales limitaciones de este estudio fueron que no describieron las indicaciones de remplazo valvular ni se analizaron los resultados del grupo NF/BG. El beneficio de la intervención valvular(72,79) o TAVI(73) en la población BF/BG ha sido valorado en otros estudios mostrando un beneficio en comparación con el manejo conservador. Aun así, a pesar del beneficio de un tratamiento más agresivo, algunos autores apuntan a un peor pronóstico de esta enfermedad independientemente de la cirugía. *Parikh et al.* evaluaron una cohorte de 875 pacientes con EAO severa e indicación de cirugía y comprobaron que la supervivencia tras la cirugía era menor en la EAo BF/BG que en la EAO de elevado gradiente.(80) Un estudio relativamente reciente realizado en nuestro medio mostró una elevada prevalencia de la EAo BF/BG (21,3%) y observó una menor supervivencia libre de eventos (mortalidad cardiovascular e ingreso hospitalario) en estos pacientes en comparación con la EAo de elevado gradiente ($p=0,002$), detectando también que la cirugía de remplazo valvular aórtico fue menor en este grupo.(69)

A pesar de que, en un inicio y tal y como se ha expuesto, la mayoría de los estudios apuntaron a un peor pronóstico de esta entidad, distintos estudios posteriores mostraron resultados opuestos. *Maes et al.* evaluaron 349 pacientes con EAo y objetivaron que el grupo BF/BG, independientemente de los síntomas, tenía una mejor supervivencia que la EAo de elevado gradiente y presentaba un incremento significativo del gradiente medio al final del seguimiento, considerando los autores que probablemente se trataba de una entidad más benigna.(81) Asimismo, la teoría inicialmente propuesta sobre que la EAo BF/BG era un estadio más avanzado de la enfermedad, con un remodelado ventricular más pronunciado y mayor grado de fibrosis en comparación con la EAo de elevado gradiente, fue puesta en duda por el estudio de *Barone-Rochette*. Se demostró mediante CRM que el AVA por planimetría en estos pacientes era mayor, la masa ventricular indexada era menor y presentaban el mismo grado de fibrosis focal que los pacientes con elevado gradiente.(60) Estudios mediante TCMD, CRM y ecocardiografía transesofágica tridimensional demostraron que mediante la optimización de la medida del área del TSVI mediante estas técnicas se conseguía reclasificar hasta un 23-43% de los pacientes de EAo BF/BG a moderada.(27,28,82) *Tribouilloy et al.* determinaron en un estudio de 809 pacientes con EAo y FEVI normal que bajo tratamiento médico los pacientes con elevado gradiente tenían un mayor riesgo de mortalidad en comparación con los pacientes con EAo leve-moderada (HR 1,47; 95% IC: 1,03-2,07), sin objetivarse que esto fuera así en los pacientes con EAo BF/BG (HR 0,88; 95% IC: 0,53-1,48). A 3 años de seguimiento, el riesgo de mortalidad de los BF/BG se asimiló al riesgo de los pacientes con EAo leve-moderada (HR 0,96; 95% IC: 0,58-1,53). De hecho, el efecto protector del recambio valvular se confirmó únicamente en el grupo de elevado gradiente (HR 0,29; 95% IC: 0,18-0,46) y no se observó en el grupo BF/BG (HR 0,75; 95% IC: 0,14-4,05).(76) Resultados similares fueron los que mostró un estudio comunitario belga en pacientes \geq 80 años en que se observó que a pesar de ser más prevalente la EAo BF/BG en esta comunidad, el mayor determinante de mortalidad fue tener una EAo de elevado gradiente, observando un comportamiento de la EAo BF/BG similar al de la moderada.(83) Otros estudios han mostrado un comportamiento de la EAo BF/BG más cercano a la EAo moderada.(84) Un meta-análisis que incluyó 9 estudios y 3065 pacientes no halló diferencias significativas en la mortalidad entre los grupos de EAo de elevado gradiente y BF/BG (RR 1,09; 95% IC 0,83-1,38; $p = 0,60$), presentando los pacientes con EAo NF/BG una menor mortalidad que la EAo de elevado gradiente (RR 0,64; 95% IC 0,47-0,86; $p = 0,004$). El grupo BF/BG en comparación con el grupo NF/BG sí presentó una

mayor mortalidad (RR 1,62; 95% IC: 1,15-2,28; $p = 0,006$). Aun así, los análisis mostraron un grado de heterogeneidad moderada-severa por lo que los datos deberían ser interpretados con cautela.(85) Otro meta-análisis reciente que incluyó 9737 pacientes evaluó el papel del recambio valvular en los pacientes con EAo y concluyó que este era más efectivo en los pacientes con de elevado gradiente y flujo normal (RR_{RVA}/RR_{sinRVA} : 0,43; 95% IC: 0,22-0,82) y menos en la EAo BF/BG (RR_{RVA}/RR_{sinRVA} : 1,19; 95% IC: 0,74-1,94).(86)

La situación de bajo flujo *per se* ha mostrado ser un indicador de mal pronóstico en los pacientes con EAo.(71,73–75,78,87–90) A pesar de su uso generalizado, el punto de corte del VEi derivado del Doppler en $< 35 \text{ ml/m}^2$ se ha establecido de forma arbitraria y la información sobre los valores de referencia en individuos sanos es escasa. *Chin et al.* reportaron que en individuos sanos el VE medio fue 70 ml y el VEi medio 38 ml/m^2 .(82) En un estudio poblacional longitudinal de 2524 individuos libres de enfermedad cardiovascular el VEi fue 39 ml/m^2 y el 31% tuvieron VEi $< 35 \text{ ml/m}^2$.(91) En una población sana de 584 varones el VEi medio fue 38 ml/m^2 .(92) Un estudio reciente de *Rusinaru et al.* con una población de control de 1645 individuos con ecocardiogramas normales, demostró una mediana del VEi de $37,3 \text{ ml/m}^2$ (32,0–43,8) y una mediana del VE de 70 ml (58,4–83,3).(87) Asimismo, al menos el 40% de estos individuos tuvieron un VEi $< 35 \text{ ml/m}^2$, demostrando que el estado de bajo flujo derivado del Doppler que se define en la actualidad aparece de forma frecuente en la población normal. En este mismo estudio se evaluaron 1450 pacientes consecutivos con EAo severa y FEVI normal y determinaron que un VEi $< 30 \text{ ml/m}^2$ se asoció a un peor pronóstico en comparación con un VEi $30\text{-}35 \text{ ml/m}^2$ y VEi $> 35 \text{ ml/m}^2$, sugiriendo que un punto de corte menor (30 ml/m^2) clasificaría mejor los pacientes en riesgo.(87) El VEi disminuido se ha asociado también a una mayor prevalencia de fibrilación auricular y a la insuficiencia cardiaca. La fibrilación auricular puede contribuir al bajo flujo mediante la reducción del llenado diastólico y la pérdida de la contribución auricular sistólica, así como a un incremento de la activación neurohormonal.

A pesar de que la mayoría de estudios distinguen el VEi disminuido como un factor de riesgo para la EAo hay algunos estudios que no lo han corroborado.(31,76,77,93) Así como el cálculo del AVA tiene múltiples limitaciones, deben aplicarse también al cálculo

del VE mediante la técnica Doppler. El principal inconveniente del método es que requiere para su cálculo el diámetro del TSVI. Como ya se ha expuesto ampliamente en apartados previos, dada la infraestimación sistemática en su medición, algunos de los estudios previamente descritos utilizaron como diámetro del TSVI el diámetro del anillo aórtico.(82) Por otro lado, el cálculo de la integral velocidad-tiempo del TSVI también está sujeto a errores de medición y tiene también limitaciones. *Evangelista et al.* demostraron que la integral velocidad tiempo se relaciona con la frecuencia cardiaca y decrece su valor de forma marcada a partir de los 60 años.(94) Asimismo, determinaron que el área del anillo valvular aórtica puede estar influenciada por la altura y el peso.(95) Un estudio del mismo grupo demostró que el cálculo del índice cardiaco usando la ecocardiografía-Doppler con la misma metodología establecida para la determinación del VE en la ecuación de continuidad se infraestimaba de forma sistemática en comparación con el método de termodilución ($-28 \pm 13\%$, $p < 0,01$). Del mismo modo, cuando se utilizaba la integral velocidad-tiempo del TSVI para el cálculo del índice cardiaco mejoraba la correlación con el método de termodilución en comparación con el uso del área del anillo aórtico en la ecuación.(96)

1.9. Parámetros ecocardiográficos con relevancia pronóstica en la estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente

Estudios clásicos demostraron que la mortalidad en la EAo asintomática se relacionaba con la velocidad máxima y la calcificación aórtica.(6,97–99) El AVA, la FEVI(72,90) y el índice adimensional(33) también se han relacionado con la mortalidad en los pacientes con EAo severa y FEVI normal. *Capoulade et al.* mostraron en un estudio de 1065 pacientes consecutivos con EAo y FEVI normal que los parámetros que se relacionaron de forma más potente con los eventos relacionados con la válvula aórtica fueron parámetros de severidad de la EAo (velocidad máxima, gradiente medio y AVA), en cambio los factores que se relacionaron con la mortalidad fueron la FEVI y el VEi independientemente de la presencia de síntomas.(89) Estudios de pacientes con EAo BF/BG han demostrado que también algunos de estos parámetros como el gradiente medio o la velocidad máxima son útiles para clasificar el riesgo en esta población.(71,78) El estudio de *Jander et al.* mostró que el gradiente medio era el predictor de eventos aórticos y mortalidad más potente seguido del índice adimensional. De hecho, el ajuste

del AVA con el índice adimensional aumentó su capacidad de predicción de eventos aórticos en esta población en un 36%.(93) La FEVI y la impedancia válvulo-arterial también se han asociado con el pronóstico en estos pacientes.(70,78) Un gran registro poblacional japonés de 1309 pacientes con EAo asintomática severa y FEVI $\geq 50\%$ mostró que a menor AVA mayor era el riesgo de presentar eventos relacionados con la válvula aórtica o hospitalización por insuficiencia cardíaca, siendo el AVA $\leq 0,6 \text{ cm}^2$ el mejor marcador para identificar los pacientes de riesgo que podrían beneficiarse de una cirugía precoz.(100)

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La EAo degenerativa es la enfermedad valvular más predominante en los países desarrollados y debido al envejecimiento poblacional amenaza con ser una auténtica epidemia en las próximas décadas. La EAo BF/BG (bajo flujo y bajo gradiente) es una entidad frecuente(60,69–76) con un pronóstico aun no bien conocido. Los estudios iniciales iban a favor de que se tratara de una entidad con un peor pronóstico que la EAo severa con elevado gradiente y, por lo tanto, que podría beneficiarse de un tratamiento quirúrgico o percutáneo tan o más precoz que en la EAo severa con elevado gradiente.(70–74,78,88,90) A pesar de esto, distintos estudios e incluso meta-análisis más recientes ponen en duda estos resultados, considerando que probablemente se trate, una vez excluidos errores de medición, de una forma intermedia entre la EAo moderada y la severa.(76,77,81,83–86) Aun así, las guías de práctica clínica actuales consideran que ante la presencia de síntomas y habiendo excluido errores en la valoración de su severidad, la EAo BF/BG debería intervenirse.(29) Teniendo en cuenta la elevada prevalencia de esta enfermedad y el envejecimiento poblacional, esta actitud intervencionista podría tener un gran impacto socio-económico. Es por ello que en el presente estudio se planteó profundizar en el pronóstico de esta entidad con datos más recientes, a gran escala y en nuestro entorno.

El segundo motivo que justifica el presente estudio es avanzar en el conocimiento mediante la ecocardiografía de la EAo BF/BG. La ecocardiografía es la técnica de referencia para el diagnóstico y la cuantificación de las valvulopatías en general y en la EAo. A pesar de que existen otras técnicas de imagen (TCMD, CRM o ecocardiografía 3D) que pueden aportar información complementaria, la ecocardiografía es la técnica más frecuentemente utilizada en la primera valoración de estos pacientes y por lo tanto será importante definir el significado de los subgrupos de EAo severa con fracción de eyección normal.

En tercer lugar, a pesar de que algunos estudios han considerado que probablemente se trate de una forma avanzada de EAo con una disfunción miocárdica intrínseca o en un estadio previo a la disfunción ventricular, no existe evidencia en la literatura más que simples reportes puntuales sobre la evolución natural clínica y ecocardiográfica de esta entidad a lo largo del tiempo.(81,101)

Así pues, las disparidades en la prevalencia de EAo BF/BG, el desconocimiento del pronóstico real de la entidad, la necesidad de detectar parámetros ecocardiográficos que permitan definir la población de riesgo más aumentado y la falta de datos sobre su evolución natural, justifican el estudio de la EAo BF/BG en nuestro medio.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

3.1. Hipótesis

La EAo BF/BG es una entidad que incluye diferentes grados de severidad dentro del espectro moderado-severo de la enfermedad. Esta heterogeneidad puede ser consecuencia de errores de medida, de disfunción diastólica y/o la presencia de disfunción miocárdica subclínica por un aumento de la poscarga. De forma global, la EAo BF/BG presentaría un riesgo igual o menor de mortalidad o eventos relacionados con la válvula aórtica que la EAo de elevado gradiente. La ecocardiografía puede permitir detectar factores que identifiquen los pacientes con un riesgo de eventos aumentado.

3.2. Objetivos

3.2.1. Objetivo principal

Determinar el riesgo de eventos cardiovasculares mayores como mortalidad y/o necesidad de cirugía/TAVI en un seguimiento a medio-largo plazo en los pacientes con EAo severa ($AVA < 1,0 \text{ cm}^2$) y fracción de eyección conservada con BF/BG en comparación con los que presentan flujo normal y bajo gradiente (NF/BG) y los de elevado gradiente (EG).

3.2.2. Objetivos secundarios

- Determinar la prevalencia de la EAo BF/BG en una muestra de pacientes con EAo severa ($AVA < 1,0 \text{ cm}^2$) y FEVI conservada en hospitales terciarios de España.
- Definir que variables clínicas y ecocardiográficas aportan información relevante en la caracterización de la severidad y pronóstico de la EAo BF/BG.
- Evaluar el efecto protector de la cirugía de recambio valvular aórtico o TAVI en los pacientes con EAo BF/BG.
- Valorar la evolución natural de las principales variables ecocardiográficas de cuantificación de la EAo en los pacientes con EAo severa BF/BG en comparación con el grupo EG y NF/BG.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Población a estudio

Se trata de un estudio observacional longitudinal retrospectivo de pacientes diagnosticados entre 2008 y 2016 de EAo severa (AVA $<1,0$ cm²) con fracción de eyección $\geq 50\%$ provenientes de 14 hospitales terciarios de ámbito nacional.

Se incluyeron consecutivamente todos los pacientes que cumplían los siguientes criterios de inclusión: la presencia de una EAo severa con un AVA por ecuación de continuidad <1 cm² en el ecocardiograma-Doppler, FEVI calculada por método de Simpson $\geq 50\%$, disponer de acceso a la historia clínica del paciente (mediante historia clínica del centro) y un mínimo de 3 años de seguimiento (no se excluyeron los pacientes que fallecieron durante este intervalo de seguimiento). Se requería una ecocardiografía basal diagnóstica de todos los pacientes y una ecocardiografía al final de seguimiento o pre-cirugía/TAVI en aquellos que fueron intervenidos. Los criterios de exclusión fueron: edad < 18 años, fibrilación auricular o ritmo de marcapasos, insuficiencia aórtica mayor que ligera, presencia de otras valvulopatías que fueran de mayor grado que ligeras, presencia de gradiente dinámico en el tracto de salida del ventrículo izquierdo que superase una velocidad mayor de 1 m/s, cirugía cardíaca previa, ventana ecocardiográfica subóptima, mal control de la tensión arterial (definido como hipertensión arterial que no pueda reducirse por debajo de 140/90 mmHg a pesar de la utilización de tres fármacos antihipertensivos, a dosis y combinaciones adecuadas), comorbilidades en el momento basal que pudieran ocasionar por sí mismas una alteración del grado funcional o pronóstico (p. ej. EPOC grave). No se consideró criterio de exclusión la presencia de síntomas que no condicionara indicación de tratamiento quirúrgico /TAVI.

Se obtuvo la aprobación para la realización del estudio del Comité Ético del Hospital Vall d'Hebron (PR(AG)60/2018). El protocolo del estudio se ajustó a las pautas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 como se refleja en la aprobación previa del comité ético de la organización. El consentimiento informado no se obtuvo por la naturaleza retrospectiva del estudio y para la protección de datos personales los datos fueron tratados y analizados mediante codificación.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Ecocardiograma basal con AVA por ecuación de continuidad $< 1 \text{ cm}^2$ y FEVI $\geq 50\%$	Edad < 18 años
Seguimiento clínico mínimo 3 años	Fibrilación auricular o ritmo marcapasos
Ecocardiograma completo basal y de seguimiento	Insuficiencia aórtica $>$ grado ligero en el momento basal
	Otras valvulopatías $>$ grado ligero en el momento basal
	Gradiente dinámico en TSVI
	Ventana ecocardiográfica subóptima
	Cirugía cardíaca previa
	Tensión arterial mal controlada
	Comorbilidades graves que alteren el grado funcional o pronóstico

AVA: área valvular aórtica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo

4.2. Datos clínicos y demográficos

4.2.1. Datos basales

Se recogieron datos basales clínicos y demográficos. Se definió la presencia de enfermedad coronaria cuando el paciente tenía historia de infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST, se había documentado isquemia significativa en un test de isquemia o se había diagnosticado la presencia de enfermedad coronaria mediante cateterismo cardíaco o TC. Se definió la presencia de síntomas basales cuando la situación funcional de la *New York Heart Association* descrita en los reportes clínicos era superior o igual a II.

4.2.2. Datos del seguimiento

Se recogieron variables clínicas sobre la evolución a largo plazo de los pacientes. Se recogió la evolución de los síntomas y la aparición de eventos cardiovasculares mayores como la indicación de cirugía o TAVI, la muerte de causa cardiovascular y la mortalidad

global. Dentro de los parámetros relacionados con la cirugía se obtuvieron datos sobre el tipo de cirugía cardíaca (recambio valvular aórtico por prótesis mecánica o biológica), TAVI, la necesidad concomitante de cirugía de revascularización coronaria o cirugía de aorta ascendente. Se registraron los motivos de la cirugía/TAVI conforme las guías actuales de práctica clínica: presencia de síntomas, disfunción ventricular izquierda, ergometría positiva (aparición de síntomas, cambios eléctricos o hipotensión arterial), calcificación severa con progresión de la velocidad máxima transaórtica $> 0,3$ m/s/año, la presencia de hipertensión arterial pulmonar severa (PAPs > 60 mmHg) en ausencia de otras causas y la presencia de una EAo crítica (velocidad máxima aórtica $> 5,5$ m/s). Asimismo, se recogieron los motivos de no intervención en caso que no se realizara (presencia de comorbilidades, rechazo de cirugía/TAVI, lista de espera o ausencia de indicación por parte del clínico tratante). Se obtuvieron también datos clínicos de seguimiento, como la clase funcional de los pacientes al final del seguimiento, el estatus (vivo/muerto), la causa de mortalidad (cardiovascular/no cardiovascular) y datos ecocardiográficos del último seguimiento con la misma metodología que en el ecocardiograma-Doppler basal. El protocolo del estudio se ajusta a las pautas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 y se aprobó a priori del comité de investigación ética de todos los centros participantes. Por la naturaleza retrospectiva del estudio y la alta tasa de mortalidad a lo largo del seguimiento en este tipo de pacientes no se solicitó el consentimiento informado de los pacientes y así fue aprobado por el comité ético.

4.3. Ecocardiografía-Doppler transtorácica

Los estudios ecocardiográficos se realizaron en todos los pacientes por cardiólogos expertos en imagen en los centros participantes y se obtuvieron las mediciones siguiendo los estándares de las guías de la EACVI (*European Association of Cardiovascular Imaging*). Para la participación en el estudio se obtuvieron distintos parámetros de la ecocardiografía basal y en la de seguimiento que se detallan a continuación. Para la evaluación del ventrículo izquierdo se recogieron los diámetros telediastólico (DTD) y telediastólico (DTS) y el grosor de las paredes (tabique interventricular y pared posterior), la masa ventricular izquierda, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mediante el método de Simpson. También se recogieron variables para la valoración de la morfología de la válvula aórtica (trivalva o bicúspide) y del grado de calcificación

mediante ecocardiografía bidimensional. El grado de calcificación se estableció según recomiendan las guías actuales de forma semi-cuantitativa como leve (pocas áreas de alta ecogenicidad con poca sombra acústica), moderada (múltiples áreas de alta ecogenicidad) o severa (extenso engrosamiento e incrementada ecogenicidad con sombra acústica prominente).(29) En la valoración de la EAo mediante Doppler se obtuvieron la velocidad máxima transaórtica, gradientes medio y máximo transaórticos, integral velocidad tiempo (IVT) aórtica y del TSVI, área valvular aórtica mediante la ecuación de continuidad [AVA = área del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) x IVT_{TSVI}/IVT_{aórtica}], índice adimensional (DI = IVT_{TSVI}/IVT_{aórtica}), impedancia válvulo-arterial (ZVa = (gradiente medio transaórtico + presión arterial sistólica)/VEi) y volumen eyectivo indexado [VEi = (área del TSVI x integral velocidad tiempo TSVI)/SC]. Se recogieron los parámetros de función diastólica (relación E/A y E/e') y dimensiones de la aurícula izquierda (área y volumen). Se registró la presión arterial sistólica durante el estudio en los casos en que estuviera disponible.

4.4. Definición de los grupos a estudio

Se clasificaron los pacientes en función de los datos del ecocardiograma basal en 3 grupos en función del gradiente y el VEi (volumen eyectivo indexado):(29) elevado gradiente (EG) si el gradiente medio ≥ 40 mmHg, flujo normal y bajo gradiente (NF/BG) si VEi > 35 ml/m² y gradiente medio < 40 mmHg y) y bajo flujo y bajo gradiente (BF/BG) si el VEi ≤ 35 ml/m² y el gradiente medio < 40 mmHg. Asimismo, se realizó un subanálisis en que se clasificaron los pacientes en función del flujo (NF o flujo normal: VEi > 35 ml/m² y BF o bajo flujo: VEi ≤ 35 ml/m²) y en 4 grupos en función del gradiente y el VEi: EG/NF o elevado gradiente y flujo normal (gradiente medio ≥ 40 mmHg y VEi > 35 ml/m²), EG/BG o elevado gradiente y bajo flujo (gradiente medio ≥ 40 mmHg y VEi ≤ 35 ml/m²), NF/BG (gradiente medio < 40 mmHg y VEi > 35 ml/m²) y BF/BG (gradiente medio < 40 mmHg y VEi ≤ 35 ml/m²).

Dado que también se disponía de datos de un ecocardiograma de seguimiento final o precirugía/TAVI en aquellos que se intervinieron (en ambos casos con una diferencia > 6 meses del ecocardiograma basal) se clasificaron los pacientes en 4 grupos que incluían

los 3 grupos previos añadiéndose un cuarto grupo que incluía pacientes con FEVI < 50% al final del seguimiento.

4.5. Metodología estadística

4.5. Metodología estadística

Se diseñó una base de datos para la recolección de la información con el programa REDCap (*Research Electronic Data Capture*). Los datos fueron incluidos desde cada centro vía online. Se realizó un control de calidad de los datos por el investigador principal del estudio antes del análisis de datos. Se establecieron de cumplimiento obligatorio los datos ecocardiográficos relativos a la cuantificación de la estenosis aórtica (FEVI, velocidad máxima transaórtica, gradiente máximo transaórtica, gradiente medio transaórtico, diámetro TSVI, IVT_{TSVI} , $IVT_{aórtica}$).

El análisis estadístico se realizó con el software Stata versión 13.1. Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar, cuando cumplía los supuestos de normalidad, y como mediana y rango intercuartílico cuando la distribución no era normal. Las variables categóricas se presentaron como números absolutos y porcentajes. Se evaluaron las variables demográficas, ecocardiográficas y en relación a la cirugía/TAVI entre los distintos grupos mediante la prueba t de Student, la prueba U de Mann Whitney, chi-cuadrado o test exacto de Fisher, según apropiado. Se utilizó la técnica de Kaplan Meier para el análisis de las variables tiempo a evento (tiempo-mortalidad y tiempo-cirugía/TAVI) y el test de *Log-rank* para comparar las curvas de supervivencia y tiempo-cirugía/TAVI entre grupos.

El análisis de regresión de Cox multivariado se utilizó para identificar las variables independientes asociadas con la variable de respuesta (predictores de mortalidad y de cirugía/TAVI) incluyendo las variables con significación estadística ($p < 0,20$) o con relevancia clínica significativa en el análisis univariado.

Para el análisis de los cambios de los parámetros ecocardiográficos de los distintos grupos de EAo a lo largo del tiempo se utilizó, controlando el tiempo de seguimiento heterogéneo de los pacientes, un modelo mixto de medidas repetidas.(102,103) Se ajustaron los diferentes modelos con efecto aleatorio en constante y pendiente. Se compararon los

distintos modelos para seleccionar el que mejor se ajustaba a los datos. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

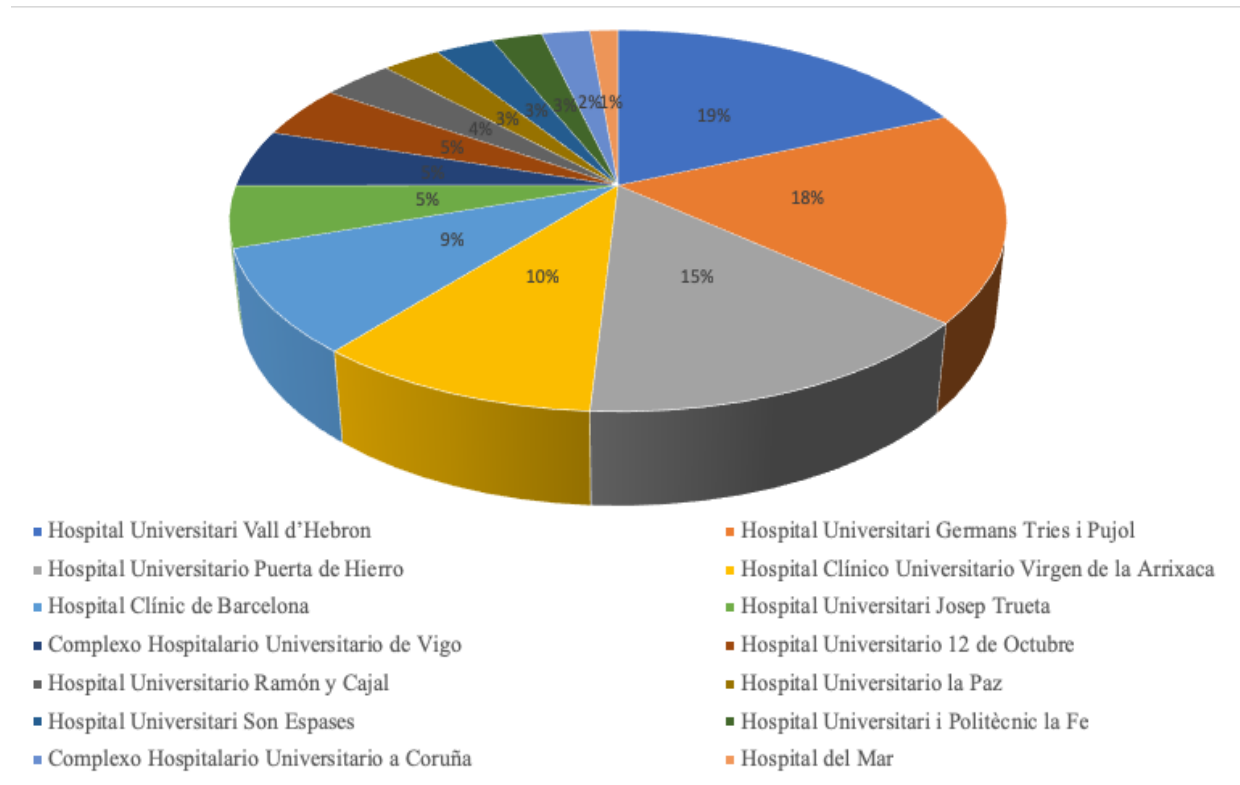
5.1. PARTE I: Prevalencia y características clínicas y ecocardiográficas de la estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente

5.1.1. Características de la población incluida

Mil tres-cientos noventa-y-un pacientes con un ecocardiograma basal con AVA $< 1 \text{ cm}^2$ calculada por ecuación de continuidad y fracción de eyección normal (FEVI $\geq 50\%$) se incluyeron en el estudio provenientes de 14 centros hospitalarios con una edad media de 74,5 (10,9) años y siendo el 53,6% mujeres.

Los siguientes hospitales participaron en el estudio (Figura 10): Hospital Universitari Vall d'Hebron (257, 18,5%), Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (249, 17,9%), Hospital Universitario Puerta de Hierro (202, 14,5%), Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (139, 10,0%), Hospital Clínic de Barcelona (123, 8,8%), Hospital Universitari Josep Trueta (72, 5,2%), Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (69, 4,9%), Hospital Universitario 12 de Octubre (63, 4,5%), Hospital Universitario Ramón y Cajal (49, 3,5%), Hospital Universitario la Paz (41, 2,9%), Hospital Universitari Son Espases (40, 2,9%), Hospital Universitari i Politècnic la Fe (35, 2,5%), Complejo Hospitalario Universitario a Coruña (33, 2,4%) y Hospital del Mar (19, 1,4%).

Figura 10. Inclusión de pacientes en función de los centros hospitalarios



5.1.2. Prevalencia y factores clínicos de la población

En la presente serie se incluyeron 752 (54,1%) pacientes con elevado gradiente (≥ 40 mmHg) y 639 (45,9%) con bajo gradiente (< 40 mmHg). Del total, 1133 (81,5%) tenían flujo o volumen eyectivo normal ($VEi > 35$ ml/m²) y 258 (18,5%) bajo flujo ($VEi \leq 35$ ml/m²).

Considerando los grupos en relación al gradiente medio transaórtico y el volumen eyectivo indexado (VEi), se clasificaron los pacientes en 4 grupos:

- Flujo normal y elevado gradiente (NF/EG): 641 (46,1%)
- Bajo flujo y elevado gradiente (BF/EG): 111 (8,0%)
- Flujo normal y bajo gradiente (NF/BG): 492 (35,4%)
- Bajo flujo y bajo gradiente (BF/BG): 147 (10,5%)

A efectos de simplificar el análisis comparativo de la EAo BF/BG con el resto, los pacientes con gradiente elevado tuvieron un VEi normal o bajo se agruparon en el mismo grupo (dado que el subgrupo de EAo EG no genera tantas dudas diagnósticas ni ha dado lugar a controversias). Así pues, los pacientes se clasificaron finalmente en tres grupos:

- Elevado gradiente (EG): 752 (54,1%)
- Flujo normal y bajo gradiente (NF/BG): 492 (35,4%)
- Bajo flujo y bajo gradiente (BF/BG): 147 (10,5%)

No se objetivaron diferencias significativas entre los grupos respecto a edad, género ni los factores de riesgo cardiovascular, exceptuando el tabaquismo, ni en la presencia de enfermedad coronaria o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Tabla 3). Un 56% de los pacientes de la cohorte global presentaba síntomas en el estudio basal (clase funcional NYHA \geq II), sin objetivarse diferencias significativas entre grupos ($p=0,097$). El tiempo medio de seguimiento total de la serie fue de 59,0 meses (RIC 39,7 - 82,9 meses) sin observarse diferencias significativas en el tiempo seguimiento entre grupos (EG: 59,3 meses, RIC 38,4-84,6 meses; NF/BG: 59,4 meses, RIC 43,5-79,8 meses; BF/BG: 55,6 meses, RIC 36,6-76,4 meses; $p = 0,286$).

Tabla 3. Datos clínicos y demográficos en función del subgrupo de EAo en el momento basal

	Todos n=1391	EG n=752 (54,1%)	NF/BG n=492 (35,4%)	BF/BG n=147 (10,5%)	p-valor
Datos clínicos y demográficos					
Duración total del seguimiento, <i>meses</i> (RIC)	59,0 (39,7 - 82,9)	59,3 (38,4-84,6)	59,4 (43,5-79,8)	55,6 (36,6-76,5)	0,286
Mujeres, <i>n</i> (%)	744 (53,6)	393 (52,3)	272 (55,4)	79 (54,5)	0,560
Edad, <i>años</i> [media (DE), mediana, RIC]	74,5 (10,9) 77 (70-82)	74,3 (10,8) 76 (69-82)	74,4 (11,3) 77 (70-81)	76,0 (10,4) 78 (73-82)	0,155
Superficie corporal, <i>m</i> ² [media (DE)]	1,8 (0,2)	1,8 (0,2)	1,7 (0,2)	1,8 (0,2)	0,834
Peso, <i>Kg</i> [media (DE)]	72,7 (13,3)	73,0 (13,3)	71,1 (12,1)	76,6 (15,6)	<0,001
Talla, <i>cm</i> [media (DE)]	160,3 (9,6)	160,6 (9,9)	159,7 (8,8)	160,3 (10,3)	0,264

HTA, <i>n</i> (%)	1120 (80,5)	601 (79,9)	403 (81,9)	116 (78,9)	0,584
Dislipemia, <i>n</i> (%)	799 (57,4)	431 (57,3)	284 (57,7)	84 (57,1)	0,987
DM2, <i>n</i> (%)	456 (32,8)	254 (33,8)	147 (29,9)	55 (37,4)	0,157
Tabaquismo, <i>n</i> (%)	270 (19,4)	169 (22,5)	80 (16,3)	21 (14,3)	0,007
Enfermedad coronaria, <i>n</i> (%)	320 (23,0)	165 (22,0)	121 (24,6)	34 (23,1)	0,550
EPOC, <i>n</i> (%)	172 (12,4)	93 (12,4)	65 (13,2)	14 (9,5)	0,513
Presencia de síntomas en basal, <i>n</i> (%)	777 (55,9)	438 (58,2)	256 (52,0)	83 (56,5)	0,097

BF/BG: *bajo flujo y bajo gradiente*; DE: *desviación estándar*; DM: *Diabetes Mellitus*; EG: *elevado gradiente*; EPOC: *enfermedad pulmonar obstructiva crónica*; HTA: *hipertensión arterial*; RIC: *rango intercuartílico*; NF/BG: *flujo normal y bajo gradiente*

a: diferencias significativas entre EG y NF/BG; **b:** diferencias significativas entre EG y BF/BG; **c:** diferencias significativas entre NF/BG y BF/BG

5.1.3. Parámetros ecocardiográficos de la estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente en comparación con los otros tipos de estenosis aórtica severa

La FEVI media de toda la población fue 64,8 (7,2) % sin diferencias significativas entre grupos ($p=0,228$). Como era esperable se encontraron diferencias en los parámetros ecocardiográficos utilizados para la clasificación de esta entidad. Los datos ecocardiográficos de cada subtipo de EAo se muestran en la Tabla 4. A destacar, el AVA en la EAo BF/BG fue similar al AVA en el grupo EG [0,74 (0,14) cm^2 vs. 0,73 (0,16) cm^2 ; $p=NS$] y significativamente inferior al grupo NF/BG [0,89 (0,09), $p<0,001$]. No obstante, el valor del índice adimensional en la EAo BF/BG se situó en un punto intermedio entre la EAo EG [0,25 (0,06) vs. 0,22 (0,05); $p<0,001$] y la EAo NF/BG [0,25 (0,06) vs. 0,27 (0,04); $p<0,001$], siendo la diferencia entre los grupos EG y NF/BG también significativa [0,22 (0,05) vs. 0,27 (0,04); $p<0,001$]. Los signos de hipertrofia ventricular izquierda (grosor de tabique interventricular, pared posterior y la masa ventricular izquierda) fueron significativamente menores en los pacientes con EAo BF/BG en comparación con el grupo EG y comparables al grupo NF/BG tal y como se muestra en la Tabla 4. A pesar de que únicamente se obtuvieron datos de la presión arterial sistólica durante el estudio en el 35,8% de los pacientes, ésta no mostró diferencias significativas entre grupos [EG: 141,0 (22,8) mmHg vs. NF/BG: 137,9 (21,3) mmHg vs. BFBG: 137,0 (21,1) mmHg; $p=0,017$]. A remarcar, la presencia de calcificación severa en la EAo BF/BG fue significativamente menor que en el

grupo de EG y no mostró diferencias significativas con la del grupo EAo NF/BG. Respecto a los parámetros de disfunción diastólica, la relación E/e' y el tamaño de la aurícula izquierda no difirieron entre grupos. La impedancia válvulo-arterial pudo ser calculada en 498 pacientes (35,8%) y tampoco difirió entre grupos.

Tabla 4. Datos ecocardiográficos en función del subgrupo de EAo en el momento basal

	Todos n=1391	EG n=752 (54,1%)	NF/BG n=492 (35,4%)	BF/BG n=147 (10,5%)	p-valor
Datos ecocardiográficos					
Válvula bicúspide, <i>n</i> (%)	156 (11,5)	88 (11,9)	59 (12,3)	9 (6,5)	0,008 ^{b,c}
Grado de calcificación severo, <i>n</i> (%)	717 (54,1)	488 (67,7)	186 (38,7)	4 (35,0)	<0,001 ^{a,b}
DTD, <i>mm</i> [media (DE)]	46,0 (6,7)	46,3 (6,8)	45,7 (6,0)	45,2 (7,5)	0,059
DTS, <i>mm</i> [media (DE)]	29,0 (6,2)	29,2 (6,2)	28,8 (6,0)	29,2 (6,6)	0,062
TIV, <i>mm</i> [media (DE)]	13,7 (2,4)	14,2 (2,4)	13,1 (2,4)	13,4 (2,5)	<0,001 ^{a,b}
PP, <i>mm</i> [media (DE)]	12,3 (2,1)	12,6 (2,1)	11,8 (2,0)	12,1 (2,2)	<0,001 ^{a,b}
FEVI, % [media (DE)]	64,8 (7,2)	65,0 (7,3)	64,5 (7,1)	64,6 (7,7)	0,228
FEVI 50-55%, <i>n</i> (%)	63 (4,5%)	31 (4,1)	21 (4,3)	11 (7,5)	0,200
Masa VI, <i>g/m²</i> [media (DE)]	130,5 (42,5)	139,7 (41,7)	120,9 (41,7)	118,1 (38,8)	<0,001 ^{a,b}
Velocidad máxima, <i>m/s</i> [media (DE)]	4,4 (0,3)	5,1 (0,7)	3,6 (0,3)	3,5 (0,4)	0,035 ^{a,b}
Gradiente medio, <i>mmHg</i> [media (DE)]	42,0 (14,0)	51,6 (11,5)	31,2 (5,4)	29,2 (6,7)	<0,001 ^{a,b}
TSVI, <i>mm</i> [media (DE)]	2,04 (0,17)	2,04 (0,17)	2,04 (0,15)	1,97 (0,18)	<0,001 ^{b,c}
IVT TSVI, <i>cm</i> [media (DE)]	23,3 (4,7)	24 (5,0)	23,6 (3,8)	18,4 (3,7)	<0,001 ^{a,b}
VEi, <i>ml/m²</i> [media (DE)]	43,2 (9,1)	44,7 (9,6)	44,5 (6,2)	30,8 (3,3)	<0,001 ^{b,c}
AVA, <i>cm²</i> [media (DE)]	0,79 (0,16)	0,73 (0,16)	0,89 (0,09)	0,74 (0,14)	<0,001 ^{a,c}
Índice adimensional [media (DE)]	0,24 (0,05)	0,22 (0,05)	0,27 (0,04)	0,25 (0,06)	<0,001 ^{a,b,c}
Zva, <i>mmHg/ml/m²</i> [media (DE)] *	4,3 (1,1)	4,5 (1,1)	3,8 (0,7)	5,4 (0,9)	0,579
E/e' [media (DE)]	14,7 (7,4)	14,6 (8,0)	14,8 (7,3)	14,7 (5,4)	0,881

AI área, cm^2 [media (DE)]	23,6 (6,7)	23,5 (5,7)	23,9 (7,6)	23,3 (7,0)	0,941
AI volumen, ml [media (DE)]	72,5 (36,7)	71,6 (26,0)	73,8 (49,6)	74,0 (40,7)	0,510

*Valor únicamente disponible en los casos en que se disponía de la presión arterial durante el estudio (EG: 270 pacientes, NF/BG: 179 pacientes, BF/BG: 49 pacientes). AI: *aurícula izquierda*; AVA: *área valvular aórtica*; BF/BG: *bajo flujo bajo gradiente*; DE: *desviación estándar*; DTD: *diámetro telediastólico*; DTS: *diámetro telesistólico*; EG: *elevado gradiente*; FEVI: *fracción de eyección del ventrículo izquierdo*; IVT: *integral velocidad-tiempo*; NF/BG: *flujo normal y bajo gradiente*; PAS: *presión arterial sistólica*; PP: *pared posterior*; TIV: *tabique interventricular*; TSVI: *tracto de salida del ventrículo izquierdo*; VEi: *volumen eyectivo indexado*; Zva: *impedancia válvulo-arterial*.

a: diferencias significativas entre EG y NF/BG; **b:** diferencias significativas entre EG y BF/BG; **c:** diferencias significativas entre NF/BG y BF/BG

5.1.4. Análisis de los parámetros demográficos, clínicos y ecocardiográficos de la estenosis aórtica en relación al flujo valvular

En un análisis comparativo de los pacientes con flujo normal 1133 (81,5%) y con bajo flujo 258 (18,5%) se observó que los pacientes BF tenían una FEVI [63,9 (7,4) % vs. 65,0 (7,2) %; $p=0,039$], un IVT del TSVI [1,97 (0,01) cm vs. 2,05 (0,01) cm; $p < 0,001$] y un gradiente medio [39,5 (15,1) mmHg vs. 42,6 (13,6) mmHg; $p=0,001$] significativamente inferiores que el grupo NF. Asimismo, el AVA [0,65 (0,20) cm^2 vs. 0,80 (0,10) cm^2 ; $p < 0,001$] y el índice adimensional [0,22 (0,01) vs. 0,25 (0,01); $p < 0,001$] también fueron significativamente menores en este grupo. La impedancia válvulo-arterial fue significativamente mayor en el grupo BF en comparación con el grupo NF [5,7 (1,1) mmHg/ml/ m^2 vs. 4,0 (0,8) mmHg/ml/ m^2 ; $p < 0,001$]. Respecto a los datos clínicos y demográficos, los pacientes con BF tenían una mayor superficie corporal a expensas tanto del peso como de la talla [1,8 (0,2) m^2 vs. 1,7 (0,2) m^2 , $p < 0,001$] (Tabla 5). Respecto a los factores de riesgo cardiovascular, el grupo BF tenía una prevalencia significativamente mayor de pacientes diabéticos que la población NF [104 (40,3) % vs. 352 (31,1) %; $p=0,005$].

Tabla 5. Características basales demográficas, clínicas y ecocardiográficas en función del flujo

	BF 258 (18,5%)	NF 1133 (81,5%)	<i>p</i> -valor
Datos clínicos y demográficos			
Mujeres, <i>n</i> (%)	130 (50,8)	613 (55,2)	0,332
Edad, años [media (DE)]	74,9 (10,7)	74,4 (11,0)	0,467
Superficie corporal, m ² [media (DE)]	1,8 (0,2)	1,7 (0,2)	<0,001
Peso, Kg [media (DE)]	76,9 (15,8)	71,8 (12,4)	<0,001
Talla, cm [media (DE)]	161,5 (10,3)	160,0 (9,4)	0,027
HTA, <i>n</i> (%)	201 (77,9)	918 (81,1)	0,258
Dislipemia, <i>n</i> (%)	142 (55,0)	657 (58,0)	0,403
DM2, <i>n</i> (%)	104 (40,3)	352 (31,1)	0,005
Tabaquismo, <i>n</i> (%)	48 (18,6)	222 (19,6)	0,794
Enfermedad coronaria, <i>n</i> (%)	59 (22,9)	261 (23,1)	0,999
EPOC, <i>n</i> (%)	33 (12,8)	138 (12,2)	0,834
Presencia de síntomas, <i>n</i> (%)	154 (59,7)	622 (54,9)	0,187
Datos ecocardiográficos			
DTD, mm [media (DE)]	45,5 (7,1)	45,1 (6,6)	0,186
TIV, mm [media (DE)]	13,9 (2,5)	13,7 (2,4)	0,171
FEVI, % [media (DE)]	63,9 (7,4)	65,0 (7,2)	0,039
FEVI 50-55%, <i>n</i> (%)	20 (7,7)	43 (3,8)	0,012
Masa VI, g/m ² [media (DE)]	128,4 (39,8)	131,1 (43,1)	0,466
Velocidad máxima, m/s [media (DE)]	3,9 (0,7)	4,5 (13,6)	0,499
Gradiente medio, mmHg [media (DE)]	39,5 (15,1)	42,6 (13,6)	0,001
TSVI, mm [media (DE)]	1,97 (0,01)	2,05 (0,01)	<0,001
IVT TSVI, cm [media (DE)]	18,6 (3,4)	24,3 (4,3)	<0,001
IVT aórtico, cm [media (DE)]	89,6 (22,3)	99,4 (19,5)	<0,001
AVA, cm ² [media (DE)]	0,65 (0,20)	0,80 (0,10)	<0,001
Índice adimensional [media (DE)]	0,22 (0,01)	0,25 (0,01)	<0,001
VEi, ml/m ² [media (DE)]	30,8 (3,2)	46,0 (7,5)	<0,001
Zva, mmHg/ml/m ² [media (DE)]	5,7 (1,1)	4,0 (0,8)	<0,001
E/e' [media (DE)]	14,6 (7,4)	14,7 (7,5)	0,946
AI área, cm ² [media (DE)]	23,4 (6,4)	23,7 (6,8)	0,666

AVA: área valvular aórtica; BF/BG: bajo flujo bajo gradiente; DE: desviación estándar; DTD: diámetro telediastólico; DTS: diámetro telesistólico; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IVT: integral

velocidad-tiempo; NF/BG: flujo normal bajo gradiente; PP: pared posterior; TIV: tabique interventricular; TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo; VEi: volumen eyectivo indexado; Zva: impendacia válvulo-arterial

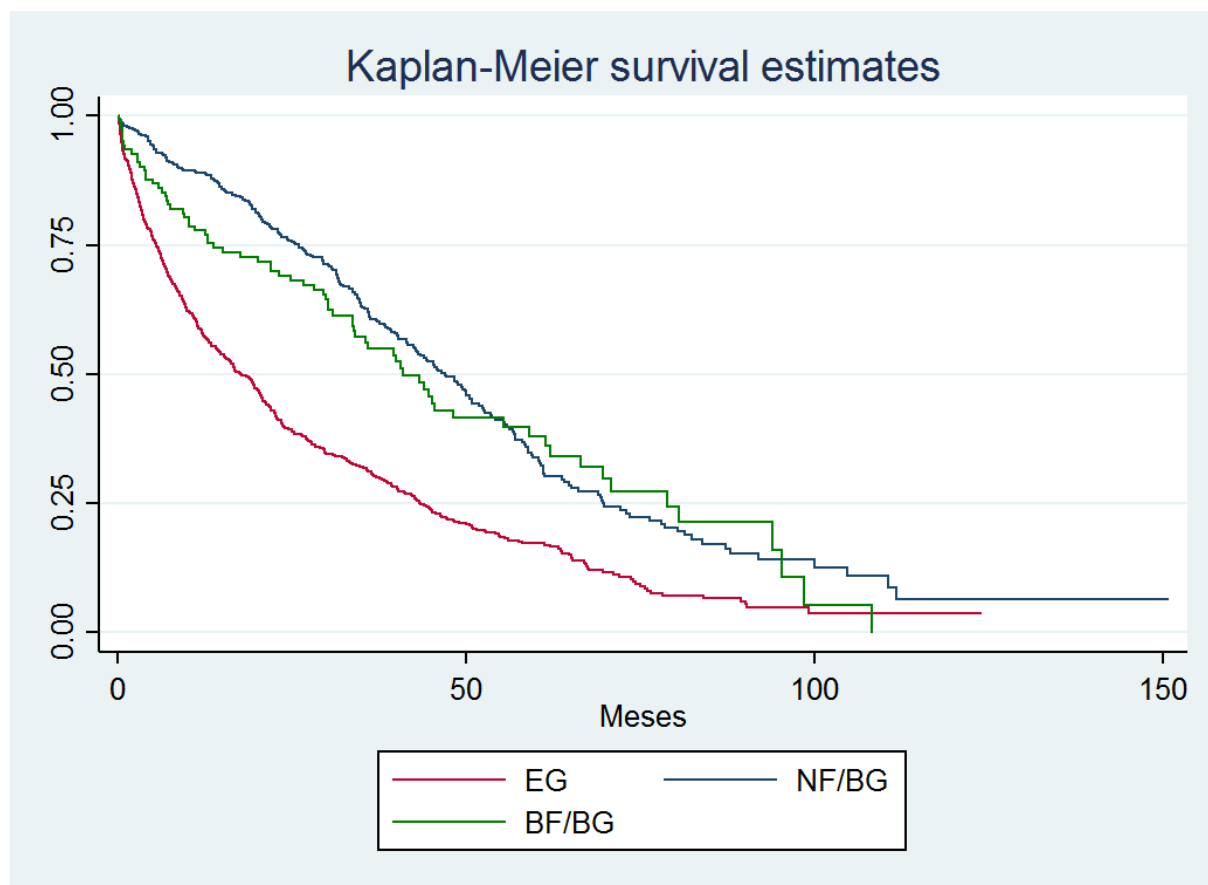
5.2. PARTE II: Evolución y pronóstico de la estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente

5.2.1. Cirugía de remplazo valvular aórtico o TAVI en la estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente en comparación con los otros tipos de estenosis aórtica

5.2.1.1. Análisis de la supervivencia libre de cirugía/TAVI

A lo largo del seguimiento 899 pacientes (64,6%) recibieron remplazo valvular aórtico o TAVI, 551 con EG (73,3%; mediana tiempo: 12,3 meses, RIC 3,5-32,6 meses), 81 pacientes con EAo BF/BG (55,1%; mediana tiempo: 28,7 meses, RIC 6,8-44,6 meses), y 267 con EAo NF/BG (54,3%; mediana tiempo: 29,9 meses, RIC: 14,1-49,4 meses). Las curvas de Kaplan-Meier tiempo-cirugía/TAVI mostraron diferencias significativas entre grupos (Figura 11, Log-Rank $p < 0,001$). Estas diferencias se mantuvieron tras ajustar por edad, tabaquismo, diabetes mellitus, presencia de síntomas y FEVI ($p < 0,001$). En la EAo EG se observó de forma estadísticamente significativa la aparición del evento (cirugía/TAVI) de forma más precoz en comparación con la EAo NF/BG (Log-Rank $p < 0,001$) y con la EAo BF/BG (Log-Rank $p < 0,001$). No se observaron diferencias significativas entre la EAo BF/BG y la EAo NF/BG (Log-Rank $p = 0,358$).

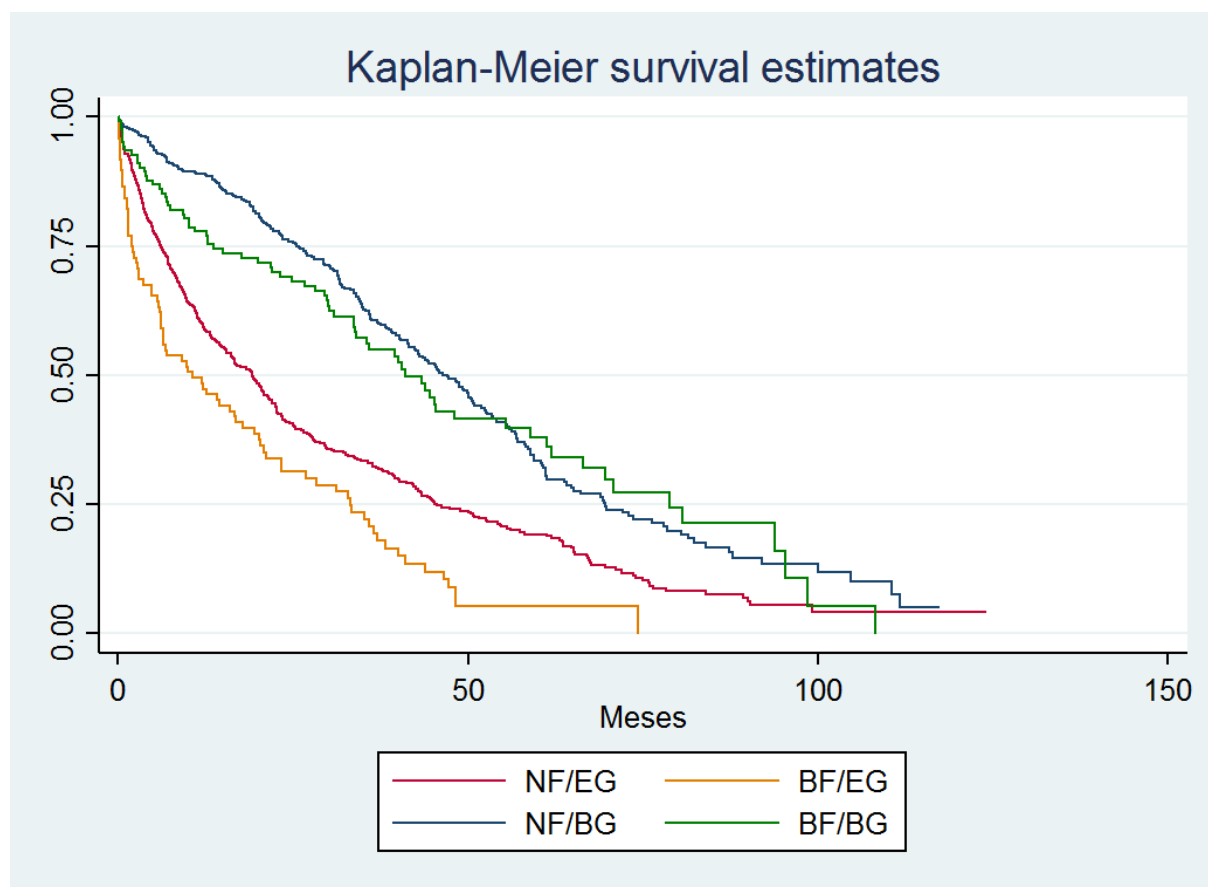
Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier tiempo-cirugía/TAVI en función del tipo de EAo



BF/BG: *bajo flujo y bajo gradiente*; EG: *elevado gradiente*; NF/BG: *flujo normal y bajo gradiente* (Log-Rank $p < 0,001$)

Al realizar el subanálisis con los subgrupos NF/EG y BF/EG diferenciados se pudo evidenciar que éste último grupo recibió cirugía/TAVI significativamente más que el resto de grupos (Log-Rank $p < 0,001$) (Figura 12).

Figura 12. Curvas de Kaplan-Meier de tiempo-cirugía/TAVI en función del flujo y gradiente (clasificación en 4 grupos)



BF/BG: bajo flujo y bajo gradiente; BF/EG: bajo flujo y elevado gradiente; NF/BG: flujo normal y bajo gradiente; NF/EG: flujo normal y elevado gradiente (Log-Rank $p < 0,001$)

5.2.1.2. Factores clínicos y ecocardiográficos relacionados con la cirugía/TAVI

Se analizaron las diferencias de los datos basales entre los pacientes en función de si habían sido sometidos o no a cirugía/TAVI. Se observó que los pacientes intervenidos tenían basalmente similar edad a los no intervenidos [72,3 (7,6) años vs. 78,5 (10,6) años; $p=0,165$], predominaba más el sexo masculino (50,3% vs. 38,8%; $p=0,001$) y, como es de esperar, estaban más sintomáticos (57,3% vs. 53,2%; $p < 0,001$) (Tabla 6). Asimismo, los pacientes intervenidos presentaban más enfermedad coronaria (26,2% vs. 17,1%; $p < 0,001$). Respecto a los parámetros ecocardiográficos basales, en el grupo sometido a intervención la proporción de pacientes con AVA $< 0,8 \text{ cm}^2$ fue mayor que en el grupo sin tratamiento quirúrgico (48,8% vs. 40,4%;

$p < 0,001$), hubo más proporción de pacientes con gradientes significativamente aumentados (gradiente medio ≥ 40 mmHg: 61,2% vs. 40,6%; $p < 0,001$), más proporción de pacientes con índice adimensional significativamente disminuido (índice adimensional $\leq 0,25$: 60,7% vs. 46,1%; $p < 0,001$) y el VEi no mostró diferencias significativas entre grupos (VEi ≤ 35 ml/m²: 18,6% vs. 18,5%, $p = 0,083$). También hubo más proporción de pacientes con FEVI 50-55% en los sometidos a cirugía/TAVI (9,90% vs. 9,76%; $p < 0,001$).

En el análisis multivariado, tras ajustar por las variables significativas en el análisis bivariado ($p < 0,20$) y variables con relevancia clínica en relación al tratamiento con cirugía/TAVI, se observó que la edad era protectora (HR 0,99, IC 95%: 0,98-0,99; $p = 0,002$); no obstante la presencia de síntomas (HR 1,82, IC 95%: 1,57-2,01; $p < 0,001$) y la presencia de enfermedad coronaria (HR 1,21, IC 95%: 1,03-1,43; $p = 0,018$) se relacionaron independientemente con la necesidad de cirugía/TAVI. Desde el punto de vista de la ecocardiografía, las variables que se relacionaron de forma independiente con la cirugía/TAVI fueron el AVA (AVA $< 0,8$ cm²: HR 1,25, IC 95%: 1,04-1,48; $p = 0,014$), el gradiente medio (gradiente medio ≥ 40 mmHg: HR 1,95, IC 95%: 1,67-2,29, $p < 0,001$), el índice adimensional (índice adimensional $\leq 0,25$: HR 1,39, IC 95%: 1,18-1,65, $p < 0,001$) y la FEVI (FEVI 50-55%: HR 1,52, IC 95%: 1,21-1,91, $p < 0,001$).

Tabla 6. Análisis de riesgo proporcional de Cox bivariado y multivariado para cirugía/TAVI

	BIVARIADO					MULTIVARIADO		
	Cirugía/TAVI Si	Cirugía/TAVI No	HR	p-valor	IC 95%	HR	p-valor	IC 95%
Variables clínicas								
Edad	72,3 (7,6)	78,5 (10,6)	0,99	0,165	0,99-1	0,99	0,002	0,98-0,99
Superficie corporal	1,8 (0,17)	1,7 (0,2)	1,89	0,001	1,30-2,76	1,08	0,732	0,68-1,72
Sexo masculino	452 (50,3)	191 (38,8)	1,26	0,001	1,10-1,44	1,24	0,063	0,99-1,40
HTA	706 (78,5)	414 (84,1)	1,06	0,456	0,90-1,25	-	-	-
DLP	528 (58,7)	271 (55,1)	1,14	0,058	0,99-1,31	1,13	0,101	0,98-1,30
DM2	295 (32,8)	161 (32,7)	1,06	0,448	0,92-1,22	-	-	-
Tabaquismo	193 (21,5)	77 (15,6)	1,19	0,041	1,01-1,40	0,86	0,129	0,72-1,04
Enfermedad coronaria	236 (26,2)	84 (17,1)	1,35	<0,001	1,16-1,57	1,21	0,018	1,03-1,43
EPOC	106 (11,8)	66 (13,4)	1,06	0,563	0,86-1,31	-	-	-
Presencia síntomas	515 (57,3)	262 (53,2)	1,65	<0,001	1,44-1,89	1,82	<0,001	1,57-2,10
Variables ecocardiográficas								
AVA \geq 0,8 cm ² *	459 (51,1)	293 (59,5)	*	*	*	*	*	* •
AVA < 0,8 cm ²	440 (48,9)	199 (40,4)	1,75	<0,001	1,53-2,01	1,25	0,014	1,04-1,48
Gradiente medio < 40 mmHg *	348 (38,7)	291 (59,1)	*	*	*	*	*	*
Gradiente medio \geq 40mmHg	550 (61,2)	200 (40,6)	2,15	<0,001	1,87-2,47	1,95	<0,001	1,67-2,29
Índice adimensional > 0,25 *	352 (39,1)	264 (53,7)	*	*	*	-	-	-

RESULTADOS (PARTE II)

Índice adimensional ≤ 0,25	546 (60,7)	227 (46,1)	1,95	<0,001	1,69-2,24	1,39	<0,001	1,18-1,65
VEi > 35 ml/m ² *	731 (81,3)	401 (81,5)	*	*	*	*	*	*
VEi ≤ 35 ml/m ²	167 (18,6)	91 (18,5)	1,16	0,083	0,98-1,39	1,07	0,476	0,88-1,31
FEVI > 55% *	809 (90,1)	443 (90,0)	*	*	*	*	*	*
FEVI 50-55%	89 (9,9)	48 (9,8)	1,53	<0,001	1,22-1,92	1,52	<0,001	1,21-1,91

Variables continuas descritas como media y desviación estándar (DE). Variables categóricas descritas como n (%).

AVA: área valvular aórtica; DM: diabetes Mellitus; DLP: dislipemia; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; VEi: volumen eyección indexado

Se eligen para el análisis multivariado variables clínicamente significativas y variables con $p < 0,20$ en análisis bivariado

*Variable de referencia en la comparación entre grupos

5.2.1.3. Clasificación del tipo de estenosis aórtica en el momento de la intervención

En aquellos pacientes que fueron intervenidos a lo largo del seguimiento, con el objetivo de conocer en qué situación se intervinieron (independientemente del grupo basal al que pertenecieran según el ecocardiograma basal) se estableció una clasificación en función del ecocardiograma pre-quirúrgico que incluía, a parte de los 3 grupos que se han comentado hasta el momento, un grupo caracterizado por una FEVI < 50% tal y como se describe en el apartado metodología.

De la muestra total de pacientes intervenidos (cirugía/TAVI) se disponía de datos para clasificar 897 (99,7%) de los pacientes. Los pacientes con falta de datos de la severidad de la estenosis aórtica en el momento pre-cirugía/TAVI (gradiente medio y/o VEi) no pudieron ser clasificados (0,3%). Se observó, como muestra la Tabla 7, que en total 665 (74,1%) pacientes se intervinieron en situación de EG. Treinta-y-cuatro (41,9%) de los pacientes inicialmente etiquetados como BF/BG se operaron en esta condición y 33 (40,7%) se intervinieron como EG. De los pacientes inicialmente etiquetados como NF/BG, 141 (53,0%) se intervinieron en situación de EG y 86 (32,3%) se intervinieron la condición NF/BG. Cabe destacar que la presencia de disfunción ventricular izquierda (FEVI < 50%) antes de la cirugía/TAVI ocurrió en 8 (10,0%) BF/BG, 25 (9,4%) NF/BG y 36 (6,5%) EG, sin diferencias significativas entre grupos ($p=0,122$).

Tabla 7. Clasificación de los pacientes en función del grupo basal y en función de cómo fueron intervenidos (según ecocardiograma pre-quirúrgico)

	Clasificación basal (ETT basal)	Situación en que fueron intervenidos (ETT pre-quirúrgico)	
	Pacientes con EAo sometidos a recambio valvular/TAVI (n=897)	EG (n=550; 61,3%)	EG
NF/BG			14 (2,5%)
BF/BG			9 (1,6%)
FEVI < 50%*			36 (6,5%)
NF/BG (n=266; 29,6%)		EG	141 (53,0%)
		NF/BG	86 (32,3%)
		BF/BG	14 (5,3%)
		FEVI < 50%*	25 (9,4%)
BF/BG (n=81; 9,1%)		EG	33 (40,7%)
		NF/BG	6 (7,4%)
		BF/BG	34 (41,9%)
		FEVI < 50%*	8 (10,0%)

Variables categóricas descritas como n (%). EG: *elevado gradiente*; ETT: *ecocardiograma transtorácico*; BF/BG: *bajo flujo y bajo gradiente*; FEVI: *fracción de eyección del ventrículo izquierdo*; NF/BG: *flujo normal y bajo gradiente*

*Indica caída de la FEVI <50% en el ecocardiograma pre-quirúrgico (no se incluyeron en el estudio basal pacientes con deprimida

5.2.1.4. Tipo, características y motivos de la intervención

En la Tabla 8 se describe el tipo de procedimiento terapéutico realizado y el motivo del mismo. 551 pacientes (61,3%) fueron sometidos a recambio valvular quirúrgico con prótesis biológica, 172 (19,1%) fueron sometidos a recambio valvular quirúrgico con prótesis mecánica y 179 (19,9%) fueron sometidos a TAVI, sin diferencias significativas entre los grupos EG, NF/BG y BF/BG ($p = 0,306$). Un 10,2% requirieron bypass aorto-coronario y 3,5% cirugía de aorta ascendente. A destacar que la indicación de cirugía/TAVI por síntomas u otros motivos no difirió entre grupos, con excepción de la indicación por EAo crítica (velocidad máxima transaórtica > 5,5 m/s) que fue más prevalente en el grupo EG como es de esperar.

Tabla 8. Datos en relación a la intervención sobre la válvula aórtica en los diferentes grupos de EAo

	Todos N=1391	EG N=752 (54,1%)	NF/BG N=492 (35,4%)	BF/BG N=147 (10,5%)	p-valor
Cirugía cardíaca o TAVI, <i>n</i> (%)	899 (64,6)	551 (73,3)	267 (54,3)	81 (55,1)	<0,001
Tiempo a cirugía/TAVI (<i>mediana meses, RIC</i>)	17,4 (5,5 – 26,4)	12,3 (3,5 – 32,6)	29,9 (14,1 – 49,4)	28,7 (6,8 – 44,6)	< 0,001
Tipo de cirugía/procedimiento					
Prótesis biológica, <i>n</i> (%)	551 (61,3)	344 (62,4)	149 (55,8)	58 (71,6)	0,026
Prótesis mecánica, <i>n</i> (%)	172 (19,1)	105 (19,1)	57 (21,3)	10 (12,3)	0,198
TAVI, <i>n</i> (%)	179 (19,9)	105 (19,1)	61 (22,8)	13 (16,0)	0,306
Bypass aorto-coronario, <i>n</i> (%)	92 (10,2)	52 (9,4)	31 (11,6)	9 (11,1)	0,591
Cirugía de aorta ascendente, <i>n</i> (%)	32 (3,5)	21 (3,8)	11 (4,1)	0 (0,0)	0,175
Motivo de intervención valvular					
Presencia de síntomas*, <i>n</i> (%)	804 (89,4)	488 (88,6)	242 (90,6)	74 (91,3)	0,628
Disfunción VI, <i>n</i> (%)	53 (5,9)	27 (4,9)	20 (7,5)	6 (7,4)	0,246
Ergometría positiva, <i>n</i> (%)	27 (2,5)	21 (3,8)	5 (1,9)	1 (1,2)	0,990
Progresión V. máx > 0,3 m/s/año, <i>n</i> (%)	41 (4,6)	27 (4,9)	13 (4,9)	1 (1,2)	0,375
HTAP severa > 60 mmHg, <i>n</i> (%)	2 (0,2)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	0,150
EAo crítica**, <i>n</i> (%)	51 (5,7)	45 (8,2)	4 (1,5)	2 (2,5)	<0,001

BF/BG: bajo flujo y bajo gradiente; EG: elevado gradiente; HTAP: hipertensión arterial pulmonar; NF/BG: flujo normal y bajo gradiente; VI: ventrículo izquierdo * Presencia de síntomas: disnea, dolor torácico, síncope, insuficiencia cardíaca ** Velocidad máxima transaórtica > 5,5 m/s

5.2.1.5. Datos de los pacientes no intervenidos

Al final del seguimiento, 492 (35,4%) pacientes de la muestra no habían recibido cirugía: 201 (26,7%) EG, 225 (45,7%) NF/BG y 66 (44,9%) BF/BG. Se describieron los motivos por los cuales no se había realizado cirugía o TAVI (Tabla 9). El motivo de no realizarse cirugía/TAVI en estos fue la presencia de comorbilidades en 199 de los casos (40,4%), en 92 el rechazo de la cirugía/procedimiento (18,7%), en 27 casos la muerte en lista de espera (5,5%), en 145 casos la ausencia de indicación por parte del médico responsable (29,5%) y en 29 casos el motivo fue desconocido (5,9%).

Tabla 9. Datos en relación a la ausencia de intervención sobre la válvula aórtica en los diferentes grupos de EAo

	Todos N=1391	EG N=752 (54,1%)	NF/BG N=492 (35,4%)	BF/BG N=147 (10,5%)	p-valor
Pacientes no intervenidos, <i>n</i> (%)	492 (35,4)	201 (26,7)	225 (45,7)	66 (44,9)	<0,001
Motivo de no realizarse intervención valvular en los no intervenidos					
Ausencia de indicación, <i>n</i> (%)	145 (29,5)	41 (20,4)	86 (38,2)	19 (28,8)	0,001
Comorbilidad, <i>n</i> (%)	199 (40,4)	96 (47,8)	86 (38,2)	17 (25,8)	0,006
Rechazo, <i>n</i> (%)	92 (18,7)	52 (25,9)	31 (13,9)	9 (13,6)	0,005
Lista espera, <i>n</i> (%)	27 (5,5)	12 (5,9)	10 (4,4)	5 (7,6)	0,598
Desconocido, <i>n</i> (%)	29 (5,9)	0 (0,0)	12 (5,3)	16 (24,2)	0,001

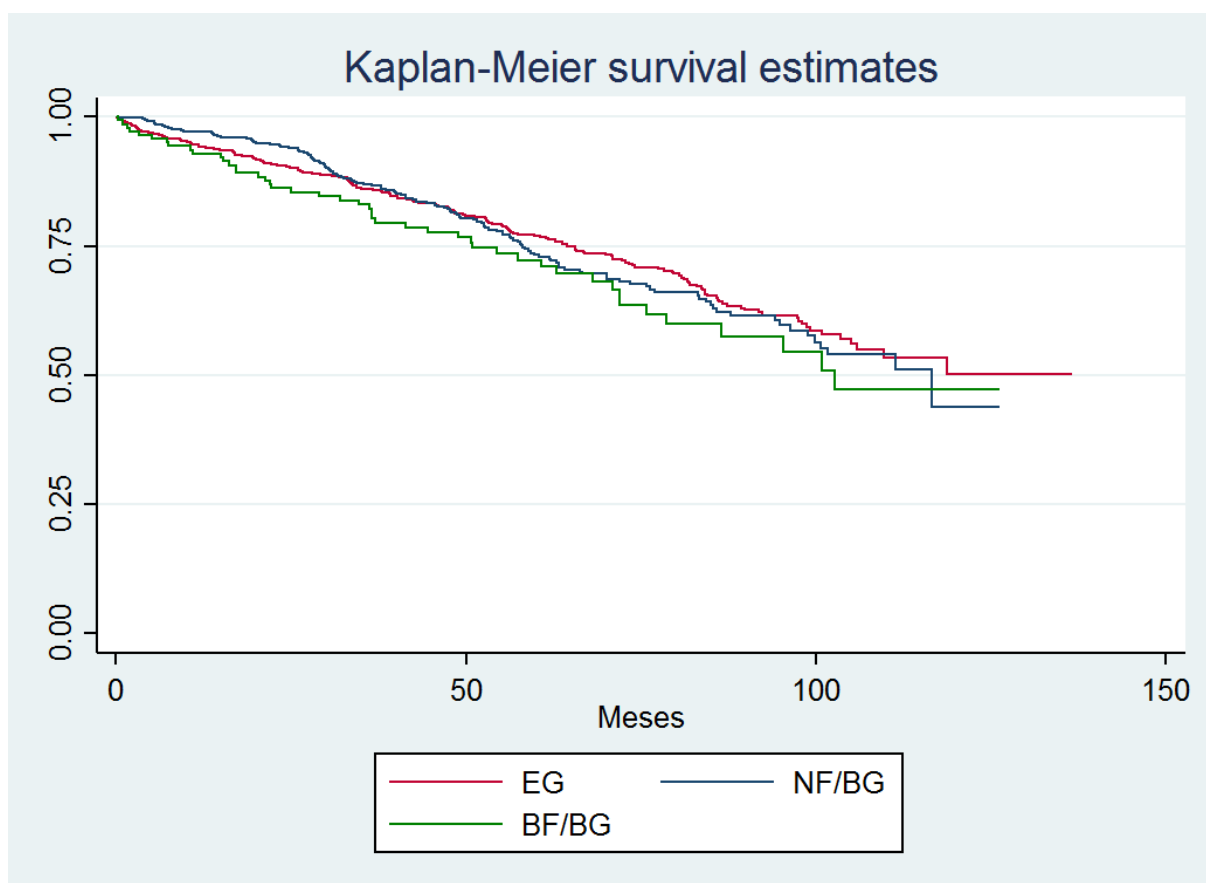
BF/BG: *bajo flujo y bajo gradiente*; EG: *elevado gradiente*; NF/BG: *flujo normal y bajo gradiente*

5.2.2. Mortalidad en la estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente en comparación con los otros tipos de estenosis aórtica

5.2.2.1. Mortalidad global

Durante el seguimiento la mortalidad global fue del 27,7% (385 pacientes): 46 del grupo BF/BG (31,3%; mediana de tiempo: 50,8 meses, RIC: 29,6-75,8), 205 del grupo EG (27,3%; mediana de tiempo: 56,1 meses, RIC: 33,8-83,7) y 134 del grupo NF/BG (27,2%; mediana de tiempo: 53,19 meses, RIC: 31-76,9). No se observaron diferencias significativas entre las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier entre los 3 grupos (Figura 13, *Log-Rank* $p=0,319$). La mortalidad precoz tras la cirugía/TAVI (< 30 días post-cirugía/TAVI) fue del 6,5% (25 pacientes).

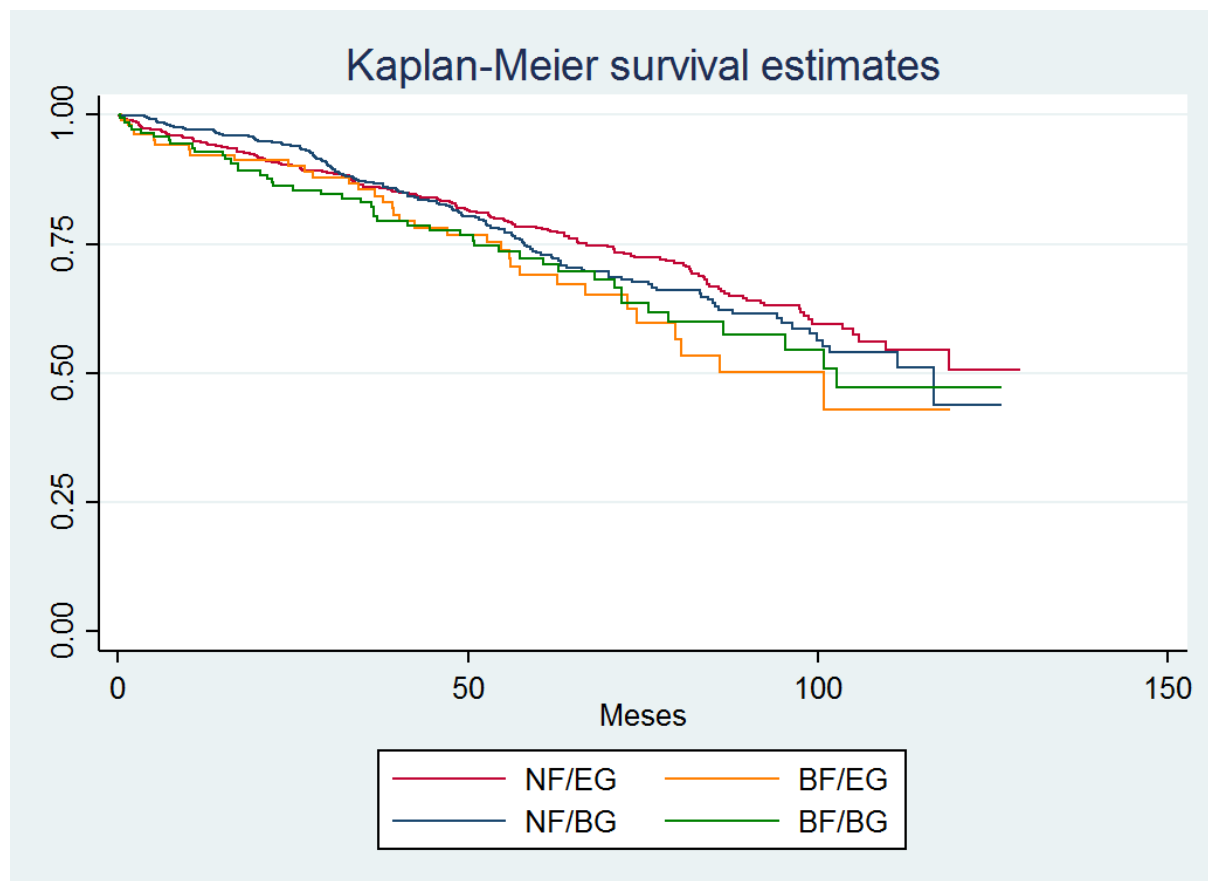
Figura 13. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de mortalidad global en función del tipo de EAo



BF/BG: *bajo flujo y bajo gradiente*; EG: *elevado gradiente*; NF/BG: *flujo normal y bajo gradiente* (Log-Rank $p=0,319$)

Tampoco se observaron diferencias respecto a la mortalidad si se incluyen los 4 grupos al desglosar el grupo EG en NF y BF (*Log-Rank* $p=0,127$, Figura 14).

Figura 14. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de mortalidad global en función del flujo y gradiente (clasificación en 4 grupos)



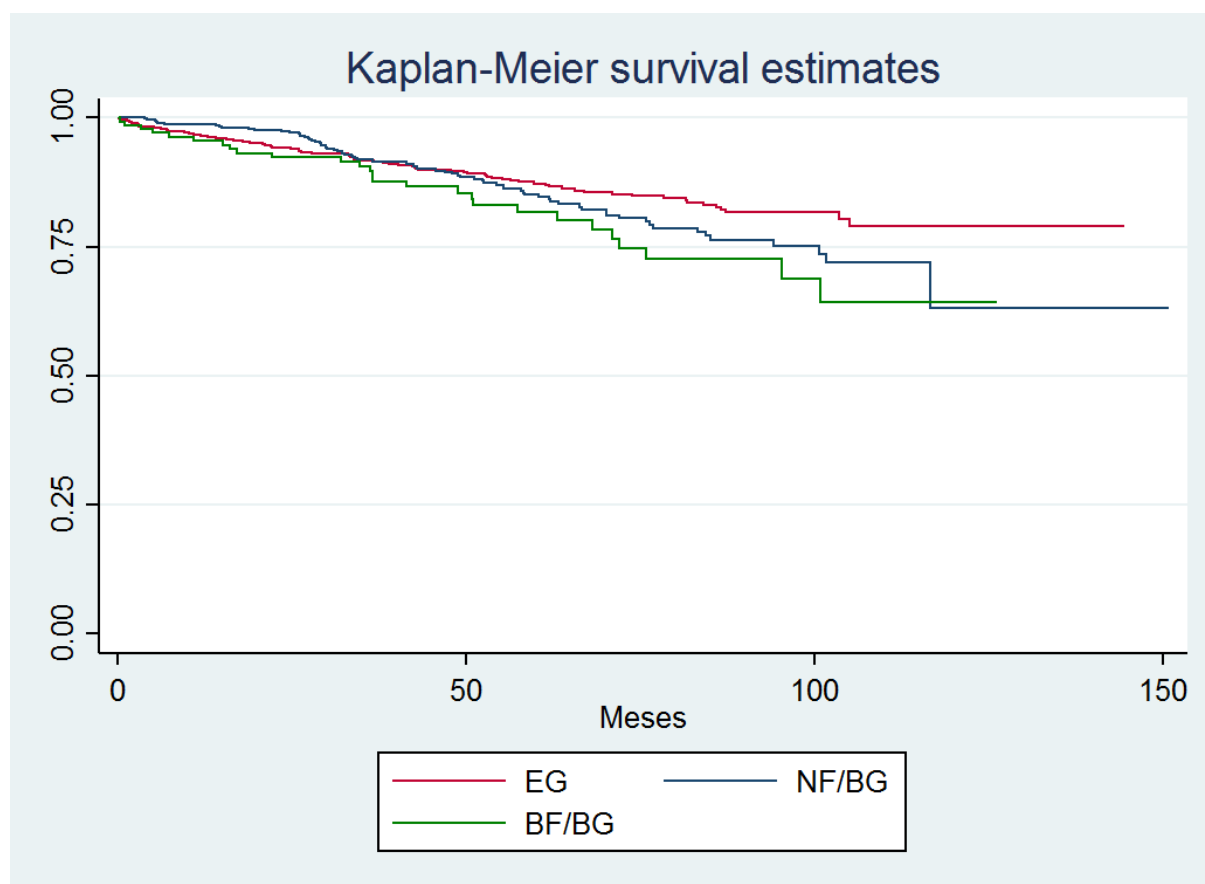
BF/BG: *bajo flujo y bajo gradiente*; BF/EG: *bajo flujo y elevado gradiente*; NF/BG: *flujo normal y bajo gradiente*; NF/EG: *flujo normal y elevado gradiente* (*Log-Rank* $p=0,127$)

5.2.2.2. Mortalidad cardiovascular

La muerte de causa cardiovascular se observó en 195 casos (50,6% de la mortalidad global), siendo en 28 casos BF/BG (19%; mediana de tiempo: 50,9 meses, ICR: 32,0-75,9), 95 EG (12,6%; mediana de tiempo: 56,1 meses, ICR: 33,8-83,7) y 72 NF/BG (14,6%; mediana de tiempo: 52,5 meses, ICR: 29,0-76,9). Del total de pacientes fallecidos por causa cardiovascular,

8 pacientes (4,1%) fallecieron antes de la cirugía/TAVI en situación de lista de espera. A pesar de que hubo una cierta tendencia del grupo BF/BG a presentar una mayor mortalidad en comparación con el resto de grupos, no se observaron diferencias significativas entre las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier entre los 3 grupos (Figura 15, *Log-Rank* $p=0,061$).

Figura 15. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de mortalidad cardiovascular en función del tipo de EAo



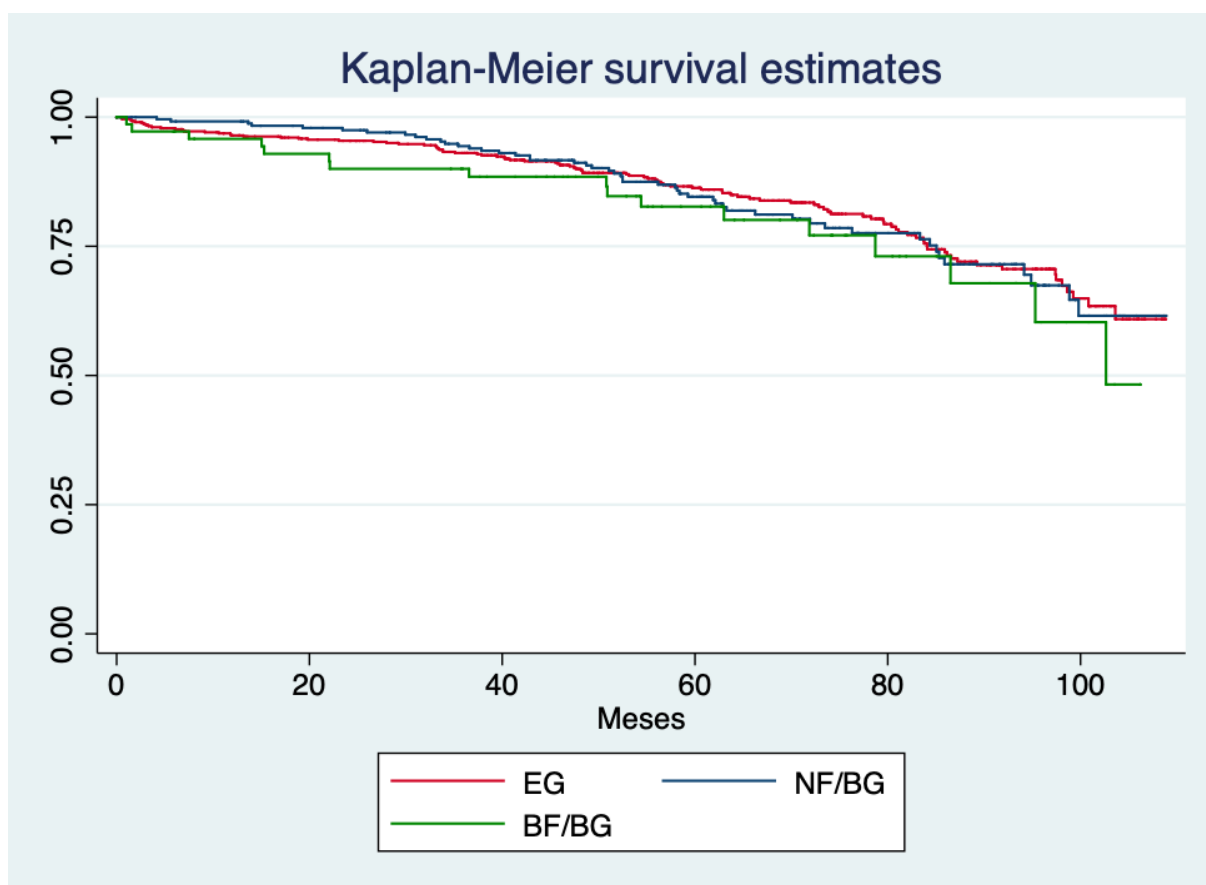
BF/BG: *bajo flujo y bajo gradiente*; EG: *elevado gradiente*; NF/BG: *flujo normal y bajo gradiente* (*Log-Rank* $p=0,061$)

5.2.2.3. Mortalidad global en función del tratamiento quirúrgico/TAVI o manejo conservador

Se evaluaron las curvas de supervivencia en función de si los pacientes habían recibido o no cirugía/TAVI y en función del tipo de EAO.

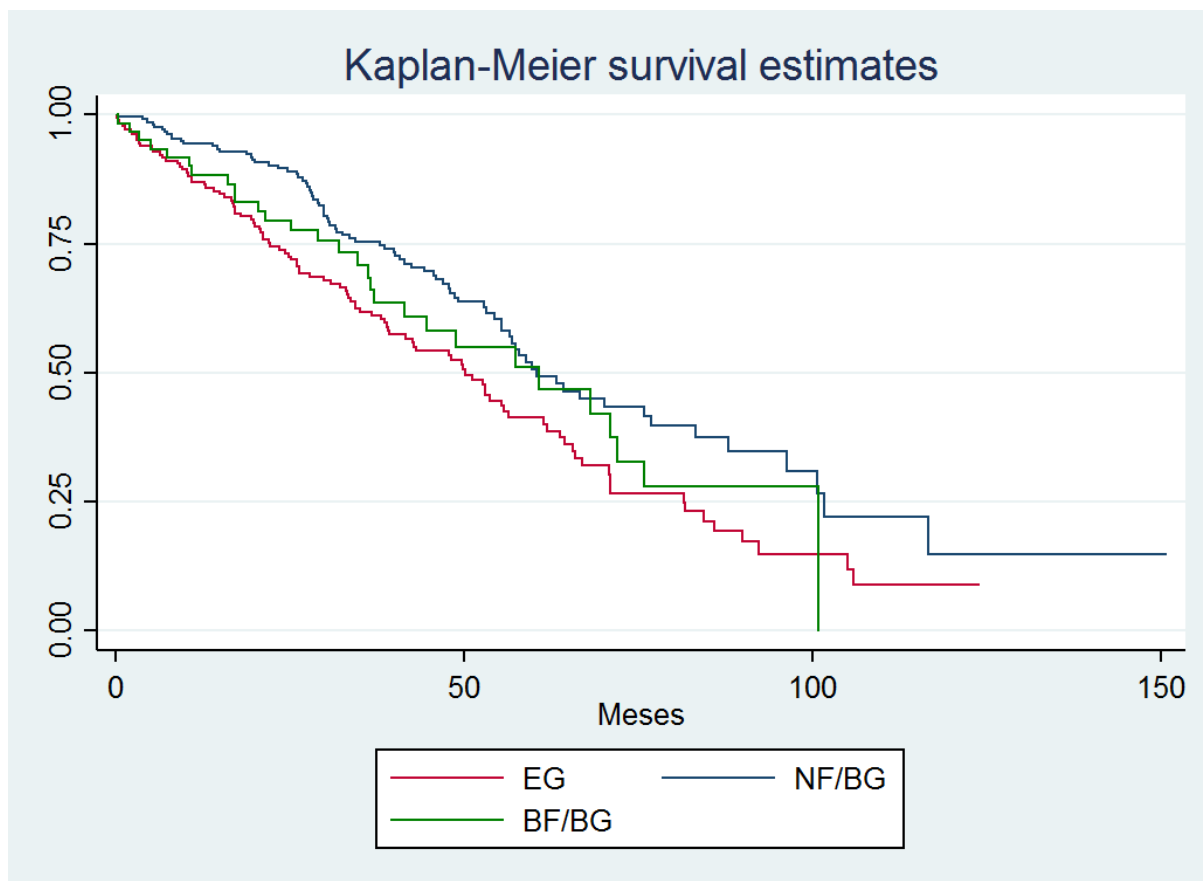
En los pacientes sometidos a recambio valvular aórtico o TAVI no se observaron diferencias significativas en la mortalidad entre grupos (Figura 16, *Log-Rank* $p=0,612$). Sin embargo, en los pacientes no intervenidos se observaron diferencias significativas entre grupos (Figura 17, *Log-Rank* $p= 0,004$), hallándose una menor supervivencia libre de eventos en el grupo EG en comparación al grupo NF/BG (*Log-Rank* $p=0,001$), sin hallarse diferencias significativas entre los grupos BF/BG vs. EG (*Log-Rank* $p= 0,354$) ni entre BF/BG vs. NF/BG (*Log-Rank* $p=0,171$).

Figura 16. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de mortalidad global en los pacientes intervenidos



BF/BG: *bajo flujo y bajo gradiente*; EG: *elevado gradiente*; NF/BG: *flujo normal y bajo gradiente* (*Log-Rank* $p=0,612$)

Figura 17. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de mortalidad global en los pacientes manejados de forma conservadora



BF/BG: *bajo flujo y bajo gradiente*; EG: *elevado gradiente*; NF/BG: *flujo normal y bajo gradiente* (Log-Rank $p=0,004$). Diferencias significativas entre EG vs. NF/BG (Log-Rank $p=0,001$). Ausencia de diferencias significativas entre los grupos EG vs. BF/BG (Log-Rank $p=0,354$) y entre NF/BG vs. BF/BG (Log-Rank $p=0,171$)

5.2.2.4. Factores relacionados con la mortalidad

Los pacientes de la presente serie que fallecieron a lo largo del seguimiento tenían mayor edad [78,5 (7,5) años vs. 72,9 (11,6) años; $p<0,001$], menor superficie corporal [1,7 (0,17) m^2 vs. 1,8 (0,18) m^2 ; $p<0,001$], tenían más frecuentemente diabetes (42,1% vs. 29,2%; $p<0,001$), EPOC (19,2% vs. 9,7%; $p<0,001$), hipertensión arterial (85,7% vs. 78,5%; $p<0,001$) y eran más frecuentemente fumadores (23,6% vs. 17,8%; $p=0,048$). Como es de esperar el porcentaje de pacientes sintomáticos también fue mayor (66,2% vs. 51,9%; $p<0,001$).

En este caso se recodificaron las variables ecocardiográficas cuantitativas continuas en variables cualitativas con distintos puntos de corte (reportados en varios estudios en la literatura) con el objetivo de buscar un punto de corte que discriminara más la población en riesgo.

Los pacientes que fallecieron tenían más frecuentemente un AVA $< 0,8 \text{ cm}^2$ (49,1% vs. 44,7%; $p=0,029$) en comparación con los que no fallecieron, sin mostrar el resto de parámetros de severidad diferencias significativas entre los dos grupos (Tabla 10). En el análisis multivariado de Cox, tras ajustar por los factores significativos en el análisis bivariado ($p < 0,20$) y variables de relevancia clínica, la edad (HR 1,06, IC 95%: 1,04-1,08; $p<0,001$), la diabetes mellitus (HR 1,52; IC 95%: 1,23-1,89; $p<0,001$), el tabaquismo (HR: 1,77, IC 95%: 1,32-2,37; $p< 0,0001$), la EPOC (HR 1,45, IC 95%: 1,09-1,92; $p=0,010$) y la presencia de síntomas (HR 1,48, IC 95%: 1,18-1,85; $p=0,001$) demostraron ser factores predictores independientes de mortalidad global. La cirugía o TAVI fue un factor protector independiente para la mortalidad (HR 0,21, IC 95%: 0,16-0,26; $p<0,001$). Las variables ecocardiográficas que independientemente se asociaron con la mortalidad fueron el gradiente medio severamente aumentado (gradiente medio $> 50 \text{ mmHg}$: HR 1,56, IC 95%: 1,17-2,08; $p=0,002$) y una FEVI (FEVI 50-55%: HR 1,68, IC 95%: 1,07-2,63; $p=0,023$).

Tabla 10. Análisis de riesgo proporcional de Cox bivariado y multivariado para mortalidad global

	BIVARIADO					MULTIVARIADO		
	Muerte Global Si	Muerte Global No	HR	p-valor	IC 95%	HR	p-valor	IC 95%
VARIABLES CLÍNICAS								
Edad	78,5 (7,5)	72,9 (11,6)	1,09	<0,001	1,07-1,11	1,06	<0,001	1,04-1,08
Superficie corporal	1,7 (0,17)	1,8 (0,18)	0,33	<0,001	0,19-0,58	0,49	0,063	0,24-1,04
Sexo masculino	218 (56,6)	526 (52,3)	1,17	0,119	0,96-1,44	1,04	0,773	0,79-1,38
HTA	330 (85,7)	790 (78,5)	1,73	<0,001	1,29-2,3	1,10	0,528	0,82-1,48
Dislipemia	221 (57,4)	578 (57,5)	1,03	0,758	0,84-1,26	-	-	-
DM2	162 (42,1)	294 (29,2)	1,66	<0,001	1,35-2,03	1,52	<0,001	1,23-1,89
Tabaquismo	91 (23,6)	179 (17,8)	1,27	0,048	1,0-1,6	1,77	<0,001	1,32-2,37
Enfermedad coronaria	97 (25,2)	223 (22,2)	1,18	0,160	0,94-1,48	1,19	0,174	0,93-1,52
EPOC	74 (19,2)	98 (9,7)	1,88	<0,001	1,46-2,42	1,45	0,010	1,09-1,92
Presencia síntomas	255 (66,2)	522 (51,9)	1,73	<0,001	1,4-2,14	1,48	0,001	1,18-1,85
Cirugía o TAVI	170 (44,2)	729 (72,5)	0,20	<0,001	0,16-0,24	0,21	<0,001	0,16-0,26
VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS								
AVA ≥ 0,8 cm ² *	196 (50,9)	556 (55,3)	*	*	*	*	*	*
AVA < 0,8 cm ²	189 (49,1)	450 (44,7)	1,24	0,029	1,02-1,52	1,17	0,217	0,91-1,49
Gradiente medio < 40 mmHg *	180 (46,7)	459 (45,6)	*	*	*	*	*	*
Gradiente medio 40-50 mmHg	112 (29,1)	331 (32,9)	0,82	0,099	0,65-1,04	1,14	0,315	0,88-1,48

RESULTADOS (PARTE II)

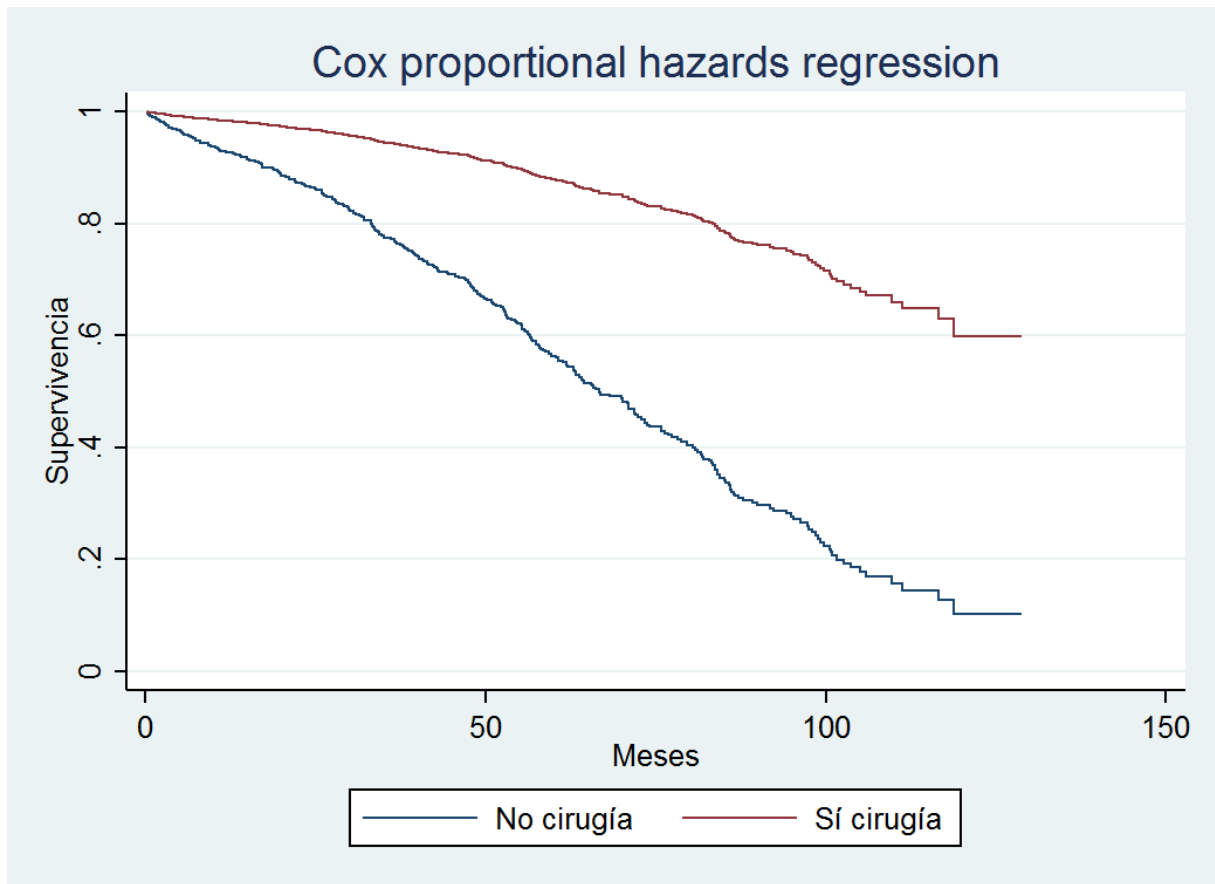
Gradiente medio > 50 mmHg	93 (24,2)	214 (21,3)	1,07	0,569	0,83-1,38	1,56	0,002	1,17-2,08
Índice adimensional > 0,25 *	171 (44,4)	445 (44,2)	*	*	*	-	-	-
Índice adimensional 0,25-0,20	141 (36,6)	354 (35,2)	1,07	0,552	0,86-1,33	-	-	-
Índice adimensional < 0,20	73 (18,9)	205 (20,4)	1,02	0,910	0,77-1,34	-	-	-
VEi > 35 ml/m ² *	305 (79,2)	827 (82,2)	*	*	*	*	*	*
VEi 30-35 ml/m ²	54 (14)	115 (11,4)	0,78	0,227	0,52-1,17	1,37	0,055	0,99-1,89
VEi < 30 ml/m ²	26 (6,7)	63 (6,3)	1,06	0,810	0,66-1,69	1,36	0,162	0,88-2,12
FEVI > 60% *	251 (65,2)	667 (66,3)	*	*	*	*	*	*
FEVI 56-60%	110 (28,6)	298 (29,6)	1,04	0,744	0,83-1,3	1,05	0,679	0,83-1,32
FEVI 50-55%	22 (5,7)	41 (4,1)	1,5	0,064	0,98-2,33	1,68	0,023	1,07-2,63

Variables continuas descritas como media y desviación estándar (DE). Variables categóricas descritas como n (%). AVA: *área valvular aórtica*; DM: *diabetes Mellitus*; DLP: *dislipemia*; EPOC: *enfermedad pulmonar obstructiva crónica*; FEVI: *fracción de eyección del ventrículo izquierdo*; HTA: *hipertensión arterial*; VEi: *volumen eyectivo indexado* Se eligen para el análisis multivariado variables clínicamente significativas y variables con $p < 0,20$ en análisis bivariado*Variable de referencia en la comparación entre grupos

5.2.3. Efecto protector de la cirugía/TAVI en los pacientes con estenosis aórtica bajo flujo y bajo gradiente

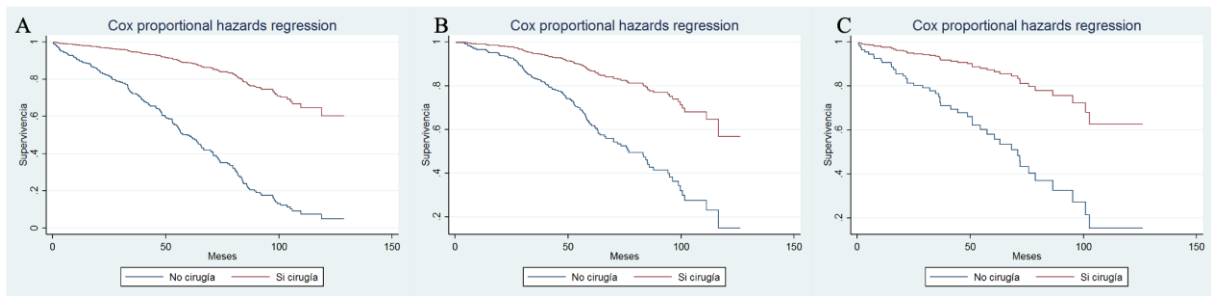
Se valoró el efecto protector de la cirugía/TAVI en términos de mortalidad global mediante un modelo de Cox valorando la reducción del riesgo de mortalidad en los pacientes intervenidos y no intervenidos. Se observó de forma global que los pacientes intervenidos tenían una menor mortalidad global que los no intervenidos, por tanto, siendo el beneficio de la cirugía en toda la población con EAo significativo (HR: 0,22; IC 95%: 0,18-0,28; $p < 0,001$) tras ajustar por las variables significativas relacionadas con la mortalidad en análisis previos (edad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, EPOC, presencia de síntomas y AVA). La Figura 18 muestra el beneficio global de la cirugía/TAVI en toda la población con EAo significativa. Se realizó el análisis en cada uno de los grupos observando que todos los grupos se beneficiaban de la cirugía/TAVI, siendo los pacientes con EAo EG los que más se beneficiaban (HR: 0,17; IC 95%: 0,12-0,23; $p < 0,001$; 84% reducción de riesgo), seguidos de los pacientes BF/BG (HR: 0,25; IC 95%: 0,13-0,49; $p < 0,001$; 75% reducción de riesgo) y en último lugar los NF/BG (HR: 0,29; IC 95%: 0,20-0,44; $p < 0,001$; 71% reducción de riesgo) (Figura 19).

Figura 18. Curvas de supervivencia de Cox de mortalidad global en la población con EAo severa en función de cirugía/TAVI



Curvas de supervivencia de Cox de mortalidad global en la población con EAo severa teniendo en cuenta la cirugía/TAVI como variable independiente ajustada por edad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, EPOC, presencia de síntomas y AVA en la población global ($p < 0,001$)

Figura 19. Curvas de supervivencia de Cox de mortalidad global en la población con EAO severa en función de cirugía/TAVI y según el tipo de EAO



Curvas de supervivencia de Cox de mortalidad global en la población con EAO severa teniendo en cuenta la cirugía/TAVI como variable independiente ajustada por edad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, EPOC, presencia de síntomas y AVA: A) en los pacientes con EAO EG (HR 0,17; 84% reducción de riesgo; $p < 0,001$), B) en los pacientes con EAO NF/BG (HR 0,29; 71% reducción de riesgo; $p < 0,001$) y C) en los pacientes con EAO BF/BG (HR 0,25; 75% reducción de riesgo; $p < 0,001$)

5.3. PARTE III: Evolución natural de los parámetros ecocardiográficos de la estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente

Para valorar la evolución de los parámetros de severidad y del tipo de EAo a lo largo del seguimiento se evaluaron los datos de los pacientes que disponían de dos ecocardiogramas separados por un intervalo mínimo de 6 meses.

5.3.1. Evolución del tipo de estenosis aórtica a lo largo del seguimiento

Se clasificaron los pacientes de toda la serie que disponían de 2 ecocardiogramas: un ecocardiograma basal y un ecocardiograma de seguimiento (en caso que fueran intervenidos el ecocardiograma de seguimiento sería el pre-quirúrgico) realizados como mínimo con 6 meses de diferencia. Según los datos del ecocardiograma de seguimiento se clasificaron los pacientes en 4 grupos, 3 con FEVI conservada (EG, NF/BG, BF/BG) y 1 con FEVI deprimida. Se disponía de datos del ecocardiograma basal y de seguimiento de 548 pacientes para realizar dicha clasificación. Como se muestra en la Tabla 11, al final del seguimiento el 76,3% (n=418) de los pacientes tenían una EAo EG. Esto sucedió en el 62,8% de los inicialmente etiquetados de NF/BG y en el 54,3% de los inicialmente etiquetados de BF/BG. También cabe destacar que un 8,4% (n=27) de los pacientes EG presentaron caída de la FEVI (<50%) a lo largo del seguimiento, y esto sucedió en un 11,1% (n=20) de los NF/BG y en 11,0% (n=5) de los BF/BG, sin existir diferencias significativas entre grupos (p=0,559).

Tabla 11. Clasificación de los pacientes en función del ecocardiograma basal y del ecocardiograma realizado al final del seguimiento

		Evolución de la EAo a lo largo del seguimiento	
	EG (n=322)	EG	280 (87,0%)
		NF/BG	11 (3,4%)
		BF/BG	4 (1,2%)
		FEVI < 50% *	27 (8,4%)
	NF/BG	EG	113 (62,8%)

Tipo de EAo en el estudio basal	(n=180)	NF/BG	39 (21,7%)
		BF/BG	8 (4,4%)
		FEVI < 50%*	20 (11,1%)
(n=548)	(n=46)	EG	25 (54,3%)
		NF/BG	2 (4,3%)
		BF/BG	14 (30,4%)
		FEVI < 50%*	5 (11,0%)

VARIABLES CATEGÓRICAS DESCRITAS COMO N (%)

EG: *elevado gradiente*; BF/BG: *bajo flujo y bajo gradiente*; FEVI: *fracción de eyección del ventrículo izquierdo*; NF/BG: *flujo normal y bajo gradiente*

*Indica caída de la FEVI <50% en el ecocardiograma pre-quirúrgico (no se incluyeron en el estudio basal pacientes con deprimida)

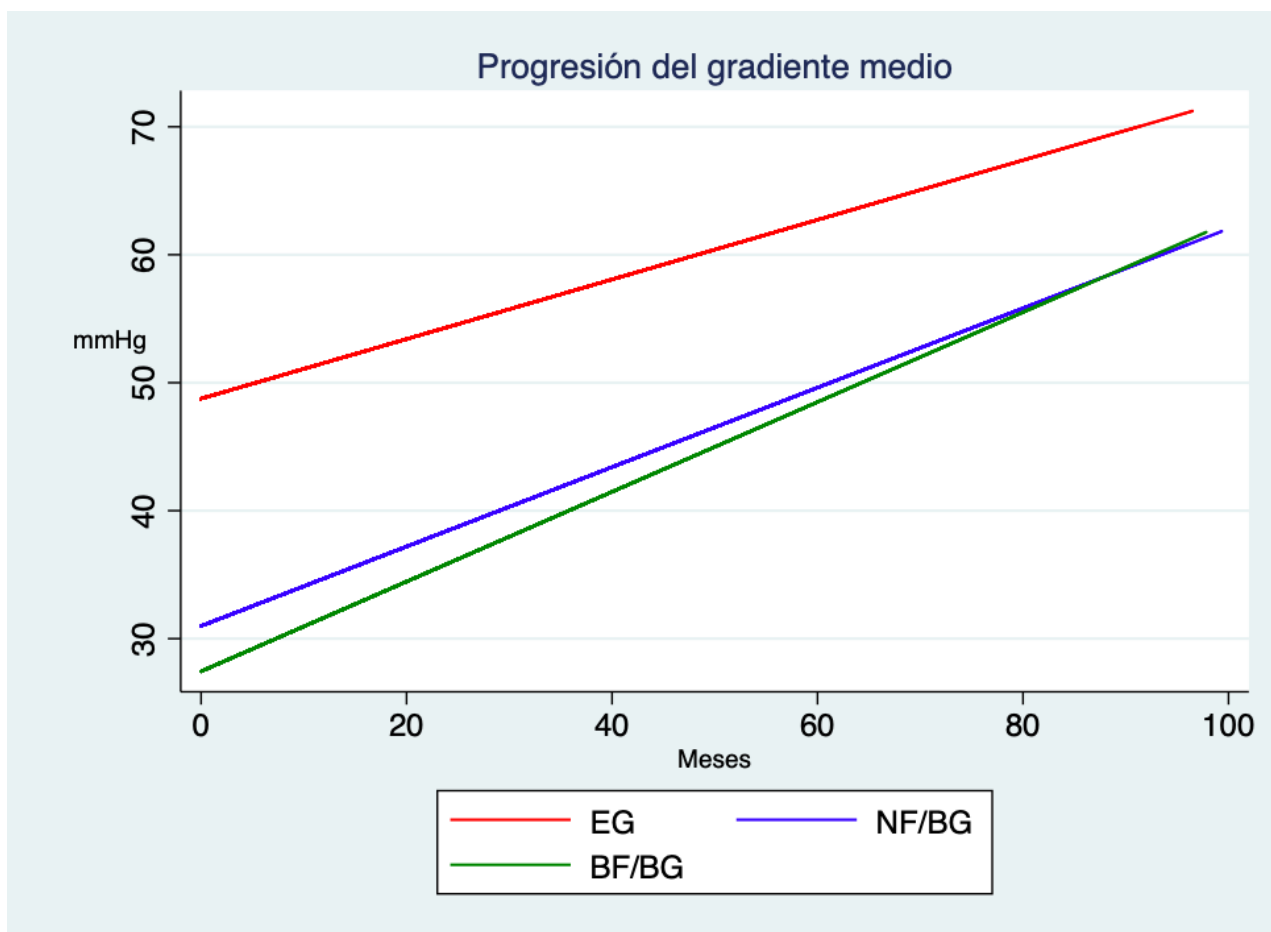
5.3.2. Evolución de los parámetros de severidad a lo largo del seguimiento en la estenosis aórtica bajo flujo y bajo gradiente

Se utilizó un modelo mixto de medidas repetidas para evaluar los cambios ecocardiográficos a nivel longitudinal. Dada la naturaleza de los datos (con tiempos de seguimiento dispares) y el hecho de no cumplir algunos supuestos del ANOVA de medidas repetidas, se optó por este tipo de análisis estadístico.

5.3.2.1. Evolución del gradiente medio transaórtico

Se observó que el aumento del gradiente medio a lo largo del seguimiento fue mayor en los grupos con bajo gradiente: BF/BG y NF/BG en comparación con el grupo EG (BF/BG vs. EG: coeficiente 0,118, $p=0,022$; NF/BG vs. EG: coeficiente 0,077, $p=0,013$) respectivamente, sin haber diferencias significativas entre BF/BG y NF/BG (coeficiente 0,040; $p=0,426$) (Figura 20).

Figura 20. Progresión del gradiente medio en los diferentes grupos de EAo

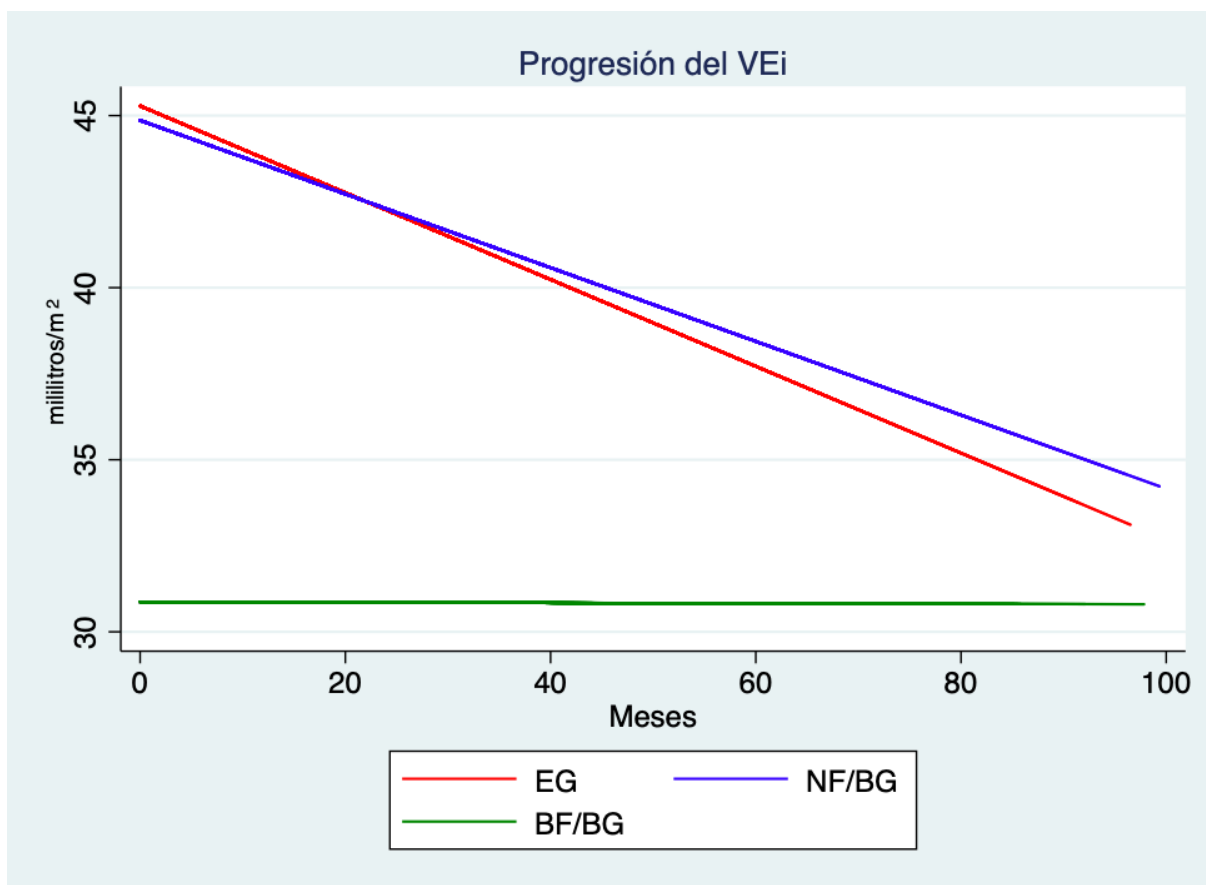


BF/BG: *bajo flujo y bajo gradiente*; EG: *elevado gradiente*; NF/BG: *flujo normal y bajo gradiente*. BF/BG vs. EG: $p=0,022$; NF/BG vs. EG: $p=0,013$; BF/BG vs. NF/BG: $p=0,426$

5.3.2.2. Evolución del volumen eyectivo indexado

Se observó que el VEi en el grupo EG y NF/BG presentaba una disminución a lo largo del seguimiento similar en ambos grupos (coeficiente 0,019; $p=0,263$), en cambio en los pacientes del grupo BF/BG se observó una evolución diferente en comparación con el grupo EG y NF/BG respectivamente, manteniéndose bajo y estable a lo largo del seguimiento (BF/BG vs. EG: coeficiente 0,125; $p<0,001$; BF/BG vs. NF/BG: coeficiente 0,106; $p<0,001$) (Figura 21).

Figura 21. Progresión del VEi en los diferentes grupos de EAo

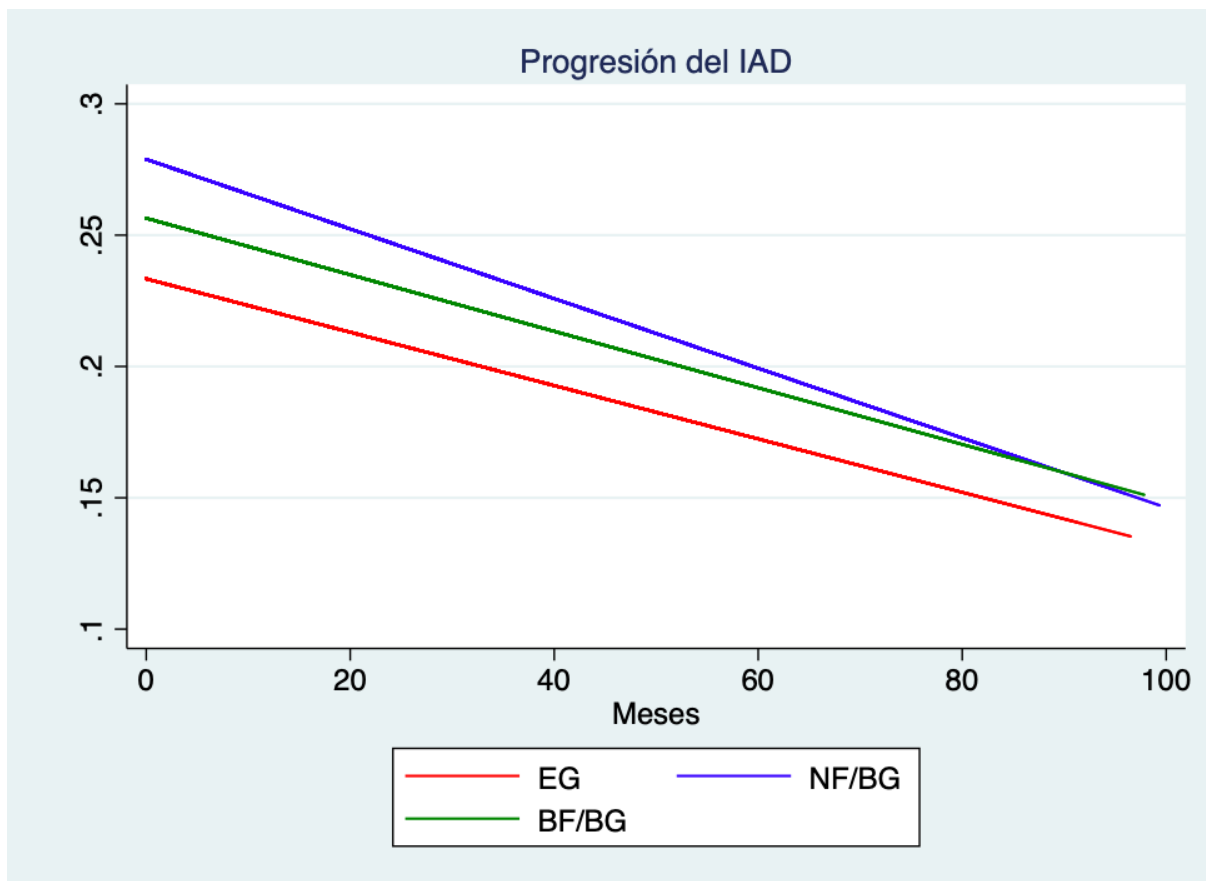


BF/BG: *bajo flujo y bajo gradiente*; EG: *elevado gradiente*; NF/BG: *flujo normal y bajo gradiente*. BF/BG vs. EG: $p < 0,001$; NF/BG vs. EG: $p = 0,263$; BF/BG vs NF/BG: $p < 0,001$

5.3.2.3. Evolución del índice adimensional

Se observó que la disminución del índice adimensional a lo largo del tiempo fue similar entre el grupo BF/BF y EG (coeficiente $-0,0001$, $p = 0,696$), siendo la disminución de este parámetro mayor para el grupo NF/BG en comparación con el grupo EG (coeficiente $-0,0003$, $p = 0,002$). No se observaron diferencias significativas entre la evolución de BF/BG y NF/BG (coeficiente $0,002$; $p = 0,101$) (Figura 22).

Figura 22. Progresión del índice adimensional en los diferentes grupos de EAo

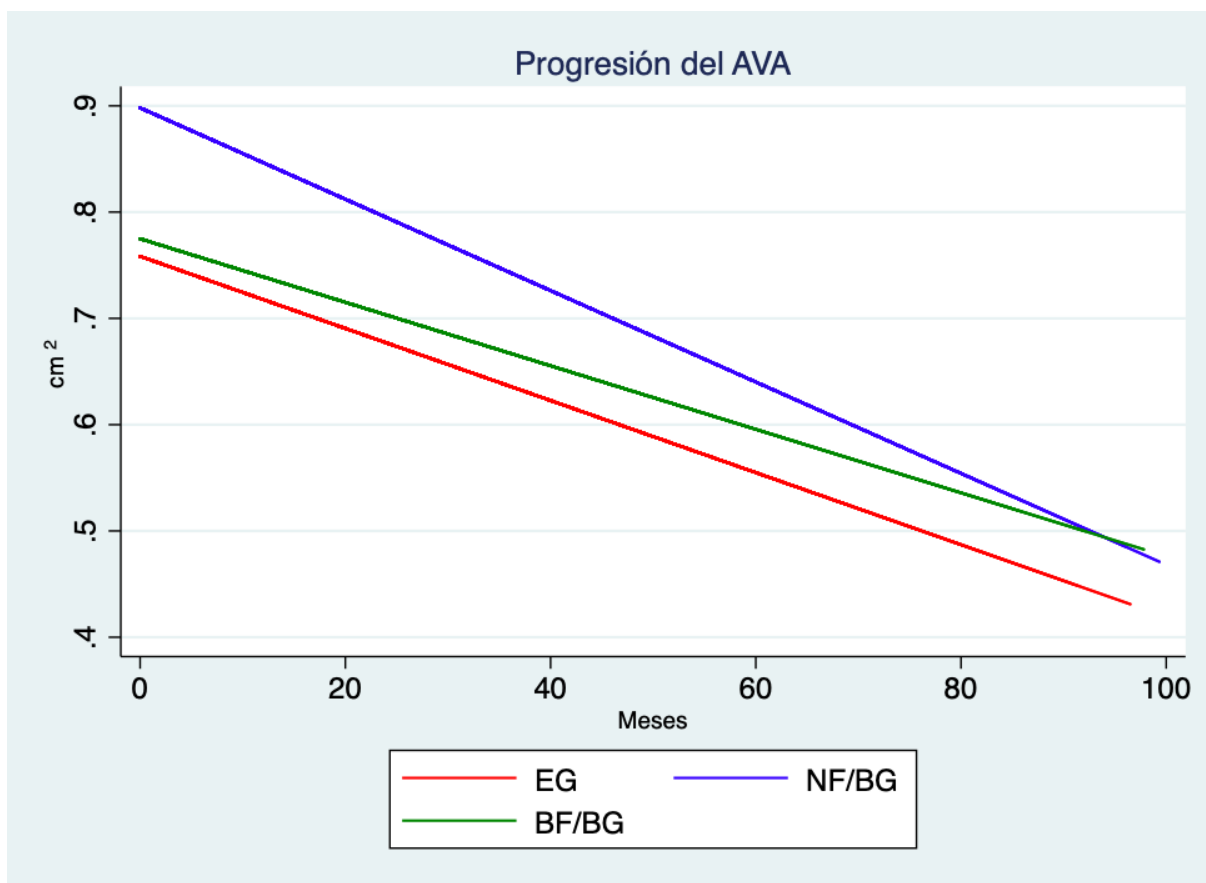


BF/BG: *bajo flujo y bajo gradiente*; EG: *elevado gradiente*; NF/BG: *flujo normal y bajo gradiente*. BF/BG vs. EG: $p=0,696$; NF/BG vs. EG: $p=0,002$; BF/BG vs. NF/BG: $p=0,101$

5.3.2.4. Evolución del área valvular aórtica

A pesar de que el AVA en el grupo BF/BG presentó una disminución más lenta de su valor a lo largo del seguimiento, no se observaron diferencias significativas entre el grupo BF/BG y el grupo EG (coeficiente 0,0004, $p=0,452$). La disminución del AVA en el grupo NF/BG fue mayor que en el grupo EG (NF/BG vs. EG: coeficiente -0,001, $p=0,007$; y que en el grupo BF/BG: coeficiente 0,0013, $p=0,013$) (Figura 23).

Figura 23. Progresión del AVA en los diferentes grupos de EAo

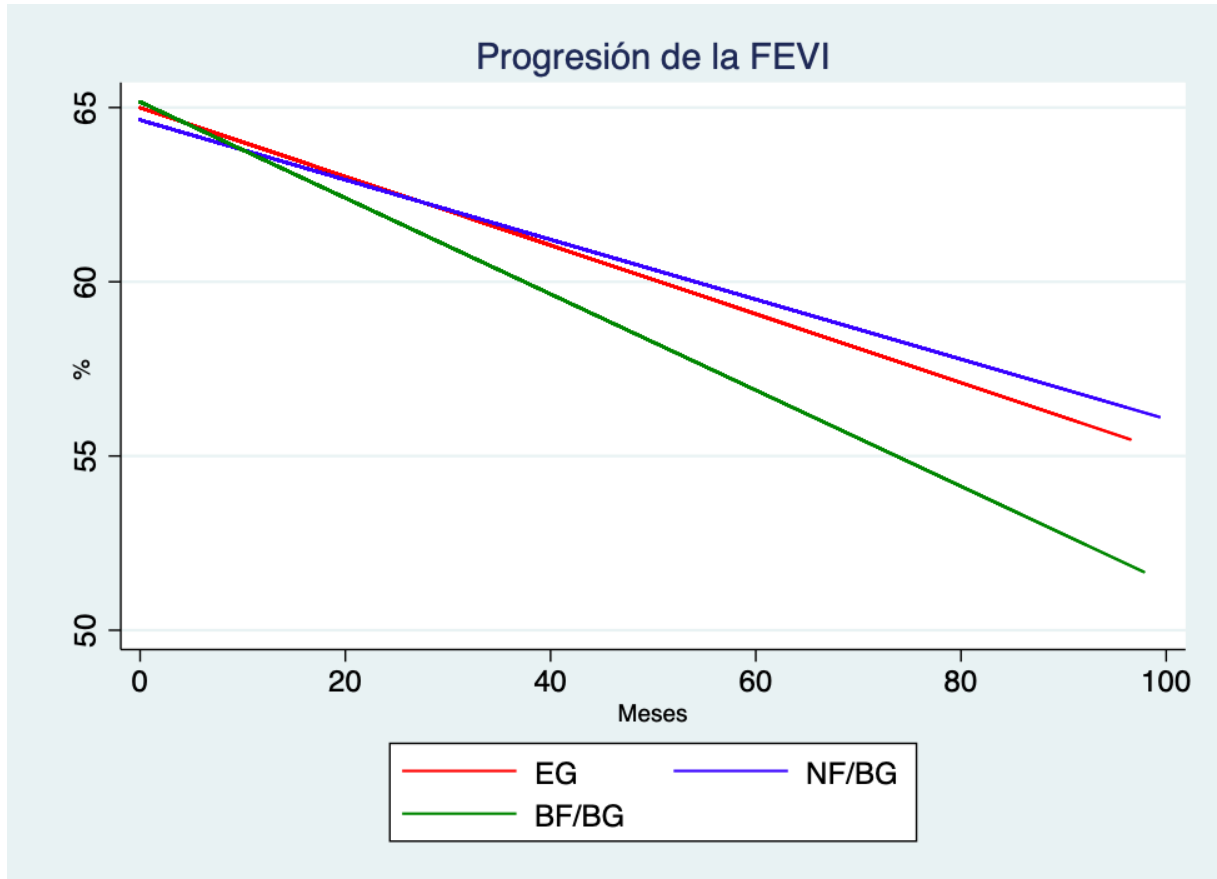


BF/BG: *bajo flujo y bajo gradiente*; EG: *elevado gradiente*; NF/BG: *flujo normal y bajo gradiente*. BF/BG vs. EG: $p=0,452$; NF/BG vs. EG: $p=0,007$; BF/BG vs. NF/BG: $p=0,013$

5.3.2.5. Evolución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

La disminución de la FEVI a lo largo del tiempo no difirió de forma significativa entre los 3 grupos (BF/BG vs. EG coeficiente $-0,039$, $p=0,353$; NF/BG vs. EG coeficiente $0,013$, $p=0,626$, BF/BG vs. NF/BG coeficiente $-0,052$, $p=0,212$), aunque se observó una tendencia en el grupo BF/BG a presentar una caída del valor más pronunciada que en los otros dos grupos (Figura 24).

Figura 24. Progresión de la FEVI en los diferentes grupos de EAo



BF/BG: *bajo flujo y bajo gradiente*; EG: *elevado gradiente*; NF/BG: *flujo normal y bajo gradiente*. BF/BG vs. EG: $p=0,353$; NF/BG vs. EG: $p=0,626$; BF/BG vs. NF/BG: $p=0,212$

6. DISCUSIÓN

La estenosis aórtica se ha convertido en un problema de salud global esencialmente por el envejecimiento poblacional. Actualmente, no existe tratamiento farmacológico alguno que enlentezca o prevenga la progresión de la enfermedad, pero es posible mejorar el pronóstico de la enfermedad mediante el recambio valvular aórtico o el implante de una prótesis aórtica percutánea tras haber identificado aquellos pacientes de elevado riesgo. Mejorar el conocimiento de la enfermedad, a fin de detectar los individuos que realmente puedan beneficiarse del tratamiento en términos de supervivencia, síntomas y calidad de vida es de elevada importancia para optimizar recursos en el contexto socio-económico actual. Dentro del espectro de la EAo severa con fracción de eyección normal, la EAo BF/BG ha mostrado datos controvertidos en cuanto a su pronóstico. La hipótesis de la presente tesis se basó en que la EAo BF/BG podría tratarse de una enfermedad con un pronóstico igual o mejor que la EAo de elevado gradiente. El objetivo del presente estudio fue aportar evidencia científica para profundizar en el conocimiento de esta entidad mediante el análisis del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares mayores (mortalidad y/o necesidad de cirugía/TAVI) en un seguimiento a medio-largo plazo en los pacientes con EAo severa con BF/BG en comparación con la EAo severa con flujo normal con bajo gradiente y con elevado gradiente. Establecer la prevalencia de la EAo BF/BG en nuestro medio, determinar que variables clínicas y ecocardiográficas pueden aportar información pronóstica relevante y valorar la evolución natural de los parámetros ecocardiográficos en esta población fueron también objetivos del presente estudio.

6.1. Prevalencia de la estenosis aórtica bajo flujo bajo gradiente en nuestro medio

Este estudio incluye una de las series más amplias descritas hasta el momento de EAo severa con fracción de eyección normal en que se constata una prevalencia de la EAo BF/BG del 10% en pacientes en ritmo sinusal. La prevalencia de esta entidad ha sido muy divergente en las distintas series publicadas, oscilando entre el 3 y el 24%.^(60,69–76,104) A pesar de la elevada prevalencia descrita por *Hachicha et al.*⁽⁷⁰⁾ en la primera serie en que fue descrita (35%), las series posteriores mostraron una reducción de este fenómeno, determinando una prevalencia de entre el 7-14%,^(32,60,71,76,104) similar a la serie del presente estudio. Sin embargo, dos series recientes también realizadas en nuestro medio mostraron resultados muy dispares. La serie de *González et al.* de un centro terciario español de referencia mostró una prevalencia del 21%. Cabe destacar, que aparte de ser

una serie de menor tamaño y unicéntrica, incluyó un elevado porcentaje de pacientes con fibrilación auricular y de hecho, este fenómeno fue significativamente más prevalente en el grupo BF/BG (64%).(69) Otra serie posterior del mismo grupo, en este caso multicéntrica y a gran escala, que incluyó datos de más de 29.000 ecocardiogramas, mostró una prevalencia de la EAo BF/BG del 25%. De forma similar, se incluyeron pacientes con fibrilación auricular y otras valvulopatías acompañantes, asociándose de nuevo la fibrilación auricular con este subtipo de EAo.(105) Las series más recientes, previamente mencionadas no incluyeron, como en nuestra serie, pacientes con fibrilación auricular,(106) exceptuando la serie de *Tribouilloy et al.* en que a pesar de incluir pacientes con fibrilación auricular, estos se distribuyeron uniformemente entre los distintos grupos de EAo.(76)

La EAo y la fibrilación auricular son dos condiciones que asociadas conllevan una elevada morbilidad y mortalidad.(107–109) La incidencia de ambas incrementa con la edad y debido al envejecimiento poblacional, implican un elevado impacto socio-sanitario. El aumento de la poscarga generada por la EAo conlleva un aumento de la hipertrofia ventricular, alteración de la relajación, aumento de las presiones diastólicas del VI y de la aurícula izquierda con su consecuente dilatación auricular. La dilatación auricular izquierda aumenta el riesgo de fibrilación auricular y la combinación de la alteración de la contractilidad auricular, la hipertrofia ventricular y presiones de llenado elevadas implican un mayor grado de disfunción sistólica y diastólica causando más síntomas y deterioro clínico. La prevalencia de la fibrilación auricular en los pacientes con EAo se ha descrito en torno a un 25-35%.(108,110) El estudio de *Greve et al.* demostró que la incidencia de la fibrilación auricular en pacientes con EAo asintomática es del 1,2% anual.(111) La fibrilación auricular también se ha asociado a la presencia de un VEi disminuido y a la EAo BF/BG.(72,85,112) La fibrilación auricular puede contribuir a la presencia de un bajo flujo mediante la reducción del llenado diastólico y la pérdida de la contribución auricular sistólica. Así pues, la EAo de bajo flujo y bajo gradiente y la fibrilación auricular son dos entidades que aparte de asociarse con frecuencia, conllevan una mayor morbi-mortalidad que la EAo de forma aislada, y, de hecho, se asocia con la presencia de un VEi bajo.

6.2. Parámetros ecocardiográficos de severidad de la estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente

En esta serie se comprobó, como era de esperar por definición, que la velocidad máxima y el gradiente medio en los pacientes BF/BG fue inferior al grupo EG y similar al NF/BG. Sin embargo, el AVA por ecuación de continuidad de los pacientes BF/BG fue similar al grupo EG y menor que el grupo NF/BG. El índice adimensional situó la EAo BF/BG en un punto intermedio entre la EAo EG y NF/BG. Asimismo, si analizamos los parámetros ecocardiográficos en función del flujo y gradiente en 4 grupos (NF/EG, BF/EG, NF/BG, BF/BG) se observa que la FEVI, el grado de hipertrofia ventricular izquierda, la velocidad máxima transaórtica y el grado de calcificación valvular se aproximan a los valores de la EAo NF/BG y difieren más de los dos subgrupos con gradiente elevado. Así pues, según la presente serie la EAo BF/BG se situaría, en cuanto a los parámetros ecocardiográficos, en un punto intermedio entre la EAo EG y BF/BG. Series previas mostraron resultados similares. *Clavel et al.* objetivaron en una serie de 561 pacientes con EAo que los pacientes con EAo BF/BG tenían una velocidad y gradientes transaórticos significativamente inferiores a la estenosis EG pero el AVA en valor absoluto e indexada eran prácticamente iguales a la EAo EG.(78) *Eleid et al.* mostraron en una serie de 1704 pacientes que el AVA de los pacientes con BF/BG se situaba en un punto intermedio entre la EAo EG y flujo normal y la NF/BG con diferencias significativas entre todos los grupos.(72) *Kavianipour et al.* en una serie de pacientes con EAo asintomática mostró también que la velocidad máxima y los gradientes transaórticos de la EAo BF/BG eran comparables a la EAo NF/BG pero significativamente inferiores a la EAo EG, el AVA fue similar al resto de grupos, y el índice adimensional difirió de forma significativa entre los tres grupos con un valor intermedio en el caso de la EAo BF/BG.(84)

6.3. Calcificación valvular aórtica en los pacientes con estenosis aórtica bajo flujo y bajo gradiente

La calcificación valvular aórtica valorada por ETT y TCMD ha demostrado relacionarse con el pronóstico en los pacientes con EAo. Estudios clásicos mediante ecocardiografía como el de *Rosenhek et al.* ya ilustraron que, en los pacientes con EAo severa asintomática, la calcificación moderada-severa se asociaba a una mayor mortalidad en comparación con los pacientes con calcificación leve o ausente.(97) Estudios posteriores

mediante TCMD y cuantificación de calcio han mostrado resultados similares.(113) En un registro internacional de más de 700 pacientes, *Clavel et al.* demostraron que la carga valvular de calcio ofrecía un valor pronóstico añadido a la cuantificación de la severidad por Doppler y de forma independiente se asoció a un exceso de mortalidad.(54) De hecho, el presente grupo participamos en un estudio posterior que lideró *Pawade et al.* en que se validaron los puntos de corte para la carga de calcio valvular específicos para cada sexo según series anteriores (1377 U.A. en varones y 2062 U.A. en mujeres).(55) En el presente estudio la presencia de calcificación severa en la EAo BF/BG fue comparable a la NF/BG y significativamente menor que en la EG. No existen otros estudios en EAo BF/BG que evalúen este aspecto mediante ecocardiografía. De hecho, existen pocos estudios que analicen el grado de calcificación en la EAo BF/BG mediante ecocardiografía o TCMD, a pesar de que esta última es una técnica en auge que se recomienda para cuantificar la severidad de la EAo.(29,51) Un estudio Suizo realizado en 137 candidatos a TAVI mostró que la calcificación era significativamente mayor en los pacientes con EAo BF/BG que en los pacientes con EG, siendo el resultado a los 30 días post-TAVI similar entre grupos con gradientes transprotésicos similares y regurgitación periprotésica, sin embargo se incluyeron pacientes con fracción de eyección normal y deprimida. Curiosamente, el grupo de *Clavel et al.*, que han realizado múltiples publicaciones sobre la EAo BG/BG, no aportan luz en este campo a pesar de ser el grupo pionero en el estudio de la calcificación valvular aórtica por TCMD. Un estudio de este grupo publicado en 2013 que determinó que el grado de calcificación valvular era un parámetro útil y preciso para reclasificar a los pacientes con EAo con parámetros discordantes independientemente del flujo, objetivó que los pacientes con una mayor carga de calcio eran los pacientes con EAo severa y datos congruentes ($AVA \leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ y gradiente medio $\geq 40 \text{ mmHg}$), en cambio, los pacientes con datos incongruentes y bajo gradiente ($AVA \leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ y gradiente medio $< 40 \text{ mmHg}$) tenían similar carga de calcio aquellos con VEi normal o disminuido. Este último grupo podría contener pacientes mayoritariamente con EAo BF/BG y NF/BG. De hecho, en las conclusiones de este estudio, los autores afirman que los pacientes con datos discordantes y bajo gradiente y bajo grado de calcificación pueden ser el resultado de errores de medida, asimetría del tracto de salida del ventrículo izquierdo o un estado de bajo flujo.

6.4. Función ventricular en la estenosis aórtica severa con bajo flujo y bajo gradiente

La EAo severa con BF/BG se define por un gradiente medio < 40 mmHg y un VEi ≤ 35 ml/m². A pesar de que, históricamente, se consideró que esta entidad era mas prevalente y se asociaba a ventrículos de pequeño tamaño con un elevado grado de hipertrofia(70,114) en la presente serie se objetivó que este grupo de pacientes tenían significativamente menor grado de hipertrofia que los pacientes con una EAo de elevado gradiente y similar a los pacientes con EAo NF/BG. Otros estudios mediante ecocardiografía han mostrado que los pacientes con EAo BF/BG no tienen mayor grado de hipertrofia que la EAo de elevado gradiente sino que es menor(76) y similar a la EAo NF/BG(72,76) o a la EAo moderada.(76) Resultados mediante CRM han mostrado datos similares. *Barone-Rochette et al.* en una serie de 129 pacientes con EAo a los que se les practicó CRM objetivaron que los pacientes con BF/BG tenían menor grado de hipertrofia evaluada mediante esta técnica que los pacientes con elevado gradiente y similar grado de fibrosis.(60) De hecho, el mismo grupo que en 2007 describió por primera vez esta entidad, en muestras posteriores no objetivó un mayor grado de masa ventricular izquierda en el grupo de bajo gradiente en comparación con los pacientes que tenían un flujo normal.(51,90)

La fracción de eyección media de los pacientes de la presente serie fue en torno al 65% y no hubo diferencias significativas entre grupos. Debido a que la EAo BF/BG se ha considerado por algunos autores un tipo de EAo en fase más avanzada con claudicación ventricular subclínica, sería congruente haber observado en alguna serie una fracción de eyección menor (a pesar de estar en rango normal) en este grupo.(78) Sin embargo, la gran mayoría de las series han mostrado valores comparables entre los distintos subtipos de EAo con fracción de eyección normal(27,60,71,74,76,80–82,115) y en aquellas en que se documentó una fracción de eyección menor, también se observó un mayor tendencia de los pacientes a tener fibrilación auricular(116), o a tener más prevalencia de enfermedad coronaria, infarto previo u otros factores de riesgo como diabetes o enfermedad renal crónica.(72,90) Debe destacarse, sin embargo, que una de las principales limitaciones de esta serie es la ausencia de datos respecto a la mecánica miocárdica que podrían aportar más información respecto a este punto. La presencia de un *strain* disminuido (inferior a -14% o -15%) en la EAo ha mostrado ser predictor de eventos y de mal pronóstico en esta entidad.(117–121) Aunque algunas series que evaluaron la deformación miocárdica mediante *strain* por speckle tracking objetivaron

que la EAo BF/BG tiene un *strain* más disminuido que la EAo de elevado gradiente,(104) otras no lo han corroborado.(122) En el contexto de la EAo, distintas series han determinado que el *strain* disminuido y la fibrosis miocárdica mediante CRM están bien correlacionados.(123) *Lee et al.* en un estudio mediante CRM y T1 mapping determinaron que la correlación entre los valores T1 nativos y el *strain* global longitudinal era buena ($r=0,598$, $p < 0,001$). (124) Estudios recientes han mostrado que la fibrosis miocárdica focal evaluada mediante realce tardío con gadolinio y la fibrosis miocárdica focal evaluada mediante tiempo T1 o cuantificación del volumen extracelular se correlacionan bien con la fibrosis histológica y todo ello es congruente con los diferentes grados de severidad de la EAo, e incluso pueden predecir la aparición de eventos cardiovasculares y mortalidad en esta población.(63) *Chin et al.* demostraron en una serie prospectiva de 166 pacientes con EAo y 37 voluntarios sanos que el volumen extracelular se correlacionaba bien con la fibrosis histológica difusa en biopsias miocárdicas y que estaba aumentada en los pacientes con EAo. Junto con el patrón de realce tardío se categorizaron los pacientes con miocardio normal, con expansión extracelular y fibrosis de remplazo y estos patrones se correlacionaron bien con la mortalidad.(62) Sin embargo, aun no existen estudios que muestren el patrón de fibrosis de los pacientes con EAo BF/BG mediante esta técnica. Únicamente *Gotzmann et al.* determinaron mediante biopsias que la fibrosis miocárdica no fue mayor en los pacientes BF/BG que en la EAo EG.(125) En la muestra del presente estudio no se recogieron datos de CRM, sin embargo, el presente grupo de investigación está realizando un estudio centrado en CRM y secuenciación de T1 mapping para evaluar pacientes con EAo y fracción de eyección normal con el objetivo de aclarar el patrón de fibrosis que se produce en la población BF/BG, determinar si es más o menos severo que en los pacientes con EAo EG y hallar las claves para detectar la población con un riesgo más aumentado de sufrir eventos.

En esta serie no se hallaron diferencias significativas en los parámetros de disfunción diastólica evaluados (E/e' y tamaño auricular), como se ha observado en otras series(69,71,72,76) ni en la impedancia válvulo-arterial. Asimismo, tampoco se objetivaron diferencias significativas en la prevalencia de la hipertensión arterial entre grupos ni en el valor de presión arterial sistólica en el estudio ecocardiográfico basal. Sin embargo, la disfunción diastólica fue evaluada con pocos parámetros y no en la totalidad de los pacientes. La compliancia arterial sistémica (36) y la impedancia válvulo-arterial,(126) dos conceptos que engloban la obstrucción valvular y la implicación de las

resistencias elevadas del lecho arterial post-valvular, han demostrado tener implicación pronóstica en la EAo. En el presente grupo este parámetro únicamente pudo ser calculado en el 36% de los casos y a pesar de no haber diferencias entre grupos, el valor medio de impedancia válvulo-arterial (Z_{va}) en los pacientes con EAo BF/BG fue de 5,4 mmHg/ml/m² (punto de corte para severidad según guías actuales de ecocardiografía >5 mmHg/ml/m²)(29), superior al valor medio en los pacientes con EAo EG (4,5 mmHg/ml/m²) y con un valor relacionado en distintos estudios con un peor pronóstico. La información en la literatura respecto a la impedancia válvulo-arterial muestra resultados dispares.(60,71,76,78,127) La serie de *Mohty et al.* evaluó de forma invasiva pacientes con EAo de los distintos subgrupos y objetivó que no había diferencias entre los valores de impedancia de la EAo BF/BG y la EAo EG (sí con la EAo EG y bajo flujo), pero mediante cateterismo no se objetivaron diferencias significativas entre la presión capilar pulmonar ni en las presiones telediastólicas del ventrículo izquierdo.(116) Cabe enfatizar que el cálculo de la impedancia válvulo-arterial puede conllevar errores de medida ya que contiene en su ecuación el cálculo del volumen sistólico indexado, así pues, es probable que el mismo error de medida, de una medición tan susceptible, se traslade también en este parámetro. En el presente estudio sólo pudo adquirirse este parámetro en aproximadamente un tercio de la población debido a que para su cálculo se requiere la obtención de la presión arterial sistólica durante el estudio, lo cual desafortunadamente no se obtiene de forma habitual en la mayoría de los laboratorios de ecocardiografía. Nuestro grupo considera que es un parámetro poco fiable por la influencia de los errores de medida, la variabilidad de la presión arterial en el momento de adquisición durante el estudio, y que la fiabilidad de parámetros invasivos como en el estudio de *Mohty et al.* son claramente más fiables que un cálculo derivado.

6.5. Indicación de tratamiento con cirugía/TAVI en los pacientes con estenosis aórtica severa de bajo flujo y bajo gradiente

De forma global y teniendo en cuenta la población con EAo, independientemente de la clasificación basal, en la presente serie se objetivó que una gran proporción de los pacientes (74,2%) se operaron en situación de EG. Únicamente un 6,3% de la población fue operada en situación de EAo BF/BG. De hecho, el 41% de los pacientes con una EAo BF/BG evolucionaron a una EAo EG antes de la cirugía/TAVI. También es relevante que

un 10% de los pacientes inicialmente etiquetados de BF/BG presentaron disfunción ventricular izquierda antes de la cirugía/TAVI. De entre los pacientes con una EAo BF/BG un 45% no fueron intervenidos al final del estudio y los motivos más predominantes fueron la ausencia de indicación quirúrgica por el médico tratante en el 29% de los casos, la presencia de comorbilidades (26%) y motivo desconocido en el 24% de los casos. La mayoría de las series existentes en la literatura han objetivado que los pacientes BF/BG se intervienen de forma menos frecuente que los pacientes EG, a pesar de que habitualmente los motivos de no intervención no se reportan(32,69). La mayoría de estudios describen el riesgo de intervención a lo largo del tiempo, pero en la mayoría de los casos no se indica el estado en el que realmente se operan. Probablemente este sea el motivo por el cual no se entiende la baja tasa de intervención en esta población. En la presente serie, el motivo principal por el que los pacientes BF/BG fueron intervenidos fue la presencia de síntomas en el 91% y el motivo principal por el que no fueron intervenidos fue en el 29% la ausencia de indicación por el médico tratante. Si bien las guías de práctica clínica actuales recomiendan intervenir a esta población en presencia de síntomas, la evidencia no es muy elevada (clase IIb) y la constante publicación de datos contradictorios sobre el pronóstico de esta enfermedad en la literatura podrían contribuir a la poca adherencia del mensaje de las guías por parte de los cardiólogos clínicos.

En la presente serie se objetivó que el riesgo a lo largo del seguimiento de ser sometidos a cirugía/TAVI fue mayor para los pacientes EG, siendo en los pacientes con EAo BF/BG menor que en el grupo EG y comparable a los pacientes con EAo NF/BG. Distintos grupos han reportado datos similares.(69) Los pacientes sometidos a cirugía/TAVI mostraron ser más frecuentemente varones, tenían mayor prevalencia de enfermedad coronaria y, como es de esperar, estaban más sintomáticos que los pacientes no intervenidos. Los parámetros ecocardiográficos también mostraron ser más severos con excepción del VEi que fue comparable entre los intervenidos y no intervenidos. El análisis multivariado demostró que los síntomas, la enfermedad coronaria y la menor edad se relacionaron de forma independiente con la cirugía/TAVI. El gradiente medio, el índice adimensional, el AVA y la FEVI se relacionaron también de forma independiente con la intervención sobre la válvula aórtica. Los pacientes con un gradiente medio ≥ 40 mmHg tuvieron 1,9 veces más de probabilidad de intervenir y una FEVI ≤ 55 se asoció con 1,5 veces más de probabilidad de intervención. Así pues, los factores más estrechamente relacionados con la cirugía/TAVI son la necesidad de revascularización coronaria

concomitante y, como es de esperar, los parámetros ecocardiográficos de severidad, principalmente el gradiente medio y la FEVI. La edad actúa como un factor protector en relación a la cirugía/TAVI.

6.6. Mortalidad global y de causa cardiovascular en los pacientes con estenosis aórtica severa de bajo flujo y bajo gradiente

En la presente serie se reportaron un total de 385 muertes (27%) y no se detectaron diferencias significativas entre los pacientes con EAo BF/BG y el resto de grupos. A pesar de que hubo una tendencia de este grupo a tener una mayor mortalidad cardiovascular tampoco se objetivaron diferencias significativas. Se analizó de forma independiente la supervivencia en función del tratamiento quirúrgico o conservador y se objetivó que los pacientes sometidos a cirugía o TAVI tenían un pronóstico similar, en cambio, los pacientes que no fueron intervenidos mostraron una mayor mortalidad en el grupo EG en comparación con el grupo NF/BG, sin haber diferencias entre el grupo BF/BG y EG. Distintas series mostraron previamente una peor supervivencia y una mayor tasa de eventos en la población BF/BG que en la EAo de elevado gradiente,(71,78,80) sin embargo la tendencia de las series más contemporáneas ha cambiado el paradigma, sugiriendo que la mortalidad se asocia de forma más significativa a la EAo EG, siendo el comportamiento de la EAo BF/BG similar a la EAo moderada(83,84) o intermedio entre la EAo EG y la EAo NF/BG. Sorprendentemente, en la presente serie la mortalidad fue similar en los tres subgrupos si se sometían a tratamiento quirúrgico, con una mayor mortalidad en la EAo EG si el manejo era conservador. Existe evidencia reciente que sugiere que las formas moderadas de la EAo no son tan benignas como históricamente se había asumido, especialmente si existe disfunción ventricular izquierda. *Van Gils et al.* mostraron que los pacientes con EAo moderada y disfunción ventricular concomitante tenían un alto riesgo de mortalidad global y hospitalización y los principales predictores de eventos fueron el sexo masculino, una clase funcional avanzada y la velocidad máxima transaórtica.(128) Un reciente estudio que analizó los datos de 241.000 pacientes de la base de datos nacional Australiana de ecocardiografía mostró una mortalidad en los pacientes con EAo moderada similar a la EAo severa y demostraron que la mortalidad aumentaba de forma exponencial a partir de un gradiente medio > 20 mmHg y una velocidad aórtica máxima > 3 m/s, todo ello corregido por factores clínicos, VEi, FEVI y

otros parámetros ecocardiográficos.(129) Los autores sugieren que la elevada mortalidad asociada a la EAo moderada podría explicarse porque los pacientes con un gradiente transaórtico en el rango de moderado pueden morir estando en ese momento de la evolución de la enfermedad por comorbilidades sin requerir actuación proactiva sobre la EAo y/o que presenten una EAo moderada que progresa muy rápidamente a una EAo severa con alto riesgo de mortalidad. En consonancia con este mal pronóstico asociado con la EAo moderada, otro estudio contemporáneo ha demostrado que los pacientes con EAo NF/BG no sometidos a cirugía tuvieron 6,3 más mortalidad global, asociándose la cirugía a un incremento significativo de la supervivencia.(130)

6.7. Efecto protector de la cirugía/TAVI sobre la supervivencia en los pacientes con estenosis aórtica severa

De forma global, los pacientes con EAo significativa ($< 1 \text{ cm}^2$) se beneficiaron de la intervención sobre la válvula aórtica, y a pesar de que el grupo EAo EG fue el que se benefició más, tanto la EAo BF/BG como la EAo NF/BG también obtuvieron un beneficio significativo. A pesar de que un el estudio de *Tribouilloy et al.* no mostró este beneficio en los pacientes con EAo BF/BG (76) y el meta-análisis de *Zheng et al.* concluyó que el recambio valvular era más efectivo en los pacientes con de elevado gradiente y flujo normal y menos en la EAo BF/BG,(86) múltiples series antiguas y recientes han demostrado el beneficio de la intervención valvular o TAVI en la población BF/BG (e incluso en la EAo NF/BG y en la moderada) en comparación con el manejo conservador.(72,73,79,129,130) Así pues, la evidencia sobre la efectividad del tratamiento agresivo (quirúrgico o percutáneo) de la EAo crece a lo largo de los años, y a pesar de que aun existen datos discrepantes, la tendencia es hacia un abordaje más agresivo y en un rango más extenso de la enfermedad. Sin embargo, el tratamiento universal de estos pacientes parece poco plausible en el entorno socio-sanitario actual incluso en los países desarrollados, lo cual conlleva a desarrollar herramientas o marcadores para detectar la población con un riesgo más aumentado.

6.8. Factores predictores de mortalidad en los pacientes con estenosis aórtica severa

Los pacientes con EAo de la presente muestra que fallecieron tenían mayor edad, estaban más sintomáticos y tenían más factores de riesgo cardiovascular. Asimismo, la tendencia a presentar un AVA menor fue mayor en este grupo. Sin embargo, el análisis multivariado falló en demostrar que el AVA se asociara independientemente a la mortalidad, en cambio sí se relacionó con la edad, factores de riesgo (diabetes, tabaquismo, EPOC), síntomas, con un gradiente medio > 50 mmHg y una FEVI entre el 50-54%. Múltiples estudios, históricos y contemporáneos, que han estudiado la EAo han determinado que la mortalidad en esta enfermedad se asocia a la velocidad máxima, la calcificación aórtica y la FEVI.(6,70,72,78,90,97–99,128) La disfunción ventricular izquierda en la EAo es el resultado final de una sobrecarga de presión mantenida a largo plazo y no resuelta, que aparece cuando los mecanismos de compensación desarrollados por el ventrículo izquierdo fracasan. Múltiples estudios han demostrado el valor pronóstico independiente de la FEVI para predecir el pronóstico en los pacientes con EAo.(89,131–133) Así pues, la FEVI juega un rol primordial en la evaluación de cualquier paciente con EAo. En las últimas guías de la *European Society of Cardiology* y la *American College of Cardiology/American Heart Association* (20,21,29) se considera la disfunción sistólica en la EAo como indicación clase I para recambio valvular aórtico independientemente de la presencia de síntomas, y el punto de corte establecido para esta indicación es una FEVI $< 50\%$. Sin embargo, en las guías actuales de ecocardiografía los puntos de corte establecidos para la FEVI deprimida son $<52\%$ para hombres y $<54\%$ en mujeres.(134) Distintos estudios han tenido como objetivo determinar el impacto de la FEVI preoperatoria en el pronóstico tras el recambio valvular en pacientes con EAo. *Dahl et al.* clasificaron 2017 pacientes con EAo severa e indicación de recambio valvular en 4 grupos en función de la FEVI: $< 50\%$, 50-59%, 60-69% y $> 70\%$. Los pacientes con FEVI $<50\%$ tuvieron peor pronóstico, con una mortalidad a 5 años del 41%, siendo en los pacientes con FEVI 50-59% del 35%. Se observó que el aumento progresivo de la mortalidad mantenía una relación lineal inversa con la FEVI.(132) En línea con estos resultados, *Capoulade et al.* mostraron que la FEVI era un predictor independiente de mortalidad en los pacientes con EAo y establecían que el punto de corte que mejor clasificaba la mortalidad en esta población era una FEVI del 56%.(89) *Ito et al.* Demostraron, en una serie consecutiva de 928 pacientes con EAo severa, que los pacientes con una FEVI 50-59% tenían una mayor mortalidad que los pacientes con FEVI $> 60\%$ independientemente

de si eran sometidos a recambio valvular.(133) Todos estos resultados sugieren que el punto de corte en $< 50\%$ para la FEVI podría ser demasiado bajo, indicando que la disfunción ventricular izquierda ya está presente cuando la FEVI está entre el 50% y el 59%. En la era de la caracterización tisular, la CRM ha aportado nueva información en lo a que la respuesta ventricular izquierda en la EAo se refiere. La presencia de realce tardío con gadolinio y aumento del volumen extracelular se han identificado en pacientes con EAo con fracción de eyección normal y se han relacionado con el pronóstico.(60,62) Todo ello sugiere que una FEVI normal no es lo mismo que una función y morfología miocárdica normales y que el punto de corte $<50\%$ para la FEVI conlleva intervenir pacientes con presencia de fibrosis a nivel miocárdico. Dado que la caracterización tisular mediante CRM no es factible como técnica de imagen rutinaria debido a la muy elevada prevalencia de la EAo y el coste de la exploración, se requieren otras técnicas de imagen para la detección de pacientes con una disfunción ventricular subclínica. El uso del *strain* por *speckle tracking* aporta una cuantificación semiautomática de la deformación miocárdica y es un marcador precoz de disfunción ventricular izquierda subclínica. El *strain* global longitudinal (SGL), derivado de la media del *strain* realizado en los planos apical 4 cámaras, apical 2 cámaras y apical 3 cámaras, aporta información pronóstica adicional en un amplio rango de patologías cardíacas incluyendo la enfermedad valvular,(135) con una variabilidad intra e interobservador menor que para la FEVI.(135) La disminución del SGL en pacientes con EAo y FEVI normal es un marcador precoz de disfunción ventricular y se atribuye a la susceptibilidad de las fibras subendocárdicas al daño miocárdico y fibrosis de remplazo. Asimismo, el gradiente decremental de fibrosis miocárdica de la base al ápex del ventrículo izquierdo, evidenciado mediante la cantidad de realce tardío con gadolinio en la CMR, está inversamente relacionado con el pico sistólico del *strain* longitudinal, que también muestra este patrón de gradiente base-ápex.(123) Ng *et al.* mostraron que el grado de empeoramiento del SGL se relaciona con el grado de severidad de la EAo a pesar de no empeorar la FEVI.(136) Un estudio reciente del mismo grupo mostró que los pacientes con FEVI normal y SGL conservado ($> -14\%$) tuvieron una mayor supervivencia que los pacientes con SGL deprimido ($< -14\%$). De hecho, no hubo diferencias significativas entre los pacientes con FEVI normal y SGL deprimido y los pacientes con FEVI deprimida. El SGL se asoció con la mortalidad global en el análisis de regresión multivariable (HR 1,17, 95% IC 1,09-1,26; $P < 0,001$). (117) Un meta-análisis reciente en pacientes con EAo asintomática y FEVI normal mostró que un valor medio de SGL de $-16,2\%$ (ICR $-18,4\%$ a $-13,5\%$) era predictor de mortalidad

(AUC: 0,68) con una heterogeneidad baja entre estudios. Los pacientes con un valor de SGL por encima del mejor punto de corte para predecir mortalidad en el meta-análisis (-14,7%) tenían >2,5 veces más de probabilidades de incrementar la mortalidad.(137) En la EAo BF/BG se ha objetivado una disminución de la deformación miocárdica similar a los pacientes con FEVI reducida.(71,104,119) En algunos casos el SGL podría ser una técnica útil para diferenciar los pacientes con disfunción ventricular subclínica no evidenciada mediante la FEVI y podría ser útil para explicar el VEi disminuido en algunos pacientes con FEVI normal. El presente estudio mostró un peor pronóstico para los pacientes con “FEVI limítrofe”, sin embargo, no dispone de datos relacionados con la deformidad miocárdica. Las guías actuales de práctica clínica no incluyen el papel de la deformación miocárdica en el manejo de la EAo. Sin embargo, existe suficiente evidencia que demuestra el potente impacto pronóstico de esta modalidad de imagen, y por lo tanto, podría considerarse su indicación especialmente en los pacientes con FEVI “limítrofe”. De hecho, algunos autores ya sugieren incorporarlo en el algoritmo de la toma de decisiones clínicas en los pacientes con EAo y FEVI normal.(138)

En la presente serie el AVA no se relacionó de forma independiente con la mortalidad. A pesar de que el AVA por ecuación de continuidad es un parámetro útil en los casos en que el flujo sistólico está disminuido tiene múltiples limitaciones. El punto débil de esta ecuación es el error de medida del TSVI. El error de medida no es solo una cuestión de la variabilidad y precisión del observador sino que se añaden distintos factores como son la variabilidad del lugar de medición, el hecho de que este valor se eleva al cuadrado (y esto amplifica de forma muy importante el error) y un aspecto conceptual que es que el TSVI es en la mayoría de pacientes elíptico y no circular,(24–26,44) la cual cosa invalidaría desde el punto de vista físico la ecuación de continuidad. *Maes et al.* en una serie consecutiva de 190 pacientes con EAo y fracción de eyección normal, en que se incluía un 37% de pacientes con EAo BF/BG determinó que el TSVI era en aproximadamente el 100% de los pacientes elíptico con un diámetro antero-posterior significativamente menor que el medio-lateral. Tras utilizar la medición del TSVI por planimetría obtenido por CRM en la ecuación de continuidad se observó un 29% de aumento en el valor del AVA de forma global. Asimismo, un 55% de las EAo NF/BG y un 20% de las EAo BF/BG se reclasificaron como EAo moderadas. Resultados similares se obtuvieron en un subgrupo de 75 pacientes a los que se les realizó una ecocardiografía

transtorácica tridimensional. *Pinto-Teixeira et al.* evaluaron 60 pacientes con EAo a los que se les realizó sistemáticamente ecocardiografía transtorácica bidimensional y transesofágica tridimensional y TCMD. También objetivaron la presencia de un TSVI elíptico en la mayoría de los casos y determinaron que los diámetros obtenidos mediante ecocardiografía transtorácica y transesofágica tridimensional eran significativamente menores que mediante TCMD. El AVA obtenida utilizando el TSVI planimetrado por TCMD en la ecuación de continuidad y el AVA por planimetría mediante TCMD fueron similares ($r=0,74$) y reclasificaron un 24% de EAo severas a moderadas. Otro punto destacable y habitual en el cálculo del AVA es la divergencia en el lugar de medición del TSVI. A pesar de que las guías actuales expresan claramente que el TSVI debería medirse 0,5-1 cm por debajo del plano valvular,(20,29) para coincidir con el lugar exacto dónde se obtiene la integral velocidad-tiempo del TSVI, múltiples estudios utilizan la medición del anillo aórtico para tal medición. A pesar de que los autores de estos estudios defienden que esta medición es más estable a lo largo del tiempo y es una zona menos elíptica, académicamente, no tendría sentido la ecuación de continuidad porque en la EAo severa la integral velocidad tiempo a nivel del anillo ya está aumentada. El uso indistinto del anillo aórtico o del tracto de salida del ventrículo izquierdo real en los múltiples estudios de la literatura hacen difícil extraer conclusiones y sobre todo hacer los estudios comparables entre sí.

Otro aspecto relevante es el hecho de considerar que lo discrepante de las mediciones de la EAo son los gradientes y no el AVA, considerándose que el AVA es el parámetro que determina la severidad real de estos pacientes y no el gradiente. Estudios clásicos que evaluaron la severidad de la EAo determinaron que los parámetros más robustos para establecer el mal pronóstico en esta enfermedad eran la velocidad máxima y los gradientes en situación hemodinámica preservada.(6,98) Un estudio de la *Mayo Clinic* de 622 pacientes con EAo severa asintomática mostró que los predictores independientes de mortalidad global fueron la edad, la insuficiencia renal y la velocidad máxima aórtica. Los pacientes con una velocidad 4,5 m/s tuvieron 1,3 veces más de probabilidades de desarrollar síntomas y 1,4 veces más de cirugía o mortalidad, sin ser el AVA un predictor de eventos. La mayor potencia de la velocidad máxima y gradientes transaórticos para predecir eventos que el AVA en estos estudios clásicos probablemente sea debido a que los primeros son parámetros obtenidos directamente en el examen Doppler, no requieren cálculos y tienen menor variabilidad interobservador en laboratorios expertos.

Finalmente, otro aspecto crítico del uso del AVA como herramienta de medida fiable en la EAo es el valor del punto de corte en 1 cm^2 para determinar la severidad de la misma. De forma arbitraria y sin referencia alguna, las guías actuales sostienen el 1 cm^2 como uno de los puntos primordiales del algoritmo de severidad de esta patología. Un aspecto si más no curioso es que los expertos en válvula aórtica empiezan a referirse no solo en artículos(139) sino también en las guías de práctica clínica(20,29) al término "*true severe aortic stenosis*" (EAo verdaderamente severa) cuando el AVA es $\leq 0,8$. Carabello et al. Sugirieron que un gradiente medio de 40 mmHg corresponde a un AVA de $0,8 \text{ cm}^2$.(140) Minners et al. confirmaron estos datos en una serie extensa de pacientes con EAo valorados de forma invasiva y observaron que el 25% de la muestra tenían datos incongruentes.(141) Asimismo, un AVA de 1 cm^2 se correlacionó con un gradiente medio de 22,8 mmHg, un gradiente medio de 40 mmHg se correlacionó con un AVA de $0,75 \text{ cm}^2$ y una velocidad máxima de 4 m/s con un AVA de $0,82 \text{ cm}^2$.(142) En la presente serie el AVA tratada de forma continua y paramétrica no demostró asociarse con el pronóstico. El colectivo científico, ante esta evidencia sembrada en los últimos años, empieza a sugerir el uso de un enfoque híbrido, donde el área del tracto de salida del ventrículo izquierdo se mida mediante TCMD o ecocardiografía 3D y las velocidades del flujo aórtico y del TSVI se midan mediante ecocardiografía Doppler.(46,143) Este enfoque híbrido es interesante pero está sujeto a ciertos inconvenientes, como el hecho de que se ha demostrado que la TCMD sobreestima el área del TSVI en comparación con la CMR o la medición anatómica directa en el momento de la cirugía,(144,145) por lo que el uso de TCMD podría resultar en una sobreestimación del AVA efectiva "real". En segundo lugar, el valor del punto de corte de AVA generalmente utilizado para definir la severidad de la EAo en $1,0 \text{ cm}^2$ se ha establecido y validado por estudios en los que el AVA se midió mediante ecocardiografía Doppler estándar. Este punto de corte no debería ser directamente extrapolado a los métodos híbridos que miden sistemáticamente áreas valvulares más grandes en comparación con la ecocardiografía Doppler. Y aun así, un estudio reciente informó que el AVA calculada mediante un enfoque híbrido (TCMD-Doppler) no fue superior al AVA determinada mediante ecocardiografía-Doppler estándar para predecir gradientes transvalvulares o resultados clínicos.(143) Si bien este parámetro ha sido clave en el estudio de esta entidad, los grandes expertos llegan a poner en duda la posición del AVA el algoritmo diagnóstico de la EAo en el momento actual.(146)

6.9. Evolución natural de la estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente

Pocos estudios han descrito la evolución natural de la EAo. Estudios clásicos mostraron una progresión media anual de $0,1 \text{ cm}^2$ del AVA y 7 mmHg en el gradiente medio.(6,147,148) El estudio de *Innasimuthu et al.* publicado en 2014 es el único en la literatura que ha evaluado hasta el momento la progresión de la EAo en los pacientes con EAo BF/BG.(149) Evaluaron la evolución de 24 pacientes con EAo BF/BG en comparación con los pacientes que tenían EAo leve, moderada o severa con elevado gradiente con un tiempo de seguimiento de 23 meses y objetivaron en la población total (116 pacientes) un cambio anual en el AVA de $0,09 \pm 0,14 \text{ cm}^2$ y de $2 \pm 6 \text{ mmHg}$ en el gradiente medio. La variable independientemente asociada al incremento anual en el AVA fue el AVA basal. El único parámetro en el análisis univariado asociado al cambio en el gradiente medio fue el gradiente medio basal. Asimismo, demostraron que el cambio anual en el AVA no difirió significativamente entre el grupo BF/BG y en el grupo con EAo moderada ($-0,03 \pm 0,07$ vs. $-0,08 \pm 0,15 \text{ cm}^2$; $p=1,0$). Sin embargo, considerando el gradiente medio, el grupo BF/BG presentó un tendencia a tener una mayor progresión sin ser significativa en comparación con la EAo EG ($4,8 \pm 9$ vs. $1,8 \pm 5 \text{ mmHg}$; $p=0,09$). (149) *Maes et al.* evaluaron 349 pacientes con EAo y fracción de eyección normal y objetivaron de forma aislada que el grupo BF/BG presentaba un incremento significativo del gradiente medio al final del seguimiento, considerando los autores que probablemente se trataba de una entidad más benigna similar a la EAo moderada.(81)

El presente estudio es el primero en demostrar la evolución de los parámetros de severidad ecocardiográficos y función ventricular en los pacientes con EAo BF/BG en comparación con la EAo EG y NF/BG. La disminución del AVA y del índice adimensional no difirió entre los pacientes con EAo BF/BG y EG, en cambio esta disminución fue más pronunciada en los pacientes con EAo NF/BG, probablemente debido a que esta última es una forma menos grave de la enfermedad y tiene más margen de empeoramiento. La progresión del gradiente medio fue mayor en los pacientes BF/BG y NF/BG en comparación con los pacientes EG, lo cual sugiere que el comportamiento de la EAo BF/BG está entre lo moderado y lo severo, con margen de empeoramiento tal y como sucede en la EAo NF/BG. A pesar de que la EAo BF/BG presentó una tendencia a presentar un mayor empeoramiento de la FEVI a lo largo del seguimiento, las diferencias

entre grupos no fueron significativas. Respecto a la progresión del VEi, se observó que los pacientes con EAo BF/BG presentan una estabilidad del bajo flujo a lo largo del tiempo, en cambio los pacientes con EG y NF/BG presentan una disminución progresiva del mismo, similar entre ellos. Una explicación es que probablemente los pacientes con BF tienen poco margen a disminuir más el flujo que los pacientes con flujo normal. Todo ello sugiere que el grupo EAo BF/BG tiene un comportamiento cercano al de la EAo EG pero aún con margen de empeoramiento situándola en una posición más intermedia entre los grupos EAo con EG y con NF/BG.

6.10. Implicaciones clínicas de la estenosis aórtica con bajo flujo y bajo gradiente

A pesar de que varios investigadores postulan que la entidad BF/BG podía tratarse de una forma más maligna de EAo que la de EG (70,71,78,80) nuestra serie no confirmó estos supuestos. Considerando las variables ecocardiográficas que no definen el gradiente y el flujo, tanto el índice adimensional como la masa muestran valores más próximos al grupo NF/BG. La evolución natural del gradiente medio o el índice adimensional fue similar entre los grupos BF/BG y NF/BG. El AVA disminuyó significativamente más en el grupo NF/BG que en el grupo BF/BG, comportándose de forma similar al grupo EG. Por otra parte, la necesidad de tratamiento quirúrgico fue similar al del grupo NF/BG y la mortalidad global fue similar entre grupos. Aun así, cabe destacar el hecho de que los pacientes BF/BG tienen una tendencia no significativa a presentar una caída de la FEVI más pronunciada que los pacientes con EAo EG y NF/BG. Es probable que en el *continuum* de la enfermedad aórtica y su componente válvulo-ventricular, los pacientes BF/BG presenten una peor tolerancia del ventrículo izquierdo a la poscarga valvular y mediante técnicas que pueden evaluar la disfunción ventricular subclínica como el *strain* o el T1 mapping probablemente seamos capaces de detectar cambios más sutiles en estudios futuros.

Así pues, la EAo BF/BG tiene en muchos aspectos un comportamiento intermedio entre las EAo NF/BG y EG, tanto en los parámetros ecocardiográficos como en su evolución clínica, con una menor necesidad de cirugía/TAVI que la EAo de EG, pero con una mortalidad global y con un beneficio de la cirugía/TAVI similar a los otros dos grupos. La EAo BF/BG constituye probablemente un grupo heterogéneo en el que se incluyen casos con errores de medida debido a las limitaciones técnicas de la ecocardiografía en la

valoración del flujo con puntos de corte establecidos de forma algo arbitraria, a casos que están sometidos a una poscarga excesiva o también a casos que presentan una disfunción ventricular izquierda subclínica incipiente. Aunque la evolución no sugiere que la EAo BF/BG sea más crítica que la EAo EG, los pacientes clasificados dentro de este grupo se beneficiaron de forma importante de la cirugía/TAVI, lo cual aconseja que deben ser seguidos con cautela tal y como si de una EAo de EG se tratara. Probablemente, la opción más adecuada para manejar adecuadamente este subgrupo sea, extremar la exactitud en la evaluación ecocardiográfica para evitar posibles errores en la cuantificación del VEi, confirmar que el paciente esté normotenso durante el estudio, aportar información adicional mediante otras técnicas de imagen (TC para la válvula o CRM/*strain* para la evaluación del ventrículo izquierdo) y en caso de que existan datos que apoyen la severidad de la EAo o muestren datos sugestivos de disfunción ventricular incipiente, manejarlos como una EAo severa de elevado gradiente.

7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación de este estudio es la naturaleza retrospectiva del mismo. Asimismo la ausencia de Core-lab puede disminuir la homogeneización de las medidas, aunque consideramos que la principal variabilidad se produce en la adquisición de los parámetros ecocardiográficos. En la presente serie no se solicitó una confirmación del estado de bajo flujo para la inclusión, así pues, se desconoce si este fue validado por otras técnicas (ecocardiografía tridimensional, TCMD, CRM). A pesar de ello, dado que la gran mayoría de los estudios que evalúan el pronóstico de la EAo se basan en la ecocardiografía, se asume que los resultados deberían ser comparables a los de nuestro estudio. En este mismo sentido, al tratarse de un estudio retrospectivo, la interpretación de los síntomas correspondió al cardiólogo responsable del paciente.

En el diseño del presente estudio se consideró la exclusión de los pacientes con fibrilación auricular por la ya conocida relación directa que tiene la fibrilación auricular con la morbi-mortalidad y por cuestiones conceptuales. Teóricamente, desde el punto de vista académico, no debería calcularse la ecuación de continuidad en los pacientes que presentan un ritmo irregular ya que debido a la variación del ciclo cardíaco no puede asegurarse que la obtención de las integrales velocidad-tiempo aórtica y del tracto de salida del ventrículo izquierdo sean equivalentes. Es por ello, que en la mayoría de revisiones o guías de recomendaciones se propone realizar un promediado de 5 latidos para poder realizar el cálculo del AVA mediante la ecuación de continuidad.(29) Sin embargo, aun así, no puede asegurarse que el cálculo de la ecuación de continuidad con este método sea totalmente fiable por lo que se consideró excluir los pacientes con ritmo irregular. De hecho, la asociación de estas dos patologías merecería *per se* un estudio amplio y exhaustivo a parte del presente estudio.

El estudio de la disfunción diastólica no pudo realizarse de forma exhaustiva en el presente estudio, a pesar de que pudieron obtenerse la relación E/e' y las dimensiones de la aurícula izquierda. Asimismo, el estudio de la impedancia válvulo-arterial, un parámetro ampliamente estudiado en esta entidad únicamente se obtuvo en un porcentaje de los pacientes (36%) debido, en su mayoría, a la falta de la obtención de la presión arterial sistólica en el momento del estudio, que a pesar de que se recomienda en las guías de práctica clínica, no se obtiene de forma sistemática en la mayoría de laboratorios de ecocardiografía. Esta carencia refleja la falta de hábito en determinar la presión arterial durante el estudio de la estenosis aórtica, una variable que consideramos fundamental en

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

esta patología para valorar la poscarga, el estado de flujo y la fiabilidad en la cuantificación de la severidad de la EAo.

Probablemente el análisis de la deformación miocárdica hubiera añadido una información complementaria interesante, sin embargo, por la naturaleza multicéntrica del estudio y por los años de inclusión que se establecieron, la variabilidad de los valores dependiendo de las marcas de los equipos utilizados hubieran condicionado una difícil interpretación de los resultados.

8. CONCLUSIONES

1. La EAo BF/BG tiene una prevalencia del 10,5% en una población de estenosis aórtica severa (área < 1 cm²) en ritmo sinusal y con fracción de eyección normal (≥50%).
2. Aunque el AVA de la EAo con BF/BG es similar al de EG, algunos parámetros ecocardiográficos de la EAo BF/BG se asemejan a la EAo NF/BG (velocidad máxima transaórtica, el grado de hipertrofia del ventrículo izquierdo o el grado de calcificación valvular) y otros como el índice adimensional tienen un valor intermedio entre la EAo de EG y la EAo NF/BG.
3. El 40,7% de los pacientes inicialmente etiquetados de BF/BG se acabaron interviniendo en situación EG según el ecocardiograma pre-quirúrgico. El estudio de la progresión de los parámetros ecocardiográficos del grupo con EAo con BF/BG no evidenció disminución del volumen eyectivo pero sí un aumento significativo del gradiente medio, lo que condicionó una disminución del AVA similar al grupo de EG.
4. La mortalidad global y de causa cardiovascular no difirió en los pacientes con EAo EG, BF/BF y NF/BG. En los pacientes sometidos a cirugía/TAVI los resultados fueron similares y en los que se manejaron de forma conservadora los pacientes con BF/BG tuvieron un pronóstico similar respecto a los pacientes EG y NF/BG.
5. Todos los pacientes con EAo severa se beneficiaron de la intervención sobre la válvula aórtica, siendo este beneficio menor en los pacientes con EAo BF/BG en comparación con los pacientes EAo EG.
6. Los resultados del presente estudio sugieren que la EAo BF/BG tiene características ecocardiográficas basales y evolutivas intermedias entre los grupos con EG y NF/BG. La posible infraestimación del volumen eyectivo y la disminución subclínica de la función del VI puede justificar este comportamiento. La utilización de imagen multimodalidad para confirmar la severidad de la EAo mediante TC y la alteración de la función del VI por *strain* o CRM pueden ser de gran utilidad para el adecuado manejo de estos pacientes.

9. LÍNEAS FUTURAS DE TRABAJO

Durante el periodo de elaboración de este estudio se han establecido nuevos objetivos en el mismo centro hospitalario y con otros grupos de trabajo nacionales e internacionales, en los que la doctoranda desea concentrar sus esfuerzos de investigación futuros. A continuación se realiza un breve resumen de los trabajos o proyectos más destacables.

9.1. Estudios científicos en fase de elaboración

9.1.1. Papel pronóstico de la fibrosis miocárdica difusa evaluada mediante imagen multimodalidad en la estenosis aórtica severa de bajo flujo y bajo gradiente con fracción de eyección normal (Proyectos de Investigación Clínica en Cardiología de la Sociedad Española de Cardiología y Fundación Española del Corazón)

Se trata de un estudio unicéntrico prospectivo de 150 pacientes con EAo y CRM en que se pretende demostrar que la EAo BF/BG con FEVI normal no corresponde a un estadio más avanzado de la enfermedad y por lo tanto, en ausencia de otras patologías, no debería presentar mayor grado de fibrosis miocárdica que la EAo de elevado gradiente. Para demostrar esta hipótesis, en una primera fase del estudio se estudiará la carga de fibrosis miocárdica en una cohorte de pacientes con EAo severa ($AVA < 1 \text{ cm}^2$) y FEVI normal ($\geq 50\%$) mediante ecocardiografía (strain longitudinal global y regional) y mediante CRM (% de realce tardío gadolinio, T1 nativo y volumen extracelular). Se evaluarán las diferencias basales de estas variables en función del flujo sistólico ($< 35 \text{ ml/m}^2$ o $\geq 35 \text{ ml/m}^2$). En una segunda fase del estudio, se realizará un seguimiento a 2 años y se determinará la aparición de eventos (reemplazo valvular aórtico, mortalidad, insuficiencia cardíaca e infarto agudo de miocardio). Los objetivos del estudio son: 1) Determinar la relación entre los parámetros de evaluación no invasiva de la fibrosis miocárdica (strain bidimensional mediante ecocardiografía y realce tardío, T1 nativo y volumen extracelular mediante CRM) y los eventos cardiovasculares en una población de pacientes con EAo en función del volumen eyectivo a 2 años de seguimiento; 2) Establecer las diferencias que existen en la afectación miocárdica basal entre los pacientes con EAo BF/BG y los pacientes con EAo de elevado gradiente; y 3) valorar si entre los pacientes con EAo BF/BG existen diferentes patrones de fibrosis miocárdica que permitan diferenciar entre un mejor o peor pronóstico.

El estudio está en fase de reclutamiento de los pacientes en el momento actual y la primera fase del mismo será concluido a un año vista.

9.2. Estudios colaborativos en los que participa la doctoranda

9.2.1. Valoración de la estenosis aórtica atendiendo no sólo al área valvular: estadios de una enfermedad

Proyecto multicéntrico iniciativa del Grupo de Trabajo de Valvulopatías de la Sociedad Española de Cardiología en que se pretende evaluar el nuevo método de estadiaje de la EAo moderada y severa y estudio de los factores que se relacionan con la aparición de eventos independientemente del AVA así como detectar que parámetros se relacionan con la progresión de la misma.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. 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 [cited 2019 Jun 2];359(13):1343–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18765433>
2. Lung B, Vahanian A. Degenerative calcific aortic stenosis: a natural history. *Heart* [Internet]. 2012 Nov [cited 2019 Jun 2];98(Suppl 4):iv7–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23143128>
3. Coffey S, Cox B, Williams MJA. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2019 Jun 2];63(25 Pt A):2852–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109714022177>
4. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 Sep 10 [cited 2016 Jan 16];62(11):1002–12. Available from: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1695808>
5. Ferreira-González I, Pinar-Sopena J, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, González-Alujas T, et al. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: a population-based study in a Mediterranean area. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2013 Dec 7 [cited 2019 Jun 19];20(6):1022–30. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2047487312451238>
6. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* [Internet]. 1997 May 6 [cited 2019 Jun 2];95(9):2262–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9142003>
7. Owens DS, Katz R, Takasu J, Kronmal R, Budoff MJ, O'Brien KD. Incidence and Progression of Aortic Valve Calcium in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Cardiol* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2019 Jun 2];105(5):701–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20185020>

8. Katz R, Wong ND, Kronmal R, Takasu J, Shavelle DM, Probstfield JL, et al. Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation* [Internet]. 2006 May 2 [cited 2019 Jun 2];113(17):2113–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.598086>
9. Kurtz CE, Otto CM. Aortic stenosis: clinical aspects of diagnosis and management, with 10 illustrative case reports from a 25-year experience. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2010 Nov [cited 2019 Jun 2];89(6):349–79. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201011000-00001>
10. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010 Jun 22 [cited 2019 Jun 2];55(25):2789–800. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20579534>
11. Towler DA. Molecular and Cellular Aspects of Calcific Aortic Valve Disease. *Circ Res* [Internet]. 2013 Jul 5 [cited 2019 Jun 2];113(2):198–208. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23833294>
12. Peeters FECM, Van Mourik MJW, Meex SJR, Bucarius J, Schalla SM, Gerretsen SC, et al. Bicuspid aortic valve stenosis and the effect of vitamin K2 on calcification using 18F-sodium fluoride positron emission tomography/magnetic resonance: The BASIK2 rationale and trial design. *Nutrients*. 2018;10(4).
13. Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D, Stock SR, Donovan J, Springett M, et al. Human Aortic Valve Calcification Is Associated With an Osteoblast Phenotype. *Circulation* [Internet]. 2003 May 6 [cited 2019 Jun 8];107(17):2181–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12719282>
14. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012 Nov 6 [cited 2019 Jun 8];60(19):1854–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23062541>
15. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of “degenerative” valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 1996 Apr [cited 2019 Jun 8];16(4):523–32. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8624774>
16. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, et al. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation* [Internet]. 2011 Oct 18 [cited 2019 Jun 8];124(16):1783–91. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.006767>
 17. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith A V., Peloso GM, et al. Genetic Associations with Valvular Calcification and Aortic Stenosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Feb 7 [cited 2019 Jun 2];368(6):503–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23388002>
 18. Bossé Y, Mathieu P, Pibarot P. Genomics: the next step to elucidate the etiology of calcific aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2008 Apr 8 [cited 2019 Jun 2];51(14):1327–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109708003276>
 19. Garcia D, Kadem L. What do you mean by aortic valve area: geometric orifice area, effective orifice area, or gorlin area? *J Heart Valve Dis* [Internet]. 2006 Sep [cited 2019 Jun 8];15(5):601–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17044363>
 20. 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 [cited 2019 Jun 11];38(36):2739–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28886619>
 21. 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: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014 Jun [cited 2019 Sep 15];63(22):2438–88. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109714012807>
 22. Thaden JJ, Nkomo VT, Lee KJ, Oh JK. Doppler Imaging in Aortic Stenosis: The

- Importance of the Nonapical Imaging Windows to Determine Severity in a Contemporary Cohort. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jul;28(7):780–5.
23. Baumgartner H, Stefenelli T, Niederberger J, Schima H, Maurer G. “Overestimation” of catheter gradients by Doppler ultrasound in patients with aortic stenosis: A predictable manifestation of pressure recovery. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1999;33(6):1655–61. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00066-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00066-2)
 24. Gaspar T, Adawi S, Sachner R, Asmer I, Ganaeem M, Rubinshtein R, et al. Three-Dimensional Imaging of the Left Ventricular Outflow Tract: Impact on Aortic Valve Area Estimation by the Continuity Equation. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2012 Jul [cited 2019 Jun 10];25(7):749–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22613774>
 25. Poh KK, Levine RA, Solis J, Shen L, Flaherty M, Kang Y-J, et al. Assessing aortic valve area in aortic stenosis by continuity equation: a novel approach using real-time three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J* [Internet]. 2008 Oct 13 [cited 2019 Jun 10];29(20):2526–35. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehn022>
 26. Doddamani S, Grushko MJ, Makaryus AN, Jain VR, Bello R, Friedman MA, et al. Demonstration of left ventricular outflow tract eccentricity by 64-slice multi-detector CT. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2009 Feb 4 [cited 2019 Jun 10];25(2):175–81. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10554-008-9362-9>
 27. Maes F, Pierard S, de Meester C, Boulif J, Amzulescu M, Vancraeynest D, et al. Impact of left ventricular outflow tract ellipticity on the grading of aortic stenosis in patients with normal ejection fraction. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2017;19(1):37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28292302>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5351048>
 28. Pinto Teixeira P, Ramos R, Rio P, Moura Branco L, Portugal G, Abreu A, et al. Modified continuity equation using left ventricular outflow tract three-dimensional imaging for aortic valve area estimation. *Echocardiography*. 2017;34(7):978–85.

29. Baumgartner H, Hung J, 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. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2017 Apr [cited 2018 Aug 30];30(4):372–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28385280>
30. Minners J, Gohlke-Baerwolf C, Kaufmann BA, Bahlmann E, Gerdtts E, Boman K, et al. Adjusting parameters of aortic valve stenosis severity by body size. *Heart* [Internet]. 2014 Jul [cited 2019 Jun 6];100(13):1024–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24780909>
31. Jander N, Gohlke-Bärwolf C, Bahlmann E, Gerdtts E, Boman K, Chambers JB, et al. Indexing aortic valve area by body surface area increases the prevalence of severe aortic stenosis. *Heart* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2019 Jun 6];100(1):28–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23969478>
32. Tribouilloy C, Bohbot Y, Maréchaux S, Debry N, Delpierre Q, Peltier M, et al. Outcome Implication of Aortic Valve Area Normalized to Body Size in Asymptomatic Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(11):1–12.
33. Rusinaru D, Malaquin D, Maréchaux S, Debry N, Tribouilloy C. Relation of Dimensionless Index to Long-Term Outcome in Aortic Stenosis with Preserved LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(7):766–75.
34. Gamaza-Chulián S, Camacho-Freire S, Toro-Cebada R, Giráldez-Valpuesta A, Benezet-Mazuecos J, Vargas-Machuca JC. Ratio of Acceleration Time to Ejection Time for Assessing Aortic Stenosis Severity. *Echocardiography*. 2015;32(12):1754–61.
35. Chambers J, Rajani R, Hankins M, Cook R. The peak to mean pressure decrease ratio: A new method of assessing aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(6):674–8.
36. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, Tongue AG, Rieu R, Garcia D, et al. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: Implications for diagnosis and treatment. *J Am Coll*

- Cardiol. 2005;46(2):291–8.
37. Banovic M, Brkovic V, Vujisic-Tesic B, Nedeljkovic I, Trifunovic D, Ristic A, et al. Valvulo-arterial impedance is the best mortality predictor in asymptomatic aortic stenosis patients. *J Heart Valve Dis* [Internet]. 2015 Mar [cited 2019 Jun 10];24(2):156–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26204677>
 38. 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 J Cardio-Thoracic Surg* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2019 Jun 10];42(4):S1–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22922698>
 39. Pibarot P, Garcia D, Dumesnil JG. Energy Loss Index in Aortic Stenosis. *Circulation* [Internet]. 2013 Mar 12 [cited 2019 Jun 11];127(10):1101–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23479666>
 40. Bahlmann E, Gerds E, Cramariuc D, Gohlke-Baerwolf C, Nienaber CA, Wachtell K, et al. Prognostic Value of Energy Loss Index in Asymptomatic Aortic Stenosis. *Circulation* [Internet]. 2013 Mar 12 [cited 2019 Jun 11];127(10):1149–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23357717>
 41. Yoshida H, Seo Y, Ishizu T, Izumo M, Akashi YJ, Yamashita E, et al. Prognostic Value of Energy Loss Coefficient for Predicting Asymptomatic Aortic Stenosis Outcomes: Direct Comparison With Aortic Valve Area. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2019 Mar [cited 2019 Jun 11];32(3):351-358.e3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30638723>
 42. Li X, Tang L, Zhou L, Duan Y, Yanhui S, Yang R, et al. Aortic valves stenosis and regurgitation: Assessment with dual source computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2009;25(6):591–600.
 43. LaBounty TM, Sundaram B, Agarwal P, Armstrong WA, Kazerooni EA, Yamada E. Aortic valve area on 64-MDCT correlates with transesophageal echocardiography in aortic stenosis. *Am J Roentgenol*. 2008;191(6):1652–8.
 44. Halpern EJ, Mallya R, Sewell M, Shulman M, Zwas DR. Differences in aortic valve area measured with CT planimetry and echocardiography (continuity

- equation) are related to divergent estimates of left ventricular outflow tract area. *Am J Roentgenol*. 2009;192(6):1668–73.
45. Jander N, Wienecke S, Dorfs S, Ruile P, Neumann FJ, Pache G, et al. Anatomic estimation of aortic stenosis severity vs “fusion” of data from computed tomography and Doppler echocardiography. *Echocardiography*. 2018;35(6):777–84.
 46. Kamperidis V, Van Rosendael PJ, Katsanos S, Van Der Kley F, Regeer M, Al Amri I, et al. Low gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: Reclassification of severity by fusion of Doppler and computed tomographic data. *Eur Heart J*. 2015;36(31):2087–96.
 47. Shah et al. - 2009 - Aortic valve area meta-analysis of diagnostic performance of multi-detector computed tomography for aortic valve ar-annotated.pdf.
 48. Lippert JA, White CS, Mason AC, Plotnick GD. Calcification of aortic valve detected incidentally on CT scans: prevalence and clinical significance. *Am J Roentgenol* [Internet]. 1995 Jan [cited 2019 Jun 10];164(1):73–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7998572>
 49. Woodring JH, West JW. CT of aortic and mitral valve calcification. *J Ky Med Assoc* [Internet]. 1989 Apr [cited 2019 Jun 10];87(4):177–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2723525>
 50. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1990;15(4):827–32. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90282-T](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(90)90282-T)
 51. 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: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 Dec 17 [cited 2019 Jun 11];62(24):2329–38. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073510971305153X>
 52. Nguyen V, Cimadevilla C, Estellat C, Codogno I, Huart V, Benessiano J, et al.

- Haemodynamic and anatomic progression of aortic stenosis. *Heart* [Internet]. 2015 Jun 15 [cited 2019 Jun 11];101(12):943–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25655063>
53. Cueff C, Serfaty J-M, Cimadevilla C, Laissy J-P, Himbert D, Tubach F, et al. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2019 Jun 10];97(9):721–6. Available from: <http://heart.bmj.com/cgi/doi/10.1136/hrt.2010.198853>
54. Clavel M-A, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal S, et al. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014 Sep 23 [cited 2019 Jun 11];64(12):1202–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109714045392>
55. Pawade T, Clavel M-A, Tribouilloy C, Dreyfus J, Mathieu T, Tastet L, et al. Computed Tomography Aortic Valve Calcium Scoring in Patients With Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2018 Mar [cited 2019 Jun 11];11(3):e007146. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29555836>
56. Simard L, Côté N, Dagenais F, Mathieu P, Couture C, Trahan S, et al. Sex-Related Discordance Between Aortic Valve Calcification and Hemodynamic Severity of Aortic Stenosis. *Circ Res* [Internet]. 2017 Feb 17 [cited 2019 Jun 11];120(4):681–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27879282>
57. Defrance C, Bollache E, Kachenoura N, Perdrix L, Hrynchyshyn N, Bruguière E, et al. Evaluation of aortic valve stenosis using cardiovascular magnetic resonance: comparison of an original semiautomated analysis of phase-contrast cardiovascular magnetic resonance with Doppler echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2019 Jun 10];5(5):604–12. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.111.971218>
58. Kupfahl C, Honold M, Meinhardt G, Vogelsberg H, Wagner A, Mahrholdt H, et

- al. Evaluation of aortic stenosis by cardiovascular magnetic resonance imaging: comparison with established routine clinical techniques. *Heart* [Internet]. 2004 Aug 1 [cited 2019 Jun 10];90(8):893–901. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15253962>
59. Friedrich M, Schulz-Menger J, Dietz R. Magnetic resonance to assess the aortic valve area in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2004 Jun 2 [cited 2019 Jun 10];43(11):2148. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15172429>
60. Barone-Rochette G, Piérard S, Seldrum S, De Meester De Ravenstein C, Melchior J, Maes F, et al. Aortic valve area, stroke volume, left ventricular hypertrophy, remodeling, and fibrosis in aortic stenosis assessed by cardiac magnetic resonance imaging comparison between high and low gradient and normal and low flow aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(6):1009–17.
61. Chin CWL, Messika-Zeitoun D, Shah ASV, Lefevre G, Bailleul S, Yeung ENW, et al. A clinical risk score of myocardial fibrosis predicts adverse outcomes in aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2016;37(8):713–23.
62. 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):1320–33.
63. Treibel TA, López B, González A, Menacho K, Schofield RS, Ravassa S, et al. Reappraising myocardial fibrosis in severe aortic stenosis: an invasive and non-invasive study in 133 patients. *Eur Heart J* [Internet]. 2017;(November):1–12. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehx353>
64. Lim P, Monin JL, Monchi M, Garot J, Pasquet A, Hittinger L, et al. Predictors of outcome in patients with severe aortic stenosis and normal left ventricular function: role of B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J* [Internet]. 2004 Nov [cited 2019 Jul 8];25(22):2048–53. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1016/j.ehj.2004.09.033>
65. Gerber IL, Stewart RAH, Legget ME, West TM, French RL, Sutton TM, et al.

- Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation*. 2003;107(14):1884–90.
66. Capoulade R, Magne J, Dulgheru R, Hachicha Z, Dumesnil JG, O'Connor K, et al. Prognostic value of plasma B-type natriuretic peptide levels after exercise in patients with severe asymptomatic aortic stenosis. *Heart*. 2014;100(20):1606–12.
67. Lim P, Monin JL, Monchi M, Garot J, Pasquet A, Hittinger L, et al. Predictors of outcome in patients with severe aortic stenosis and normal left ventricular function: role of B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J*. 2004 Nov;25(22):2048–53.
68. 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*. 2012;33(19):2451–96.
69. González Gómez A, Fernández-Golfín C, Monteagudo JM, Izurieta C, Hinojar R, García A, et al. Severe aortic stenosis patients with preserved ejection fraction according to flow and gradient classification: Prevalence and outcomes. *Int J Cardiol* [Internet]. 2017;248:211–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.064>
70. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation*. 2007;115(22):2856–64.
71. Lancellotti P, Magne J, Donal E, Davin L, O'Connor K, Rosca M, et al. Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: Insights from the new proposed aortic stenosis grading classification. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012;59(3):235–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.072>
72. Eleid MF, Sorajja P, Michelena HI, Malouf JF, Scott CG, Pellikka PA. Flow-gradient patterns in severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: Clinical characteristics and predictors of survival. *Circulation*. 2013;128(16):1781–9.
73. Herrmann HC, Pibarot P, Hueter I, Gertz ZM, Stewart WJ, Kapadia S, et al. Predictors of mortality and outcomes of therapy in low-flow severe aortic stenosis: A placement of aortic transcatheter valves (PARTNER) trial analysis. *Circulation*. 2013;127(23):2316–26.

74. Le Ven F, Freeman M, Webb J, Clavel MA, Wheeler M, Dumont É, et al. Impact of low flow on the outcome of high-risk patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(9):782–8.
75. Maor E, Beigel R, Grupper A, Kuperstein R, Hai I, Medvedofsky D, et al. Relation between stroke volume index to risk of death in patients with low-gradient severe aortic stenosis and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol* [Internet]. 2014;114(3):449–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.05.014>
76. Tribouilloy C, Rusinaru D, Marchaux S, Castel AL, Debry N, Maizel J, et al. Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: Characteristics, outcome, and implications for surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(1):55–66.
77. Jander N, Minners J, Holme I, Gerds E, Boman K, Brudi P, et al. Outcome of patients with low-gradient severe aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation*. 2011;123(8):887–95.
78. Clavel M-A, Dumesnil JG, Capoulade R, Mathieu P, Sénéchal M, Pibarot P. Outcome of Patients With Aortic Stenosis, Small Valve Area, and Low-Flow, Low-Gradient Despite Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012;60(14):1259–67. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109712012995>
79. Ozkan A, Hachamovitch R, Kapadia SR, Murat Tuzcu E, Marwick TH. Impact of aortic valve replacement on outcome of symptomatic patients with severe aortic stenosis with low gradient and preserved left ventricular ejection fraction. *Circulation*. 2013;128(6):622–31.
80. Parikh R, Goodman AL, Barr T, Sabik JF, Svensson LG, Rodriguez LL, et al. Outcomes of surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis: Incorporation of left ventricular systolic function and stroke volume index. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2015;149(6):1558-1566e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.03.008>
81. Maes F, Boulif J, Piérard S, De Meester C, Melchior J, Gerber B, et al. Natural

- history of paradoxical low-gradient severe aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(4):714–22.
82. Chin CWL, Khaw HJ, Luo E, Tan S, White AC, Newby DE, et al. Echocardiography underestimates stroke volume and aortic valve area: Implications for patients with small-area low-gradient aortic stenosis. *Can J Cardiol* [Internet]. 2014;30(9):1064–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2014.04.021>
83. Rezzoug N, Vaes B, Pasquet A, Gerber B, de Meester C, Van Pottelbergh G, et al. Prevalence and Prognostic Impact of Valve Area—Gradient Patterns in Patients ≥ 80 Years With Moderate-to-Severe Aortic Stenosis (from the Prospective BELFRAIL Study). *Am J Cardiol* [Internet]. 2015;116(6):925–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.05.062><http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914915015362>
84. Kavianipour M, Farkhooy A, Flachskampf FA. Clinical outcome and functional characteristics of patients with asymptomatic low-flow low-gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction are closer to high-gradient severe than to moderate aortic stenosis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;1–8.
85. Bavishi C, Balasundaram K, Argulian E. Integration of Flow-Gradient Patterns Into Clinical Decision Making for Patients With Suspected Severe Aortic Stenosis and Preserved LVEF: A Systematic Review of Evidence and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(11):1255–63.
86. Zheng Q, Djohan AH, Lim E, Ding ZP, Ling LH, Chan ES, et al. Effects of Aortic Valve Replacement on Severe Aortic Stenosis and Preserved Systolic Function: Systematic Review and Network. 2017;(March):1–9.
87. Rusinaru D, Bohbot Y, Ringle A, Maréchaux S, Diouf M, Tribouilloy C. Impact of low stroke volume on mortality in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2019 Jun 16];39(21):1992–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29547988>
88. Eleid MF, Sorajja P, Michelena HI, Malouf JF, Scott CG, Pellikka PA. Survival

- by stroke volume index in patients with low-gradient normal EF severe aortic stenosis. *Heart*. 2015;101(1):23–9.
89. Capoulade R, Le Ven F, Clavel M-A, Dumesnil JG, Dahou A, Thébault C, et al. Echocardiographic predictors of outcomes in adults with aortic stenosis. *Heart* [Internet]. 2016;102(12):934–42. Available from: <http://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2015-308742>
90. Clavel MA, Berthelot-Richer M, Le Ven F, Capoulade R, Dahou A, Dumesnil JG, et al. Impact of classic and paradoxical low flow on survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(7):645–53.
91. Chirinos JA, Rietzschel ER, De Buyzere ML, De Bacquer D, Gillebert TC, Gupta AK, et al. Obesity/Metabolic Syndrome Arterial Load and Ventricular-Arterial Coupling Physiologic Relations With Body Size and Effect of Obesity. 2009 [cited 2019 Jun 16]; Available from: <http://ahajournals.org>
92. Andren B, Lindf L, Hedenstierna G, Lit H. Left ventricular hypertrophy and geometry in a population sample of elderly males [Internet]. Vol. 17, *European Heart Journal*. 1996 [cited 2019 Jun 16]. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/17/12/1800/532795>
93. Jander N, Hochholzer W, Kaufmann BA, Bahlmann E, Gerds E, Boman K, et al. Velocity ratio predicts outcomes in patients with low gradient severe aortic stenosis and preserved EF. *Heart* [Internet]. 2014 Dec 15 [cited 2019 Jun 21];100(24):1946–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25217488>
94. Evangelista A, García del Castillo H, González-Alujas T, Brotons C, García-Dorado D, Soler-Soler J. [Normal values of valvular flow velocities determined by Doppler echocardiography: relations with heart rate and age]. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 1996 Mar [cited 2019 Jul 7];49(3):189–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8685522>
95. Evangelista A, del Castillo HG, González-Alujas T, García-Dorado D, Guix M, Soler-Soler J. [Normal values of valvular annular areas. Comparison of the results of a necropsy and an echocardiographic series]. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 1996

- Feb [cited 2019 Jul 7];49(2):111–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8948720>
96. Evangelista A, Garcia-Dorado D, Del Castillo HG, Gonzalez-Alujas T, Soler-Soler J. Cardiac index quantification by Doppler ultrasound in patients without left ventricular outflow tract abnormalities. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(3):710–6.
97. 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 [cited 2019 Jun 18];343(9):611–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10965007>
98. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, et al. Natural History of Very Severe Aortic Stenosis. 2009 [cited 2019 Jun 18]; Available from: <http://circ.ahajournals.org>
99. 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. 2005 [cited 2019 Jun 18]; Available from: <http://www.circulationaha.org>
100. Kanamori N, Taniguchi T, Morimoto T, Watanabe H, Shiomi H, Ando K, et al. Prognostic Impact of Aortic Valve Area in Conservatively Managed Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(3):e010198.
101. Maréchaux S, Ennezat P V., Rihani R, Delelis F, Castel AL, Tribouilloy C. Unexpected progression to high gradient in paradoxical low flow-low gradient aortic stenosis. *Int J Cardiol* [Internet]. 2015;178:265–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.103>
102. Hiemstra YL, Debonnaire P, van Zwet EW, Bootsma M, Schaliij MJ, Bax JJ, et al. Development of and Progression of Overt Heart Failure in Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 12];122(4):656–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30205890>
103. Pesarini G, Scarsini R, Zivelonghi C, Piccoli A, Gambaro A, Gottin L, et al.

- Functional Assessment of Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation: Influence of Pressure Overload on the Evaluation of Lesions Severity. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016 Nov 1;9(11).
104. Adda J, Mielot C, Giorgi R, Cransac F, Zirphile X, Donal E, et al. Low-Flow, low-gradient severe aortic stenosis despite normal ejection fraction is associated with severe left ventricular dysfunction as assessed by speckle-tracking echocardiography a multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(1):27–35.
105. Ramos J, Monteagudo JM, González-Alujas T, Fuentes ME, Sitges M, Peña ML, et al. Large-scale assessment of aortic stenosis: facing the next cardiac epidemic? *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2017;1–7. Available from: <http://academic.oup.com/ehjcmaging/article/doi/10.1093/ehjci/jex223/4265522/Largescale-assessment-of-aortic-stenosis-facing>
106. 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.* 2017;38(36):2739–86.
107. Smith JG, Luk K, Schulz C-A, Engert JC, Do R, Hindy G, et al. Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. *JAMA* [Internet]. 2014 Nov 5 [cited 2019 Jun 2];312(17):1764–71. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2014.13959>
108. Kristensen CB, Skov Jensen J, Sogaard P, Carstensen HG, Mogelvang R. Atrial fibrillation in aortic stenosis-echocardiographic assessment and prognostic importance [Internet]. 2012 [cited 2019 Aug 22]. Available from: <http://www.cardiovascularultrasound.com/content/10/1/38>
109. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* [Internet]. 2006 Sep 16 [cited 2019 Aug 22];368(9540):1005–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16980116>
110. Tarantini G, Mojoli M, Windecker S, Wendler O, Lefèvre T, Saia F, et al. Prevalence and Impact of Atrial Fibrillation in Patients With Severe Aortic

- Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2016 May 9 [cited 2019 Aug 22];9(9):937–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27085579>
111. Greve AM, Gerds E, Boman K, Gohlke-Baerwolf C, Rossebø AB, Nienaber CA, et al. Prognostic importance of atrial fibrillation in asymptomatic aortic stenosis: the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013 Jun 5 [cited 2019 Aug 22];166(1):72–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527311017931>
112. Lopez-Marco A, Miller H, Youhana A, Ashraf S, Zaidi A, Bhatti F, et al. Low-flow low-gradient aortic stenosis: surgical outcomes and mid-term results after isolated aortic valve replacement. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* [Internet]. 2016 Jun [cited 2019 Aug 21];49(6):1685–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26834233>
113. Messika-Zeitoun D, Aubry M-C, Detaint D, Bielik LF, Peyser PA, Sheedy PF, et al. Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography. *Circulation* [Internet]. 2004 Jul 20 [cited 2019 Sep 4];110(3):356–62. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000135469.82545.D0>
114. Dumesnil JG, Pibarot P, Carabello B. Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: Implications for diagnosis and treatment. *Eur Heart J*. 2010;31(3):281–9.
115. Lauten J, Rost C, Breithardt OA, Seligmann C, Klinghammer L, Daniel WG, et al. Invasive hemodynamic characteristics of low gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013;61(17):1799–808. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.009>
116. Mohty D, Magne J, Deltreuil M, Aboyans V, Echahidi N, Cassat C, et al. Outcome and impact of surgery in paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction: A cardiac catheterization study. *Circulation*. 2013;128(SUPPL.1):235–43.

117. 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 [cited 2018 Aug 30];19(8):859–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28950306>
118. Finkelhor S, Thomas L, X DX. Predicting Outcomes in Patients With Asymptomatic Moderate to Severe Aortic Stenosis. *Am J Cardiol* [Internet]. 2018;122(5):851–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.05.027>
119. Carstensen HG, Larsen LH, Hassager C, Kofoed KF, Jensen JS, Mogelvang R. Basal longitudinal strain predicts future aortic valve replacement in asymptomatic patients with aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(3):283–92.
120. Kamperidis V, van Rosendael PJ, Ng ACT, Katsanos S, van der Kley F, Debonnaire P, et al. Impact of Flow and Left Ventricular Strain on Outcome of Patients With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction and Low Gradient Severe Aortic Stenosis Undergoing Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol* [Internet]. 2014 Dec 15 [cited 2019 Aug 21];114(12):1875–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25438916>
121. Yingchoncharoen T, Gibby C, Rodriguez LL, Grimm RA, Marwick TH. Association of myocardial deformation with outcome in asymptomatic aortic stenosis with normal ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(6):719–25.
122. Salaun E, Casalta A, Donal E, Bohbot Y, Galli E, Tribouilloy C, et al. Apical four-chamber longitudinal left ventricular strain in patients with aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction : analysis related with flow / gradient pattern and association with outcome. 2017;1–11.
123. Hoffmann R, Altiok E, Friedman Z, Becker M, Frick M. Myocardial deformation imaging by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in comparison to late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance for analysis of myocardial fibrosis in severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* [Internet]. 2014;114(7):1083–8. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.018>
124. Lee S-P, Lee W, Lee JM, Park E-A, Kim H-K, Kim Y-J, et al. Assessment of Diffuse Myocardial Fibrosis by Using MR Imaging in Asymptomatic Patients with Aortic Stenosis. *Radiology* [Internet]. 2015;274(2):359–69. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.14141120>
 125. Gotzmann M, Grabbe S, Schöne D, von Frieling-Salewsky M, dos Remedios CG, Strauch J, et al. Alterations in Titin Properties and Myocardial Fibrosis Correlate With Clinical Phenotypes in Hemodynamic Subgroups of Severe Aortic Stenosis. *JACC Basic to Transl Sci*. 2018;3(3):335–46.
 126. Hachicha Z, Dumesnil JG, Pibarot P. Usefulness of the Valvuloarterial Impedance to Predict Adverse Outcome in Asymptomatic Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2009;54(11):1003–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.079>
 127. Eleid MF, Nishimura RA, Borlaug BA, Sorajja P. Invasive measures of afterload in low gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction. *Circ Hear Fail*. 2013;6(4):703–10.
 128. van Gils L, Clavel M-A, Vollema EM, Hahn RT, Spitzer E, Delgado V, et al. Prognostic Implications of Moderate Aortic Stenosis in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017 May [cited 2019 Oct 3];69(19):2383–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073510971736134X>
 129. Strange G, Stewart S, Celermajer D, Prior D, Scalia GM, Marwick T, et al. Poor Long-Term Survival in Patients With Moderate Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;
 130. Saeed S, Vamvakidou A, Seifert R, Khattar R, Li W, Senior R. The impact of aortic valve replacement on survival in patients with normal flow low gradient severe aortic stenosis: a propensity-matched comparison. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2019 Oct 3];20(10):1094–101. Available from: <https://academic.oup.com/ehjcardiovascular/article/20/10/1094/5536649>
 131. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Survival in elderly patients with

- severe aortic stenosis is dramatically improved by aortic valve replacement: results from a cohort of 277 patients aged ≥ 80 years. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2006;30(5):722–7.
132. Dahl JS, Eleid MF, Michelena HI, Scott CG, Suri RM, Schaff H V., et al. Effect of left ventricular ejection fraction on postoperative outcome in patients with severe aortic stenosis undergoing aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8(4):1–8.
 133. Ito S, Miranda WR, Nkomo VT, Connolly HM, Pislaru S V., Greason KL, et al. Reduced Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2018 Mar [cited 2019 Sep 15];71(12):1313–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073510971830322X>
 134. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr [Internet].* 2015 Jan [cited 2019 Sep 15];28(1):1-39.e14. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0894731714007457>
 135. Galli E, Lancellotti P, Sengupta PP, Donal E. LV mechanics in mitral and aortic valve diseases :value of functional assessment beyond ejection fraction. Vol. 7, *JACC: Cardiovascular Imaging.* Elsevier Inc.; 2014. p. 1151–66.
 136. Ng ACT, Delgado V, Bertini M, Antoni ML, Van Bommel RJ, Van Rijnsoever EPM, et al. Alterations in multidirectional myocardial functions in patients with aortic stenosis and preserved ejection fraction: A two-dimensional speckle tracking analysis. *Eur Heart J.* 2011;32(12):1542–50.
 137. 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. 2019;
 138. Dahl JS, Magne J, Pellikka PA, Donal E, Marwick TH. Assessment of Subclinical Left Ventricular Dysfunction in Aortic Stenosis. Vol. 12, *JACC: Cardiovascular*

- Imaging. Elsevier Inc.; 2019. p. 163–71.
139. Clavel MA, Burwash IG, Pibarot P. Cardiac Imaging for Assessing Low-Gradient Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(2):185–202.
140. Carabello BA. Aortic Stenosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Feb 28 [cited 2018 Apr 5];346(9):677–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870246>
141. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle R-P, Neumann F-J, Jander N. Inconsistent grading of aortic valve stenosis by current guidelines: haemodynamic studies in patients with apparently normal left ventricular function. *Heart* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2018 Mar 28];96(18):1463–8. Available from: <http://heart.bmj.com/cgi/doi/10.1136/hrt.2009.181982>
142. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ, Jander N. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 2008;29(8):1043–8.
143. Clavel M-A, Malouf J, Messika-Zeitoun D, Araoz PA, Michelena HI, Enriquez-Sarano M. Aortic Valve Area Calculation in Aortic Stenosis by CT and Doppler Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2015 Mar [cited 2019 Sep 7];8(3):248–57. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936878X15000133>
144. Wang H, Hanna JM, Ganapathi A, Keenan JE, Hurwitz LM, Vavalle JP, et al. Comparison of Aortic Annulus Size by Transesophageal Echocardiography and Computed Tomography Angiography With Direct Surgical Measurement. *Am J Cardiol* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2019 Sep 7];115(11):1568–73. Available from: [https://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(15\)00904-2/pdf](https://www.ajconline.org/article/S0002-9149(15)00904-2/pdf)
145. Tsang W, Bateman MG, Weinert L, Pellegrini G, Mor-Avi V, Sugeng L, et al. Accuracy of aortic annular measurements obtained from three-dimensional echocardiography, CT and MRI: human in vitro and in vivo studies. [cited 2019 Sep 7]; Available from: <http://heart.bmj.com/>
146. Baumgartner H. Should we forget about valve area when assessing aortic stenosis? *Heart*. 2019;105(2):92–3.

147. Peter M, Hoffmann A, Parker C, Lüscher T, Burckhardt D. Progression of aortic stenosis. Role of age and concomitant coronary artery disease. *Chest* [Internet]. 1993 Jun [cited 2019 Oct 10];103(6):1715–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215420689>
148. Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL. Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1989 Mar 1 [cited 2019 Oct 10];13(3):545–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2918158>
149. Innasimuthu AL, Kumar S, Lazar J, Katz WE. Natural Progression of Low-Gradient Severe Aortic Stenosis with Preserved Ejection Fraction Clinical Investigation. 2014 [cited 2019 Sep 4]; Available from: <http://dx.doi.org/10.14503/THIJ-13-3167273>